

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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 läbimõõduga 11,7 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Deltyba on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele vähemalt 30 kg kehakaaluga 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.

#### *Lapsed*

Noorukid ja lapsed kehakaaluga

- 50 kg või rohkem: soovitav annus on 100 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul;
- 30 kg või rohkem ning vähem kui 50 kg: soovitav annus on 50 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul.

Delamaniidi ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga alla 30 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

*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).

Manustamisviis

Suukaudne.

Delamaniidi tuleb võtta koos toiduga.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 kuni 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 hüpomagneemia.
- 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. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid 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 kasutamise patsientidel, kes juba saavad ravimeid, mida seostatakse QT-intervalli pikenedamisega, 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 andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Deltybat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas delamaniid/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et delamaniid ja/või selle metaboliidid erituvad piima (vt täpsemalt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/ imikutele ei saa välistada. 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 (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 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 Orofarüngeaalne 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 Kohastumishäire depressiivse	Psühhootiline häire Erutus Ärevus ja ärevushäire Depressioon ja	Unetus

	meeleoluga Neuroos Düsfooria Vaimsed häired Unehäire Libiido suurenemine*	masendunud meeleolu Rahutus	
Närvisüsteemi häired	Letargia Tasakaaluhäire Radikulaarne valu Une halb kvaliteet	Perifeerne neuropaatia Unisus* Hüpesteesia	Pearinglus* Peavalu Paresteesia Treemor
Silma kahjustused	Allergiline konjunktiviit*	Silmade kuivus* Fotofoobia	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kõrvavalu	Tinnitus
Südame häired	Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad Ventriculaarsed ekstrasüstolid* Supraventriculaarsed ekstrasüstolid		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 folliculiit* 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	Püreksia* Valu rindkeres Halb enesetunne	Asteenias

		Ebamugavustunne rinnus* Perifeerne turse*	
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.

### Lapsed

Uuringu põhjal (vt lõik 5.1) 13 lapsel ja noorukil vanuses 6 kuni 17 aastat on kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutel. Alla 6 aasta vanuste laste kohta ei ole kliiniliste uuringute ohutusandmeid saadaval.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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.

#### Tõlgendamiskriteeriumid tundlikkuse testimisel

Agarsöötme 7H11 kasutamisel ravimi suhtes esineva tundlikkuse testimiseks on soovituslik epidemioloogiline läviväärtus (ECOFF) ja tundlikkuse testi tõlgendamiskriteeriumid delamaniidi puhul järgmised:

ECOFF: 0,016 mg/l

Kliiniline murdepunkt:  $S \leq 0,016$  mg/l;  $R > 0,016$  mg/l

S = tundlik; R = resistentne

#### Kliiniliste uuringute andmed

Delamaniidi on uuritud kahes topeptimes 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 modifikatsiooni). 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) platseebo + 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

Delamaniidi farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis taustraviskeemiga hinnati uuringus 242-12 -232 (10 päeva farmakokineetika), millele järgnes uuring -233 (farmakokineetika, efektiivsus ja ohutus), mis olid mõlemad ühe ravirühmaga avatud uuringud, milles osales 13 patsienti mediaanse vanusega 13 aastat (vahemikus 7 kuni 17), kehakaaluga 16-45 kg; 11/13 olid asiaadid ja 7/13 naissoost. Patsientidel oli kinnitatud või tõenäoline MDR-TB infektsioon ja nad pidid saama 26 nädalat ravi delamaniidi + optimaalse taustraviga, millele järgnes ainult optimaalne taustravi Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitusel kohaselt. 12-aastastel ja vanematel noorukitel kasutati täiskasvanu annust 100 mg delamaniidi kaks korda ööpäevas ja lastel vanuses 6 kuni 11 aastat 50 mg delamaniidi kaks korda ööpäevas. See manustatav annus oli suurem praegu lastele kehakaalu põhjal soovitatavast annusest.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Delytbyga 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 müügiloa 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 vajadusel 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- kuni 38-tunnise  $t_{1/2}$  jooksul. Delamaniid ei eritu uriiniga.

### Erirühmad

#### *Lapsed*

Ravi ajal delamaniidi noorukitele ja lastele kehakaaluga vähemalt 30 kg (vt lõik 4.2) soovitatavate annustega saavutati täiskasvanute plasmakontsentratsioonidega sarnased kontsentratsioonid.

#### *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 ( $\geq 65$ aastat)*

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiente vanuses  $\geq 65$  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 reproduktiooniuringutes 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. Noorte rottide toksilisuse uuringutes olid kõik delamaniidraviga seotud leiud kooskõlas leidudega täiskasvanud loomadel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

hüpromelloosftalaat

povidoon

*all-rac-alfa*- tokoferool

mikrokristalliline tselluloos

naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)

kaltsiumkarmelloos

kolloidne hüdreeritud ränidioksiid

magneesiumstearaat

laktoosmonohüdraat

#### Õhuke polümeerikate

hüpromelloos

makrogool 8000

titaandioksiid

talk

kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

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: 13. aprill 2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

04/2021

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