

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

Delyba 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di delamanid.

Eccipiente 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, con la scritta 'DLM' e il numero '50' impressi su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Delyba è indicato per l'uso come parte di un'appropriata terapia di associazione per la tubercolosi polmonare multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) in adulti, adolescenti, bambini e lattanti con peso corporeo di almeno 10 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).

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

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 come parte di un'appropriata terapia di associazione per il trattamento della tubercolosi multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con un'appropriata terapia di associazione deve proseguire dopo il termine del periodo di trattamento di 24 settimane con delamanid ai sensi delle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Si raccomanda di somministrare delamanid mediante l'osservazione diretta del trattamento (ODT).

Posologia

Adulti

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

Adolescenti e bambini

Pazienti pediatrici con peso corporeo

- da ≥ 30 a < 50 kg: la dose raccomandata è 50 mg due volte al giorno, per 24 settimane
- ≥ 50 kg: la dose raccomandata è 100 mg due volte al giorno, per 24 settimane

Per i pazienti con peso corporeo inferiore a 30 kg vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo a Delytba 25 mg compresse dispersibili.

Durata del trattamento

La durata totale del trattamento con delamanid è di 24 settimane. I dati su trattamenti di durata maggiore sono molto limitati. Se si ritiene necessario che il trattamento con delamanid abbia una durata superiore a 24 settimane per essere curativo, è possibile considerare una terapia di durata maggiore.

Pazienti anziani (età > 65 anni)

Non ci sono dati disponibili negli anziani.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Delytba nei bambini con peso corporeo inferiore a 10 kg non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Delamanid deve essere assunto con il cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo 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).
- Co-somministrazione con farmaci forti induttori del CYP3A4 (per es. carbamazepina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 come parte di terapie di associazione usate per il trattamento di *M. tuberculosis* sensibile ai farmaci.

Resistenza a delamanid

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

Prolungamento dell'intervallo 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 strettamente correlato 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 dell'inizio del 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 durante il 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 seguenti fattori di rischio, 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 nota per prolungare l'intervallo QTc, o QTc > 500 ms.
- Anamnesi di aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente rilevante.
- Condizioni cardiache predisponenti ad aritmia, come ipertensione severa, 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 ipomagnesiemia.
- Assunzione di medicinali noti per prolungare l'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, arsenico triossido.

Ipoalbuminemia

In uno studio clinico, la presenza di ipoalbuminemia è stata associata ad 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 iniziano 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, che è stato 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

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

Compromissione renale

Non ci sono dati sull'uso di delamanid in pazienti con compromissione renale severa e il suo uso non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Reazione a farmaco paradossa

Sono stati riportati casi post-marketing di reazioni a farmaco paradosse con Delyba (peggioramento clinico o radiologico di lesioni esistenti o sviluppo di nuove lesioni in un paziente che aveva precedentemente mostrato un miglioramento con un trattamento antimicobatterico appropriato). Le reazioni a farmaco paradosse sono spesso transitorie e non devono essere interpretate come mancata risposta al trattamento. Se si sospetta una risposta paradossa, si raccomanda di continuare la terapia di associazione pianificata e, se necessario, si deve iniziare una terapia sintomatica per sopprimere la reazione immunitaria esagerata (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti

Delyba 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

Effetti di altri medicinali su delamanid

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-virus dell'immunodeficienza umana (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 anti-HIV tenofovir disoproxil ed efavirenz, ma è aumentata leggermente con l'associazione di medicinali anti-HIV che contengono lopinavir/ritonavir.

Effetti di delamanid 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 potenzialmente 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 (300/720/1 800 mg/die) o con etambutolo (1 100 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 il 25%. Non è nota la rilevanza clinica.

Medicinali anti-virus dell'immunodeficienza umana (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 dell'intervallo QTc

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di delamanid in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Delyba 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 Delyba.

Fertilità

Delyba non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile negli animali (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono dati clinici sugli effetti di delamanid sulla fertilità negli esseri umani.

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

Si ritiene che Delyba possa alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. 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. la cefalea è molto comune e il tremore è comune).

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 (28,4%), anomalie e disturbi del sonno (28,2%), capogiro (22,4%), gastrite (15,9%) e appetito ridotto (13,1%).

