

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Delyba 25 mg dispergoituvat tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 25 mg delamanidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

Pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen dispergoituva tabletti, jonka läpimitta on 11 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkinnät ”DLM” ja ”25”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Delyba on tarkoitettu monilääkeresistentin keuhkotuberkuloosin (MDR-TB) hoitoon osana asianmukaista yhdistelmähoitoa aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisille, joiden kehonpaino on vähintään 10 kg, kun tehokasta hoitoa ei voida muuten saada aikaan resistenssin tai siedettävyyden vuoksi (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Delamanidihoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt monilääkeresistentin *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerin hoitoon.

Delamanidi annetaan aina osana monilääkeresistentin tuberkuloosin (MDR-TB) asianmukaista yhdistelmähoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Hoitoa asianmukaisella yhdistelmähoidolla on jatkettava WHO:n ohjeiden mukaisesti vielä sen jälkeen kun 24 viikon mittainen delamanidihoitajakso on päättynyt.

On suositeltavaa, että delamanidihoito annetaan valvottuna (DOT).

### Annostus

#### *Aikuiset*

Aikuisille potilaille suositellaan kalvopäällysteisten tablettien käyttöä. Ks. Delyba 50 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenveto.

### *Nuoret, lapset ja imeväiset*

Pediatriset potilaat, joiden kehonpaino on

- $\geq 10 - < 20$  kg: suositeltu annos on 25 mg kahdesti päivässä 24 viikon ajan
- $\geq 20 - < 30$  kg: suositeltu annos on 50 mg joka aamu ja 25 mg joka ilta 24 viikon ajan.

Vähintään 30 kg:n painoiset potilaat, ks. Delyba 50 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvedo.

### *Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)*

Tietoja ei ole saatavilla iäkkäillä potilailla. Aikuiset potilaat, ks. Delyba 50 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvedo.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Delamanidin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, eikä sen käyttöä suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Delamanidia ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Delyba-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 10 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Suun kautta.

Delamanidi otetaan ruoan kanssa.

Dispergoituvat tabletit on liuotettava veteen käyttämällä 10–15 ml vettä jokaista 25 mg:n dispergoituvaa tablettia kohden. Tuloksena syntyvä valkeahko suspensio on nautittava heti. Tämän jälkeen lasiin tai mukiin on lisättävä toiset 10–15 ml vettä dispergoituvaa tablettia kohden, jotta astiaan mahdollisesti jäänyt suspensio liukenee, minkä jälkeen tuloksena syntyvä suspensio on jälleen nautittava.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Seerumin albumiini  $< 2,8$  g/dl (ks. kohdasta 4.4 käyttö potilailla, joiden seerumin albumiini  $\geq 2,8$  g/dl)
- Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreita (esim. karbamatsepiini).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Delamanidin yhtäjaksoista, yli 24 viikkoa kestävästä käytöstä koskevia tietoja ei ole (ks. kohta 4.2).

Delamanidin käytöstä seuraavien sairauksien hoitoon ei ole olemassa kliinisiä tietoja:

- keuhkojen ulkopuolinen tuberkuloosi (esim. keskushermosto, luu)
- muiden mykobakteerilajien kuin *M. tuberculosis* -ryhmään kuuluvien lajien aiheuttamat infektiot
- latentti *M. tuberculosis* -infektio.

Delamanidin käytöstä lääkkeitä herkän *M. tuberculosis* -bakteerin hoidossa osana yhdistelmähoitoja ei ole olemassa kliinisiä tietoja.

### Delamanidiresistenssi

Delamanidiresistenssin kehittymisen estämiseksi delamanidia saa käyttää monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon vain yhdessä asianmukaisen yhdistelmähoidon kanssa WHO:n suositusten mukaisesti.

