

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de delamanid.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película redondo y de color amarillo, de 11,7 mm de diámetro, grabado con «DLM» y «50» en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Deltyba está indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MR) en pacientes adultos, adolescentes, niños y bebés con un peso corporal de al menos 10 kg cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con delamanid se debe iniciar y monitorizar por médicos con experiencia en el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente a los medicamentos.

Delamanid siempre se debe administrar como parte de un régimen de combinación apropiado para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente a los medicamentos (TB-MR) (ver las secciones 4.4 y 5.1). Después de completar el periodo de tratamiento con delamanid de 24 semanas, se debe continuar el tratamiento con un régimen de combinación apropiado, según las pautas de la OMS.

Se recomienda que delamanid se administre conforme a la estrategia TOD (tratamiento con observación directa).

Posología

Adultos

La dosis recomendada para adultos es de 100 mg dos veces al día, durante 24 semanas.

Adolescentes y niños

Pacientes pediátricos con un peso corporal de

- entre ≥ 30 y < 50 kg: la dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día durante 24 semanas
- ≥ 50 kg: la dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día durante 24 semanas

Para los pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg consulte la ficha técnica de Deltyba 25 mg comprimidos dispersables.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

No se dispone de datos en las personas de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No existen datos sobre el uso de delamanid en pacientes con insuficiencia renal grave y no se recomienda su uso (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda utilizar delamanid en pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Deltyba en niños con un peso corporal inferior a 10 kg. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Delamanid se debe tomar con los alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Albúmina sérica $< 2,8$ g/dl (ver sección 4.4 sobre el uso en pacientes con valores de albúmina sérica $\geq 2,8$ g/dl)
- Administración concomitante de medicamentos que son inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No existen datos sobre el tratamiento con delamanid durante más de 24 semanas consecutivas (ver sección 4.2).

No existen datos clínicos sobre el uso de delamanid para el tratamiento de

- tuberculosis extrapulmonares (p. ej., del sistema nervioso central, sistema óseo)
- infecciones causadas por otras especies de micobacterias aparte de las del complejo *M. tuberculosis*
- infección latente por *M. tuberculosis*

No existen datos clínicos sobre el uso de delamanid como parte de regímenes de combinación usados para el tratamiento de infecciones por *M. tuberculosis* sensible a los medicamentos.

Resistencia a delamanid

Delamanid solamente se debe utilizar en un régimen de combinación apropiado para el tratamiento de la TB-MR, tal y como recomienda la OMS con el fin de evitar el desarrollo de resistencia a delamanid.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con delamanid. Esta prolongación aumenta lentamente con el transcurso del tiempo en las primeras 6 a 10 semanas de tratamiento y se mantiene estable a partir de entonces. La prolongación del QTc se ve muy correlacionada entre sí con el metabolito principal de delamanid DM-6705. La albúmina plasmática y el CYP3A4 regulan la formación y el metabolismo del DM-6705 respectivamente (ver Consideraciones especiales más adelante).

Recomendaciones generales

Se recomienda que los electrocardiogramas (ECG) se obtengan antes del inicio del tratamiento y mensualmente durante el plazo completo del tratamiento con delamanid. Si se observa un QTcF > 500 ms bien sea antes de la primera dosis de delamanid o durante el tratamiento con delamanid, no se debe iniciar el tratamiento con delamanid o se debe suspender dicho tratamiento. Si la duración del intervalo QTc sobrepasa 450/470 ms para pacientes varón/mujer durante el tratamiento con delamanid, se debe hacer una monitorización de ECG más frecuente a estos pacientes. Asimismo se recomienda que se obtengan los electrolitos séricos, p. ej., potasio, al inicio y se corrijan en caso de ser anómalos.

Consideraciones especiales

Factores de riesgo cardíaco

No se debe iniciar el tratamiento con delamanid en pacientes con los siguientes factores de riesgo a menos que el posible beneficio de delamanid se considere mayor que los riesgos potenciales. A estos pacientes se les deben realizar una monitorización de ECG muy frecuente durante el periodo completo de tratamiento con delamanid.