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 e su segnalazioni spontanee. Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA e al Preferred Term (PT). 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) 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 molto comune	Frequenza comune	Frequenza non comune	Frequenza non nota
Patologie endocrine	-	Ipotiroidismo ^a	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	-	-	-
Disturbi psichiatrici	Anomalie e disturbi del sonno ^b	Disturbo psicotico ^c Ansia ^d Depressione ^e Allucinazione ^f	-	-
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea ^g	Ipoestesia Tremore	Letargia	-
Patologie cardiache	-	Blocco atrioventricolare di primo grado Extrasistoli ventricolari Palpitazioni	-	-

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza molto comune	Frequenza comune	Frequenza non comune	Frequenza non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	-	Irritazione della gola	-	-
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Gastrite ^h	Dispepsia	-	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	-	Debolezza muscolare Spasmi muscolari	-	-
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	-	Dolore toracico	-	Reazione a farmaco paradossa
Esami diagnostici	-	Cortisolo aumentato ⁱ QT dell'elettrocardiogramma prolungato	-	-

I termini degli eventi che rappresentano lo stesso concetto o la stessa condizione clinica sono stati raggruppati e riportati come singola reazione avversa al farmaco nella Tabella 'Reazioni avverse al farmaco per delamanid'. I Preferred Terms (PT) effettivamente riportati nelle sperimentazioni cliniche in doppio cieco e che contribuiscono alla reazione avversa al farmaco rilevante sono indicati in parentesi, come elencato di seguito:

- Ipotiroidismo (ipotiroidismo, ipotiroidismo primario).
- Anomalie e disturbi del sonno (insonnia iniziale, insonnia, disturbo del sonno, incubo).
- Disturbo psicotico (psicosi acuta, disturbo psicotico, psicosi reattiva, disturbo psicotico indotto da sostanze).
- Ansia (ansia, disturbo ansioso, disturbo d'ansia generalizzata)
- Depressione (disturbo dell'adattamento con umore depresso, umore depresso, depressione, depressione maggiore, disturbo ansioso-depressivo misto, disturbo depressivo persistente, disturbo schizoaffettivo di tipo depressivo).
- Allucinazione (allucinazione, allucinazione uditiva, allucinazione visiva, allucinazione tattile, allucinazione mista, allucinazione ipnopompica, allucinazione ipnagogica)
- Cefalea (fastidio al capo, cefalea, emicrania, cefalea sinusale, cefalea muscolotensiva, cefalea vascolare)
- Gastrite (gastrite cronica, gastrite, gastrite erosiva).
- Cortisolo aumentato (sindrome di Cushing, iperadrenocorticismo, cortisolo aumentato).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma

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 rispetto al basale corretto per il placebo era compreso rispettivamente tra 4,7 e 7,6 ms a 1 mese e tra 5,3 ms e 12,1 ms a 2 mesi. L'incidenza di un intervallo del QTcF > 500 ms 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 ms 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 delamanid + OBR nelle sperimentazioni di fase 2 e 3, la frequenza è stata del 7,9% (categoria di frequenza comune), rispetto a una frequenza del 6,7% nei pazienti che hanno ricevuto placebo + OBR.

Popolazione pediatrica

Sulla base di uno studio condotto su 37 pazienti pediatrici di età compresa tra 0 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.

Casi di allucinazione, prevalentemente nella popolazione pediatrica, sono stati segnalati dopo la commercializzazione. L'incidenza di allucinazione negli studi clinici è stata comune nei bambini (5,4%) e negli adulti (1%).

Casi di incubo sono stati segnalati prevalentemente nella popolazione pediatrica dopo la commercializzazione.

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 hanno mostrato che nei pazienti trattati con 200 mg due volte al giorno, ossia un totale di 400 mg di delamanid al giorno, il profilo di sicurezza complessivo è paragonabile 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 e di cure di supporto secondo necessità. È necessario eseguire un monitoraggio frequente con ECG.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicobatterici, farmaci antitubercolari, codice ATC: J04AK06.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione farmacologico 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 mostrano 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 a delamanid 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 mostra resistenza crociata con nessuno dei medicinali antitubercolari attualmente in uso, fatta eccezione per pretomanid. Studi *in vitro* hanno mostrato resistenza crociata con pretomanid, probabilmente dovuta al fatto che delamanid e pretomanid condividono la stessa via di attivazione.

