

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de delamanid.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Posología

Adultos

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

Adolescentes y niños

Pacientes pediátricos con un peso corporal de

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

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

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Delamanid se debe tomar con los alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

Resistencia a delamanid

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

Prolongación del intervalo QT

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

Recomendaciones generales

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

Asimismo se recomienda que se obtengan los electrolitos séricos, p. ej., potasio, al inicio y se corrijan en caso de ser anómalos.

Consideraciones especiales

Factores de riesgo cardíaco

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

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

Hipoalbuminemia

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

esta gama de valores se les deben realizar una monitorización muy frecuente de los ECG durante el período completo de tratamiento con delamanid.

Administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de delamanid con un inhibidor potente del CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) se asoció a una exposición 30 % mayor al metabolito DM-6705, el cual se ha relacionado con la prolongación del QTc.

Por lo que si se considera necesaria la administración conjunta de delamanid con cualquier inhibidor potente del CYP3A4, se recomienda que se realice una monitorización muy frecuente de los ECG, durante el período completo de tratamiento con delamanid.

Administración concomitante de delamanid con quinolonas

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Delyba

Inductores del citocromo P450 3A4

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

Medicamentos antiVIH

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

Efectos de Delyba sobre otros medicamentos

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

Los estudios *in-vitro* mostraron que delamanid ni sus metabolitos tenían ningún efecto sobre los transportadores MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y BSEP, a concentraciones de aproximadamente 5 a 20 veces mayores que la $C_{m\acute{a}x}$ en el estado estacionario. No

obstante, debido a que las concentraciones en el intestino pueden potencialmente ser mucho mayores que estos múltiplos de la $C_{\text{máx}}$, existe el potencial de que delamanid tenga algún efecto en estos transportadores.

Medicamentos antituberculosos

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

Medicamentos antiVIH

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

Medicamentos con el potencial de prolongar el intervalo QTc

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de delamanid en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Delyba durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que la influencia de Delyba sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea moderada.

Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si sufren cualquier reacción adversa que tenga un impacto potencial sobre la capacidad para realizar estas actividades (p. ej., son muy frecuentes, cefalea y temblores).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a los medicamentos observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con delamanid además de un tratamiento de base optimizado (TBO) (es decir, incidencia > 10 %) son náuseas (32,9 %), vómitos (29,9 %), cefalea (27,6 %), insomnio (27,3 %), mareo (22,4 %), acúfenos (16,5 %), hipocalcemia (16,2 %), gastritis (15,0 %), disminución del apetito (13,1 %), y astenia (11,3 %).

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla: Reacciones adversas medicamentosas a delamanid

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	-	-	Herpes zóster Candidiasis orofaríngea Tiña versicolor*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Reticulocitosis	Anemia* Eosinofilia*	Leucopenia Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Apetito disminuido Hiperuricemia*	Hipertrigliceridemia	Deshidratación Hipocalcemia Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Trastorno psicótico Agitación Ansiedad y trastorno de ansiedad Depresión y ánimo deprimido Inquietud Alucinación	Agresión Trastorno delirante, tipo persecutorio Trastorno de pánico Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido Neurosis Disforia Trastorno mental Trastorno del sueño Aumento de la libido*
Trastornos del sistema nervioso	Mareo* Cefalea Parestesia Temblor	Neuropatía periférica Somnolencia* Hipoestesia	Letargia Trastorno del equilibrio Dolor radicular Baja calidad del sueño
Trastornos oculares	-	Ojo seco* Fotofobia	Conjuntivitis alérgica*
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfeno	Dolor de oídos	-
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-	Bloqueo auriculoventricular de primer grado Extrasístole ventricular* Extrasístole supraventricular
Trastornos vasculares	-	Hipertensión Hipotensión Hematoma* Sofocos*	-

