

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deltyba 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg delamaniidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ümmargune kollane õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Deltyba on näidustatud osana sobivast pulmonaalse multiresistentse tuberkuloosi (MDR-TB) kombineeritud raviskeemist, kui resistentsuse või talutavuse tõttu ei ole võimalik kasutada mõnda teist efektiivset raviskeemi (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest ravijuhenditest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi delamaniidiga peab alustama ja jälgima arst, kes on kogenud multiresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e ravis.

Delamaniidi tuleb alati manustada sobiva multiresistentse tuberkuloosi kombineeritud raviskeemi osana (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Pärast 24-nädalase delamaniidravi lõppu tuleb ravi sobiva kombineeritud raviskeemiga jätkata vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni juhistele.

Delamaniidi soovitatakse manustada otseselt kontrollitava ravina (OKR).

Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutele on 100 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul.

Eakad (> 65 aasta vanused)

Eakate kohta andmed puuduvad.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Delamaniidi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel puuduvad andmed ja selle kasutamist ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Delamaniidi kasutamine mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Delamaniidi ohutus ja efektiivsus lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Delamaniidi tuleb võtta koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Seerumi albumiin < 2,8 g/dl (vt lõik 4.4 seoses kasutamisega patsientidel seerumi albumiiniga $\geq 2,8$ g/dl).
- Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt karbamasepiin) kasutamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Puuduvad andmed ravi kohta delamaniidiga enam kui 24 järjestikuse nädala jooksul.

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta järgmiste seisundite puhul:

- ekstrapulmonaalne tuberkuloos (nt närvisüsteem, luud),
- muude mükobakterite liikide poolt peale *M. tuberculosis* kompleksi põhjustatud infektsioonid,
- latentsed *M. tuberculosis* infektsioonid.

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta osana kombineeritud raviskeemidest, mida kasutatakse ravim tundliku *M. tuberculosis* raviks.

Resistentsus delamaniidile

Delamaniidi võib kasutada ainult sobivas kombineeritud raviskeemis multiresistentse kopsutuberkuloosi raviks vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni soovitudele, et vältida resistentsust delamaniidile.

QT-intervalli pikenemine

Delamaniidiga ravitud patsientidel on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Pikenemine suureneb aeglaselt esimese 6...10 ravinädala jooksul ja jääb seejärel stabiilseks. QTc pikenemine korreleerub tugevalt delamaniidi peamise metaboliidi DM-6705-ga. Plasma albumiin ja CYP3A4 reguleerivad vastavalt DM-6705 tekkimist ning metabolismi (vt lõik „Erikaalutlused“ allpool).

Üldised soovitused

Enne ravi alustamist delamaniidiga ja üks kord kuus kogu ravikuuri vältel on soovitatav teha elektrokardiogramme (EKG). Kui enne delamaniidi esimest annust või delamaniidravi ajal tekib QTcF > 500 ms, ei tohi delamaniidravi alustada või see tuleb katkestada. Kui QTc-intervalli kestus ületab mees-/naispatsiendil 450/470 ms ravi ajal delamaniidiga, tuleb neid patsiente sagedamini EKG-ga jälgida. Ravi algul on soovitatav teha ka seerumi elektrolüütide, nt kaaliumi analüüs ja võimalikud kõrvalekalded korrigeerida.

Erikaalutlused

Kardiaalsed riskitegurid

Ravi delamaniidiga ei tohi alustada järgmiste riskiteguritega patsientidel, välja arvatud juhul, kui arvatakse, et delamaniidi võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid. Selliste patsientide EKG-d tuleb kogu delamaniidiga ravimise jooksul väga sageli jälgida.