Criteri di interpretazione per i test di sensibilità

Se si utilizza 7H11 Agar come terreno di coltura per i test di sensibilità al medicinale, il cut-off epidemiologico (ECOFF) e i criteri di interpretazione per i test di sensibilità raccomandati per delamanid sono:

ECOFF: 0,016 mg/L

Breakpoint clinico: S ≤ 0,016 mg/L; R > 0,016 mg/L

S = sensibile; R = resistente

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 osservate entrambe come colture 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 ≥ 0,2 µg/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 37 pazienti con un'età mediana di 4,55 anni (intervallo tra 0,78 e 17,60 anni), 25 (67,6%) erano asiatici e 19 (51,4%) erano di sesso femminile.

I pazienti pediatrici sono stati arruolati in quattro gruppi:

Gruppo 1: da 12 a 17 anni (7 pazienti), gruppo 2: da 6 a 11 anni (6 pazienti), gruppo 3: da 3 a 5 anni (12 pazienti) e gruppo 4: da 0 a 2 anni (12 pazienti). Il peso corporeo medio complessivo al basale dei soggetti era di 19,5 kg e nei gruppi 1, 2, 3 e 4 il peso corporeo medio era rispettivamente di 38,4, 25,1, 14,8 e 10,3 kg.

I pazienti presentavano un'infezione MDR-TB confermata o probabile, e dovevano completare 26 settimane di trattamento con delamanid + OBR, seguito dal solo OBR, in conformità con le raccomandazioni dell'OMS. I pazienti nei gruppi 1 e 2 hanno ricevuto compresse rivestite con film. La dose di delamanid nel gruppo 1 era di 100 mg due volte al giorno e di 50 mg due volte al giorno nel gruppo 2. Le dosi somministrate erano superiori al dosaggio attualmente raccomandato in base al peso corporeo nella popolazione pediatrica. I pazienti nei gruppi 3 e 4 hanno ricevuto compresse dispersibili. Questa formulazione pediatrica non è bio-equivalente alle compresse rivestite con film. Ai pazienti del gruppo 3 sono stati somministrati 25 mg due volte al giorno e ai pazienti del gruppo 4 sono state somministrate dosi comprese tra 10 mg due volte al giorno e 5 mg una volta al giorno sulla base del peso corporeo. Le dosi somministrate nel gruppo 4 erano inferiori al dosaggio attualmente raccomandato sulla base del peso corporeo nella popolazione pediatrica.

È stata eseguita un'analisi farmacocinetica di popolazione sui dati delle 2 sperimentazioni pediatriche per determinare le dosi nei soggetti pediatrici che avrebbero fornito esposizioni a delamanid simili a quelle osservate nei soggetti adulti con MDR-TB. I dati nei bambini con peso corporeo inferiore a 10 kg erano troppo limitati per determinare le dosi per tale popolazione di pazienti.

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

L'Agenzia europea per i 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 quando somministrato con un pasto standard, di circa 2,7 volte rispetto alle condizioni a digiuno. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte in 4 ore circa post-dose, a prescindere dall'assunzione di alimenti.

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 apparente (V_z/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 fino 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.

Linearità/Non linearità

L'esposizione plasmatica di delamanid aumenta in modo meno che proporzionale con l'aumento della dose.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Durante il trattamento con delamanid, alle dosi raccomandate negli adolescenti e nei bambini con peso corporeo di almeno 10 kg (vedere paragrafo 4.2), sono state ottenute esposizioni plasmatiche simili a quelle degli adulti.

Pazienti con compromissione renale

Meno del 5% di una dose orale di delamanid è recuperato nelle 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 severa.

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 specifici 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 rilevanza clinica non è nota. Da studi della tossicità con dosi ripetute nei conigli è emerso un effetto inibitorio di delamanid e/o dei suoi metaboliti sull'emocoagulazione vitamina K-dipendente. Negli studi riproduttivi nei conigli, è stata osservata tossicità embriofetale a dosi tossiche per le madri. I dati farmacocinetici negli animali hanno mostrato escrezione di delamanid/metaboliti nel latte materno. Nei ratti in lattazione, la C_{max} per delamanid nel latte materno superava di 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

all-*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: 24 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

▼ 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 25 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa dispersibile contiene 25 mg di delamanid.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile

Compressa dispersibile rotonda, di colore da bianco a biancastro, 11 mm di diametro, con la scritta 'DLM' e il numero '25' impressi su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Deltyba è indicato per l'uso come parte di un'appropriata terapia di associazione per la tubercolosi polmonare multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) in adulti, adolescenti, bambini e lattanti con peso corporeo di almeno 10 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).