- Prolongación congénita conocida del intervalo QTc o cualquier afección clínica que se sepa que prolongue el intervalo QTc o un QTc > 500 ms.
- Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia relevante desde el punto de vista clínico.
- Cualquier afección cardíaca que predisponga a arritmia, tal como, hipertensión grave, hipertrofia ventricular izquierda (incluida la cardiomiopatía hipertrófica) o insuficiencia cardíaca congestiva acompañada por una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda.
- Trastornos de los electrolitos, especialmente hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.
- Toma de medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc. Estos incluyen (aunque no de forma exclusiva):
 - Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).
 - Neurolépticos (p. ej., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida o tioridazina), antidepresivos.
 - Ciertos antimicrobianos, incluidos:
 - macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina)
 - moxifloxacino, esparfloxacino (ver sección 4.4 sobre el uso con otras fluoroquinolonas)
 - bedaquilina
 - antimicóticos triazólicos
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Ciertos antihistamínicos no sedantes (por ej., terfenadina, astemizol, mizolastina).

- Ciertos antimaláricos con potencial para prolongar el QT (p. ej., halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, dihidroartemisina/piperaquina).
- Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadona, alcaloides de la vinca, trióxido de arsénico.

Hipoalbuminemia

En un estudio clínico, la presencia de hipoalbuminemia se asoció con un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con delamanid. Delamanid está contraindicado en pacientes con valores de albúmina < 2,8 g/dl (ver sección 4.3). Los pacientes que comenzaron delamanid con un valor de albúmina sérica < 3,4 g/dl o que, durante el tratamiento, experimentaron una caída de la albúmina sérica en esta gama de valores se les deben realizar una monitorización muy frecuente de los ECG durante el periodo completo de tratamiento con delamanid.

Administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de delamanid con un inhibidor potente del CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) se asoció a una exposición 30 % mayor al metabolito DM-6705, el cual se ha relacionado con la prolongación del QTc. Por lo que, si se considera necesaria la administración conjunta de delamanid con cualquier inhibidor potente del CYP3A4, se recomienda que se realice una monitorización muy frecuente de los ECG, durante el periodo completo de tratamiento con delamanid.

Administración concomitante de delamanid con quinolonas

Todas las prolongaciones del QTcF superiores a 60 ms se asociaron con el uso concomitante de fluoroquinolona. Por consiguiente, si la administración conjunta se considera inevitable para constituir un régimen de tratamiento adecuado para la TB-MR, se recomienda que se realice una monitorización muy frecuente de los ECG, durante el periodo completo de tratamiento con delamanid.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar Delyba en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No existen datos sobre el uso de delamanid en pacientes con insuficiencia renal grave y no se recomienda su uso (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Excipientes

Los comprimidos recubiertos con película Delyba contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa, o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre delamanid

Inductores del citocromo P450 3A4

Los estudios clínicos de interacciones entre medicamentos en sujetos sanos indicaron una exposición reducida a delamanid, de hasta un 45 % después de 15 días de administración concomitante del inductor potente del citocromo P450 (CYP) 3A4 (rifampicina 300 mg una vez al día) con delamanid (200 mg una vez al día). No se observó ninguna reducción relevante desde el punto de vista clínico de la exposición a delamanid con el inductor débil efavirenz cuando se administró a una dosis de 600 mg una vez al día durante 10 días en combinación con delamanid 100 mg dos veces al día.

Medicamentos contra el VIH

En estudios clínicos de interacción entre medicamentos en sujetos sanos, se administró delamanid solo (100 mg dos veces al día) y con tenofovir disoproxilato (245 mg una vez al día) o lopinavir/ritonavir (400/100 mg una vez al día) durante 14 días y con efavirenz durante 10 días (600 mg una vez al día). La exposición a delamanid se mantuvo inalterada (< 25 % de diferencia) con los medicamentos contra el VIH, tenofovir disoproxilato y efavirenz, pero se produjo un ligero aumento con la combinación de los medicamentos contra el VIH que contenían lopinavir/ritonavir.

Efectos de delamanid sobre otros medicamentos

Los estudios *in-vitro* mostraron que delamanid no inhibe a las isozimas CYP450.

Los estudios *in-vitro* mostraron que delamanid ni sus metabolitos tenían ningún efecto sobre los transportadores MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y BSEP, a concentraciones de aproximadamente 5 a 20 veces mayores que la $C_{máx}$ en el estado estacionario. No obstante, debido a que las concentraciones en el intestino pueden potencialmente ser mucho mayores que estos múltiplos de la $C_{máx}$, existe el potencial de que delamanid tenga algún efecto en estos transportadores.

