

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deltyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg delamanidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Pyöreä, keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 11,7 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkinnät ”DLM” ja ”50”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Deltyba 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 on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Delamanidihoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava 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

Suosittelu annos aikuisille on 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 24 viikon ajan.

Lapset ja nuoret

Pediatriset potilaat, joiden kehonpaino on

- $\geq 30 - < 50$ kg: suositeltu annos on 50 mg kahdesti päivässä 24 viikon ajan
- ≥ 50 kg: suositeltu annos on 100 mg kahdesti päivässä 24 viikon ajan.

Alle 30 kg:n painoiset potilaat, ks. Delyba 25 mg dispergoituvien tablettien valmisteyhteenveto.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Tietoja ei ole saatavilla iäkkäistä potilaista.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Delamanidin käytöstä potilaille, 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.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Seerumin albumiini $< 2,8$ g/dl (ks. kohdasta 4.4 käyttö potilaille, 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 olemassa (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 lääkelle 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 yhdistelmähoiton 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 (ks. alla oleva kohta Erityisesti huomioitavaa).

Yleisiä suosituksia

On suositeltavaa ottaa elektrokardiogrammi (EKG) ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain koko delamanidihoidon ajan. Jos QTcF on > 500 ms joko ennen ensimmäistä delamanidiannosta tai delamanidihoidon aikana, delamanidihoidoa ei pidä aloittaa tai se on keskeytettävä. Jos QTc-aika ylittää 450/470 ms mies-/naispuolisilla potilailla delamanidihoidon aikana, näille potilaille on tehtävä 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 pidä aloittaa potilaille, joilla on seuraavia riskitekijöitä, ellei katsota, että delamanidista mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit. Näiden potilaiden EKG:tä on seurattava 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 hypomagneemia
- Sellaisten lääkkeiden käyttö, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa; näitä ovat mm.:
 - rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, prokaiiniamiidi, kinidiini, hydrokinidiini, 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 hypoalbuminemiaan liittyy 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 aloittavat 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) liittyi 30 % korkeampi altistuminen metaboliitille DM-6705, johon on liitetty QTc:n pidentyminen. Näin ollen jos delamanidin antaminen samanaikaisesti minkä tahansa CYP3A4:n voimakkaan estäjän kanssa katsotaan välttämättömäksi, hyvin tiheää EKG-seurantaa suositellaan koko delamanidihoidon ajan.

Delamanidin antaminen yhdessä kinolonien kanssa

Kaikkiin QTcF-ajan pidentymisiin, jotka olivat yli 60 ms, liittyi samanaikainen fluorokinolonien käyttö. Näin ollen, jos samanaikaista antoa ei voida välttää riittävän hoito-ohjelman rakentamiseksi monilääkeresistentin tuberkuloosin tapauksessa, suositellaan hyvin tiheää 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 potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, eikä sen käyttöä suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Apuaineet

Kalvopäällysteiset Delyba-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen periytyvä galaktoosi- intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset delamanidiin

Sytokromi P450 3A4:n induktorit

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

HIV-lääkevalmisteet

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä kliinisissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa delamanidia annettiin yksin (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdessä tenofoviirisoprosiiliin (245 mg vuorokaudessa) tai lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg vuorokaudessa) kanssa 14 vuorokauden ajan ja efavirentsin (600 mg vuorokaudessa) kanssa 10 vuorokauden ajan. Kun delamanidia annettiin HIV-lääkevalmisteiden tenofoviirisoprosiiliin ja efavirentsin kanssa, delamanidialtistus 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 vuorokaudessa) ja yhdessä rifampisiinin/isoniatsidin/pyratsiiniamidin (300/720/1 800 mg vuorokaudessa) tai etambutolin (1 100 mg vuorokaudessa) kanssa 15 vuorokauden ajan. Samanaikaisesti käytettyjen tuberkuloosilääkkeiden (rifampisiini [R] / isoniatsidi [H] / pyratsiiniamidi [Z]) altistukseen ei kohdistunut 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 vuorokaudessa) ja yhdessä tenofoviiridisoproksiilin (245 mg vuorokaudessa) ja lopinaviirin/ritonaviirin (400/100 mg vuorokaudessa) kanssa 14 vuorokauden ajan ja efavirentsin (600 mg vuorokaudessa) kanssa 10 vuorokauden 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 potilaille, jotka jo saavat QT-ajan pidentymiseen liittyviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.4). Moksifloksasiinin ja delamanidin samanaikaista käyttöä monilääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastaville potilaille ei ole tutkittu. Moksifloksasiinia ei suositella käytettäväksi potilaille, joita hoidetaan delamanidilla.

