

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deltyba 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa film rivestita contiene 50 mg di delamanid.

Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rotonda, di colore giallo, rivestita con film, 11,7 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Deltyba è indicato per l'uso nell'ambito di un'opportuna terapia di associazione per la tubercolosi polmonare multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) in adulti, adolescenti e bambini, con peso corporeo di almeno 30 kg quando non è altrimenti possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici devono essere tenuti in considerazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con delamanid deve essere iniziato e monitorato da un medico con esperienza nella gestione di *Mycobacterium tuberculosis* multi-resistente ai farmaci.

Delamanid deve essere sempre somministrato nel contesto di un opportuno regime di associazione per il trattamento della tubercolosi multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con un opportuno regime di associazione deve proseguire dopo il termine del periodo di trattamento di 24 settimane con delamanid ai sensi delle linee guida dell'OMS.

Si raccomanda di somministrare delamanid mediante la diretta osservazione del trattamento (DOT).

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti è 100 mg due volte al giorno per 24 settimane.

Popolazione pediatrica

Adolescenti e bambini con peso corporeo di

- 50 kg o superiore: la dose raccomandata è 100 mg due volte al giorno, per 24 settimane.
- 30 kg o superiore ma inferiore a 50 kg: la dose raccomandata è 50 mg due volte al giorno, per 24 settimane.

Nei bambini con peso corporeo inferiore a 30 kg, la sicurezza e l'efficacia di delamanid non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani (età > 65 anni)

Non ci sono dati disponibili negli anziani.

Compromissione renale

L'aggiustamento della dose non è considerato necessario in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non ci sono dati sull'uso di delamanid in pazienti con compromissione renale grave e il suo uso non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

L'aggiustamento della dose non è considerato necessario in pazienti con lieve compromissione epatica. Delamanid non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Delamanid deve essere assunto con cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Albumina sierica < 2,8 g/dl (vedere paragrafo 4.4 circa l'uso in pazienti con albumina sierica $\geq 2,8$ g/dl).
- Assunzione di farmaci forti induttori del CYP3A4 (per es. carbamazepina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non ci sono dati sul trattamento con delamanid per più di 24 settimane consecutive.

Non ci sono dati clinici sull'uso di delamanid per il trattamento di

- tubercolosi extrapolmonare (per es. sistema nervoso centrale, ossa)
- infezioni dovute a specie micobatteriche diverse dal complesso *M. tuberculosis*
- infezione latente con *M. tuberculosis*

Non ci sono dati clinici sull'uso di delamanid nel contesto di regimi di associazione usati per il trattamento di *M. tuberculosis* sensibile ai farmaci.

Resistenza a delamanid

Delamanid deve essere usato esclusivamente in un opportuno regime di associazione per il trattamento della MDR-TB, come raccomandato dall'OMS per prevenire lo sviluppo di resistenza a delamanid.

Prolungamento del QT

È stato osservato prolungamento del QT in pazienti trattati con delamanid. Questo prolungamento aumenta lentamente con il passare del tempo tra le prime 6 o le prime 10 settimane di trattamento, e successivamente rimane stabile. Il prolungamento del QTc è correlato in modo molto stretto al principale metabolita di delamanid, DM-6705. L'albumina plasmatica e il CYP3A4 regolano, rispettivamente, la formazione e il metabolismo di DM-6705 (vedere Considerazioni speciali qui di seguito).

Raccomandazioni generali

Si raccomanda di eseguire elettrocardiogrammi (ECG) prima di avviare il trattamento e con frequenza mensile durante l'intero ciclo di terapia con delamanid. Se si osserva un QTcF > 500 ms prima della dose

iniziale di delamanid, oppure nel corso del trattamento con delamanid, il trattamento con delamanid non deve essere avviato, oppure deve essere sospeso. Se la durata dell'intervallo QTc supera 450/470 ms per i pazienti di sesso maschile/femminile durante il trattamento con delamanid, tali pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio ECG più frequente. Si raccomanda inoltre di misurare gli elettroliti sierici, per es. il potassio, al basale e di correggere le eventuali anomalie.