### QT-ajan pidentyminen

Delamanidilla hoidetuilla potilailla on havaittu QT-ajan pidentymistä. Tämä pidentyminen suurenee hitaasti ajan kuluessa ensimmäisten 6–10 hoitoviikon aikana ja pysyy sen jälkeen vakaana. QTc-ajan pidentyminen korreloi hyvin läheisesti delamanidin päämetaboliitin DM-6705:n kanssa. Plasman albumiini säätelee DM-6705:n muodostumista ja CYP3A4 säätelee sen metaboliaa (katso alla olevaa kohtaa Erityisesti huomioitavaa).

### *Yleisiä suosituksia*

On suositeltavaa ottaa elektrokardiogrammi (EKG) ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain täyden delamanidihoidon aikana. Jos QTcF on > 500 ms joko ennen ensimmäistä delamanidiannosta tai delamanidihoidon aikana, delamanidihoidoa ei tule aloittaa tai se tulee keskeyttää. Jos QTc-aika ylittää 450/470 ms mies-/naispuolisilla potilailla delamanidihoidon aikana, näille potilaille tulee tehdä tiheää EKG-seurantaa. Lisäksi on suositeltavaa, että seerumin elektrolyytit, kuten kalium, tarkistetaan lähtötilanteessa ja korjataan, jos ne ovat poikkeavia.

### Erityisesti huomioitavia seikkoja

#### *Sydämeen liittyvät riskitekijät*

Delamanidihoidoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on seuraavia riskitekijöitä, ellei katsota, että delamanidista mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski. Näitä potilaita on seurattava EKG:n avulla erittäin tiheästi koko delamanidihoidon ajan.

- Tiedossa oleva kongenitaalinen QTc-ajan pidentyminen tai mikä tahansa kliininen tila, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa, tai QTc > 500 ms
- Anamneesissa oireileva sydämen rytmihäiriö tai kliinisesti relevantti bradykardia
- Mitkä tahansa rytmihäiriöille altistavat sydänsairaudet, kuten vaikea hypertensio, vasemman kammion hypertrofia (mukaan lukien hypertrofinen kardiomyopatia) tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio
- Elektrolyyttitasapainon häiriöt, erityisesti hoitamaton hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia
- Sellaisten lääkkeiden käyttö, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa; näitä ovat mm.:
  - rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, prokaiiniamiidi, kinidiini, hydrokiniidiini, sotaloli)
  - neuroleptit (esim. fentiatsiinit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsiini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini), masennuslääkkeet
  - tietyt mikrobilääkkeet, kuten:
    - makrolidit (esim. erytromysiini, klaritromysiini)
    - moksifloksasiini, sparfloksasiini (ks. kohdasta 4.4 käyttö muiden fluorokinolonien kanssa)
    - bedakiliini
    - triatsolisienilääkkeet
    - pentamidiini
    - sakinaviiri
  - tietyt ei-sedatoivat antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
  - tietyt malarialääkkeet, jotka voivat pidentää QT-aikaa (esim. halofantriini, kiniini, klorokiini, artesunaatti/amodiakiini, dihydroartemisiini/piperakiini)
- Sisapridi, droperidoli, domperidoni, bepridiili, difemaniili, probukoli, levometadyyli, metadoni, vinka-alkaloidit, arseenitrioksidi.

#### *Hypoalbuminemia*

Kliinisessä tutkimuksessa hypoalbuminemian läsnäoloon liittyi QTc-ajan pidentymisen lisääntynyt riski delamanidilla hoidetuilla potilailla. Delamanidi on vasta-aiheinen potilailla, joiden albumiini

< 2,8 g/dl (ks. kohta 4.3). Potilailla, jotka alkavat delamanidin käytön seerumin albumiinin ollessa alle 3,4 g/dl tai joilla seerumin albumiini laskee tälle alueelle hoidon aikana, tiheästi tehtävä EKG-seuranta on tarpeen koko delamanidihoidon ajan.

#### *Antaminen yhdessä CYP3A4:n voimakkaiden estäjien kanssa*

Delamanidin antamiseen yhdessä CYP3A4:n voimakkaan estäjän kanssa (lopinaviiri/ritonaviiri) liittyy 30 % korkeampi altistuminen metaboliitille DM-6705, johon on liitetty QTc:n pidentyminen. Niinpä jos delamanidin antaminen samanaikaisesti minkä tahansa CYP3A4:n voimakkaan estäjän kanssa katsotaan välttämättömäksi, EKG-seurantaa suositellaan suoritettavaksi hyvin usein koko delamanidihoidon ajan.