Medicamentos antituberculosos

En un estudio clínico de interacción entre medicamentos en sujetos sanos, delamanid se administró solo (200 mg una vez al día) y con rifampicina/isoniazida/pirazinamida (300/720/1800 mg una vez al día) o etambutol (1100 mg una vez al día) durante 15 días. La exposición de los medicamentos antituberculosos concomitantes (rifampicina [R]/ isoniazida [H]/ pirazinamida [Z]) no se vio afectada. La administración concomitante con delamanid aumentó de forma significativa las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de etambutol en aproximadamente 25 %, la relevancia clínica se desconoce.

Medicamentos contra el VIH

En un estudio clínico de interacción entre medicamentos en sujetos sanos, delamanid se administró solo (100 mg dos veces al día) y tenofovir disoproxilato (245 mg una vez al día), lopinavir/ritonavir (400/100 mg una vez al día) durante 14 días y con efavirenz durante 10 días (600 mg una vez al día). Delamanid administrado en combinación con los medicamentos contra el VIH, tenofovir disoproxilato, lopinavir/ritonavir y efavirenz, no afectó a la exposición de estos medicamentos.

Medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc

Se debe tener cuidado al utilizar delamanid en pacientes que ya estén recibiendo medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4). No se ha estudiado la administración concomitante de moxifloxacino y delamanid en los pacientes con TB-MR. No se recomienda moxifloxacino para uso en pacientes tratados con delamanid.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de delamanid en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Delytba durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si delamanid o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran que delamanid y/o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se recomienda que Delytba no se utilice durante la lactancia.

Fertilidad

Deltyba no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en animales (ver sección 5.3). No se dispone de datos clínicos sobre los efectos de delamanid en la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que la influencia de Deltyba sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea moderada. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si sufren cualquier reacción adversa que tenga un impacto potencial sobre la capacidad para realizar estas actividades (p. ej., la cefalea es muy frecuente y el temblor es frecuente).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a los medicamentos observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con delamanid de forma concomitante con un tratamiento de base optimizado (TBO) (es decir, incidencia > 10 %) son náuseas (32,9 %), vómitos (29,9 %), cefalea (28,4 %), trastornos y alteraciones del sueño (28,2 %), mareo (22,4 %), gastritis (15,9 %) y disminución del apetito (13,1 %).

Tabla de reacciones adversas

La lista de reacciones adversas al medicamento y frecuencias se basa en los resultados de 2 ensayos clínicos doblemente ciegos controlados con placebo. Las reacciones adversas a los medicamentos figuran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se distribuyen por frecuencias de acuerdo a las categorías de muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla. Reacciones adversas medicamentosas a delamanid

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos endocrinos	-	Hipotiroidismo ^a	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	-	-
Trastornos psiquiátricos	Trastornos y alteraciones del sueño ^b	Trastorno psicótico ^c Ansiedad ^d Depresión ^e Alucinación ^f	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea ^g	Hipoestesia Temblor	Letargia
Trastornos cardíacos	-	Bloqueo auriculoventricular de primer grado Extrasístoles ventriculares Palpitaciones	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Irritación de garganta	-

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Gastritis ^h	Dispepsia	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Debilidad muscular Espasmos musculares	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	Dolor torácico	-
Exploraciones complementarias	-	Cortisol elevado ⁱ Intervalo QT prolongado en electrocardiograma	-

Los términos de acontecimientos que representan el mismo concepto o condición médica se agruparon y se notificaron como una sola reacción adversa al medicamento en la Tabla «Reacciones adversas medicamentosas a delamanid». Los términos preferidos que se notificaron realmente en los ensayos clínicos con doblemente ciegos y que contribuyeron a la reacción adversa al medicamento correspondiente se indican entre paréntesis, como se especifica a continuación:

- a. Hipotiroidismo (hipotiroidismo, hipotiroidismo primario)
- b. Trastornos y alteraciones del sueño (insomnio inicial, insomnio, trastorno del sueño)
- c. Trastorno psicótico (psicosis aguda, trastorno psicótico, psicosis reactiva, trastorno psicótico inducido por sustancias)
- d. Ansiedad (ansiedad, trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada)
- e. Depresión (trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido, estado de ánimo deprimido, depresión, depresión mayor, trastorno mixto ansioso-depresivo, trastorno depresivo persistente, trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo)
- f. Alucinación (alucinación; alucinación auditiva; alucinación visual; alucinación táctil; alucinación mixta; alucinación hipnopómpica; alucinación hipnagógica)
- g. Cefalea (molestias de cabeza, cefalea, migraña, cefalea sinusal, cefalea de tensión, cefalea vascular)
- h. Gastritis (gastritis crónica, gastritis, gastritis erosiva)
- i. Cortisol elevado (síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismos, cortisol elevado)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Prolongación del intervalo QT en el ECG