Considerazioni speciali

Fattori di rischio cardiaco

Non iniziare il trattamento con delamanid in pazienti che presentano i fattori di rischio seguenti, a meno che il possibile beneficio di delamanid non venga ritenuto superiore ai potenziali rischi. Tali pazienti devono ricevere un monitoraggio molto frequente degli ECG per l'intera durata del periodo di trattamento con delamanid

- Prolungamento congenito accertato dell'intervallo QTc o qualunque altra condizione clinica con effetto risaputo di prolungamento dell'intervallo QTc, o QTc > 500 ms.
- Anamnesi di aritmia cardiaca sintomatica o con bradicardia rilevante dal punto di vista clinico.
- Condizioni cardiache rilevanti dal punto di vista clinico predisponenti ad aritmia, come grave ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra (inclusa cardiomiopatia ipertrofica) o scompenso cardiaco congestizio accompagnato da ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra.
- Disturbi elettrolitici, in particolare ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesemia.
- Assunzione di medicinali con effetto risaputo di prolungamento dell'intervallo QTc. Tali medicinali includono (ma non si limitano a):
 - Antiaritmici (per es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo).
 - Neurolettici (per es. fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide, oppure tioridazina), antidepressivi.
 - Alcuni antimicrobici, compresi:
 - macrolidi (per es. eritromicina, claritromicina)
 - moxifloxacina, sparfloxacina (vedere paragrafo 4.4 riguardo all'uso con altri
 - fluorochinoloni)
 - bedaquilina
 - antifungini triazolici
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Alcuni antistaminici non sedativi (per es. terfenadina, astemizolo, mizolastina).
 - Alcuni antimalarici con potenziale di prolungamento del QT (per es. alofantrina, chinino, cloroquina, artesunato/amodiachina, diidroartemisinina/piperachina).
 - Cisapride, droperidolo, domperidone, bepridil, difemanil, probucolo, levometadil, metadone, alcaloidi della vinca, triossido di arsenico.

Ipoalbuminemia

In uno studio clinico, la presenza di ipoalbuminemia è stata associata a un aumentato rischio di prolungamento dell'intervallo QTc in pazienti trattati con delamanid. Delamanid è controindicato nei pazienti con albumina <2,8 g/dl (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che avviano delamanid con albumina sierica < 3,4 g/dl o la cui albumina sierica si riduce fino a questo intervallo durante il trattamento devono essere sottoposti a monitoraggio molto frequente degli ECG per l'intera durata del periodo di trattamento con delamanid.

Co-somministrazione con forti inibitori del CYP3A4

La co-somministrazione di delamanid e un forte inibitore del CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) è stata associata ad un'esposizione superiore del 30% al metabolita DM-6705, correlato a prolungamento del QTc. Pertanto, se si ritiene necessario co-somministrare delamanid e qualunque forte inibitore del CYP3A4, si raccomanda un monitoraggio molto frequente degli ECG per l'intera durata del periodo di trattamento con delamanid.

Co-somministrazione di delamanid e chinoloni

Tutti i casi di prolungamento del QTcF oltre 60 ms sono stati associati all'uso concomitante di

fluorochinolone. Pertanto, se si considera inevitabile la co-somministrazione per formulare un regime terapeutico adeguato per la MDR-TB, si raccomanda un monitoraggio molto frequente degli ECG per l'intera durata del periodo di trattamento con delamanid.

Compromissione epatica

Deltyba non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Biotrasformazione ed eliminazione

Il profilo metabolico completo di delamanid nell'uomo non è ancora stato del tutto chiarito (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Pertanto, non è possibile prevedere con sicurezza il potenziale di interazioni farmaco-farmaco di significatività clinica con delamanid e le possibili conseguenze, compreso l'effetto totale sull'intervallo QTc.

Eccipienti

Deltyba compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Il profilo metabolico completo e il modo di eliminazione di delamanid nell'uomo non sono ancora stati del tutto chiariti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Effetti di altri medicinali su Deltyba

Induttori del citocromo P450 3A4

Studi clinici sulle interazioni farmaco-farmaco in soggetti sani hanno indicato una ridotta esposizione a delamanid, fino a 45% dopo 15 giorni di somministrazione concomitante del forte induttore del citocromo P450 (CYP) 3A4 (rifampicina 300 mg/die) con delamanid (200 mg/die). Con il debole induttore efavirenz, somministrato a una dose giornaliera di 600 mg per 10 giorni in associazione con delamanid 100 mg due volte al giorno, non è stata osservata una riduzione clinicamente significativa dell'esposizione a delamanid.