#### *Delamanidin antaminen yhdessä kinolonien kanssa*

Kaikkiin QTcF-ajan pidentymisiin, jotka olivat yli 60 ms, liittyy samanaikainen fluorokinolonien käyttö. Näin ollen, jos samanaikaista antoa ei voida välttää riittävän hoito-ohjelman rakentamiseksi monilääkeresistentin tuberkuloosin tapauksessa, suositellaan hyvin usein tapahtuvaa EKG-seurantaa koko delamanidihoidon ajan.

#### Maksan vajaatoiminta

Delyba-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Delamanidin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, eikä sen käyttöä suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset delamanidiin

#### *Sytokromi P450 3A4:n induktorit*

Terveillä koehenkilöillä tehdyt kliiniset lääkeyhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että delamanidille altistuminen väheni jopa 45 %, sen jälkeen kun koehenkilöille annettiin 15 päivän ajan samanaikaisesti voimakasta sytokromi P450 (CYP) 3A4:n induktoria (rifampisiini 300 mg päivittäin) yhdessä delamanidin (200 mg päivittäin) kanssa. Kliinisesti merkittävää delamanidille altistumisen pienentymistä ei havaittu efavirensin kanssa, joka on heikko induktori, kun sitä annettiin 600 mg päivässä 10 päivän ajan yhdessä delamanidin (100 mg kaksi kertaa päivässä) kanssa.

#### *HIV-lääkevalmisteet*

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä kliinisissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa päivässä) ja yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (245 mg päivittäin) tai lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg päivittäin) kanssa 14 päivän ajan ja efavirensin (600 mg päivittäin) kanssa 10 päivän ajan. Kun delamanidia annettiin HIV-lääkevalmisteiden tenofoviiridisoproksiilin ja efavirensin kanssa, delamanidille altistuminen pysyi muuttumattomana (ero < 25 %) mutta suureni hieman, kun delamanidia käytettiin yhdessä lopinaviiria/ritonaviiria sisältävän HIV-lääkevalmisteiden kanssa.

### Delamanidin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei delamanidi estä CYP450-isotsyymeja.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei delamanidilla ja metaboliiteilla ole mitään vaikutusta kuljetusproteiineihin MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ja BSEP, pitoisuuksina, jotka olivat noin 5–20 kertaa suurempia kuin vakaan tilan  $C_{max}$ . Koska suolistossa olevat pitoisuudet voivat mahdollisesti olla paljon suurempia kuin nämä  $C_{max}$ :n monikerrat, delamanidilla on mahdollisesti vaikutusta näihin kuljetusproteiineihin.

#### *Tuberkuloosilääkevalmisteet*

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa delamanidia annettiin

yksin (200 mg päivittäin) ja yhdessä rifampisiinin/isoniatsidin/pyratsiiniamidin (300/720/1 800 mg päivittäin) tai etambutolin (1 100 mg päivittäin) kanssa 15 päivän ajan. Altistumiseen samanaikaisille tuberkuloosilääkkeille (rifampisiini [R] / isoniatsidi [H] / pyratsiiniamidi [Z]) ei ollut vaikutusta. Delamanidin samanaikainen antaminen suurensi merkittävästi noin 25 %:lla vakaan tilan etambutolipitoisuuksia plasmassa. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### *HIV-lääkevalmisteet*

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa päivässä) ja yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (245 mg päivittäin) ja lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg päivittäin) kanssa 14 päivän ajan ja efavirentsin (600 mg päivittäin) kanssa 10 päivän ajan. Delamanidin antaminen yhdessä HIV-lääkkeiden tenofoviiridisoproksiilin, lopinaviirin/ritonaviirin ja efavirentsin kanssa ei vaikuttanut altistumiseen näille lääkevalmisteille.

