

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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, mille ühel küljel on pimetrükk 'DLM' ja '50'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Deltyba on näidustatud pulmonaalse multiresistentse tuberkuloosi sobiva kombineeritud raviskeemi osana täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel kehakaaluga vähemalt 10 kg, kui resistentsuse või taluvuse tõttu ei ole võimalik kasutada mõnda teist efektiivset raviskeemi (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

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 ravi lõppu delamaniidiga tuleb ravi sobiva kombineeritud raviskeemiga jätkata vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni juhisteile.

Delamaniidi soovitatakse manustada otseselt kontrollitava ravina (OKR).

Annustamine

Täiskasvanud

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

Noorukid ja lapsed

Lapsed kehakaaluga

- ≥ 30 kuni < 50 kg: soovitatav annus on 50 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul;
- ≥ 50 kg: soovitatav annus on 100 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul.

Patsientide kohta kehakaaluga alla 30 kg vt Deltyba 25 mg dispergeeruvate tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi kestus

Ravi kogukestus delamaniidiga on 24 nädalat. Andmed pikema kestusega ravi kohta on väga piiratud. Kui tervenemiseks peetakse vajalikuks jätkata ravi delamaniidiga kauem kui 24 nädalat, võib pikaajalisemat ravi kaaluda.

Eakad (> 65 aasta vanused)

Eakate kohta andmed puuduvad.

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Lapsed

Deltüba ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga alla 10 kg ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Delamaniidi tuleb võtta koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Seerumi albumiin < 2,8 g/dl (vt lõik 4.4 seoses kasutamisega patsientidel kellel on seerumi albumiin ≥ 2,8 g/dl).
- Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt karbamasepiin) samaaegne manustamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta järgmiste seisundite puhul:

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

Puuduvad kliinilised andmed delamaniidi kasutamise kohta osana kombineeritud raviskeemidest, mida kasutatakse ravimtundliku *M. tuberculosis*'e raviks.

Resistentsus delamaniidile

Delamaniidi võib kasutada ainult sobivas kombineeritud raviskeemis multiresistentse kopsutuberkuloosi raviks vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni soovitustele, 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 delamaniidiga ajal tekib QTcF > 500 ms, ei tohi ravi delamaniidiga 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 arütmia, 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, prokaiinamiid, 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,
 - triasooli rühma 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 delamaniidiga ravi alustamisel seerumis albumiin < 3,4 g/dl või seerumi albumiin langeb sellesse vahemikku ravi ajal, tuleb korduvalt jälgida EKG-d kogu ravi jooksul delamaniidiga.

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 ravi jooksul delamaniidiga, 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 ravi ajal delamaniidiga.

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Delamaniidi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel puuduvad andmed ja selle kasutamist ei soovitata (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Paradoksaalne ravimireaktsioon

Deltyba kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud paradoksaalsetest ravimireaktsioonidest (olemasolevate kahjustuste kliiniline või radioloogiline süvenemine või uute kahjustuste teke patsientidel, kellel oli varem tekkinud ravivastus asjakohasele antimükobakteriaalsele ravile). Paradoksaalsed ravimireaktsioonid on sageli mööduvad ja neid ei tohi valesti tõlgendada kui ravile mittereageerimist. Paradoksaalse reaktsiooni kahtlusel on soovitatav jätkata plaanilist kombineeritud ravi ja vajadusel alustada sümptomaatilist ravi liigse immuunreaktsiooni pärssimiseks (vt lõik 4.8).

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

Teiste ravimite toime delamaniidile

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.

Delamaniidi toime teistele 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 tasakaalukontsentratsiooni. 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/pürasinaamiidiga (300/720/1800 mg ööpäevas) või etambutooliga (1100 mg ööpäevas) 15 päeva jooksul. Samaaegselt kasutatavate tuberkuloosiravimite (rifampitsiin/isoniasiid/pürasinaamiid) ekspositsiooni see ei mõjutanud. Kasutamine samaaegselt delamaniidiga suurendas oluliselt, ligikaudu 25% võrra etambutooli tasakaalukontsentratsioone vereplasmas, kuid selle kliiniline olulisus ei ole teada.