Medicinali anti-HIV

In studi clinici sulle interazioni farmaco-farmaco in soggetti sani, delamanid è stato somministrato in monoterapia (100 mg due volte al giorno) e con tenofovir disoproxil (245 mg/die) o lopinavir/ritonavir (400/100 mg/die) per 14 giorni, e con efavirenz per 10 giorni (600 mg/die). L'esposizione a delamanid è rimasta invariata (differenza < 25%) con i medicinali tenofovir disoproxil ed efavirenz per l'HIV, ma è aumentata leggermente con l'associazione di medicinali anti-HIV che contengono lopinavir/ritonavir.

Effetti di Deltyba su altri medicinali

Studi *in vitro* hanno mostrato che delamanid non ha inibito gli isoenzimi del CYP450.

Dagli studi *in vitro* risulta che delamanid e i metaboliti non hanno dimostrato alcun effetto sui trasportatori MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e BSEP, a concentrazioni maggiori di circa 5-20 volte rispetto alla C_{max} allo *steady-state*. Tuttavia, poiché le concentrazioni in sede intestinale possono superare di gran lunga questi multipli della C_{max} , esiste la possibilità che delamanid abbia un effetto su tali trasportatori.

Medicinali antitubercolari

In uno studio clinico sulle interazioni farmaco-farmaco in soggetti sani, delamanid è stato somministrato in monoterapia (200 mg/die) e con rifampicina/isoniazide/pirazinamide (300/720/1800 mg/die) o con etambutolo (1100 mg/die) per 15 giorni. L'esposizione ai farmaci concomitanti anti-TB (rifampicina [R]/isoniazide [H]/pirazinamide [Z]) non ne ha risentito. La co-somministrazione con delamanid ha portato a un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche allo *steady state* di etambutolo, pari a circa 25%. Non si conosce la pertinenza dal punto di vista clinico.

Medicinali anti-HIV

In uno studio clinico sulle interazioni farmaco-farmaco in soggetti sani, delamanid è stato somministrato in monoterapia (100 mg due volte al giorno), con tenofovir disoproxil (245 mg/die), lopinavir/ritonavir (400/100 mg/die) per 14 giorni e con efavirenz per 10 giorni (600 mg/die). Delamanid somministrato in associazione con i farmaci anti-HIV tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir ed efavirenz non ha influito sull'esposizione a tali medicinali.

Medicinali con potenziale per il prolungamento del QTc

Fare attenzione nell'uso di delamanid in pazienti che ricevono già medicinali associati al prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di moxifloxacina e delamanid nei pazienti con MDR-TB non è stata studiata. L'uso della moxifloxacina non è raccomandato nei pazienti trattati con delamanid.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di delamanid in donne in gravidanza oppure i dati disponibili sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Deltyba non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se delamanid/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di delamanid/metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si raccomanda che le donne non allattino con latte materno durante il trattamento con Deltyba.

Fertilità

Deltyba non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile negli animali (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono dati clinici sugli effetti di delamanid per la fertilità nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, ai pazienti deve essere consigliato di non guidare veicoli o usare macchinari se accusano qualunque reazione avversa con potenziale impatto sulla capacità di svolgere queste attività (ad es. sono molto comuni cefalea e tremiti).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco osservate più frequentemente nei pazienti trattati con delamanid + Regime di base ottimizzato (OBR) (ossia incidenza > 10%) sono nausea (32,9%), vomito (29,9%), cefalea (27,6%), insonnia (27,3%), capogiro (22,4%), tinnito (16,5%), ipokaliemia (16,2%), gastrite (15,0%), appetito ridotto (13,1%) e astenia (11,3%).