- Teadaolev kaasasündinud QTc-intervalli pikenemine või ükskõik milline kliiniline seisund, mis teadaolevalt pikendab QTc-intervalli, või QTc > 500 ms.
- Anamneesis sümptomaatilised südame rütmihäired või kliiniliselt oluline bradükardia.
- Kõik kardiaalsed seisundid, mis soodustavad arütmiat, nagu raske hüpertensioon, vasaku vatsakese hüpertroofia (sealhulgas hüpertroofiline kardiomiopaatia) või südame paispuudulikkus, millega kaasneb vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon.
- Elektrolüütide häired, eriti hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneesiumia.
- Ravimite kasutamine, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli. Nende hulka kuuluvad (kuid mitte ainult):
 - antiarütmikumid (nt amiodaroon, disopüramiid, dofetiliid, ibutiliid, prokainamiid, kinidiin, hüdrokinidiin, sotalool);
 - neuroleptikumid (nt fenotiasiinid, sertindool, sultopriid, kloorpromasiin, haloperidool, mesoridasiin, pimosiid või tioridasiin), antidepressandid;
 - teatud antimikroobsed ravimid, sealhulgas:
 - makroliidid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin),
 - moksifloksatsiin, sparfloksatsiin (vt lõik 4.4 seoses kasutamisega koos teiste fluorokinoloonidega),
 - bedakviliin,
 - triasoolsed seenevastased ravimid,
 - pentamidiin,
 - sakvinaaviir,
 - teatud mittesedatiivsed antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
 - teatud malaariavastased ravimid, mis võivad QT intervalli pikendada (nt halofantriin, kiniin, klorokviin, artesunaat/amodiakviin, dihidroartemisiniin/piperakviin);
- tsisapriid, droperidool, domperidoon, bepridiil, difemaniil, probukool, levometadüül, metadoon, *vinca* alkaloidid, arseentrioksiid.

Hüpoalbumineemia

Multiresistentse tuberkuloosi kliinilises uuringus seostati delamaniidiga ravitud patsientidel hüpoalbumineemiat suurenenud QTc-intervalli pikenemise riskiga. Delamaniid on vastunäidustatud patsientidele, kelle albumiin on < 2,8 g/dl (vt lõik 4.3). Patsientidel, kellel on delamaniidravi alustamisel seerumi albumiinitase < 3,4 g/dl või seerumi albumiinitase langeb sellesse vahemikku ravi ajal, tuleb korduvalt jälgida EKG-d kogu delamaniidravi jooksul.

Manustamine koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega

Delamaniidi koos CYP3A4 tugeva inhibiitoriga (lopinaviir/ritonaviir) manustamisele kaasnes metaboliidi DM-6705 ekspositsiooni 30% suurenemine, mida on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Seetõttu on soovitatav korduvalt jälgida EKG-d kogu delamaniidravi jooksul, kui peetakse vajalikuks manustada delamaniidi koos mõne CYP3A4 tugeva inhibiitoriga.

Delamaniidi manustamine koos kinoloonidega

Kõik QTcF-i pikenemised üle 60 ms olid seotud samaaegse fluorokinoloonide kasutamisega. Seetõttu, kui multiresistentse tuberkuloosi adekvaatse raviskeemi koostamiseks peetakse vältimatuks nende samaaegset manustamist, on soovitatav korduvalt jälgida EKG-d kogu delamaniidravi jooksul.

Maksafunktsiooni kahjustus

Deltyba kasutamine mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2 ja 5.2).

Biotransformatsioon ja eritumine

Delamaniidi komplektne metaboolne profiil inimesel ei ole veel täielikult välja selgitatud (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Seetõttu ei saa kindlalt prognoosida võimalikke delamaniidiga esinevaid kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid ja võimalikke tagajärgi, sealhulgas kogutoimet QTc-intervallile.

Abiained

Deltyba õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinevad pärilikud häired galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kogu delamaniidi metaboolset profiili ja eritumisviisi ei ole veel täielikult välja selgitatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Muude ravimite toime Deltybale

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijad

Ravimite koostoimete kliinilised uuringud tervetel osalejatel näitasid delamaniidi ekspositsiooni vähenemist kuni 45% pärast 15-päevast tsütokroom P450 (CYP) 3A4 tugeva indutseerija (rifampitsiin 300 mg ööpäevas) samaaegset manustamist koos delamaniidiga (200 mg ööpäevas). Nõrga indutseerija efavirensi manustamisel annuses 600 mg ööpäevas 10 päeva jooksul kombinatsioonis delamaniidi annusega 100 mg kaks korda ööpäevas ei täheldatud delamaniidi ekspositsiooni kliiniliselt olulist vähenemist.

HIV-ravimid

Ravimite koostoimete kliinilistes uuringutes tervetel isikutel manustati delamaniidi üksikravimina (100 mg kaks korda ööpäevas) ja koos tenofoviirdisoproksiiliga (245 mg ööpäevas) või lopinaviiri/ritonaviiriga (400/100 mg ööpäevas) 14 päeva jooksul ja koos efavirensiga (600 mg ööpäevas) 10 päeva jooksul. Delamaniidi ekspositsioon jäi samaks (vahe < 25%) HIV-ravimite tenofoviirdisoproksiili ja efavirensiga, kuid suurenes veidi lopinaviiri/ritonaviiri sisaldava kombineeritud HIV-ravimi kasutamisel.