#### *QTc-aikaa mahdollisesti pidentävät lääkevalmisteet*

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä delamanidia potilailla, jotka jo saavat QT-ajan pidentymiseen liittyviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.4). Moksifloksasiinin ja delamanidin samanaikaista käyttöä monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Moksifloksasiinia ei suositella käytettäväksi potilailla, joita hoidetaan delamanidilla.

## **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja delamanidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Delyba-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö delamanidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet delamanidin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On suositeltavaa, etteivät naiset imetä Delyba-hoidon yhteydessä.

### Fertiliiteetti

Delyba-valmisteella ei ollut haitallista vaikutusta koiraiden tai naaraiden hedelmällisyyteen eläimillä (ks. kohta 5.3). Delamanidin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Delyba-valmisteella odotetaan olevan kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä on mitään tahansa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa kykyyn suorittaa näitä toimia (esim. päänsärky ja vapina ovat hyvin yleisiä).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset delamanidilla + optimoidulla peruslääkityksellä hoidetuilla potilailla (ts. ilmaantuvuus > 10 %) ovat pahoinvointi (32,9 %), oksentelu (29,9 %), päänsärky (27,6 %), unettomuus (27,3 %), heitehuimaus (22,4 %), tinnitus (16,5 %), hypokalemia (16,2 %), gastriitti (15,0 %), alentunut ruokahalu (13,1 %) ja astenia (11,3 %).

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Lääkehaittavaikutusten luettelo ja esiintymistiheydet perustuvat tuloksiin kahdesta kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Lääkkeen haittavaikutukset luetaan MedDRA-elinjärjestelmän ja suositellun termin mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmän sisällä

haittavaikutukset jaotellaan esiintyvyydsluokkiin hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko: delamanidin haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys hyvin yleinen</b>	<b>Esiintyvyys yleinen</b>	<b>Esiintyvyys melko harvinainen</b>
Infektiot	-	-	Herpes zoster Nielun kandidiaasi Savipuoli *
Veri ja imukudos	Retikulosytoosi	Anemia* Eosinofilia*	Leukopenia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia Alentunut ruokahalu Hyperurikemia*	Hypertriglyseridemia	Dehydraatio Hypokalsemia Hyperkolesterolemia
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Psykoottinen häiriö Kiihtymys Ahdistuneisuus ja ahdistuneisuushäiriö Masennus ja masentunut mieliala Levottomuus Aistiharhat	Aggressio Vainoharhan tyyppinen harhaluuloisuus Paniikkihäiriö Sopeutumishäiriö, johon liittyy masentunut mieliala Neuroosi Dysforia Psyykinen häiriö Unihäiriö Kasvanut libido*
Hermosto	Heitehuimaus* Päänsärky Parestesia Vapina	Perifeerinen neuropatia Uneliaisuus* Hypoestesia	Letargia Tasapainohäiriö Hermostojauhurikipu Huono unen laatu
Silmät	-	Kuivasilmäisyys* Valonarkuus	Allerginen konjunktiviitti*
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Korvakipu	-
Sydän	Palpitaatiot	-	Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos Kammioisälyönnit* Supraventrikulaariset lisälyönnit
Verisuonisto	-	Hypertensio Hypotensio Hematooma* Kuumat aallot*	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hemoptyyysi	Dyspnea Yskä Nielukipu Kurkun ärsytys Kurkun kuivuminen* Rinorea*	-