En pacientes que recibieron una dosis diaria total de 200 mg de delamanid en los ensayos de fase II y III, el aumento medio corregido por placebo en QTcF desde el inicio osciló entre 4,7 y 7,6 ms en el mes 1 y entre 5,3 ms y 12,1 ms a los 2 meses, respectivamente. La incidencia de un intervalo QTcF > 500 ms osciló entre un 0,6 % (1/161) y un 2,1 % (7/341) en los pacientes que recibieron una dosis diaria total de 200 mg de delamanid comparado con un intervalo de 0 % (0/160) a 1,2 % (2/170) en los pacientes que recibieron placebo además de TBO, mientras que la incidencia del cambio en QTcF desde el inicio > 60 ms osciló entre un 3,1 % (5/161) y un 10,3 % (35/341) en los pacientes que recibieron una dosis diaria total de 200 mg de delamanid comparado con 0 % (0/160) a 7,1 % (12/170) en los pacientes que recibieron placebo.

Palpitaciones

Para los pacientes que recibieron delamanid de forma concomitante con un tratamiento de base optimizado (TBO) en los ensayos de fase II y III, la frecuencia fue del 7,9 % (categoría de frecuencia: frecuente) en comparación con una frecuencia del 6,7 % en los pacientes que recibieron placebo de forma concomitante con un tratamiento de base optimizado (TBO).

Población pediátrica

Sobre la base de un estudio (ver sección 5.1) realizado en 37 pacientes pediátricos de 0 a 17 años de edad, se prevé que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños será la misma que en los adultos.

Se han notificado casos de alucinaciones, predominantemente en la población pediátrica, después de la autorización de comercialización. La incidencia de alucinaciones en los ensayos clínicos fue frecuente en niños (5,4 %) y adultos (1 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos no se ha observado ningún caso de sobredosis de delamanid. Sin embargo, se muestra en datos clínicos adicionales que en pacientes que recibieron 200 mg dos veces al día, es decir, un total de 400 mg de delamanid al día, el perfil de seguridad global es comparable al de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. Si bien es cierto que algunas reacciones se observaron con mayor frecuencia y la tasa de prolongación del QT aumentó en función de la dosis.

El tratamiento de una sobredosis debe consistir en medidas inmediatas para eliminar delamanid del tracto gastrointestinal y tratamiento sintomático según sea necesario. Se debe realizar monitorización frecuente con ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicobacterianos, antibióticos, medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, código ATC: J04AK06.

Mecanismo de acción

En el mecanismo de acción farmacológico de delamanid interviene la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular micobacteriana, el ácido metoximicólico y cetomicólico. Los metabolitos identificados de delamanid no muestran ninguna actividad antimicobacteriana.

Actividad contra patógenos específicos

Delamanid no tiene ninguna actividad *in vitro* contra especies bacterianas que no sean micobacterias.

Resistencia

Se sugiere que el mecanismo de resistencia contra delamanid en las micobacterias es la mutación en uno de los 5 genes de la coenzima F420. En las micobacterias, las frecuencias *in vitro* de resistencia espontánea a delamanid fueron similares a las de isoniazida, y más altas que las de rifampicina. Se ha documentado que la resistencia a delamanid se manifiesta durante el tratamiento (ver sección 4.4). Delamanid no muestra resistencia cruzada con ninguno de los medicamentos antituberculosos que se utilizan en la actualidad, excepto pretomanid. Los estudios *in vitro* han mostrado resistencia cruzada con pretomanid. Es probable que esto se deba a que delamanid y pretomanid se activan a través de la misma vía.

Criterios de interpretación de los antibiogramas

Cuando se utiliza el medio de agar 7H11 para los antibiogramas de los medicamentos, el valor de corte epidemiológico (*epidemiological cut-off*, ECOFF) recomendado y los criterios de interpretación de los antibiogramas para delamanid son:

ECOFF: 0,016 mg/l

Valor crítico clínico: $S \leq 0,016$ mg/l; $R > 0,016$ mg/l

S = sensible; R = resistente

Datos de estudios clínicos

Delamanid se ha evaluado en dos ensayos doblemente ciegos controlados con placebo, para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente a los medicamentos (TB-MR). Los análisis de SCC se realizaron en la población por intención de tratar modificada, que incluía a pacientes con cultivos positivos al inicio del estudio y cuya cepa aislada era resistente tanto a isoniacida como a rifampicina, es decir, tenían TB-MR.