HIV-ravimid

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

Potentsiaalselt QTc-intervalli pikendavad ravimid

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

Deltüba mõjutab eeldatavalt mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid, kui neil tekib kõrvaltoimeid, mis võivad neid tegevusi mõjutada (näiteks peavalu on väga sage ja treemor on sage).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sagedaimad kõrvaltoimed, mida patsientidel on täheldatud delamaniidi + optimaalse taustravi korral (s.o esinemissagedus > 10%), on iiveldus (32,9%), oksendamine (29,9%), peavalu (28,4%), unehäired (28,2%), pearinglus (22,4%), gastriit (15,9%) ja vähenenud söögiisu (13,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Ravimi kõrvaltoimete ja esinemissageduse loetelu põhineb 2 topeltpimedal platseebokontrolliga kliinilisel uuringul ja spontaansetel teadetel. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja eelistermini alusel. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud järgmiste sageduskategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel. Delamaniidi kõrvaltoimed

Organsüsteem	Esinemissagedus väga sage	Esinemissagedus sage	Esinemissagedus aeg-ajalt	Esinemissagedus teadmata
Endokriinsüsteemi häired	-	Hüpotüreooos ^a	-	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	-	-	-
Psühhiaatrilised häired	Unehäired ^b	Psühhootiline häire ^c Ärevus ^d Depressioon ^e Hallutsinatsioonid ^f	-	-
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu ^g	Hüpesteesia Treemor	Letargia	-
Südame häired	-	Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad Ventrikulaarsed ekstrasüstolid Südamepekslemine	-	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	-	Kurguärritus	-	-
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Gastriit ^h	Düspepsia	-	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	-	Lihasenõrkus Lihasespasmid	-	-

Organsüsteem	Esinemissagedus väga sage	Esinemissagedus sage	Esinemissagedus aeg-ajalt	Esinemissagedus teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	-	Valu rindkeres	-	Paradoksaalne ravimireaktsioon
Uuringud	-	Kortisoolisisalduse suurenemine ⁱ QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil	-	-

Sama meditsiinilist mõistet või seisundit esindavad terminid nähtude kohta rühmitati ja esitati tabelis „Delamaniidi kõrvaltoimed“ ühe kõrvaltoimena. Topeltpimedates kliinilistes uuringutes tegelikult teatatud eelistatavad terminid, mis soodustavad asjaomast kõrvaltoimet, on esitatud sulgudes, nagu allpool loetletud:

- Hüpotüreosis (hüpotüreosis, esmane hüpotüreosis)
- Unehäired (algne unetus, unetus, unehäire, õudusunenäod)
- Psühhootiline häire (äge psühhoos, psühhootiline häire, reaktiivne psühhoos, uimastitest põhjustatud psühhootiline häire)
- Ärevus (ärevus, ärevushäire, generaliseerunud ärevushäire)
- Depressioon (kohanemishäire depressiivse meeleoluga, depressiivne meeleolu, depressioon, raske depressioon, depressiooni sümptomitega ärevushäire (segatüüpi), püsiv depressiivne häire, depressiivset tüüpi skisoafektiivne häire)
- Hallutsinatsioonid (hallutsinatsioonid, kuulmishallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, taktilised hallutsinatsioonid, segatüüpi hallutsinatsioonid, hüpnopompilised hallutsinatsioonid, hüpnagoogilised hallutsinatsioonid)
- Peavalu (ebamugavustunne peas, peavalu, migreen, siinuspeavalu, pingepeavalu, vaskulaarne peavalu)
- Gastriit (krooniline gastriit, gastriit, erosiivne gastriit)
- Kortisoolisisalduse suurenemine (Cushingi sündroom, hüperadrenokortitsism, kortisoolisisalduse suurenemine)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

