

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deltyba 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține delamanid 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de culoare galbenă și formă rotundă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Deltyba este indicat pentru utilizare în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tuberculoza pulmonară plurirezistentă la medicamente la pacienți adulți, atunci când un regim terapeutic eficace nu poate fi altfel constituit din motive de rezistență sau tolerabilitate (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu delamanid trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul *Mycobacterium tuberculosis* plurirezistentă la medicamente.

Delamanid trebuie administrat întotdeauna în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tratamentul tuberculozei plurirezistente la medicamente (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tratamentul cu un regim asociat adecvat trebuie să continue și după încheierea perioadei de tratament cu delamanid, de 24 de săptămâni, în conformitate cu ghidurile OMS.

Este recomandat ca delamanid să fie administrat într-un regim terapeutic sub observare directă.

Doze

Doza recomandată pentru adulți este de 100 mg de două ori pe zi, timp de 24 de săptămâni.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu sunt disponibile date pentru pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există date privind utilizarea delamanid la pacienți cu insuficiență renală severă, și nu se recomandă utilizarea medicamentului la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Delamanid nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea delamanid la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Delamanid trebuie administrat împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Albumină serică < 2,8 g/dl (vezi pct. 4.4 cu privire la utilizarea de către pacienții care prezintă valori ale albuminei serice $\geq 2,8$ g/dl).
- Administrarea unor medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepina)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu există date privind tratamentul cu delamanid administrat timp de mai mult de 24 de săptămâni consecutive.

Nu există date clinice privind utilizarea delamanid pentru tratamentul

- tuberculozei cu localizare alta decât cea pulmonară (de exemplu localizată la nivelul sistemului nervos central sau la nivelul sistemului osos)
- infecțiilor cauzate de alte specii micobacteriene decât cele din grupul *M. tuberculosis*
- infecțiilor latente cu *M. tuberculosis*

Nu există date clinice privind utilizarea delamanid în cadrul unor regimuri terapeutice asociate pentru tratamentul *M. tuberculosis* sensibilă la medicamente.

Rezistența la delamanid

Conform recomandărilor OMS, delamanid trebuie utilizat doar în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tratamentul tuberculozei plurirezistente la medicamente, pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la delamanid.

Prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu delamanid s-a observat prelungirea intervalului QT. Această prelungire se accentuează lent în timp în primele 6-10 săptămâni de tratament, după care rămâne constantă.

Prelungirea QTc este foarte strâns corelată cu metabolitul major al delamanid, DM-6705. Albumina plasmatică și CYP3A4 reglează formarea și, respectiv, metabolizarea DM-6705 (vezi mai jos Considerații speciale).

Recomandări generale

Se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de inițierea tratamentului și în fiecare lună pe toată durata tratamentului cu delamanid. Dacă se observă o valoare a QTcF >500 ms fie înainte de prima doză de delamanid, fie în timpul tratamentului cu delamanid, este indicat ca tratamentul cu delamanid să nu fie inițiat, sau, respectiv, să fie oprit. Dacă durata intervalului QTc

depășește 450 ms pentru bărbați, respectiv 470 ms pentru femei în timpul tratamentului cu delamanid, acești pacienți trebuie să beneficieze de monitorizare ECG mai frecventă.

Se recomandă de asemenea obținerea, la momentul inițial, a valorilor serice ale electroliților, de exemplu potasiul, și corectarea acestora dacă nu sunt normale.

Considerații speciale

Factori de risc cardiac

Tratamentul cu delamanid nu trebuie inițiat la pacienții cu următorii factori de risc, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul posibil al terapiei cu delamanid depășește riscurile potențiale. Acești pacienți trebuie să beneficieze de monitorizare foarte frecventă prin ECG-uri pe toată perioada tratamentului cu delamanid.