Deltyba toime muudele ravimitele

In vitro uuringud näitasid, et delamaniid ei inhibeeri CYP450 isosüüme.

In vitro uuringud näitasid, et delamaniid ja selle metaboliidid ei avaldanud mõju transporteritele (MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ja BSEP kontsentratsioonides, mis ületasid ligikaudu 5...20-kordselt C_{max} -i püsikontsentratsiooni. Et kontsentratsioonid sooles võivad olla palju suuremad kui need kordades C_{max} -i ületavad kontsentratsioonid, esineb võimalus, et delamaniid mõjutab transportereid.

Tuberkuloosiravimid

Ravimite koostoime kliinilises uuringus tervetel isikutel manustati delamaniidi üksikravimina (200 mg ööpäevas) ja koos rifampitsiini/isoniasiidi/pürasinaamidiga (300/720/1800 mg ööpäevas) või etambutooliga (1100 mg ööpäevas) 15 päeva jooksul. Samaaegselt kasutatavate tuberkuloosiravimite (rifampitsiin/isoniatsiid/pürasinaamid) ekspositsiooni see ei mõjutanud. Kasutamine samaaegselt delamaniidiga suurendas oluliselt, ligikaudu 25% võrra etambutooli püsikontsentratsioone vereplasmas, kuid selle kliiniline olulisus ei ole teada.

HIV-ravimid

Ravimite koostoimete kliinilises uuringus tervetel isikutel manustati delamaniidi üksikravimina (100 mg kaks korda ööpäevas) ja koos tenofoviirdisoproksiiliga (245 mg ööpäevas), lopinaviiri/ritonaviiriga (400/100 mg ööpäevas) 14 päeva jooksul ja koos efavirensiga (600 mg ööpäevas) 10 päeva jooksul. Delamaniidi kasutamine koos HIV-ravimite tenofoviirdisoproksiili, lopinaviiri/ritonaviiri ja efavirensiga nende ravimite ekspositsiooni ei mõjutanud.

Potentsiaalselt QTc-intervalli pikendavad ravimid

Delamaniidi kasutamisega patsientidel, kes juba saavad ravimeid, mida seostatakse QT-intervalli pikenemisega, peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4). Moksifloksatsiini manustamist koos delamaniidiga multiresistentse tuberkuloosiga patsientidele ei ole uuritud. Moksifloksatsiini kasutamine delamaniidravi saavatel patsientidel ei ole soovitatav.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Delamaniidi kasutamise kohta rasedatel on väga vähe andmeid.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Deltybat ei ole soovitatav kasutada rasedatel ja fertiilses eas naistel, välja arvatud juhul, kui nad kasutavad usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas see ravimpreparaat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Kätesaadavad farmakokineetilised andmed loomade kohta näitavad delamaniidi ja/või selle metaboliitide eritumist piima. Delamaniidravi ajal ei ole potentsiaalne risk imetatavale lapsele välistatud, mistõttu naistel soovitatakse mitte imetada ravi ajal Deltybaga.

Fertiilsus

Deltyba ei mõjutanud isas- ega emasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3). Kliinilised andmed delamaniidi toime kohta inimeste fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsientidel tuleb siiski soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid, kui neil tekib kõrvaltoimeid, mis võivad neid tegevusi mõjutada (näiteks väga sage on peavalu ja treemor).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sagedasimad kõrvaltoimed, mida patsientidel on täheldatud delamaniidi + optimaalse taustravi korral (s.o esinemissagedus > 10 %), on iiveldus (32,9 %), oksendamine (29,9 %), peavalu (27,6 %), unetus (27,3 %), pearinglus (22,4 %), tinnitus (16,5 %), hüpokaleemia (16,2 %), gastriit (15,0 %), vähenenud söögiisu (13,1 %) ja asteenia (11,3 %).