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

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 come parte di un'appropriata terapia di associazione per il trattamento della tubercolosi multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con un'appropriata terapia di associazione deve proseguire dopo il termine del periodo di trattamento di 24 settimane con delamanid ai sensi delle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Si raccomanda di somministrare delamanid mediante l'osservazione diretta del trattamento (ODT).

Posologia

Adulti

Per i pazienti adulti si raccomanda l'uso delle compresse rivestite con film. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo a Deltyba 50 mg compresse rivestite con film.

Adolescenti, bambini e lattanti

Pazienti pediatriche con peso corporeo

- da ≥ 10 a < 20 kg: la dose raccomandata è 25 mg due volte al giorno, per 24 settimane
- da ≥ 20 kg a < 30 kg: la dose raccomandata è 50 mg ogni mattina e 25 mg ogni sera per 24 settimane

Per i pazienti con peso corporeo pari o superiore a 30 kg vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo a Delyba 50 mg compresse rivestite con film.

Pazienti anziani (età > 65 anni)

Non ci sono dati disponibili negli anziani. Per i pazienti adulti vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo a Delyba 50 mg compresse rivestite con film.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Delyba nei bambini con peso corporeo inferiore a 10 kg non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Delamanid deve essere assunto con il cibo.

Le compresse dispersibili devono essere disperse in acqua, usando da 10 a 15 mL di acqua per compressa dispersibile da 25 mg. La sospensione biancastra così ottenuta deve essere ingerita immediatamente. Successivamente si devono aggiungere da 10 a 15 mL di acqua per compressa dispersibile nel bicchiere o nella tazza per assicurare la dispersione della sospensione potenzialmente rimasta e si deve ingerire anche la sospensione così ottenuta.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo 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).
- Co-somministrazione con 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 (vedere paragrafo 4.2).

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 come parte di terapie di associazione usate per il

trattamento di *M. tuberculosis* sensibile ai farmaci.

Resistenza a delamanid

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

Prolungamento dell'intervallo 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 strettamente correlato 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 dell'inizio del 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 durante il 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 seguenti fattori di rischio, 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 nota per prolungare l'intervallo QTc, o QTc > 500 ms.
- Anamnesi di aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente rilevante.
- Condizioni cardiache predisponenti ad aritmia, come ipertensione severa, 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 ipomagnesiemia.
- Assunzione di medicinali noti per prolungare l'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, arsenico triossido.

Ipoalbuminemia

In uno studio clinico, la presenza di ipoalbuminemia è stata associata ad 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 iniziano 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, che è stato 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

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

Compromissione renale

Non ci sono dati sull'uso di delamanid in pazienti con compromissione renale severa e il suo uso non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Reazione a farmaco paradossa

Sono stati riportati casi post-marketing di reazioni a farmaco paradosse con Delyba (peggioramento clinico o radiologico di lesioni esistenti o sviluppo di nuove lesioni in un paziente che aveva precedentemente mostrato un miglioramento con un trattamento antimicobatterico appropriato). Le reazioni a farmaco paradosse sono spesso transitorie e non devono essere interpretate come mancata risposta al trattamento. Se si sospetta una risposta paradossa, si raccomanda di continuare la terapia di associazione pianificata e, se necessario, si deve iniziare una terapia sintomatica per sopprimere la reazione immunitaria esagerata (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su delamanid

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-virus dell'immunodeficienza umana (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 anti-HIV tenofovir disoproxil ed efavirenz, ma è aumentata leggermente con l'associazione di medicinali anti-HIV che contengono lopinavir/ritonavir.

Effetti di delamanid 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 potenzialmente 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 (300/720/1 800 mg/die) o con etambutolo (1 100 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 il 25%. Non è nota la rilevanza clinica.

Medicinali anti-virus dell'immunodeficienza umana (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 dell'intervallo QTc

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di delamanid in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. 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 sulla fertilità negli esseri umani.

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

Si ritiene che Delyba possa alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. 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. la cefalea è molto comune e il tremore è comune).

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 (28,4%), anomalie e disturbi del sonno (28,2%), capogiro (22,4%), gastrite (15,9%) e appetito ridotto (13,1%).