En el primer ensayo (Ensayo 204), en 64/141 (45,4 %) pacientes aleatorizados para recibir delamanid 100 mg d.v.d además de TBO y 37/125 (29,6 %) de pacientes aleatorizados para recibir placebo (PLC) además de TBO se logró una conversión en cultivo de esputo (SCC) a los dos meses (es decir, desde presencia de multiplicación de *Mycobacterium tuberculosis* hasta ausencia de la misma en los primeros 2 meses, que se mantuvo durante 1 mes más) ($p = 0,0083$). También se descubrió que el tiempo hasta la SCC del grupo aleatorizado a 100 mg d.v.d. era más corto que en el grupo aleatorizado para recibir el placebo además de TBO ($p = 0,0056$).

En el segundo ensayo (Ensayo 213), delamanid se administró por vía oral en dosis de 100 mg d.v.d. como tratamiento complementario al TBO durante 2 meses, seguido de 200 mg una vez al día durante 4 meses. La mediana del tiempo hasta la SCC fue de 51 días en el grupo de delamanid además de TBO comparado con 57 días en el grupo de PLC además de TBO ($p = 0,0562$ usando la modificación Peto-Peto estratificada modificada de la prueba de Gehan de la suma de rangos de Wilcoxon). La proporción de pacientes que lograron la SCC (conversión en cultivo de esputo) después del periodo de 6 meses de tratamiento fue del 87,6 % (198/226) en el grupo de tratamiento con delamanid además de TBO comparado con el 86,1 % (87/101) en el grupo de tratamiento con placebo además de TBO ($p = 0,7131$).

Se supuso en el análisis primario que todos los cultivos faltantes hasta el momento de la SCC eran cultivos positivos. Se realizaron dos análisis de sensibilidad: un análisis de la imputación de la última observación realizada (LOCF, por sus siglas en inglés) y un análisis utilizando la metodología «bookending» (lo que requirió que los cultivos previos y posteriores fueran ambos cultivos negativos observados para imputar un resultado negativo; de lo contrario, se imputó un resultado positivo). Ambos mostraron una mediana del tiempo más corta, de 13 días, para la SCC en el grupo de delamanid además de TBO ($p = 0,0281$ para LOCF y $p = 0,0052$ para «bookending»).

Se ha observado resistencia a delamanid (definida como CIM $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) al inicio del estudio en 2 de los 316 pacientes en el Ensayo 204 y en 2 de los 511 pacientes en el Ensayo 213 (4 de 827 pacientes [0,48 %]). La resistencia a delamanid surgió en 4 de los 341 pacientes (1,2 %) aleatorizados para recibir delamanid durante 6 meses en el Ensayo 213. Esos cuatro pacientes solo recibieron otros dos medicamentos además de delamanid.

Población pediátrica

Se evaluaron la farmacocinética, seguridad y eficacia de delamanid en combinación con un tratamiento de base en el Ensayo 242-12-232 (farmacocinética de 10 días) seguido del Ensayo -233 (farmacocinética, eficacia y seguridad), siendo ambos ensayos de un solo grupo, abiertos, en los que se incluyó a 37 pacientes que tenían una mediana de edad de 4,55 años (intervalo de 0,78 a 17,60 años), 25 (67,6 %) eran asiáticos y 19 (51,4 %) eran mujeres.

Los pacientes pediátricos fueron inscritos en cuatro grupos:

Grupo 1: de 12 a 17 años (7 pacientes), grupo 2: de 6 a 11 años (6 pacientes), grupo 3: de 3 a 5 años (12 pacientes) y grupo 4: de 0 a 2 años (12 pacientes). La media global del peso corporal inicial de los sujetos fue 19,5 kg y en los grupos 1, 2, 3 y 4 las medias del peso corporal fueron 38,4, 25,1, 14,8 y 10,3 kg, respectivamente.