Kõrvaltoimete tabel

Sagedasimate ravimi kõrvaltoimete nimekiri ja esinemissagedus põhinevad 2 topelpimedal platseebokontrolliga kliinilisel uuringul (delamaniid pluss optimaalne taustravi, n = 662 versus platseebo pluss optimaalne taustravi n = 330). Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja eelstermini alusel. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud järgmiste sageduskategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel. Delamaniidi kõrvaltoimed

| Organsüsteem | Sagedus aeg-ajalt | Sagedus sage | Sagedus väga sage |
|----------------------------------|--|--|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Vöötohatis Orofariingeaalne kandidiaas <i>Tinea versicolor</i> * | | |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Leukopeenia Trombotsütopeenia | Aneemia* Eosinofiilia* | Retikulotsütoos |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Dehüdratsioon Hüpokaltseemia Hüperkolesteroleemia | Hüpertriglütserideemia | Hüpokaleemia Söögiisu vähenemine Hüperurikeemia* |
| Psühhiaatrilised häired | Agressiivsus Luululine häire, jälitustüüpi Paanikahäire | Psühhootiline häire Erutus Ärevus ja ärevushäire | Unetus |

| | | | |
|--|---|---|---|
| | Kohastumishäire depressiivse meeleoluga Neuroos Düsfooria Vaimsed häired Unehäire Libiido suurenemine* | Depressioon ja masendunud meeleolu Rahutus | |
| Närvisüsteemi häired | Letargia Tasakaaluhäire Radikulaarne valu Une halb kvaliteet | Perifeerne neuropaatia Unisus* Hüpesteesia | Pearinglus* Peavalu Paresteesia Tremor |
| Silma kahjustused | Allergiline konjunktiviit* | Silmade kuivus* Fotofoobia | |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | Kõrvavalu | Tinnitus |
| Südame häired | Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad Ventrikulaarsed ekstrasüstolid* Supraventrikulaarsed ekstrasüstolidid | | Palpitatsioonid |
| Vaskulaarsed häired | | Hüpertensioon Hüpotensioon Hematoom* Kuumahood* | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Düspnoe Kõha Suu- ja neeluvalu Kurguärritus Kurgu kuivus* Rinorröa* | Verikõha |
| Seedetrakti häired | Düsfaagia Oraalne paresteesia Kõhu hellus* | Gastriit* Kõhukinnisus* Kõhuvalu Alakõhuvalu Düspepsia Kõhuvaevused | Oksendamine Kõhulahtisus* Iiveldus Ülakõhuvalu |
| Maksa ja sapiteede häired | Ebanormaalne maksatalitus | | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Alopeetsia* Eosinofiilne pustuloosne follikuliit* Generaliseerunud sügelus* Erütematoosne lööve | Dermatiit Urtikaaria Sügelev lööve* Sügelus* Makulo-papuloosne lööve* Lööve* Akne Hüperhidroos | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Osteokondroos Lihasnõrkus Lihaskoe valu* Valu küljes Jäsemevalu | Artralgia* Müalgia* |
| Neerude ja kuseteede häired | Uriinipeetus Düsuuria* Noktuuria | Hematuuria* | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Kuumatunne | Püreeksia* Valu rindkeres Halb enesetunne Ebamugavustunne rinnus* Perifeerne turse* | Asteenia |
| Uuringud | Elektrokardiogrammil ST-segmendi depressioon Transaminaaside sisalduse suurenemine* Aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine* Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine* Vere kortisoolisisalduse vähenemine Vererõhu tõus | Vere kortisoolisisalduse suurenemine | QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil |

* Nende kõrvaltoimete sagedus oli väiksem kombineeritud delamaniidi- ja optimaalse taustravi rühmas võrreldes platseebo- ja optimaalse taustravi rühmaga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

QT-intervalli pikenemine EKG-l

Patsientidel, kes said uuringu II ja III faasis 200 mg delamaniidi kogu ööpäevase annuse, ulatus platseeboga korrigeeritud QTcF suurenemine algtasemest vastavalt 4,7...7,6 ms esimesel kuul ja 5,3 ms...12,1 ms teisel kuul. QTcF intervalli > 500 ms esinemissagedus ulatus alates 0,6 % (1/161)...2,1 % (7/341) patsientide puhul, kellele kogu ööpäevase annusena manustati 200 mg delamaniidi *versus* 0 % (0/160) ... 1,2 % (2/170), kellele manustati platseebot + optimaalset taustravi, samas kui QTcF intervalli > 60 ms esinemissagedus jäi vahemikku 3,1 % (5/161)...10,3 % (35/341) patsientide puhul, kellele kogu ööpäevase annusena manustati 200 mg delamaniidi *versus* 0 % (0/160)...7,1 % (12/170) patsientide puhul, kellele manustati platseebot.