QT-intervalli pikenemine EKG-l

Patsientidel, kes said uuringu II ja III faasis ööpäevase koguannusena 200 mg delamaniidi, 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 ööpäevase koguannusena manustati 200 mg delamaniidi, *versus* 0% (0/160) ... 1,2% (2/170), kellele manustati platseebot + optimaalset taust ravi, samas kui QTcF intervalli > 60 ms esinemissagedus jäi vahemikku 3,1% (5/161)...10,3% (35/341) patsientide puhul, kellele ööpäevase koguannusena manustati 200 mg delamaniidi, *versus* 0% (0/160)...7,1% (12/170) patsientide puhul, kellele manustati platseebot.

Südamepekslemine

Patsientidel, kes kasutasid II ja III faasi uuringutes delamaniidi + optimaalset taust ravi, oli esinemissagedus 7,9% (esinemissageduse kategooria: sage) võrreldes 6,7%-ga patsientidest, kes kasutasid platseebot + optimaalset taust ravi.

Lapsed

Ühe uuringu (vt lõik 5.1) põhjal, kus osales 37 last vanuses 0 kuni 17 aastat, on kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutel. Turuletulekujärgselt on teatatud hallutsinatsioonidest peamiselt lastel. Kliinilistes uuringutes oli hallutsinatsioonide esinemine sage lastel (5,4%) ja täiskasvanutel (1%).

Turuletulekujärgselt on teatatud õudusunenägudest peamiselt lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada Ravimiamet, Koduleht: www.ravimiamet.ee 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 vajadusel anda toetavat ravi. Vajalik on EKG sage jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mükobakterivastased ained, tuberkuloosi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: J04AK06.

Toimemehhanism

Delamaniidi farmakoloogiline toimemehhanism hõlmab mükobakterite rakuseina komponentide metoksümükoal- ja ketümükoalhappe 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 tuberkuloosivastaste ravimpreparaatidega, välja arvatud pretomaniidiga. *In vitro* uuringud on näidanud ristresistentsust pretomaniidiga. Selle põhjuseks on tõenäoliselt delamaniidi ja pretomaniidi aktiveerumine sama raja kaudu.

Tundlikkustestide piirväärtused

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on delamaniidi jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIK (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) tõlgendamise kriteeriumid ja need on loetletud siin:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Kliiniliste uuringute andmed

Delamaniidi on uuritud kahes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus multiresistentse tuberkuloosi (*multi-drug resistant tuberculosis*, 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 taust ravi ja 37/125 (29,6%) patsiendist, kes randomiseeriti saama platseebot (PLC) + optimaalset taust ravi ($p = 0,0083$). SCC aeg grupi puhul, kes randomiseeriti saama 100 mg kaks korda ööpäevas, oli kiirem kui grupil, kes randomiseeriti saama platseebot + optimaalset taust ravi ($p = 0,0056$).

Teises uuringus (Uuring 213) manustati delamaniidi suukaudselt 100 mg kaks korda ööpäevas täiendavina 2 kuud ning seejärel 200 mg kord ööpäevas 4 kuud. Mediaanne aeg SCC saavutamiseks oli 51 päeva delamaniidi + optimaalse taust ravi grupis võrreldes 57 päevaga PLC + optimaalse taust ravi 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 taust ravi grupis võrreldes 86,1% (87/101) platseebot + optimaalse taust ravi grupis ($p = 0,7131$). Primaarses analüüsis arvati kõik puuduvad külvid kuni SCC ajani positiivseks. Läbi viidi kaks tundlikkuse analüüsi – viimane edasikantud vaatlus (*last-observation-carried-forward*, LOCF) analüüs ja analüüs kasutades 'bookending'-metoodikat (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 taust ravi 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 ilmnis 4 patsiendil 341 patsiendist (1,2%), keda randomiseeriti uuringus 213 saama delamaniidi 6 kuud. Need neli patsienti said vaid kahte muud ravimit lisaks delamaniidile.