- Prolungire congenitală cunoscută a intervalului QTc sau orice afecțiune clinică despre care se cunoaște că prelungeste intervalul QTc sau $QTc > 500$ ms.
- Antecedente de aritmii cardiace simptomatice sau însoțite de bradicardie clinic relevantă.
- Orice afecțiuni cardiace care determină predispoziție la aritmii, cum sunt hipertensiunea arterială severă, hipertrofia ventriculară stângă (inclusiv cardiomiopatia hipertrofică) sau insuficiența cardiacă congestivă însoțită de scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă.
- Tulburări ale echilibrului electrolitic, în particular hipopotasemie, hipocalcemie sau hipomagnezemie.
- Administrarea de medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc. Acestea includ (dar nu se limitează la):
 - Antiaritmice (de exemplu amiodaronă, disopiramidă, dofetilid, ibutilid, procainamidă, chinidină, hidrochinidină, sotalol)
 - Neuroleptice (de exemplu fenotiazine, sertindol, sultoprid, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimoziid, sau tioridazină), medicamente antidepresive.
 - Anumite medicamente antimicrobiene, printre care:
 - macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină)
 - moxifloxacină, sparfloxacină (vezi pct. 4.4 pentru utilizarea împreună cu alte fluorochinolone)
 - bedaquilină
 - antifungice triazole
 - pentamidină
 - saquinavir
 - Anumite antihistaminice fără efect sedativ (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină).
 - Anumite medicamente antimalarice cu potențial de prelungire al intervalului QT (de exemplu halofantrină, chinină, clorochină, artesunat/amodiachină, dihidroartemisinină/piperachină).
- Cisaprid, droperidol, domperidonă, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadonă, alcaloizi vinca, trioxid de arsen.

Hipoalbuminemie

Într-un studiu clinic, prezența hipoalbuminemiei a fost asociată cu un risc crescut de prelungire a intervalului QTc la pacienții tratați cu delamanid. Delamanid este contraindicat la pacienții cu valori ale albuminemiei $< 2,8$ g/dl (vezi pct. 4.3). Pacienții care încep tratamentul cu delamanid la o valoare a albuminemiei $< 3,4$ g/dl sau prezintă în timpul tratamentului o scădere a albuminemiei sub această valoare trebuie să beneficieze de monitorizare foarte frecventă prin ECG-uri pe toată durata perioadei de tratament cu delamanid.

Administrare concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea delamanid concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) a fost asociată cu o expunere cu 30% mai mare la metabolitul DM-6705, care s-a asociat cu prelungirea intervalului QTc.

Prin urmare, în cazul în care se consideră că este necesară administrarea delamanid concomitent cu orice inhibitor puternic al CYP3A4, se recomandă menținerea unei monitorizări foarte frecvente prin ECG pe toată durata perioadei de tratament cu delamanid.

Administrarea delamanid concomitent cu chinolone

Toate situațiile de prelungire a intervalului QTcF peste 60 ms au fost asociate cu utilizarea concomitentă a fluorochinolonei. Prin urmare, dacă administrarea concomitentă este considerată ca fiind inevitabilă în vederea constituirii unui regim terapeutic adecvat pentru tuberculoza plurirezistentă la medicamente, se recomandă menținerea unei monitorizări foarte frecvente prin ECG pe toată durata perioadei de tratament cu delamanid.

Insuficiență hepatică

Delyba nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Metabolizare și eliminare

Profilul metabolic complet al delamanid la om nu a fost încă complet elucidat (vezi pct. 4.5 și 5.2). Prin urmare, nu se poate anticipa cu deplină încredere posibilitatea apariției de interacțiuni clinic semnificative între delamanid și alte medicamente, și nici consecințele posibile, inclusiv efectul total asupra intervalului QTc.

Excipienți

Delyba comprimate filmate conține lactoză. Nu se recomandă administrarea acestui medicament la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție a glucozei-galactozei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Profilul metabolic complet și modul de eliminare a delamanid nu au fost încă complet elucidate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Efecte ale altor medicamente asupra Delyba

Inductori ai citocromului P450 3A4

Studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși au indicat o expunere scăzută la delamanid de până la 45% după 15 zile de administrare concomitentă a unui inductor puternic al citocromului P450 (CYP) 3A4 (rifampicină 300 mg zilnic) cu delamanid (200 mg zilnic). Nu s-a observat o scădere clinic relevantă a expunerii la delamanid în cazul administrării inductorului slab efavirenz în doză de 600 mg pe zi, timp de 10 zile concomitent cu delamanid 100 mg de două ori pe zi.