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys hyvin yleinen</b>	<b>Esiintyvyys yleinen</b>	<b>Esiintyvyys melko harvinainen</b>
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Ripuli* Pahoinvointi Ylävatsakipu	Gastriitti* Ummetus* Vatsakipu Alavatsakipu Dyspepsia Vatsavaiva	Dysfagia Suun parestesia Vatsan arkuus*
Maksa ja sappi	-	-	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos	-	Dermatiitti Urtikaria Kutiseva ihottuma* Kutina* Makulopapulaarinen ihottuma * Ihottuma* Akne Hyperhidroosi	Alopekia* Eosinofiilinen pustulaarinen folliculiitti * Yleinen kutina* Punoittava ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Artralgia* Myalgia*	Osteokondroosi Lihasten heikkous Lihasten ja luuston kipu* Kyljen kipu Raajan kipu	-
Munuaiset ja virtsatie	-	Hematuria*	Virtsauampi Dysuria* Nykturia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Kuume* Rintakipu Huono olo Epämukava tunne rintakehässä* Perifeerinen turvotus*	Kuumuuden tunne
Tutkimukset	Elektrokardiogrammin QT pitkittynyt	Veren kortisoli koholla	EKG:n ST-segmentin lasku Transaminaasit koholla * Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika pitkittynyt * Gamma-glutamyyli transferaasi koholla* Veren kortisoli alentunut Verenpaine koholla

\* Näiden tapahtumien yleisyys oli alempi yhdistetyssä delamanidi + optimoitu peruslääkitys -ryhmässä verrattuna lumelääke + optimoitu peruslääkitys -ryhmään.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *EKG:n QT-ajan piteneminen*

Potilailla, jotka saivat 200 mg:n delamanidin päivittäisen kokonaisannoksen vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa, keskimääräinen lumekorjattu QTcF-ajan lisääntyminen lähtötilanteesta oli 4,7–7,6 ms 1 kuukauden kohdalla ja 5,3–12,1 ms 2 kuukauden kohdalla. Yli 500 ms:n QTcF-ajan ilmaantuvuus oli 0,6 % (1/161) – 2,1 % (7/341) potilailla, jotka saivat 200 mg:n delamanidin päivittäisen



kokonaisannoksen, ja 0 % (0/160) – 1,2 % (2/170) potilailla, jotka saivat lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä. QTcF-ajassa tapahtuneen yli 60 ms:n muutoksen ilmaantuvuus oli 3,1 % (5/161) – 10,3 % (35/341) potilailla, jotka saivat 200 mg:n delamanidin päivittäisen kokonaisannoksen, ja 0 % (0/160) – 7,1 % (12/170) lumelääkettä saaneilla potilailla.

#### Sydämentykytys

Potilailla, jotka saivat 100 mg delamanidia + optimoitua peruslääkitystä kahdesti vuorokaudessa, esiintymistiheys oli 8,1 % (yleisyysluokitus yleinen) verrattuna esiintymistiheyteen 6,3 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä kahdesti vuorokaudessa.

#### Pediatriiset potilaat

37:llä 0–17-vuotiaalla pediatriisella potilaalla tehdyn tutkimuksen (ks. kohta 5.1) perusteella haittavaikutusten esiintymistiheyksien, tyyppien ja vaikeusasteiden odotetaan olevan samoja kuin aikuisilla.

Aistiharhoja on raportoitu pääasiassa pediatriisilla potilailla markkinoille tulon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa aistiharhojen ilmaantuvuus oli yleistä lapsilla (5,4 %) ja aikuisilla (1 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Delamanidin yliannostustapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Kliiniset lisätiedot ovat kuitenkin osoittaneet, että potilailla, jotka saivat 200 mg kahdesti vuorokaudessa, eli 400 mg delamanidia vuorokaudessa, yleinen turvallisuusprofiili on verrattavissa suositellun annoksen (100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneiden potilaiden turvallisuusprofiiliin. Tosin joitakin reaktioita havaittiin useammin ja QT-ajan pidentymisnopeus suureni annosriippuvaisesti.

Yliannostuksen hoitoon tulisi kuulua välittömät toimet delamanidin poistamiseksi maha-suolikanavasta ja tarvittava tukihoido. Tiheästi tehtävä EKG-seuranta on tarpeen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: mykobakteerilääkkeet, tuberkuloosilääkkeet, ATC-koodi: J04AK06.

#### Vaikutusmekanismi

Delamanidin farmakologinen vaikutusmekanismi perustuu mykobakteerin soluseinien komponenttien (metoksimykoli- ja ketomykolihappojen) synteesin estämiseen. Delamanidin tunnistetuilla metaboliiteilla ei ole todettu antimykobakteerista vaikutusta.