Uuring end-TB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug resistant TB [multiresistentse tuberkuloosi uute heakskiidetud ravimite hindamine])

end-TB oli sõltumatu uurija algatatud mitmes riigis läbiviidud kontrollrühmaga avatud randomiseeritud III faasi mittehaldvemuuring 15-aastastel ja vanematel *Mycobacterium tuberculosis*'e põhjustatud kopsutuberkuloosiga patsientidel, kelle haigus oli resistentne rifampitsiini suhtes ja tundlik fluorokinoloonide suhtes. Hinnati viit 9-kuulist suukaudset raviskeemi võrreldes sel ajal WHO soovitatud standardraviga (enamasti individuaalsed raviskeemid kestusega ≥ 18 kuud). Kolm 9-kuulist raviskeemi sisaldasid delamaniidi: BDLLfxZ (bedakviliin, delamaniid, linesoliid, levofloksatsiin ja pürasiinamiid), DCLLfxZ (delamaniid, klofasimiin, linesoliid, levofloksatsiin ja pürasiinamiid) ja DCMZ (delamaniid, klofasimiin, moksifloksatsiin ja pürasiinamiid). Delamaniidi annus oli 100 mg kaks korda ööpäevas.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli positiivse ravitulemusega osalejate osakaal 73. nädalal, mis oli määratletud kui negatiivse ravitulemuse puudumine ja kas kaks järjestikust negatiivset külvi (sealhulgas üks 65. ja 73. nädala vahel) või soodne bakterioloogiline, radioloogiline ja kliiniline kulg. Negatiivsed ravitulemused olid surm (mis tahes põhjusel), eksperimentaalskeemides ühe ravimi või standardravi skeemis kahe ravimi asendamine või lisamine või rifampitsiinile resistentse tuberkuloosi uue ravi alustamine. Järelduskontrolli maksimaalne kestus oli 104 nädalat.

Muudetud ravikavatsuslik (*modified intention-to-treat*, mITT) populatsioon hõlmas kõiki osalejaid, kes läbisid randomiseerimise ja said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ning kellel oli enne randomiseerimist külv *Mycobacterium tuberculosis*'ele positiivne.

mITT populatsioonis olid 37,8% naised. Mediaanvanus oli 32 aastat ja 25 osalejat (3,6%) olid nooremad kui 18-aastased; 14,0%-l oli HIV-nakkus ja 57,1%-l osalejatest olid rindkere röntgenuuringul kopsus tühimikud.

Efektiivsuse esmase analüüsi tulemused on toodud allolevas tabelis.

Tabel 2. Efektiivsuse esmane analüüs (mITT) uuringus end-TB

	BDLLfxZ (N = 122)	DCLLfxZ (N = 118)	DCMZ (N = 107)	Standardravi (N = 119)
Positiivse ravitulemusega osalejad – n (%)	104 (85,2)	93 (78,8)	89 (83,2)	96 (80,7)
Erinevus standardravist (95% CI)	4,6 (-4,9...14,1)	-1,9 (-12,1...8,4)	2,5 (-7,5...12,5)	

Hierarhilisel testimisel leiti, et neli eksperimentaalset raviskeemi ei olnud mITT populatsiooni analüüsis standardravist halvemad. Mittehalvemus standardravist tõestati kolmest delamaniidi sisaldavast raviskeemist kahe (BDLLfxZ ja DCMZ) puhul. 104. nädala andmed kinnitasid neid tulemusi.

WHO poolt läbi viidud 104. nädala andmete analüüs näitas, et raviskeemidel DCMZ ja DCLLfxZ oli suurem ravi ebaõnnestumise (rögakultuuri konversiooni mittesaavutamine või selle reversioon) või retsidiivide tekke ja resistentsuse võimendumise määr kui standardravi rühmas ning neid raviskeeme ei eelistata standardravile. Ravi ebaõnnestumise või retsidiivide tekke määr oli standardravi puhul 2,5%, BDLLfxZ puhul 1,6%, DCLLfxZ puhul 11,0% ja DCMZ puhul 11,2%. Ravimiresistentsuse võimendumist täheldati standardravi ja BDLLfxZ puhul 0,0%-l, DCLLfxZ puhul 4,0%-l ja DCMZ puhul 6,7%-l juhtudest.