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 e su segnalazioni spontanee. Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA e al Preferred Term (PT). 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 ($\geq 1/10\,000$, < 1/1000), molto raro (< 1/10000) 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 molto comune	Frequenza comune	Frequenza non comune	Frequenza non nota
Patologie endocrine	-	Ipotiroidismo ^a	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	-	-	-
Disturbi psichiatrici	Anomalie e disturbi del sonno ^b	Disturbo psicotico ^c Ansia ^d Depressione ^e Allucinazione ^f	-	-
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea ^g	Ipoestesia Tremore	Letargia	-
Patologie cardiache	-	Blocco atrioventricolare di primo grado Extrasistoli ventricolari Palpitazioni	-	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	-	Irritazione della gola	-	-

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza molto comune	Frequenza comune	Frequenza non comune	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Gastrite ^h	Dispepsia	-	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	-	Debolezza muscolare Spasmi muscolari	-	-
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	-	Dolore toracico	-	Reazione a farmaco paradossa
Esami diagnostici	-	Cortisolo aumentato ⁱ QT dell'elettrocardiogramma prolungato	-	-

I termini degli eventi che rappresentano lo stesso concetto o la stessa condizione clinica sono stati raggruppati e riportati come singola reazione avversa al farmaco nella Tabella 'Reazioni avverse al farmaco per delamanid'. I Preferred Terms (PT) effettivamente riportati nelle sperimentazioni cliniche in doppio cieco e che contribuiscono alla reazione avversa al farmaco rilevante sono indicati in parentesi, come elencato di seguito:

- Ipotiroidismo (ipotiroidismo, ipotiroidismo primario).
- Anomalie e disturbi del sonno (insonnia iniziale, insonnia, disturbo del sonno, incubo).
- Disturbo psicotico (psicosi acuta, disturbo psicotico, psicosi reattiva, disturbo psicotico indotto da sostanze).
- Ansia (ansia, disturbo ansioso, disturbo d'ansia generalizzata)
- Depressione (disturbo dell'adattamento con umore depresso, umore depresso, depressione, depressione maggiore, disturbo ansioso-depressivo misto, disturbo depressivo persistente, disturbo schizoaffettivo di tipo depressivo).
- Allucinazione (allucinazione, allucinazione uditiva, allucinazione visiva, allucinazione tattile, allucinazione mista, allucinazione ipnopompica, allucinazione ipnagogica)
- Cefalea (fastidio al capo, cefalea, emicrania, cefalea sinusale, cefalea muscolotensiva, cefalea vascolare)
- Gastrite (gastrite cronica, gastrite, gastrite erosiva).
- Cortisolo aumentato (sindrome di Cushing, iperadrenocorticismo, cortisolo aumentato).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma

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 rispetto al basale corretto per il placebo era compreso rispettivamente tra 4,7 e 7,6 ms a 1 mese e tra 5,3 ms e 12,1 ms a 2 mesi. L'incidenza di un intervallo del QTcF > 500 ms 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 ms 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 delamanid + OBR nelle sperimentazioni di fase 2 e 3, la frequenza è stata del 7,9% (categoria di frequenza comune), rispetto a una frequenza del 6,7% nei pazienti che hanno ricevuto placebo + OBR.

Popolazione pediatrica

Sulla base di uno studio condotto su 37 pazienti pediatriche di età compresa tra 0 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.

Casi di allucinazione, prevalentemente nella popolazione pediatrica, sono stati segnalati dopo la commercializzazione. L'incidenza di allucinazione negli studi clinici è stata comune nei bambini (5,4%) e negli adulti (1%).

Casi di incubo sono stati segnalati prevalentemente nella popolazione pediatrica dopo la commercializzazione.

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 hanno mostrato che nei pazienti trattati con 200 mg due volte al giorno, ossia un totale di 400 mg di delamanid al giorno, il profilo di sicurezza complessivo è paragonabile 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 e di cure di supporto secondo necessità. È necessario eseguire un monitoraggio frequente con ECG.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicobatterici, farmaci antitubercolari, codice ATC: J04AK06.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione farmacologico 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 mostrano 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 a delamanid 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 mostra resistenza crociata con nessuno dei medicinali antitubercolari attualmente in uso, fatta eccezione per pretomanid. Studi *in vitro* hanno mostrato resistenza crociata con pretomanid, probabilmente dovuta al fatto che delamanid e pretomanid condividono la stessa via di attivazione.

Criteri di interpretazione per i test di sensibilità

Se si utilizza 7H11 Agar come terreno di coltura per i test di sensibilità al medicinale, il cut-off epidemiologico (ECOFF) e i criteri di interpretazione per i test di sensibilità raccomandati per delamanid sono:

ECOFF: 0,016 mg/L

Breakpoint clinico: S ≤ 0,016 mg/L; R > 0,016 mg/L

S = sensibile; R = resistente

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 osservate entrambe come colture 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 $MIC \geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) 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 37 pazienti con un'età mediana di 4,55 anni (intervallo tra 0,78 e 17,60 anni), 25 (67,6%) erano asiatici e 19 (51,4%) erano di sesso femminile.