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse al farmaco e le frequenze si basano sui risultati di 2 sperimentazioni cliniche in doppio cieco controllate con placebo (delamanid + OBR, n = 662 contro placebo + OBR n = 330). Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA e al Termine Primario. Entro ciascuna Classificazione per Sistemi e Organi, le reazioni avverse sono riportate all'interno di classi di frequenza di molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100), raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella: Reazioni avverse al farmaco per delamanid

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza non comune	Frequenza comune	Frequenza molto comune
Infezioni ed infestazioni	Herpes zoster Candidiasi orofaringea Tinea versicolor*		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia Trombocitopenia	Anemia* Eosinofilia*	Reticolocitosi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione Ipocalcemia Ipercolesterolemia	Ipertrigliceridemia	Ipokaliemia Appetito ridotto Iperuricemia*
Disturbi psichiatrici	Aggressività Disturbo delirante, tipo persecutorio Disturbo di panico Disturbo dell'adattamento con umore depresso Nevrosi Disforia Disturbo mentale Disturbo del sonno Libido aumentata*	Disturbo psicotico Agitazione Ansia e disturbo ansioso Depressione e umore depresso Irrequietezza	Insomnia
Patologie del sistema nervoso	Letargia Disturbo dell'equilibrio Dolore radicolare Sonno di cattiva qualità	Neuropatia periferica Sonnolenza* Ipoestesia	Capogiri* Cefalea Parestesia Tremore
Patologie dell'occhio	Congiuntivite allergica*	oculare Occhio secco* Fotofobia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Dolore all'orecchio	Tinnito
Patologie cardiache	Blocco atrioventricolare di primo grado Extrasistoli ventricolari* Extrasistoli sopraventricolari		Palpitazioni
Patologie vascolari		Ipertensione Ipotensione Ematoma* Vampata di calore*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Tosse Dolore orofaringeo Irritazione della gola Gola secca* Rinorrea	Emottisi
Patologie gastrointestinali	Disfagia Parestesia orale Dolorabilità addominale*	Gastrite* Stipsi* Dolore addominale Dolore addominale inferiore Dispepsia Fastidio addominale	Vomito Diarrea* Nausea Dolore addominale superiore
Patologie epatobiliari	Funzione epatica anormale		
Patologie della cute e del	Alopecia*	Dermatite	

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza non comune	Frequenza comune	Frequenza molto comune
tessuto sottocutaneo	Follicolite pustolosa eosinofila* Prurito generalizzato* Esantema eritematoso	Orticaria Eruzione cutanea pruriginosa* Prurito* Eruzione cutanea maculo-papulare* Eruzione cutanea* Acne Iperidrosi	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Osteocondrosi Debolezza muscolare Dolore muscoloscheletrico* Dolore al fianco Dolore a un arto	Artralgia* Mialgia*
Patologie renali e urinarie	Ritenzione di urina Disuria* Nicturia	Ematuria*	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di caldo	Piressia* Dolore toracico Malessere Fastidio al torace* Edema periferico*	Astenia
Esami diagnostici	Sottoslivellamento del segmento ST dell'elettrocardiogramma Transaminasi aumentate* Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato* Gamma-glutamilttransferasi aumentata* Cortisolo ematico diminuito Pressione arteriosa aumentata	Cortisolo ematico aumentato	QT dell'elettrocardiogramma prolungato

* La frequenza di questi eventi è stata inferiore nel gruppo trattato con l'associazione delamanid più OBR, rispetto al gruppo trattato con placebo più OBR.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Intervallo QT dell'elettrocardiogramma, prolungato

Nei pazienti che assumevano una dose giornaliera totale di 200 mg di delamanid nelle sperimentazioni di fase 2 e 3, l'incremento medio del QTcF corretto per il placebo rispetto al basale era compreso rispettivamente tra 4,7 e 7,6 msec a 1 mese e tra 5,3 msec e 12,1 msec a 2 mesi. L'incidenza di un intervallo del QTcF > 500 msec era compresa tra 0,6% (1/161) e 2,1% (7/341) nei pazienti che assumevano una dose giornaliera totale di 200 mg di delamanid e tra 0% (0/160) e 1,2% (2/170) nei pazienti che assumevano placebo + OBR, mentre l'incidenza di una variazione del QTcF rispetto al basale >60 msec era compresa tra 3,1% (5/161) e 10,3% (35/341) nei pazienti che assumevano una dose giornaliera totale di 200 mg di delamanid e tra 0% (0/160) e 7,1% (12/170) nei pazienti che assumevano placebo.