Uuring BEAT-TB Lõuna-Aafrikas

BEAT-TB oli sõltumatu uurija poolt algatatud mitmekeskuseline randomiseeritud avatud pragmaatiline kontrollrühmaga III faasi mittehalvemuuring 6-aastastel ja vanematel *Mycobacterium tuberculosis*'e põhjustatud kopsutuberkuloosiga patsientidel, kelle haigus oli resistentne vähemalt rifampitsiini suhtes. Osalejad randomiseeriti saama kuuekuulist raviskeemi BDLLfxC (bedakviliin, delamaniid, linesoliid, levofloksatsiin, klofasimiin) või sel ajal Lõuna-Aafrikas kehtinud üheksakuulist või pikemat kontrollraviskeemi. Pärast fluorokinolooni ravimitundlikkuse testi (*Drug Susceptibility Testing*, DST) tulemuse saamist jäeti raviskeemist välja levofloksatsiin (kui fluorokinolooni suhtes resistentne) või klofasimiin (kui fluorokinolooni suhtes tundlik) (st selle kasutamine lõpetati või seda ei alustatud, sõltuvalt sellest, millal DST tulemused saadi). Seda raviskeemi võis manustada 6 kuud või pikendada 9 kuuni, kui kliinilist või bakterioloogilist paranemist ei saavutatud.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravi edukas lõpetamine, millele järgnes edukas ravitulemus järelkontrolli lõpetamisel. Ravi lõpus mõõdetud edukas ravitulemus määratleti kas „tervenemisena“, st piisava ravijärgimusega (võetud $\geq 80\%$ annustest) uuringuplaani kohaselt ilma tõenditeta ravi ebaõnnestumisest ja 2 viimase rögaproovi negatiivse tulemusena ravi lõpus (≥ 14 -päevase vahega), või „ravi lõpetamisena“, st piisava ravijärgimusega (nagu eespool) ilma tõenditeta ravi ebaõnnestumisest, kuid ilma tõenditeta, et ≥ 2 järjestikust külvi, mis olid võetud ≥ 14 -päevase vahega,

oleksid olnud negatiivsed. Edukas ravitulemus järelkontrolli lõpetamisel, mida mõõdeti 76 nädala möödumisel ravi alustamisest, määratleti „tervenemisena“, s.t negatiivse külvina järelkontrolli lõpus või „negatiivse külvina“ patsiendi viimasel analüüsil (kui patsient kadus enne järelkontrolli lõppu ja kui tal oli viimasel saadaoleval uuringuviisiidil edukas ravitulemus).

Selles uuringus olid 42% naised. Mediaanvanus oli 35,0 aastat, 30 (7%) patsienti olid vanuses < 18 aastat. Pooled patsientidest (51%) olid HIV-positiivsed.

Efektiivsuse esmase analüüsi tulemused on toodud allolevas tabelis.

Tabel 3. Efektiivsuse esmane analüüs (ITT) uuringus BEAT-TB

	BDLLfxC (N = 202)	Kontrollrühm (N = 200)
Edukas ravitulemus pärast ravi ja järelkontrolli lõppu – n (%)	174 (86,1%)	172 (86,0%)
Kohandatud riskide vahe (95% CI)	–0,2% (–6,9%; 6,5%)	

ITT populatsioonis ei olnud raviskeem BDLLfxC kontrollraviskeemist halvem. Ravi ebaõnnestumise (rögakultuuri konversiooni mittesaavutamine või selle reversioon) või retsidiivide tekke määr oli BDLLfxC puhul 8,4% ja kontrollrühma puhul 7,0%.

Ravimiresistentsuse võimendumist täheldati BDLLfxC rühmas 2,5%-l ja kontrollrühmas 3,0%-l juhtudest.