I pazienti pediatrici sono stati arruolati in quattro gruppi:

Gruppo 1: da 12 a 17 anni (7 pazienti), gruppo 2: da 6 a 11 anni (6 pazienti), gruppo 3: da 3 a 5 anni (12 pazienti) e gruppo 4: da 0 a 2 anni (12 pazienti). Il peso corporeo medio complessivo al basale dei soggetti era di 19,5 kg e nei gruppi 1, 2, 3 e 4 il peso corporeo medio era rispettivamente di 38,4, 25,1, 14,8 e 10,3 kg.

I pazienti presentavano un'infezione MDR-TB confermata o probabile, e dovevano completare 26 settimane di trattamento con delamanid + OBR, seguito dal solo OBR, in conformità con le raccomandazioni dell'OMS. I pazienti nei gruppi 1 e 2 hanno ricevuto compresse rivestite con film. La dose di delamanid nel gruppo 1 era di 100 mg due volte al giorno e di 50 mg due volte al giorno nel gruppo 2. Le dosi somministrate erano superiori al dosaggio attualmente raccomandato in base al peso corporeo nella popolazione pediatrica. I pazienti nei gruppi 3 e 4 hanno ricevuto compresse dispersibili. Questa formulazione pediatrica non è bio-equivalente alle compresse rivestite con film. Ai pazienti del gruppo 3 sono stati somministrati 25 mg due volte al giorno e ai pazienti del gruppo 4 sono state somministrate dosi comprese tra 10 mg due volte al giorno e 5 mg una volta al giorno sulla base del peso corporeo. Le dosi somministrate nel gruppo 4 erano inferiori al dosaggio attualmente raccomandato sulla base del peso corporeo nella popolazione pediatrica.

È stata eseguita un'analisi farmacocinetica di popolazione sui dati delle 2 sperimentazioni pediatriche per determinare le dosi nei soggetti pediatrici che avrebbero fornito esposizioni a delamanid simili a quelle osservate nei soggetti adulti con MDR-TB. I dati nei bambini con peso corporeo inferiore a 10 kg erano troppo limitati per determinare le dosi per tale popolazione di pazienti.

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

L'Agenzia europea per i 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 quando somministrato con un pasto standard, di circa 2,7 volte rispetto alle condizioni a digiuno. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte in 5 ore circa post-dose, a prescindere dall'assunzione di alimenti.

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 apparente (V_z/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 fino 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.

Linearità/Non linearità

L'esposizione plasmatica di delamanid aumenta in modo meno che proporzionale con l'aumento della dose.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Durante il trattamento con delamanid, alle dosi raccomandate negli adolescenti e nei bambini con peso corporeo di almeno 10 kg (vedere paragrafo 4.2), sono state ottenute esposizioni plasmatiche simili a quelle degli adulti.

Pazienti con compromissione renale

Meno del 5% di una dose orale di delamanid è recuperato nelle 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 severa.

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 specifici 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 rilevanza clinica non è nota. Da studi della tossicità con dosi ripetute nei conigli è emerso un effetto inibitorio di delamanid e/o dei suoi metaboliti sull'emocoagulazione vitamina K-dipendente. Negli studi riproduttivi nei conigli, è stata osservata tossicità embriofetale a dosi tossiche per le madri. I dati farmacocinetici negli animali hanno mostrato escrezione di delamanid/metaboliti nel latte materno. Nei ratti in lattazione, la C_{max} per delamanid nel latte materno superava di 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

Ipromellosa ftalato
Povidone (K-25)
all-*rac*- α -tocoferolo
Mannitolo
Crosopovidone
Sucralosio
Silice colloidale idrata
Aroma di ciliegia Micron OT-22685
Calcio stearato

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 e dalla luce.

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/1/13/875/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 aprile 2014
Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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 all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

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 per i medicinali.

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 per i 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).

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 14-*bis* 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 differenti regimi terapeutici di combinazione, nonché di valutarne la sicurezza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio "endTB (<i>Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB</i> , valutazione di farmaci approvati recentemente per la TB multi-resistente ai farmaci)", 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.	Secondo trimestre del 2025