Los pacientes tenían una infección confirmada o probable de TB-MR y debían completar 26 semanas de tratamiento con delamanid más TBO seguido por TBO en monoterapia de acuerdo con la recomendación de la OMS. Los pacientes de los grupos 1 y 2 recibieron comprimidos recubiertos con película. La dosis de delamanid en el grupo 1 fue de 100 mg dos veces al día y de 50 mg dos veces al día en el grupo 2. Las dosis administradas fueron superiores a la dosis recomendada actualmente en función del peso en la población pediátrica. Los pacientes de los grupos 3 y 4 recibieron comprimidos dispersables. Esta formulación pediátrica no es bioequivalente a los comprimidos recubiertos con película. A los pacientes del grupo 3 se les administraron 25 mg dos veces al día y a los del grupo 4 se les administraron dosis de entre 10 mg dos veces al día y 5 mg una vez al día en función del peso corporal. Las dosis administradas en el grupo 4 eran inferiores a la dosis recomendada actualmente en función del peso en la población pediátrica.

Se realizó un análisis FC poblacional sobre los datos de los 2 ensayos pediátricos para determinar las dosis en sujetos pediátricos que proporcionarían exposiciones a delamanid similares a las observadas en sujetos adultos con TB-MR. Los datos en niños con un peso corporal inferior a 10 kg fueron demasiado limitados para determinar las dosis para esa población de pacientes.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cuando se administra con una comida estándar, la biodisponibilidad oral de delamanid mejora unas 2,7 veces comparado con condiciones en ayunas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 4 horas tras la dosis, independientemente de la ingesta de alimentos.

Distribución

Delamanid se une en gran medida a todas las proteínas plasmáticas con una tasa de unión a proteínas totales $\geq 99,5$ %. Delamanid presenta un extenso volumen aparente de distribución (V_z/F de 2100 l).

Biotransformación

Delamanid se metaboliza principalmente en el plasma por la albúmina y, en menor medida, por el CYP3A4. Todavía no se ha dilucidado el perfil metabólico completo de delamanid y, si se descubren importantes metabolitos desconocidos, existe el potencial de que se produzcan interacciones medicamentosas con otros medicamentos administrados de forma concomitante. Los metabolitos identificados no muestran ninguna actividad antimicobacteriana pero algunos contribuyen a la prolongación del intervalo QTc, en particular el DM-6705. Las concentraciones de los metabolitos identificados aumentan de forma progresiva hasta alcanzar el estado estacionario después de 6 a 10 semanas.

Eliminación

Delamanid desaparece del plasma con una semivida $t_{1/2}$ de 30 - 38 horas. Delamanid no se excreta en la orina.

Linealidad/no linealidad

La exposición plasmática a delamanid aumenta menos que proporcionalmente con el incremento de la dosis.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Durante el tratamiento con las dosis de delamanid recomendadas a los adolescentes y niños con un peso corporal de al menos 10 kg (ver sección 4.2), se obtuvo una exposición plasmática similar a la de los adultos.

Pacientes con insuficiencia renal

Menos de un 5 % de una dosis oral de delamanid se recupera de la orina. La insuficiencia renal leve (50 ml/min < CrCLN < 80 ml/min) no parece afectar a la exposición de delamanid. Por lo que no se precisa de ningún ajuste de la dosis para los pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada. Se desconoce si delamanid y sus metabolitos se eliminarán de manera significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda delamanid en pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos clínicos no se incluyó a ningún paciente ≥ 65 años de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico. Delamanid y/o sus metabolitos tienen el potencial de afectar a la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio hERG. En el perro, se observaron macrófagos espumosos en el tejido linfóide de varios órganos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas. Se mostró que el hallazgo era parcialmente reversible; se desconoce la relevancia clínica del mismo. En conejos, los estudios de dosis repetidas mostraron que se producía un efecto inhibitorio de delamanid y/o sus metabolitos sobre la coagulación sanguínea dependiente de la vitamina K. En estudios de reproducción en conejo, se observó una toxicidad embrio-fetal a dosis tóxicas maternas. Los datos farmacocinéticos en animales han mostrado que se produce excreción de delamanid/metabolitos en la leche materna. En ratas lactantes, la $C_{m\acute{a}x}$ para delamanid en leche materna fue 4 veces mayor que la de la sangre. En los estudios de toxicidad juvenil en ratas, todos los hallazgos relacionados con el tratamiento con delamanid fueron congruentes con los observados en animales adultos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Ftalato de hipromelosa

Povidona

α -Tocoferol (mezcla racémica)

Celulosa, microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Carmelosa cálcica

Sílice coloidal hidratada
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato

Recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol 8000
Dióxido de titanio
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blistér de aluminio/aluminio:
48 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales residuales, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 Múnich
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/875/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de abril de 2014
Fecha de la última renovación: 22 de marzo de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, <http://www.ema.europa.eu>.