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hemoptisis	Disnea Tos Dolor orofaríngeo Irritación de garganta Garganta seca* Rinorrea*	-
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea* Náuseas Dolor abdominal superior	Gastritis* Estreñimiento* Dolor abdominal Dolor en la zona inferior del abdomen Dispepsia Malestar abdominal	Disfagia Parestesia oral Sensibilidad abdominal*
Trastornos hepatobiliares	-	-	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Dermatitis Urticaria Erupción prurítica* Prurito* Erupción maculopapular* Erupción* Acné Hiperhidrosis	Alopecia* Foliculitis pustular eosinofílica* Prurito generalizado* Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia* Mialgia*	Osteocondrosis Debilidad muscular Dolor musculoesquelético* Dolor en el costado Dolor en las extremidades	-
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria*	Retención urinaria Disuria* Nocturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Pirexia* Dolor torácico Malestar general Molestia torácica* Edema periférico*	Sensación de calor
Exploraciones complementarias	Intervalo QT en electrocardiograma prolongado	Cortisol en sangre elevado	Depresión del segmento ST en el electrocardiograma Aumento de transaminasas* Tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado* Aumento de gamma-glutamyltransferasa* Cortisol en sangre disminuido Aumento de la presión arterial

* La frecuencia de estas reacciones fue más baja para el grupo combinado de delamanid más un régimen de base optimizado (TBO) que para el grupo de un placebo más TBO.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Prolongación del intervalo QT en el ECG

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

Palpitaciones

Para los pacientes que recibieron 100 mg de delamanid + TBO dos veces al día, la frecuencia fue del 8,1 % (categoría de frecuencia: frecuente) en comparación con una frecuencia del 6,3 % en los pacientes que recibieron un placebo + TBO, dos veces al día.

Población pediátrica

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos no se ha observado ningún caso de sobredosis de delamanid. Sin embargo, se muestra en datos clínicos adicionales que en pacientes que recibieron 200 mg dos veces al día, es decir, un total de 400 mg de delamanid al día, el perfil de seguridad global es comparable al de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. Si bien es cierto que algunas reacciones se observaron con mayor frecuencia y la tasa de prolongación del QT aumentó en función de la dosis. El tratamiento de una sobredosis debe consistir en medidas inmediatas para eliminar delamanid del tracto gastrointestinal y tratamiento sintomático según sea necesario. Se debe realizar monitorización frecuente con ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Actividad contra patógenos específicos

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

Resistencia

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

Criterios de interpretación de los antibiogramas

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

ECOFF: 0,016 mg/l

Valor crítico clínico: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l

S = sensible; R = resistente

Datos de estudios clínicos

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

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

En el segundo ensayo (Ensayo 213), delamanid se administró por vía oral en dosis de 100 mg d.v.d. como tratamiento complementario al TBO durante 2 meses, seguido de 200 mg una vez al día durante 4 meses. La mediana del tiempo hasta la SCC fue de 51 días en el grupo de delamanid además de TBO comparado con 57 días en el grupo de PLC además de TBO ($p = 0,0562$ usando la modificación Peto-Peto estratificada modificada de la prueba de Gehan de la suma de rangos de Wilcoxon). La proporción de pacientes que lograron la SCC (conversión en cultivo de esputo) después del periodo de 6 meses de tratamiento fue del 87,6 % (198/226) en el grupo de tratamiento de delamanid además de TBO comparado con el 86,1 % (87/101) en el grupo de tratamiento de placebo además de TBO ($p = 0,7131$). Se supuso en el análisis primario que todos los cultivos faltantes hasta el momento de la SCC eran cultivos positivos. Se realizaron dos análisis de sensibilidad: un análisis de la imputación de la última observación realizada (LOCF, por sus siglas en inglés) y un análisis utilizando la metodología «bookending» (lo que requirió que los cultivos previos y posteriores fueran ambos cultivos negativos observados para imputar un resultado negativo; de lo contrario, se imputó un resultado positivo). Ambos mostraron una mediana del tiempo más corta, de 13 días, para la SCC en el grupo de delamanid además de TBO ($p = 0,0281$ para LOCF y $p = 0,0052$ para «bookending»).

Se ha observado resistencia a delamanid (definida como CIM ≥ 0,2 µg/ml) al inicio del estudio en 2 de los 316 pacientes en el Ensayo 204 y en 2 de los 511 pacientes en el Ensayo 213 (4 de 827 pacientes [0,48 %]).