#### Aktiivisuus tiettyjä patogeeneja vastaan

Delamanidilla ei ole *in vitro* -aktiivisuutta muita bakteerilajeja kuin mykobakteereja vastaan.

#### Resistenssi

Mykobakteerien delamanidiresistenssin mekanismiksi on ehdotettu mutaatiota yhdessä 5:stä koentsyymi F420 -geenistä. Mykobakteereilla spontaanin delamanidiresistenssin *in vitro* -esiintymistaajuudet olivat samanlaisia kuin isoniatsidiresistenssin ja suurempia kuin

rifampisiiniresistenssin. Delamanidiresistenssiä on osoitettu ilmenevän hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Delamanidilla ei ole todettu ristiresistenssiä minkään muun tuberkuloosin hoitoon nykyisin käytettävän lääkevalmisteen suhteen lukuun ottamatta pretomanidia. *In vitro* -tutkimuksissa on havaittu ristiresistenssiä pretomanidin suhteen. Tämä johtuu todennäköisesti delamanidin ja pretomanidin samasta aktivaatioreitistä.

#### Herkkyytestauksen tulkintakriteerit

Kun lääkeherkkyyden testaukseen käytetään 7H11-agarkasvualustaa, delamanidille suositeltu epidemiologinen raja-arvo (ECOFF) ja herkkyytestauksen tulkintakriteerit ovat:

ECOFF: 0,016 mg/l

Kliiniset raja-arvot:  $S \leq 0,016$  mg/l;  $R > 0,016$  mg/l

S = herkkä; R = resistentti

#### Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Delamanidia on arvioitu kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa monilääkeresistentin tuberkuloosin hoitoon. Yskösviljelyn konversion (SCC) analyysit toteutettiin muokatulla hoitoaikeen mukaisella populaatiolla. Siihen sisältyi potilaita, joilla oli positiiviset soluviljelyn tulokset lähtötilanteessa ja joilla isolaatti oli resistentti sekä isoniatsidille että rifampisiinille, eli joilla oli monilääkeresistentti tuberkuloosi.

Ensimmäisessä tutkimuksessa (tutkimus 204), 64/141 (45,4 %) potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan delamanidia 100 mg kahdesti vuorokaudessa + optimoitua peruslääkitystä, ja 37/125 (29,6 %) potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä, saavutti 2 kuukauden SCC:n (ts. positiivisesta *Mycobacterium tuberculosis* -viljelystä negatiiviseen viljelytulokseen ensimmäisten 2 kuukauden aikana sekä negatiivisen tuloksen säilyminen 1 kuukauden ajan) ( $p = 0,0083$ ). SCC:hen kulunut aika oli myös nopeampi ryhmällä, joka oli satunnaistettu saamaan 100 mg kahdesti vuorokaudessa, kuin ryhmällä, joka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä ( $p = 0,0056$ ).

Toisessa tutkimuksessa (tutkimus 213) delamanidia annettiin suun kautta 100 mg kahdesti vuorokaudessa optimoidun peruslääkityksen lisähoitona 2 kuukauden ajan, jonka jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa 4 kuukauden ajan. Mediaaniaika SCC:hen oli 51 vuorokautta delamanidia + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ja 57 vuorokautta lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ( $p = 0,0562$  ositetulla muokatulla Gehan-Wilcoxonin rank sum -testin Peto-Peto-muunnoksella). SCC:n (yskösviljelyn konversion) 6 kuukauden hoitojakson jälkeen saavuttaneiden potilaiden osuus oli 87,6 % (198/226) delamanidia + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ja 86,1 % (87/101) lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ( $p = 0,7131$ ).