Medicamente anti-HIV

În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (100 mg de două ori pe zi) și concomitent cu tenofovir disoproxil (245 mg pe zi) sau lopinavir/ritonavir (400/100 mg pe zi) timp de 14 zile și concomitent cu efavirenz timp de 10 zile (600 mg pe zi). Expunerea la delamanid a rămas neschimbată (o diferență <25%) în cazul administrării concomitente cu medicamentele anti-HIV tenofovir disoproxil și efavirenz, dar a crescut ușor în cazul administrării concomitente cu tratament anti-HIV cu asocierea lopinavir/ritonavir.

Efecte ale Delyba asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* au arătat că delamanid nu inhibă izoenzimele CYP450.

Studiile *in vitro* au arătat că delamanid și metaboliții săi nu au niciun efect asupra transportorilor MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 și BSEP, la concentrații plasmatiche de aproximativ 5- 20 de ori mai mari decât C_{max} la starea de echilibru. Totuși, deoarece concentrațiile la nivelul intestinului pot fi potențial cu mult mai mari decât acești multipli ai C_{max} , există posibilitatea ca delamanid să aibă un efect asupra acestor transportori.

Medicamente antituberculoase

Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (200 mg pe zi) și în asociere cu rifampicină/izoniazidă/pirazinamidă (300/720/1800 mg pe zi) sau etambutol (1100 mg pe zi) timp de 15 zile. Expunerea la medicamentele antituberculoase administrate concomitent (rifampicină [R]/ izoniazidă [H]/ pirazinamidă [Z]) nu a fost afectată. Administrarea concomitentă cu delamanid a crescut în mod semnificativ concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale etambutol, cu aproximativ 25%. Relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută.

Medicamente anti-HIV

Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase la indivizi sănătoși, delamanid a fost administrat în monoterapie (100 mg de două ori pe zi) și concomitent cu tenofovir disoproxil (245 mg pe zi), lopinavir/ritonavir (400/100 mg pe zi) timp de 14 zile și concomitent cu efavirenz timp de 10 zile (600 mg pe zi). Administrarea concomitentă a delamanid cu medicamentele anti-HIV tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir și efavirenz, nu a afectat expunerea la aceste medicamente.

Medicamente cu potențial de prelungire a intervalului QTc

Se impune prudență în utilizarea delamanid la pacienții tratați deja cu medicamente asociate cu prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4). Nu au fost efectuate studii privind administrarea concomitentă a moxifloxacinii și delamanidului la pacienți cu tuberculoză plurirezistentă la medicamente. Nu este recomandată utilizarea moxifloxacinii la pacienții tratați cu delamanid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date foarte limitate privind utilizarea delamanid la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Deltyba nu este recomandat la femeile gravide sau la femeile aflate la vârstă fertilă, cu excepția cazului în care acestea folosesc o metodă eficace de contracepție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acest medicament sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Datele farmacocinetice disponibile la animale au arătat că delamanid și/sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Deoarece riscul potențial pentru sugarul alăptat la sân nu poate fi eliminat, se recomandă ca femeile să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Deltyba.

Fertilitatea

Deltyba nu a avut niciun efect asupra fertilității masculine sau feminine la animale (vezi pct. 5.3). Nu există date clinice privind efectele delamanid asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, pacienții trebuie avizați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă orice reacție adversă cu posibil impact asupra capacității de a efectua aceste activități (de exemplu cefaleea și tremorul sunt frecvente).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament observate la pacienții tratați cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond (cu o incidență de respectiv > 10%) sunt greață (32,9 %), vărsături (29,9 %), cefalee (27,6 %), insomnie (27,3 %), amețeli (22,4 %), tinitus (16,5 %), hipokaliemie (16,2 %), gastrită (15,0 %), scădere a apetitului alimentar (13,1 %) și astenie (11,3 %).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Lista reacțiilor adverse la medicament și frecvențele se bazează pe rezultatele provenite din 2 studii clinice în regim dublu-orb, controlate cu placebo (delamanid plus regim terapeutic optimizat de fond, n = 662, comparativ cu placebo plus regim terapeutic optimizat de fond, n = 330). Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și pe baza terminologiei consacrate. În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt menționate în funcție de frecvență, ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel: Reacțiile adverse la medicamentul delamanid