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 37 patsienti mediaanse vanusega 4,55 aastat (vahemikus 0,78 kuni 17,60 aastat), kellest 25 (67,6%) olid asiadid ja 19 (51,4%) naissoost.

Lapsed kaasati nelja rühma:

1. rühm: 12- kuni 17-aastased (7 patsienti), 2. rühm: 6- kuni 11-aastased (6 patsienti), 3. rühm: 3- kuni 5-aastased (12 patsienti) ja 4. rühm: 0- kuni 2-aastased (12 patsienti). Uuringus osalejate üldine keskmine ravieelne kehakaal oli 19,5 kg ning 1., 2., 3. ja 4. rühma keskmine kehakaal oli vastavalt 38,4, 25,1, 14,8 ja 10,3 kg.

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. 1. ja 2. rühma patsientidele manustati õhukese polümeerikattega tablette. 1. rühmas oli delamaniidi annus 100 mg kaks korda ööpäevas ja 2. rühmas 50 mg kaks korda ööpäevas. Need manustatavad annused olid suuremad praegu lastele kehakaalu põhjal soovitatavast annusest. 3. ja 4. rühma patsientidele manustati disperseeruvaid tablette. See lastele mõeldud ravimvorm ei ole õhukese polümeerikattega tablettidega bioekvivalentne. 3. rühma patsientidele manustati 25 mg kaks korda ööpäevas ja 4. rühma patsientidele olenevalt kehakaalust annuseid 10 mg kaks korda ööpäevas kuni 5 mg üks kord ööpäevas. 4. rühmas manustatud annused olid väiksemad praegu lastele kehakaalu põhjal soovitatavast annusest.

Kahe lastega tehtud uuringu andmete põhjal tehti populatsiooni farmakokineetika analüüs, et määrata kindlaks laste annused, mille korral delamaniidi kontsentratsioon oleks sarnane MDR-TB-ga täiskasvanutel täheldatava kontsentratsiooniga. Andmed laste kohta kehakaaluga alla 10 kg olid sellele patsiendirühmale annuste määramiseks liiga piiratud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Delamaniidi suukaudne biosaadavus on selle manustamisel koos standardse toidukorraga ligikaudu 2,7 korda parem kui tühja kõhuga manustamisel. Toidu tarbimisest olenemata saavutatakse maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ligikaudu 4 tundi pärast annuse sissevõtmist.

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 tasakaalukontsentratsioonini pärast 6 kuni 10 nädala möödumist.

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Delamaniidi ekspositsioon plasmas suureneb annuse suurenedes vähem kui proportsionaalselt.

Eirirühmad

Lapsed

Delamaniidi soovitatavate annustega ravi ajal noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 10 kg (vt lõik 4.2) saavutati täiskasvanute plasmakontsentratsioonidega sarnased kontsentratsioonid.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

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

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

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

Eakad patsiendid (≥ 65 aastat)

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiente vanuses ≥ 65 aastat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Delamaniid ja/või selle metaboliidid võivad potentsiaalselt mõjutada südame repolarisatsiooni hERG-kaaliumikanalite blokeerimise kaudu. Koertel täheldati korduvtoksilisuse

uuringutes erinevate elundite lümfikoes vaht-makrofaage. See leid oli osaliselt pöörduv; leiu kliiniline asjakohasus ei ole teada. Küülikute korduvtoksilisuse uuringutes täheldati delamaniidi ja/või selle metaboliitide inhibeerivat toimet K-vitamiinist sõltuvale vere hüübimisele. Küüliku reproduktsooni uuringutes täheldati emasloomale toksilistes annustes toksilisust embrüole ja lootele. Loomkatsete farmakokineetilised andmed näitasid delamaniidi/metaboliitide eritumist piima. Imetavatel rottidel oli delamaniidi C_{max} rinnapiimas 4 korda suurem kui veres. 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

koloidne hüdreeritud ränidioksiid

magneesiumstearaat

laktoosmonohüdraat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos

makrogool 8000

titaandioksiid

talk

kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblister:

48 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/875/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. aprill 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. veebruar 2026

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

02/2026

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