La resistencia a delamanid surgió en 4 de los 341 pacientes (1,2 %) aleatorizados para recibir delamanid durante 6 meses en el Ensayo 213. Esos cuatro pacientes solo recibieron otros dos medicamentos además de delamanid.

Población pediátrica

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

Los pacientes pediátricos fueron inscritos en cuatro grupos:

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Linealidad/no linealidad

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

Distribución

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

Biotransformación

Delamanid se metaboliza principalmente en el plasma por la albúmina y, en menor medida, por el CYP3A4. Todavía no se ha dilucidado el perfil metabólico completo de delamanid y, si se descubren importantes metabolitos desconocidos, existe el potencial de que se produzcan interacciones medicamentosas con otros

medicamentos administrados de forma concomitante. Los metabolitos identificados no muestran ninguna actividad antimicobacteriana pero algunos contribuyen a la prolongación del intervalo QTc, en particular el DM-6705. Las concentraciones de los metabolitos identificados aumentan de forma progresiva hasta alcanzar el estado estacionario después de 6 a 10 semanas.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Ftalato de hipromelosa

Povidona

α -Tocoferol (mezcla racémica)

Celulosa, microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)
Carmelosa cálcica
Sílice coloidal hidratada
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato

Recubrimiento con película

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio:
48 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/875/004

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deltyba 25 mg comprimidos dispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene 25 mg de delamanid.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable.

Comprimido dispersable redondo y de color blanco o blanquecino, de 11 mm de diámetro, con las marcas «DLM» y «25» en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Posología

Adultos

Para pacientes adultos se recomienda el uso de comprimidos recubiertos con película, consulte la ficha técnica de Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película.

Adolescentes, niños y bebés

Pacientes pediátricos con un peso corporal de

- Entre ≥ 10 y < 20 kg: la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día durante 24 semanas.
- Entre ≥ 20 y < 30 kg: la dosis recomendada es de 50 mg cada mañana y 25 mg cada noche durante 24 semanas.

Para los pacientes con un peso corporal de 30 kg o más consulte la ficha técnica de Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

No se dispone de datos en las personas de edad avanzada. Para los pacientes adultos, consulte la ficha técnica de Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Delamanid se debe tomar con los alimentos.

Los comprimidos dispersables deben dispersarse en agua utilizando entre 10 y 15 ml por cada comprimido dispersable de 25 mg y la suspensión blanquecina resultante debe ingerirse inmediatamente. A continuación, deben añadirse al vaso o a la taza entre 10 y 15 ml de agua por comprimido dispersable para garantizar la dispersión de la posible suspensión restante, y la suspensión resultante también debe ingerirse.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

Resistencia a delamanid

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

Prolongación del intervalo QT

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

Recomendaciones generales

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

Asimismo se recomienda que se obtengan los electrolitos séricos, p. ej., potasio, al inicio y se corrijan en caso de ser anómalos.

Consideraciones especiales

Factores de riesgo cardíaco

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

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

- Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadona, alcaloides de la vinca, trióxido de arsénico.

Hipoalbuminemia

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

Administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de delamanid con un inhibidor potente del CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) se asoció a una exposición 30 % mayor al metabolito DM-6705, el cual se ha relacionado con la prolongación del QTc.

Por lo que si se considera necesaria la administración conjunta de delamanid con cualquier inhibidor potente del CYP3A4, se recomienda que se realice una monitorización muy frecuente de los ECG, durante el período completo de tratamiento con delamanid.

Administración concomitante de delamanid con quinolonas

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre delamanid

Inductores del citocromo P450 3A4

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

Medicamentos antiVIH

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

Efectos de delamanid sobre otros medicamentos

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

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

Medicamentos antituberculosos

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

Medicamentos antiVIH

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

Medicamentos con el potencial de prolongar el intervalo QTc

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a los medicamentos observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con delamanid además de un tratamiento de base optimizado (TBO) (es decir, incidencia > 10 %) son náuseas (32,9 %), vómitos (29,9 %), cefalea (27,6 %), insomnio (27,3 %), mareo (22,4 %), acúfenos (16,5 %), hipocalcemia (16,2 %), gastritis (15,0 %), disminución del apetito (13,1 %), y astenia (11,3 %).