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Infecții și infestări	Herpes zoster Candidoză orofaringiană Pitiriazis versicolor*		
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie Trombocitopenie	Anemie* Eozinofilie*	Reticulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Deshidratare Hipocalcemie Hipercolesterolemie	Hipertrigliceridemie	Hipopotasemie Diminuare a apetitului alimentar Hiperuricemie*
Tulburări psihice	Agresivitate Tulburare delirantă de tipul maniei persecuției Tulburare de panică Tulburare de adaptare cu stare depresivă Nevroză Disforie Afecțiune psihică Tulburare de somn Creștere a libidoului*	Tulburare psihotică Agitație Anxietate și tulburare anxioasă Depresie și stare depresivă Stare de neliniște	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Letargie Tulburare de echilibru Durere radiculară Calitate scăzută a somnului	Neuropatie periferică Somnolență* Hipoestezie	Amețeli* Cefalee Parestezie Tremor
Tulburări oculare	Conjunctivită alergică*	Xeroftalmie* Fotofobie	
Tulburări acustice și vestibulare		Durere la nivelul urechii	Tinitus
Tulburări cardiace	Bloc atrioventricular de gradul I Extrasistole ventriculare* Extrasistole supraventriculare		Palpitații

Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Hematom* Bufeuri*	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee Tuse Durere orofaringiană Iritație la nivelul gâtului Uscăciune la nivelul gâtului* Rinoree*	Hemoptizie
Tulburări gastrointestinale	Disfagie Parestezie orală Sensibilitate abdominală*	Gastrită* Constipație* Durere abdominală Durere în partea inferioară a abdomenului Dispepsie Disconfort abdominal	Vărsături Diaree* Greață Durere în partea superioară a abdomenului
Tulburări hepatobiliare	Valori anormale ale parametrilor funcției hepatice		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie* Foliculită pustuloasă eozinofilică* Prurit generalizat* Erupții cutanate eritematoase	Dermatită Urticarie Erupție pruriginoasă* Prurit* Erupție maculopapulară* Erupție cutanată* Acnee Hiperhidroză	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Osteocondroză Slăbiciune musculară Durere musculo-scheletică* Durere în flanc Durere la extremități	Artralgie* Mialgie*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară Disurie* Nicturie	Hematurie*	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Bufeuri	Pirexie* Durere toracică Stare generală de rău Disconfort toracic* Edeme periferice*	Astenie

Investigații diagnostice	Subdenivelare a segmentului ST pe electrocardiogramă Valori crescute ale transaminazelor* Prelungire a timpului de tromboplastină parțială activată* Valori crescute ale gama-glutamyltransferazei* Valori scăzute ale cortizolemiei Creștere a tensiunii arteriale	Valori crescute ale cortizolului în sânge	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă
--------------------------	--	---	--

* Frecvența acestor evenimente a fost mai scăzută în grupa de tratament asociat cu delamanid plus regim terapeutic optimizat de fond, față de grupa cu administrare de placebo plus regim terapeutic optimizat de fond.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Prelungirea intervalului QT pe ECG

La pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid în cadrul studiilor de fază 2 și 3, creșterea medie corectată cu placebo a intervalului QTcF față de momentul inițial a variat între 4,7 - 7,6 ms după 1 lună și, respectiv, 5,3 ms - 12,1 ms după 2 luni. Incidența unei valori a intervalului QTcF > 500 ms a variat de la 0,6 % (1/161) la 2,1 % (7/341) la pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid, față de 0 % (0/160) - 1,2 % (2/170) la pacienții cărora li s-a administrat placebo + regim terapeutic optimizat de fond, în timp ce incidența unei modificări a intervalului QTcF față de momentul inițial > 60 ms a variat între 3,1 % (5/161) și 10,3 % (35/341) la pacienții cărora li s-a administrat o doză zilnică totală de 200 mg delamanid, față de 0 % (0/160) - 7,1 % (12/170) la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Palpitații

În cazul pacienților tratați cu delamanid 100 mg + regim terapeutic optimizat de fond de două ori pe zi, frecvența a fost de 8,1% (clasa de frecvență – reacții adverse frecvente), comparativ cu o frecvență de 6,3% observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo + regim terapeutic optimizat de fond de două ori pe zi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu delamanid în studiile clinice. Totuși, date clinice suplimentare au arătat că în cazul pacienților cărora li se administrează 200 mg de două ori pe zi, respectiv o doză totală de 400 mg de delamanid pe zi, profilul general de siguranță este comparabil cu cel al pacienților cărora li se administrează doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, unele reacții au fost observate cu o frecvență mai mare, iar incidența cazurilor de prelungire a intervalului QT a crescut dependent de doză.

Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri imediate de îndepărtare a delamanidului din tractul gastrointestinal și tratament simptomatic după cum este necesar. Se recomandă monitorizare frecventă prin efectuarea de investigații ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicobacteriene, antibiotice, codul ATC: J04AK06.

Mecanism de acțiune

Mecanismul farmacologic de acțiune al delamanid implică inhibarea sintezei componentelor din peretele celular al micobacteriilor, acidul metoxi-micolic și acidul keto-micolic. Metaboliții identificați ai delamanid nu manifestă activitate antimicobacteriană.

Activitate împotriva agenților patogeni specifici

Delamanid nu are activitate *in vitro* împotriva altor specii de bacterii în afară de micobacterii.

Rezistența

Mutația la nivelul uneia din cele 5 gene ale coenzimei F420 este sugerată ca fiind mecanismul de rezistență al micobacteriilor împotriva delamanid. La nivelul micobacteriilor, frecvențele *in vitro* de rezistență spontană la delamanid au fost similare cu cele pentru izoniazidă, și au fost mai mari decât cele pentru rifampicină. Apariția rezistenței la delamanid în timpul tratamentului a fost documentată (vezi pct. 4.4). Delamanid nu manifestă rezistență încrucișată cu niciunul din medicamentele antituberculoase utilizate curent.

Testarea pragurilor de sensibilitate

În studiile clinice rezistența la delamanid a fost definită ca orice creștere pe cultură în prezența unei concentrații de delamanid de 0,2 mcg/ml, care este mai mare de 1% față de cea obținută pe culturi martor fără medicament pe mediu Middlebrook 7H11.

Date din studii clinice

Delamanid a fost evaluat în cadrul a două studii în regim dublu-orb, controlate cu placebo, pentru tratamentul tuberculozei plurirezistente la medicamente. S-au efectuat analize ale CCS la populația cu intenție de tratament modificată, care a inclus pacienți cu culturi pozitive la momentul inițial și la care izolatul a fost rezistent atât la izoniazidă, cât și la rifampicină, adică aveau tuberculoză plurirezistentă la medicamente.

În cadrul primului studiu (Studiul 204), 64/141 (45,4 %) pacienți randomizați pentru a li se administra 100 mg delamanid de 2 ori pe zi + regim terapeutic optimizat de fond și 37/125 (29,6 %) pacienți randomizați pentru a li se administra placebo (PLC) + regim terapeutic optimizat de fond au obținut conversia culturii din spută (CCS) (adică conversia de la prezența creșterii *Mycobacterium tuberculosis* la absența oricărei creșteri după primele 2 luni și menținerea timp de încă 1 lună) ($p = 0,0083$). S-a constatat, de asemenea, că timpul până la CCS pentru grupul randomizat la administrarea de delamanid 100 mg de 2 ori pe zi a fost mai scurt decât cel pentru grupul randomizat la administrarea de placebo + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0056$).

În cadrul celui de-al doilea studiu (Studiul 213), delamanid a fost administrat pe cale orală la o doză de 100 mg de 2 ori pe zi, ca terapie adăugată la un regim terapeutic optimizat de fond timp de 2 luni, urmat de administrarea unei doze de 200 mg o dată pe zi timp de 4 luni. Timpul median până la CCS a fost de 51 zile în grupul de tratament cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond, comparativ cu 57 zile în grupul cu PLC + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0562$ folosind stratificarea modificată Peto-Peto a testului logaritmic Wilcoxon-Gehan). Proporția de pacienți care au obținut CCS (conversia culturii din spută) după o perioadă de tratament de 6 luni a fost de 87,6 % (198/226) în grupul de tratament cu delamanid + regim terapeutic optimizat de fond, comparativ cu 86,1 % (87/101) în grupul de tratament cu placebo + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,7131$).