Palpitazioni

Per i pazienti che hanno ricevuto 100 mg di delamanid + OBR due volte al giorno, la frequenza è stata di 8,1% (categoria di frequenza comune), rispetto a una frequenza di 6,3% nei pazienti che hanno ricevuto

placebo + OBR due volte al giorno.

Popolazione pediatrica

Sulla base di uno studio condotto su 13 bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni (vedere paragrafo 5.1), si prevede che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quanto osservato negli adulti. Per i bambini di età inferiore a 6 anni non sono disponibili dati sulla sicurezza provenienti da studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati osservati casi di sovradosaggio con delamanid negli studi clinici. Tuttavia, ulteriori dati clinici mostrano che nei pazienti trattati con 200 mg due volte al giorno, ossia un totale di 400 mg di delamanid al giorno, il complessivo profilo di sicurezza è rapportabile a quello dei pazienti in terapia con la dose raccomandata di 100 mg due volte al giorno. Sono state però osservate alcune reazioni con una frequenza maggiore, e il tasso di prolungamento del QT è aumentato in modo correlato alla dose.

Il trattamento del sovradosaggio deve comportare l'istituzione immediata di misure per eliminare delamanid dal tratto gastrointestinale, oltre a cure di sostegno secondo necessità. Eseguire un frequente monitoraggio con ECG.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicobatterici, antibiotici, codice ATC: J04AK06.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di delamanid comporta l'inibizione della sintesi dei componenti della parete cellulare dei micobatteri, acido metossi-micolico e cheto-micolico. I metaboliti identificati di delamanid non evidenziano attività anti-micobatterica.

Attività contro patogeni specifici

Delamanid non possiede attività *in vitro* contro specie batteriche diverse dai micobatteri.

Resistenza

Si suggerisce la mutazione in uno dei 5 geni del coenzima F420 quale meccanismo per la resistenza nei micobatteri. Nei micobatteri, le frequenze di resistenza spontanea a delamanid *in vitro* sono state analoghe a quelle per isoniazide e superiori a quelle per rifampicina.

È stata documentata resistenza a delamanid durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Delamanid non evidenzia resistenza crociata con nessuno dei farmaci antitubercolari attualmente in uso.

Punti di interruzione per i test di suscettibilità

Negli studi clinici, la resistenza a delamanid è stata definita come qualsiasi aumento della presenza di una concentrazione di delamanid di 0,2 µg/ml superiore a 1% di quella sulle colture di controllo prive di farmaco, utilizzando un terreno di coltura Middlebrook 7H11.

Dati dagli studi clinici

Delamanid è stato valutato in due sperimentazioni in doppio cieco, controllate con placebo, per il trattamento della MDR-TB. Le analisi dell'SCC sono state condotte sulla popolazione *intent to treat* modificata che

includeva i pazienti con colture positive al basale e il cui isolato era resistente sia all'isoniazide sia alla rifampicina, cioè con MDR-TB.

Nella prima sperimentazione (Sperimentazione 204), 64/141 (45,4%) pazienti randomizzati al trattamento con 100 mg di delamanid BID + OBR e 37/125 (29,6%) pazienti randomizzati al trattamento con placebo (PLC) + OBR hanno ottenuto la conversione della coltura dell'espettorato (SCC, sputum culture conversion) a due mesi (vale a dire l'azzeramento della crescita del Mycobacterium tuberculosis ottenuto nell'arco dei primi 2 mesi e mantenuto per 1 altro mese) (p = 0,0083). Inoltre il tempo al raggiungimento dell'SCC per il gruppo randomizzato a 100 mg BID è risultato più rapido rispetto a quello per il gruppo randomizzato al trattamento con placebo + OBR (p = 0,0056).