Kaikkien SCC-tuloksen saamiseen mennessä puuttuneiden viljelyiden oletettiin olevan positiivisia ensisijaisessa analyysissä. Sensitiivisyysanalyysia tehtiin kaksi: viimeisen havaintoarvon siirtäminen eteenpäin (LOCF-analyysi) sekä analyysi, jossa käytettiin ”bookending”-menetelmää (jossa negatiivisen imputoinnin edellytyksenä oli, että edeltävä ja seuraava viljely olivat molemmat negatiivisia; muussa tapauksessa imputoitiin positiivinen tulos). Molemmissa mediaaniaika SCC:hen oli 13 vuorokautta lyhyempi delamanidia + optimoitua peruslääkitystä saaneessa ryhmässä ( $p = 0,0281$  LOCF-analyysissa ja  $p = 0,0052$  ”bookending”-analyysissa).

Delamanidiresistenssiä (määritelmänä  $MIC \geq 0,2$  µg/ml) havaittiin lähtötilanteessa kahdella 316:sta potilaasta tutkimuksessa 204 ja kahdella 511:stä potilaasta tutkimuksessa 213 (4/827 potilasta [0,48 %]). Delamanidiresistenssi ilmaantui neljälle 341:stä potilaasta (1,2 %), jotka oli satunnaistettu saamaan delamanidia 6 kuukauden ajaksi tutkimuksessa 213. Nämä neljä potilasta saivat vain kahta muuta lääkevalmistetta delamanidin lisäksi.

#### Pediatriset potilaat

Delamanidin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa ja yhdistelmähoidossa peruslääkityksen kanssa arvioitiin tutkimuksessa 241-12-232 (10 päivän aikainen farmakokinetiikka) ja sen jälkeen tutkimuksessa -233 (farmakokinetiikka, teho ja turvallisuus). Molemmat tutkimukset olivat yksihaaraisia, avoimia tutkimuksia, joissa oli mukana 37 potilasta. Potilaiden mediaani-ikä oli

4,55 vuotta (vaihteluväli 0,78–17,60 vuotta), ja potilaista 25 (67,6 %) oli aasialaisia ja 19 (51,4 %) naisia.

Pediatriiset potilaat jaettiin neljään ryhmään:

Ryhmä 1: 12–17-vuotiaat (7 potilasta), ryhmä 2: 6–11-vuotiaat (6 potilasta), ryhmä 3: 3–5-vuotiaat (12 potilasta) ja ryhmä 4: 0–2-vuotiaat (12 potilasta). Kaikkien tutkittavien keskipaino lähtötilanteessa oli 19,5 kg, ja ryhmien 1, 2, 3 ja 4 keskipainot olivat 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg ja 10,3 kg.

Potilailla oli vahvistettu tai todennäköinen monilääkeresistentti tuberkuloosi-infektio ja he saivat 26 viikon ajan delamanidia + optimoitua peruslääkitystä ja sen jälkeen pelkkää optimoitua peruslääkitystä WHO:n suositusten mukaisesti. Ryhmien 1 ja 2 potilaat saivat kalvopäällysteisiä tabletteja. Ryhmän 1 delamanidiannos oli 100 mg kahdesti päivässä ja ryhmän 2 delamanidiannos 50 mg kahdesti päivässä. Annetut annokset olivat suurempia kuin tämänhetkinen suositeltu painoon perustuva annostus pediatriisilla potilailla. Ryhmien 3 ja 4 potilaat saivat dispergoituvia tabletteja. Tämä pediatriisille potilaille tarkoitettu lääkekuoto ei ole bioekvivalenttinen kalvopäällysteisten tablettien kanssa. Ryhmän 3 potilaille annettiin 25 mg kahdesti päivässä, ja ryhmän 4 potilaille annetut annokset vaihtelivat 10 mg:sta kahdesti päivässä 5 mg:aan kerran päivässä potilaan painon mukaan. Ryhmässä 4 annetut annokset olivat pienempiä kuin tämänhetkinen suositeltu painoon perustuva annostus pediatriisilla potilailla.