În cadrul analizei primare s-a presupus că toate culturile lipsă până la momentul CCS au fost culturi pozitive. S-au efectuat două analize de sensibilitate – o analiză cu extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (last-observation-carried-forward, LOCF) și o analiză care a utilizat metodologia „bookending” (care a impus ca atât cultura anterioară, cât și cultura ulterioară să fie negative pentru a clasifica rezultatul drept negativ; în caz contrar rezultatul a fost clasificat ca fiind pozitiv). Ambele au indicat un timp median până la CCS cu 13 zile mai scurt în grupul de tratament cu

delamanid + regim terapeutic optimizat de fond ($p = 0,0281$ pentru LOCF și $p = 0,0052$ pentru metoda „bookending”).

Rezistența la delamanid (definită drept CIM $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) a fost observată la momentul inițial la 2 din 316 pacienți în cadrul Studiului 204 și la 2 din 511 pacienți în cadrul Studiului 213 (4 din 827 pacienți [0,48 %]). Rezistența la delamanid a apărut la 4 din 341 pacienți (1,2 %) randomizați pentru a li se administra delamanid timp de 6 luni în cadrul Studiului 213. Acestor patru pacienți li se administrau numai alte două medicamente în plus față de delamanid.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Delyba la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în {tratamentul tuberculozei plurirezistente la medicamente} (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atunci când este administrat cu o masă standard, biodisponibilitatea orală a delamanid crește de aproximativ 2,7 ori comparativ cu condițiile administrării *a jeun*. Expunerea la delamanid crește mai lent decât direct proporțional odată cu creșterea dozei.

Distribuție

Delamanid se leagă în proporție mare de toate proteinele plasmaticе, cu un procent de legare de proteinele totale de $\geq 99,5\%$. Delamanid are un volum de distribuție aparent cu valoare mare (V_d/F de 2100 l).

Metabolizare

Delamanid este metabolizat la nivel plasmatic în principal de albumină și într-o măsură mai redusă de CYP3A4. Profilul metabolic complet al delamanid nu a fost elucidat încă, și există posibilitatea producerii de interacțiuni medicamentoase cu alte medicamente administrate concomitent, dacă sunt identificați alți metaboliți necunoscuți semnificativi în această privință. Metaboliții identificați nu manifestă activitate antimicobacteriană, dar unii dintre aceștia contribuie la prelungirea intervalului QTc, în principal DM-6705. Concentrațiile metaboliților identificați cresc progresiv până la starea de echilibru după 6 până la 10 săptămâni.

Eliminare

Delamanid este eliminat de la nivel plasmatic la un $t_{1/2}$ de 30-38 de ore. Delamanid nu este excretat în urină.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la pacienți copii și adolescenți.

Pacienți cu insuficiență renală

Mai puțin de 5% dintr-o doză de delamanid administrată oral se recuperează din urină. Insuficiența renală ușoară ($50 \text{ ml/min} < \text{Cl}_{\text{Cr}} < 80 \text{ ml/min}$) nu pare să afecteze expunerea la delamanid. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară sau

moderată. Nu se știe dacă delamanid și metaboliții săi vor fi îndepărtați în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este considerată necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Delamanid nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu vârsta ≥ 65 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind genotoxicitatea și carcinogenitatea. Delamanid și/sau metaboliții săi au potențialul de a afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu hERG. La câine, au fost observate macrofage cu aspect spumos în țesutul limfoid din diverse organe în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate. S-a demonstrat că acest efect este parțial reversibil; nu se cunoaște relevanța clinică a acestei informații. Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la iepure au evidențiat un efect inhibitor al delamanid și/sau al metaboliților săi asupra coagulării sângelui dependente de vitamina K. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la iepure, s-au observat efecte toxice asupra dezvoltării embrio-fetale la doze toxice pentru femele. Datele farmacocinetice obținute la animale au evidențiat excrețarea delamanid/metaboliților în laptele femelelor. La femelele de șobolan aflate în perioada de alăptare, C_{max} pentru delamanid în laptele femelelor a fost de 4 ori mai mare decât cea identificată în sânge.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hipromeloză ftalat
Povidonă
all-*rac*- α -Tocoferol
Celuloză microcristalină
Glicolat de amidon sodic (tip A)
Carmeloză calcică
Silicat coloidal hidratat
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Macrogol 8000
Dioxid de titan
Talc
Oxid de fer galben (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister Aluminu/Aluminu:
48 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/875/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 aprilie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

04/2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.