4.6 Hedelmällisyys, 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).

Deltyba-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 Deltyba-hoidon yhteydessä.

Hedelmällisyys

Deltyba-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

Deltyba-valmisteella odotetaan olevan kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä on mitä tahansa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa kykyyn suorittaa näitä toimia (esim. päänsärky on hyvin yleistä ja vapina on yleistä).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset delamanidilla + optimoidulla peruslääkityksellä hoidetuilla potilailla (ts. ilmaantuvuus > 10 %) ovat pahoinvointi (32,9 %), oksentelu (29,9 %), päänsärky (28,4 %), unihäiriöt ja unen häiriintyminen (28,2 %), heitehuimaus (22,4 %), gastriitti (15,9 %) ja ruokahalun heikentyminen (13,1 %).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Lääkehaittavaikutusten luettelo ja esiintymistiheydet perustuvat tuloksiin kahdesta kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Lääkkeen haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja suositellun termin mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmän sisällä haittavaikutukset jaotellaan esiintyvyyden luokkiin 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 esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko: Delamanidin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys hyvin yleinen	Esiintyvyys yleinen	Esiintyvyys melko harvinainen
Umpieritys	-	Hypotyreoosi ^a	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikentyminen	-	-
Psykkiset häiriöt	Unihäiriöt ja unen häiriintyminen ^b	Psykoottinen häiriö ^c Ahdistuneisuus ^d Masennus ^e Aistiharhat ^f	-
Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky ^g	Hypoestesia Vapina	Letargia
Sydän	-	Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos Kammiolisälyönnit Sydämentykytys	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	Kurkun ärsytys	-
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Gastriitti ^h	Dyspepsia	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	-	Lihasten heikkous Lihaskouristukset	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	-	Rintakipu	-
Tutkimukset	-	Koholla oleva kortisolipitoisuus ⁱ Elektrokardiogrammin QT-ajan pidentyminen	-

Tapahtumia kuvaavat termit, jotka edustavat samaa lääketieteellistä käsitettä tai tilaa, ryhmiteltiin yhteen ja raportoitin yhtenä lääkehaittavaikutuksena taulukossa "Delamanidin haittavaikutukset". Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa tosiasiallisesti raportoidut suositellut termit (Preferred Terms), jotka osaltaan muodostivat kyseessä olevan lääkehaittavaikutuksen, on mainittu sulkeissa seuraavassa luettelossa:

- Hypotyreoosi (hypotyreoosi, primaari hypotyreoosi)
- Unihäiriöt ja unen häiriintyminen (nukahtamisvaikeus, unettomuus, unihäiriö)
- Psykoottinen häiriö (akuutti psykoosi, psykoottinen häiriö, reaktiivinen psykoosi, päihteiden käytön aiheuttama psykoottinen häiriö)

- d. Ahdistuneisuus (ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö)
- e. Masennus (masentuneisuutena ilmenevä sopeutumishäiriö, masentuneisuus, masennus, vakava masennus, sekamuotoinen masennus- ja ahdistushäiriö, persistentti masennushäiriö, masennusoireinen skitsoaffektiivinen häiriö)
- f. Aistiharha (aistiharha, kuuloaistiharha, näköaistiharha, tuntoaistiharha, sekamuotoinen aistiharha, hypnopompinen aistiharha, hypnagoginen aistiharha)
- g. Päänsärky (epämukava tunne päässä, päänsärky, migreeni, sinuspäänsärky, tensiopäänsärky, vaskulaarinen päänsärky)
- h. Gastriitti (krooninen gastriitti, gastriitti, erosiivinen gastriitti)
- i. Koholla oleva kortisolipitoisuus (Cushingin oireyhtymä, hyperadrenokortisismi, koholla oleva kortisolipitoisuus)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

EKG:n QT-ajan pidentyminen

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 yhden kuukauden kohdalla ja 5,3–12,1 ms kahden 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 delamanidia + optimoitua peruslääkitystä vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa, sydämentykytyksen esiintymistiheys oli 7,9 % (yleisyysluokitus yleinen) verrattuna esiintymistiheyteen 6,7 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä + optimoitua peruslääkitystä.