Südamepekslemine

Patsientidel, kes kasutasid 100 mg delamaniidi + optimaalset taustravi kaks korda ööpäevas, oli esinemissagedus 8,1% (esinemissageduse kategooria: sage) võrreldes 6,3%-ga patsientidest, kes kasutasid platseebot + optimaalset taustravi kaks korda ööpäevas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Delamaniidi üleannustamist kliinilistes uuringutes ei täheldatud. Täiendavad kliinilised andmed näitavad siiski, et annust 200 mg kaks korda ööpäevas, s.t kokku 400 mg delamaniidi ööpäevas võtvate patsientide üldine ohutusprofiil on võrreldav soovitatavat annust 100 mg kaks korda ööpäevas võtvate patsientidega. Samas esines teatavaid reaktsioone sagedamini ning QT-intervalli pikenemise esinemissagedus suurenes seoses annusega.

Üleannustamise raviks tuleb kohe rakendada meetmeid delamaniidi eemaldamiseks seedetraktist ja anda vajaduse korral toetavat ravi. Vajalik on EKG sage jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, antibiootikumid, ATC-kood: J04AK06.

Toimemehhanism

Delamaniidi farmakoloogiline toimemehhanism hõlmab mükobakterite rakuseina komponentide metoksümükoool- ja ketümükooolhappe sünteesi inhibeerimist. Delamaniidi tuvastatud metaboliidid mükobakterite vastast aktiivsust ei näita.

Aktiivsus spetsiifiliste patogeenide suhtes

Delamaniidil puudub *in vitro* aktiivsus muude bakteriliikide vastu peale mükobakterite.

Resistentsus

Mükobakterite delamaniidivastase resistentsuse mehhanismiks arvatakse olevat mutatsioon ühes koensüüm F420 5 geenist. Mükobakterite delamaniidivastase spontaanse resistentsuse esinemissagedus *in vitro* oli sarnane isoniasiidile ja suurem kui rifampitsiini puhul. Ravi ajal on dokumenteeritud delamaniidivastast resistentsust (vt lõik 4.4). Delamaniidil puudub ristresistentsus praegu kasutusel olevate tuberkuloosiravimitega.

Tundlikkuse testimise murdepunktid

Kliinilistes uuringutes on resistentsust delamaniidile määratletud kasvuna delamaniidi kontsentratsiooni 0,2 µg/ml korral, mis on rohkem kui 1% ravimita kontrollisöötme kasvudest Middlebrook 7H11 söötmes.

Kliiniliste uuringute andmed

Delamaniidi on uuritud kahes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus MDR-TB ravi eesmärgil. SCC analüüsid viidi läbi kohandatud ravikavatsuslikus populatsioonis, mis sisaldas patsiente, kellel olid uuringu alguses külvid positiivsed ja isolaat oli resistentne nii isoniasiidile kui rifampitsiinile, s.o need, kellel esines MDR-TB.

Esimeses uuringus (Uuring 204) saavutasid kaks kuud kestnud röga kultuuri konversiooni (*sputum culture conversion*, SCC) (s.o *Mycobacterium tuberculosis*'e kasvust kuni kasvu puudumiseni esimese 2 kuu jooksul ning püsimine veel 1 kuu jooksul) 64/141 (45,4 %) patsiendist, kes randomiseeriti saama 100 mg delamaniidi kaks korda ööpäevas + optimaalset taustravi ja 37/125 (29,6 %) patsiendist, kes randomiseeriti saama platseebot (PLC) + optimaalset taustravi ($p = 0,0083$). SCC aeg grupi puhul, kes randomiseeriti saama 100 mg kaks korda ööpäevas, oli kiirem kui grupil, kes randomiseeriti saama platseebot + optimaalset taustravi ($p = 0,0056$).

Teises uuringus (Uuring 213) manustati delamaniidi suukaudselt 100 mg kaks korda ööpäevas täiendravina 2 kuud ning seejärel 200 mg kord ööpäevas 4 kuud. Mediaanne aeg SCC saavutamiseks oli 51 päeva delamaniidi + optimaalse taustravi grupis võrreldes 57 päevaga PLC + optimaalse taustravi grupis ($p = 0,0562$ kasutades Gehan Wilcoxon'i astak-summa testi stratifitseeritud modifitseeritud Peto-Peto modifikatsioon). Patsientide osakaal, kes saavutasid SCC (röga kultuuri konversiooni) pärast 6-kuulist raviperioodi, oli 87,6 % (198/226) delamaniidi + optimaalse taustravi grupis võrreldes 86,1 % (87/101) platseebot + optimaalse taustravi grupis ($p = 0,7131$). Primaarses analüüsis arvati kõik puuduvad külvid kuni SCC ajani positiivseks. Läbi viidi kaks tundlikkuse analüüsi - viimane edasi kantud vaatlus (*last-observation-carried-forward*, LOCF) analüüs ja analüüs kasutades "bookending" meetodikat (mille puhul oli nõutav, et nii eelnevad kui ka järgnevad külvid oleksid negatiivsed külvid, omistamaks negatiivset järeldust; vastasel juhul omistati positiivne järeldus). Mõlemad näitasid 13 päeva võrra lühemat mediaanset SCC aega delamaniidi + optimaalse taustravi grupis ($p = 0,0281$ LOCF ja $p = 0,0052$ "bookending" analüüsi puhul).