Nella seconda sperimentazione (Sperimentazione 213), delamanid è stato somministrato per via orale alla dose di 100 mg BID come terapia aggiuntiva a un OBR per 2 mesi, seguito da 200 mg una volta al giorno per 4 mesi. Il tempo mediano all'SCC è stato di 51 giorni nel gruppo delamanid + OBR rispetto a 57 giorni nel gruppo PLC + OBR (p = 0,0562 utilizzando la variante stratificata modificata di Peto-Peto del test della somma dei ranghi Wilcoxon di Gehan). La percentuale dei pazienti che ha raggiunto l'SCC (conversione della coltura dell'espettorato) dopo il periodo di trattamento di 6 mesi è stata pari all'87,6% (198/226) nel gruppo di trattamento delamanid + OBR rispetto all'86,1% (87/101) nel gruppo di trattamento placebo + OBR (p = 0,7131). Nell'analisi principale, tutte le colture mancanti fino alla SCC sono state ritenute colture positive. Sono state condotte due analisi di sensibilità, un'analisi dell'ultima osservazione portata a termine (LOCF, last observation carried forward) e un'analisi che utilizza la metodologia "fermalibro" (che richiedeva che le colture precedente e successiva fossero entrambe colture osservate negative per attribuire un risultato negativo, altrimenti veniva attribuito un risultato positivo). Entrambe hanno mostrato una riduzione di 13 giorni del tempo mediano all'SCC nel gruppo delamanid + OBR (p = 0,0281 per la LOCF e p = 0,0052 per il "fermalibro").

Resistenza a delamanid (definita come MIC \geq 0,2 μ g/mL) è stata osservata al basale in 2 pazienti su 316 nella Sperimentazione 204 e in 2 pazienti su 511 nella Sperimentazione 213 (4 pazienti su 827 [0,48%]). La resistenza a delamanid è emersa in 4 pazienti su 341 (1,2%) randomizzati al trattamento con delamanid per 6 mesi nella Sperimentazione 213. Questi quattro pazienti assumevano solamente altri due medicinali in aggiunta a delamanid.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di delamanid in associazione con un regime di base (BR) sono state valutate nella Sperimentazione 242-12-232 (farmacocinetica a 10 giorni), seguita dalla Sperimentazione -233 (farmacocinetica, efficacia e sicurezza), entrambe a braccio singolo, in aperto. Tali studi hanno incluso 13 pazienti con un'età mediana di 13 anni (intervallo 7-17) e peso nell'intervallo 16-45 kg; 11/13 erano asiatici e 7/13 di sesso femminile. I pazienti presentavano infezione MDR-TB, confermata o probabile, e dovevano completare 26 settimane di trattamento con delamanid + OBR, seguito dal solo OBR, in conformità con la raccomandazione dell'OMS. Gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni ricevevano la dose degli adulti, 100 mg di delamanid due volte al giorno, e i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, 50 mg di delamanid due volte al giorno. Sulla base del peso nella popolazione pediatrica, questa dose somministrata era superiore al dosaggio attualmente raccomandato.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Deltyba in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per trattamento nella tubercolosi multi-resistente ai farmaci (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità orale di delamanid migliora con la somministrazione con un pasto standard, di circa 2,7

volte rispetto alle condizioni a digiuno. L'esposizione plasmatica di delamanid aumenta in modo meno che proporzionale con l'aumento della dose.

Distribuzione

Delamanid presenta un legame elevato a tutte le proteine plasmatiche, con un legame alle proteine totali $\geq 99,5\%$. Delamanid ha un ampio volume di distribuzione (V/F di 2.100 l).

Biotrasformazione

Delamanid è metabolizzato principalmente nel plasma dall'albumina, e in misura minore dal CYP3A4. Il profilo metabolico completo di delamanid non è stato ancora delucidato, e vi è il potenziale di interazioni farmacologiche con altri medicinali somministrati in concomitanza, se vengono scoperti significativi metaboliti non noti. I metaboliti identificati non mostrano attività anti-micobatterica, ma alcuni contribuiscono al prolungamento del QTc, principalmente DM-6705. Le concentrazioni dei metaboliti identificati aumentano progressivamente allo *steady state* dopo 6-10 settimane.