Kahden pediatriisen tutkimuksen tiedoille tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi, jonka tarkoitus oli määrittää ne pediatrien potilaiden annokset, joilla saatava delamanidialtistus on samankaltainen kuin aikuisilla monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavilla tutkittavilla havaittu altistus. Alle 10 kg:n painoisia lapsia koskevia tietoja oli liian vähän annosten määrittämiseen kyseisessä potilasryhmässä.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja, tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Delamanidin oraalinen hyötyosuus paranee noin 2,7-kertaisesti, kun lääke otetaan vakioaterian yhteydessä verrattuna sen ottamiseen tyhjään vatsaan. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia annoksen jälkeen, riippumatta siitä, otetaanko lääke ruoan kanssa vai ei.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Delamanidin plasma-altistus suurenee vähemmän kuin suhteellisesti annoksen kasvaessa.

### Jakautuminen

Delamanidi sitoutuu voimakkaasti kaikkiin plasman proteiineihin sitoutumisen kaikkiin proteiineihin ollessa  $\geq 99,5$  %. Delamanidilla on suuri ilmeinen jakautumistilavuus ( $V_z/F$  2 100 l).

### Biotransformaatio

Delamanidi metaboloituu pääasiassa plasmassa albumiinin vaikutuksesta ja vähäisemmässä määrin CYP3A4:n vaikutuksesta. Delamanidin metabolista kokonaisprofiilia ei vielä ole selvitetty, ja yhteisvaikutukset ovat mahdollisia samaan aikaan annettujen lääkevalmisteiden kanssa, mikäli merkittäviä tuntemattomia metaboliitteja löydetään. Tunnistetuilla metaboliiteilla ei ole todettu antimykobakteerista vaikutusta, mutta jotkin niistä vaikuttavat osaltaan QTc-ajan pidentymiseen, pääasiassa DM-6705. Pitoisuudet suurenevat progressiivisesti vakaaseen tilaan 6–10 viikon jälkeen.

### Eliminaatio

Delamanidi katoaa plasmasta puoliintumisajan  $t_{1/2}$  ollessa 30–38 tuntia. Delamanidi ei erity virtsassa.

### Eriyiset potilasryhmät

#### *Pediatriiset potilaat*

Suosittelulla delamanidin annoksilla annetun hoidon aikana vähintään 10 kg painavien lasten ja nuorten altistuksen plasmassa havaittiin vastaavan aikuisten altistusta (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Alle 5 % suun kautta annetusta delamanidiannoksesta erittyy virtsaan. Lievä munuaisten vajaatoiminta (50 ml/min < CrCLN < 80 ml/min) ei näytä vaikuttavan delamanidille altistumiseen. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Ei tiedetä, poistuvatko delamanidi ja metaboliitit merkitsevästi hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Delamanidia ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yhtään ≥ 65-vuotiasta potilasta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Delamanidilla tai sen metaboliiteilla on kyky vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla hERG-kaliumkanavia. Koiralla todettiin vaahtomaisia makrofageja eri elinten imukudoksissa toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa. Löydöksen osoitettiin olevan osaksi palautuva. Tämän löydöksen kliininen merkitys on tuntematon. Kaniineilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa todettiin, että delamanidilla tai sen metaboliiteilla on K-vitamiiniriippuvaista veren hyytymistä estävä vaikutus. Kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa havaittiin alkio- ja sikiötoksisuutta kaikilla emolle toksisilla annoksilla. Eläinten farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että delamanidia/metaboliitteja erittyy maitoon. Imettävillä rotilla delamanidin C<sub>max</sub>-arvo maidossa oli 4 kertaa suurempi kuin veressä. Rotilla tehdyissä juveniilitoksisuustutkimuksissa kaikki delamanidihoitoon liittyvät löydökset olivat vastaavanlaisia kuin täysikasvuisilla eläimillä havaitut löydökset.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hypromelloosiftalaatti  
Povidoni (K-25)  
All-*rac*- $\alpha$ -tokoferoli  
Mannitoli  
Krospovidoni  
Sukraloosi  
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi  
Kirsikka-aromi micron OT-22685  
Kalsiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus:  
48 tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 München  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/875/005

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. huhtikuuta 2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.