

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 25 mg comprimate dispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat dispersabil conține delamanid 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat dispersabil.

Comprimat dispersabil de culoare albă până la aproape albă și formă rotundă, cu diametrul de 11 mm, marcat cu „DLM” și „25” pe una din fețe.

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, adolescenți, copii și sugari cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg, 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 săptămâni, în conformitate cu ghidurile OMS.

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

Doze

Adulți

Pentru pacienții adulți, se recomandă utilizarea comprimatelor filmate; vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Deltyba 50 mg comprimate filmate.

Adolescenți, copii și sugari

Sugari, copii și adolescenți cu o greutate corporală de:

- ≥ 10 kg până la < 20 kg: doza recomandată este de 25 mg de două ori pe zi, timp de 24 săptămâni.
- ≥ 20 kg până la < 30 kg: doza recomandată este de 50 mg în fiecare dimineață și 25 mg în fiecare seară, timp de 24 săptămâni.

Pentru pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau mai mult, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Delyba 50 mg comprimate filmate.

Pacienți vârstnici (> 65 ani)

Nu sunt disponibile date pentru pacienții vârstnici. Pentru pacienții adulți, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Delyba 50 mg comprimate filmate.

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 Delyba la copii cu greutate corporală sub 10 kg nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Delamanid trebuie administrat împreună cu alimente.

Comprimatele dispersabile trebuie dispersate în apă utilizând 10 până la 15 ml pentru fiecare comprimat dispersabil de 25 mg, iar suspensia albicioasă rezultată trebuie ingerată imediat. Ulterior, trebuie adăugată o cantitate suplimentară de 10 până la 15 ml de apă pentru fiecare comprimat dispersabil în pahar sau ceașcă, pentru a se asigura dispersarea eventualei cantități rămase de suspensie, iar suspensia rezultată trebuie de asemenea ingerată.

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 concomitentă a 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 săptămâni consecutive (vezi pct. 4.2).

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 până la 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 electrocardiograme (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.

- Prelungire congenitală cunoscută a intervalului QTc sau orice afecțiune clinică despre care se cunoaște că prelungește 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, pimozid, 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).

Insuficiență renală

Nu există date privind utilizarea delamanid la pacienți cu insuficiență renală severă, și nu se recomandă utilizarea medicamentului la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra delamanidului

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 delamanidului 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 plasmatiche 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

Datele provenite din utilizarea delamanid la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Deltyba nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă delamanid/metaboliții săi se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice la animale au evidențiat excreția delamanid/metaboliților săi în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. 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

Este de așteptat ca Deltyba să influențeze moderat capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. 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. 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	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	-	-	Herpes zoster Candidoză orofaringiană Pitiriazis versicolor*
Tulburări hematologice și limfatic	Reticulocitoză	Anemie* Eozinofilie*	Leucopenie Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipopotasemie Diminuare a apetitului alimentar Hiperuricemie*	Hipertrigliceridemie	Deshidratare Hipocalcemie Hipercolesterolemie
Tulburări psihice	Insomnie	Tulburare psihotică Agitație Anxietate și tulburare anxioasă Depresie și stare depresivă Stare de neliniște Halucinații	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*
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli* Cefalee Parestezie Tremor	Neuropatie periferică Somnolență* Hipoestezie	Letargie Tulburare de echilibru Durere radiculară Calitate scăzută a somnului
Tulburări oculare		Xeroftalmie* Fotofobie	Conjunctivită alergică*
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Durere la nivelul urechii	-

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	-	Bloc atrioventricular de gradul I Extrasistole ventriculare* Extrasistole supraventriculare
Tulburări vasculare	-	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Hematom* Bufeuri*	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Hemoptizie	Dispnee Tuse Durere orofaringiană Iritație la nivelul gâtului Uscăciune la nivelul gâtului* Rinoree*	-
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Diaree* Greață Durere în partea superioară a abdomenului	Gastrită* Constipație* Durere abdominală Durere în partea inferioară a abdomenului Dispepsie Disconfort abdominal	Disfagie Parestezie orală Sensibilitate abdominală*
Tulburări hepatobiliare	-	-	Valori anormale ale parametrilor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	-	Dermatită Urticarie Erupție pruriginoasă* Prurit* Erupție maculo-papulară* Erupție cutanată tranzitorie* Acnee Hiperhidroză	Alopecie* Foliculită pustuloasă eozinofilică* Prurit generalizat* Erupții cutanate eritematoase
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie* Mialgie*	Osteocondroză Slăbiciune musculară Durere musculo-scheletică* Durere în flanc Durere la extremități	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	-	Hematurie*	Retenție urinară Disurie* Nicturie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Pirexie* Durere toracică Stare generală de rău Disconfort toracic* Edeme periferice*	Bufeuri

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	Valori crescute ale cortizolului în sânge	Subdenivelare a segmentului ST pe electrocardiogramă Valori crescute ale transaminazelor* Prelungire a timpului de tromboplastină parțială activată* Valori crescute ale gama-glutamiltransferazei* Valori scăzute ale cortizolemiei Creștere a tensiunii arteriale

* 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.

Copii și adolescenți

Pe baza unui studiu (vezi pct. 5.1) efectuat la 37 sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii se preconizează a fi similare cu cele observate la adulți.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de halucinații, predominant la copii și adolescenți. Incidența halucinațiilor în studiile clinice a fost mai frecventă la copii (5,4%) și adulți (1%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, e-mail: adr@anm.ro, Website: www.anm.ro.