Delamaniidi resistentsust (defineeritud kui $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) on täheldatud 2 patsiendi puhul 316-st uuringus 204 ja 2 patsiendi puhul 511-st uuringus 213 (4 patsienti 827 patsiendist [0,48 %]). Delamaniidi resistentsus ilmnes 4 patsiendil 341 patsiendist (1,2 %), keda randomiseeriti uuringus 213 saama delamaniidi 6 kuud. Need neli patsienti said vaid kahte muud ravimit lisaks delamaniidile.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Deltybaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta multiresistentse tuberkuloosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloo tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Delamaniidi suukaudne biosaadavus on selle manustamisel koos standardse toidukorraga ligikaudu 2,7 korda parem kui tühja kõhuga manustamisel. Delamaniidi ekspositsioon plasmas suureneb annuse suurenedes vähem kui proportsionaalselt.

Jaotumine

Delamaniid seondub tugevalt kõikide plasmavalkudega, seondudes üldvalguga $\geq 99,5\%$ ulatuses. Delamaniidil on suur hinnanguline jaotusmaht (V_z/F 2100 l).

Biotransformatsioon

Delamaniidi metaboliseerib plasmas eelkõige albumiin ja vähemal määral CYP3A4. Delamaniidi metabolismi profiil ei ole täielikult välja selgitatud ja võib tekkida koostoimeid teiste samaaegselt kasutatavate ravimitega, kui avastatakse olulisi teadmata metaboliite. Väljaselgitatud metaboliitidel puudub mükobakteri vastane aktiivsus, kuid osa neist, põhiliselt DM-6705, aitavad kaasa QTc-intervalli pikenemisele. Väljaselgitatud metaboliitide kontsentratsioonid järjest suurenevad kuni püsikontsentratsioonini pärast 6 kuni 10 nädala möödumist.

Eritumine

Delamaniid kaob plasmast 30...38-tunnise $t_{1/2}$ jooksul. Delamaniid ei eritu uriiniga.

Erirühmad

Lapsed

Lastega ei ole uuringuid läbi viidud.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Uriiniga eritub vähem kui 5% delamaniidi suukaudsest annusest. Kerge neerufunktsiooni kahjustus ($50 \text{ ml/min} < \text{kreatiniini kliirens} < 80 \text{ ml/min}$) ei näi delamaniidi ekspositsiooni mõjutavat. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole seetõttu annuse kohandamine vajalik. Ei ole teada, kas delamaniidi ja selle metaboliite saab hemodialüüsi või peritoneaalse dialüüsiga olulisel määral eemaldada.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole delamaniidi soovitatav kasutada.

Eakad patsiendid (≥ 65 aastat)

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiente vanuses ≥ 65 aastat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Delamaniid ja/või selle metaboliidid võivad potentsiaalselt mõjutada südame repolarisatsiooni hERG-kaaliumikanalite blokeerimise kaudu. Koertel täheldati korduvtoksilisuse uuringutes erinevate elundite lümfikoes vaht-makrofaage. See leid oli osaliselt pöörduv; leiu kliiniline asjakohasus ei ole teada. Küülikute korduvtoksilisuse uuringutes täheldati delamaniidi ja/või selle metaboliitide inhibeerivat toimet K-vitamiinist sõltuvale vere hüübimisele. Küüliku reproduktiiv-uuringutes täheldati emasloomale toksilistes annustes toksilisust embrüole ja lootele. Loomkatsete farmakokineetilised andmed näitasid delamaniidi/metaboliitide eritumist piima. Imetavatel rottidel oli delamaniidi C_{\max} rinnapiimas 4 korda suurem kui veres.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

hüpromelloosftalaat

povidoon

all-rac-alfa-tokoferool

mikrokristalliline tselluloos

naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)

kaltsiumkarmelloos

koloidne hüdreeritud ränidioksiid

magneesiumstearaat

laktoosmonohüdraat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos

makrogool 8000

titaandioksiid

talk

kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblister:

48 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/875/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. aprill 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

04/2020

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.