Pediatriset potilaat

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

Aistiharhoja on raportoitu pääasiassa pediatrisilla 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista 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 yhteensä 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 kuuluvat 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) synteessin 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 viidestä koentsyymi F420 -geenistä. Mykobakteereilla spontaanin delamanidiresistenssin *in vitro* -esiintymistäajuudet olivat samanlaisia kuin isoniatsidiresistenssin kohdalla ja suurempia kuin rifampisiiniresistenssin kohdalla. 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.

Herkkyydestauksen tulkintakriteerit

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

ECOFF: 0,016 mg/l

Kliiniset raja-arvot: S ≤ 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 kahden kuukauden yskösviljelyn konversion (ts. positiivisesta *Mycobacterium tuberculosis* -viljelystä negatiiviseen viljelytulokseen ensimmäisten kahden kuukauden aikana sekä negatiivisen tuloksen säilyminen yhden kuukauden ajan) (p = 0,0083). Yskösviljelyn konversioon 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 kahden kuukauden ajan, jonka jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa neljän kuukauden ajan. Mediaaniaika yskösviljelyn konversioon 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). Yskösviljelyn konversion (SCC) 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 yskösviljelyn konversiotuloksen 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 yskösviljelyn konversioon 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 μ g/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 vuorokauden 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.

Pediatriset 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 vuorokaudessa ja ryhmän 2 delamanidiannos 50 mg kahdesti vuorokaudessa. Annetut annokset olivat suurempia kuin tämänhetkinen suositeltu painoon perustuva annostus pediatrialle potilaille. Ryhmien 3 ja 4 potilaat saivat dispergoituvia tabletteja. Tämä pediatrialle potilaille tarkoitettu lääkekuoto ei ole bioekvivalenttinen kalvopäällysteisten tablettien kanssa. Ryhmän 3 potilaille annettiin 25 mg kahdesti vuorokaudessa, ja ryhmän 4 potilaille annetut annokset vaihtelivat 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaan painon mukaan. Ryhmässä 4 annetut annokset olivat pienempiä kuin tämänhetkinen suositeltu painoon perustuva annostus pediatrialle potilaille. Kahden pediatrian 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 valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Delamanidin oraalinen hyötyosuus paranee noin 2,7-kertaisesti, kun lääke otetaan vakioaterian yhteydessä tyhjään vatsaan ottamisen sijaan. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 4 tuntia annoksen jälkeen, riippumatta siitä, otetaanko lääke ruoan kanssa vai ei.

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. Tunnistettujen metaboliittien pitoisuudet suurenevat progressiivisesti vakaaseen tilaan 6–10 viikon jälkeen.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Delamanidin plasma-altistus suurenee vähemmän kuin suhteellisesti annoksen kasvaessa.

Erityiset 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 ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) ei näytä vaikuttavan delamanidille altistumiseen. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ei tiedetä, poistuvatko delamanidi ja metaboliitit merkittävästi 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. Koirilla todettiin vaarattomia 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_{max} -arvo maidossa oli 4 kertaa suurempi kuin veressä. Rotilla tehdyissä juveniilitoksisuustutkimuksissa kaikki delamanidihoitoon liittyvät löydökset olivat vastaavanlaisia kuin täysikasvuissa eläimillä havaitut löydökset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosiftalaatti

Povidoni

All-*rac*- α -tokoferoli

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti

Karmelloosikalsium

Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Laktoosimonohydraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 8000

Titaanidioksidi

Talkki

Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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/1/13/875/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10/2022

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