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, medicamente pentru tratamentul tuberculozei, codul ATC: J04AK06.

Mecanism de acțiune

Mecanismul farmacologic de acțiune al delamanid implică inhibarea sintezei componentelor din peretele celular al micobacteriilor, acidul metoxi-micolinic și acidul keto-micolinic. 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, cu excepția pretomanidului. Studiile *in vitro* au evidențiat rezistență încrucișată cu pretomanidul. Aceasta poate fi atribuită probabil activării delamanidului și pretomanidului pe aceiași cale.

Criterii interpretative pentru testarea sensibilității

La utilizarea unui mediu agar 7H11 pentru testarea sensibilității la medicament, pragul epidemiologic (*epidemiological cut-off* [ECOFF]) recomandat și criteriile interpretative pentru testarea sensibilității pentru delamanid sunt:

ECOFF: 0,016 mg/l

Valoare critică clinică: $S \leq 0,016$ mg/l; $R > 0,016$ mg/l

S = sensibil; R = rezistent

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

Farmacocinetica, siguranța și eficacitatea delamanid în asociere cu un regim terapeutic de fond (RTF) au fost evaluate în cadrul studiului 242-12-232 (10 zile pentru farmacocinetică), urmat de studiul -233 (farmacocinetică, eficacitate și siguranță), ambele fiind studii în regim deschis, cu un singur braț, care au inclus 37 pacienți cu o vârstă mediană de 4,55 ani (interval 0,78-17,60 ani); 25 (67,6%) erau asiatici și 19 (51,4%) erau de sex feminin.

Pacienții pediatrici au fost înrolați în patru grupuri:

Grupul 1: între 12 și 17 ani (7 pacienți), grupul 2: între 6 și 11 ani (6 pacienți), grupul 3: între 3 și 5 ani (12 pacienți) și grupul 4: între 0 și 2 ani (12 pacienți). Media generală a greutateii corporale a subiecților la momentul inițial a fost de 19,5 kg, iar în grupurile 1, 2, 3 și 4, greutățile corporale medii au fost de 38,4, 25,1 și, respectiv, 10,3 kg.

Pacienții aveau tuberculoză plurirezistentă la medicamente confirmată sau probabilă și urmau să finalizeze 26 săptămâni de tratament cu delamanid+RTOF, urmat de RTOF în monoterapie, conform recomandărilor OMS. Pacienților din grupurile 1 și 2 li s-au administrat comprimate filmate. Doza de delamanid a fost de 100 mg de două ori pe zi pentru grupul 1 și de 50 mg de două ori pe zi pentru grupul 2. Dozele administrate au fost mai mari decât doza recomandată în prezent pe baza greutateii corporale la pacienții copii și adolescenți. Pacienților din grupurile 3 și 4 li s-au administrat comprimate dispersabile. Această formă de prezentare pentru copii și adolescenți nu este bioechivalentă cu cea a comprimatelor filmate. Pacienților din grupul 3 li s-au administrat 25 mg de două ori pe zi, iar pacienților din grupul 4 li s-au administrat doze între 10 mg de două ori pe zi și 5 mg de două ori pe zi, în funcție de greutatea corporală. Doza administrată în grupul 4 a fost mai mică decât doza raportată recomandată în prezent pe baza greutateii corporale la copii și adolescenți. S-a efectuat o analiză a proprietăților farmacocinetice în cadrul populației, utilizând datele din cadrul celor 2 studii la copii și adolescenți, pentru a stabili dozele care ar oferi pacienților copii și adolescenți expuneri la delamanid similare celor observate la subiecții adulți cu tuberculoză plurirezistentă la medicamente. Datele provenite de la copii cu o greutate corporală sub 10 kg au fost prea limitate pentru a stabili dozele pentru această grupă de pacienți.

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 *à jeun*. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în aproximativ 5 ore după administrarea dozei, indiferent de aportul alimentar.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la delamanid crește mai lent decât direct proporțional odată cu creșterea dozei.

Distribuție

Delamanid se leagă în proporție mare de toate proteinele plasmatice, cu un procent de legare de proteinele totale de $\geq 99,5\%$. Delamanid are un volum de distribuție aparent cu valoare mare (V_z/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 până la 38 ore. Delamanid nu este excretat în urină.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

În timpul tratamentului cu dozele recomandate de delamanid la copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg (vezi pct. 4.2), s-au obținut concentrații plasmatice similare cu cele observate la adulți.

Pacienți cu insuficiență renală

Mai puțin de 5 % dintr-o doză de delamanid administrată oral se recuperează din urină. Insuficiența renală ușoară ($50 \text{ ml/minut} < Cl_{Cr} < 80 \text{ ml/minut}$) 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. În cadrul studiilor de toxicitate juvenilă la șobolan, toate constatările legate de tratamentul cu delamanid au fost concordante cu cele observate la animalele adulte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză ftalat
Povidonă (K-25)
all-*rac*- α -Tocoferol
Manitol
Cros повідonă
Sucraloză
Silicat coloidal hidratat
Cherry micron OT-22685
Stearat de calciu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister Aluminiu/Aluminiu:
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/1/13/875/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 aprilie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

09/2022

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