Eliminazione

Delamanid scompare dal plasma con un $t_{1/2}$ compreso nell'intervallo 30 -38 ore. Delamanid non è escreto nelle urine.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Durante il trattamento con delamanid, alle dosi raccomandate negli adolescenti e nei bambini con peso corporeo di almeno 30 kg (vedere paragrafo 4.2), sono state ottenute esposizioni plasmatiche simili a quelle degli adulti.

Pazienti con compromissione renale

Meno di 5% di una dose orale di delamanid è recuperato dalle urine. Non sembra che una lieve compromissione renale ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) influisca sull'esposizione a delamanid. Pertanto, non è necessario aggiustare la dose per pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non è noto se delamanid e i suoi metaboliti vengano eliminati in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

Pazienti con compromissione epatica

Non si considera necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con lieve compromissione epatica. Delamanid non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Nessun paziente di età ≥ 65 anni è stato incluso negli studi clinici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e potenziale cancerogeno. Delamanid e/o i suoi metaboliti hanno il potenziale di influire sulla ripolarizzazione cardiaca mediante il blocco dei canali del potassio hERG. Nel cane, sono stati osservati macrofagi schiumosi nel tessuto linfoide di vari organi durante gli studi di tossicità con dosi ripetute. Questo risultato si è dimostrato parzialmente reversibile; la sua pertinenza clinica non è nota. Da studi della tossicità con dosi ripetute nel coniglio è emerso un effetto inibitorio di delamanid e/o dei suoi metaboliti sull'emocoagulazione vitamina K-dipendente. Negli studi riproduttivi nel coniglio, è stata osservata tossicità enbriofetale a dosi tossiche per le madri. I dati farmacocinetici negli animali evidenziano escrezione di delamanid / metaboliti nel latte materno. Nei ratti in lattazione, la C_{max} per delamanid nel latte materno superava 4 volte quella nel sangue. Negli studi sulla tossicità in ratti in età giovanile, tutte le osservazioni correlate al trattamento con delamanid sono state in linea con quelle osservate negli animali adulti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa ftalato

Povidone

tutto-*rac*- α -tocoferolo

Cellulosa, microcristallina

Sodio amido glicolato (tipo A)

Carmellosa calcica

Silice colloidale idrata

Magnesio stearato

Lattosio monoidrato

Rivestimento del film

Ipromellosa

Macrogol 8000

Titanio diossido

Talco

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio:

48 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/875/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014

Data del rinnovo più recente: 23 Aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
Regno Unito

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP. Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del

ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il materiale informativo con gli Stati Membri, prima del lancio del prodotto.

Prima del lancio in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il contenuto e il formato del materiale informativo con l'Autorità competente nazionale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che tutti gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione, dispensazione, manipolazione o somministrazione di Deltyba siano in possesso del materiale informativo.

1. Il materiale informativo per gli operatori sanitari dovrà contenere i seguenti elementi essenziali:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto
- resistenza al farmaco
- rischio di prolungamento dell'intervallo QT
- uso del farmaco durante la gravidanza
- uso del farmaco durante l'allattamento.

2. Il materiale informativo per i pazienti, fornito dagli operatori sanitari per ribadire e integrare le informazioni contenute nel foglio illustrativo per il paziente, dovrà contenere i seguenti elementi essenziali:

- uso del farmaco durante la gravidanza
- uso del farmaco durante l'allattamento.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14a(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Allo scopo di esaminare ulteriormente l'uso di delamanid in vari regimi terapeutici di combinazione, nonché di valutarne la sicurezza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio " <i>endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB, valutazione di farmaci approvati recentemente per la TB multi-resistente ai farmaci)</i> ", una sperimentazione di Fase III, randomizzata e controllata in adulti e adolescenti affetti da tubercolosi multi-resistente ai farmaci condotta da Médecins Sans Frontières, ivi compresa un'analisi supplementare dei dati volta in particolare a valutare delamanid in base a un piano di analisi statistica concordato.	Primo trimestre del 2022

Descrizione	Tempistica
Allo scopo di descrivere ulteriormente il rapporto tra PK e PD di delamanid, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio <i>in vitro</i> utilizzando il modello HFS-TB, e presentarne i risultati.	Quarto trimestre del 2020

Agenzia Italiana del Farmaco