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla: Reacciones adversas medicamentosas a delamanid

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	-	-	Herpes zóster Candidiasis orofaríngea Tiña versicolor*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Reticulocitosis	Anemia* Eosinofilia*	Leucopenia Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia Apetito disminuido Hiperuricemia*	Hipertrigliceridemia	Deshidratación Hipocalcemia Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Trastorno psicótico Agitación Ansiedad y trastorno de ansiedad Depresión y ánimo deprimido Inquietud Alucinación	Agresión Trastorno delirante, tipo persecutorio Trastorno de pánico Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido Neurosis Disforia Trastorno mental Trastorno del sueño Aumento de la libido*
Trastornos del sistema nervioso	Mareo* Cefalea Parestesia Temblor	Neuropatía periférica Somnolencia* Hipoestesia	Letargia Trastorno del equilibrio Dolor radicular Baja calidad del sueño
Trastornos oculares	-	Ojo seco* Fotofobia	Conjuntivitis alérgica*
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfeno	Dolor de oídos	-

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-	Bloqueo auriculoventricular de primer grado Extrasístole ventricular* Extrasístole supraventricular
Trastornos vasculares	-	Hipertensión Hipotensión Hematoma* Sofocos*	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hemoptisis	Disnea Tos Dolor orofaríngeo Irritación de garganta Garganta seca* Rinorrea*	-
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea* Náuseas Dolor abdominal superior	Gastritis* Estreñimiento* Dolor abdominal Dolor en la zona inferior del abdomen Dispepsia Malestar abdominal	Disfagia Parestesia oral Sensibilidad abdominal*
Trastornos hepatobiliares	-	-	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Dermatitis Urticaria Erupción prurítica* Prurito* Erupción maculopapular* Erupción* Acné Hiperhidrosis	Alopecia* Foliculitis pustular eosinofílica* Prurito generalizado* Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia* Mialgia*	Osteocondrosis Debilidad muscular Dolor musculoesquelético* Dolor en el costado Dolor en las extremidades	-
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria*	Retención urinaria Disuria* Nocturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Pirexia* Dolor torácico Malestar general Molestia torácica* Edema periférico*	Sensación de calor

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Intervalo QT en electrocardiograma prolongado	Cortisol en sangre elevado	Depresión del segmento ST en el electrocardiograma Aumento de transaminasas* Tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado * Aumento de gamma-glutamilttransferasa* Cortisol en sangre disminuido Aumento de la presión arterial

* La frecuencia de estas reacciones fue más baja para el grupo combinado de delamanid más un régimen de base optimizado (TBO) que para el grupo de un placebo más TBO.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Prolongación del intervalo QT en el ECG

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

Palpitaciones

Para los pacientes que recibieron 100 mg de delamanid + TBO dos veces al día, la frecuencia fue del 8,1 % (categoría de frecuencia: frecuente) en comparación con una frecuencia del 6,3 % en los pacientes que recibieron un placebo + TBO, dos veces al día.

Población pediátrica

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos no se ha observado ningún caso de sobredosis de delamanid. Sin embargo, se muestra en datos clínicos adicionales que en pacientes que recibieron 200 mg dos veces al día, es decir, un total de 400 mg de delamanid al día, el perfil de seguridad global es comparable al de los pacientes que

recibieron la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día. Si bien es cierto que algunas reacciones se observaron con mayor frecuencia y la tasa de prolongación del QT aumentó en función de la dosis. El tratamiento de una sobredosis debe consistir en medidas inmediatas para eliminar delamanid del tracto gastrointestinal y tratamiento sintomático según sea necesario. Se debe realizar monitorización frecuente con ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Actividad contra patógenos específicos

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

Resistencia

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

Criterios de interpretación de los antibiogramas

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

ECOFF: 0,016 mg/l

Valor crítico clínico: S ≤ 0,016 mg/l; R > 0,016 mg/l

S = sensible; R = resistente

Datos de estudios clínicos

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

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

En el segundo ensayo (Ensayo 213), delamanid se administró por vía oral en dosis de 100 mg d.v.d. como tratamiento complementario al TBO durante 2 meses, seguido de 200 mg una vez al día durante 4 meses. La mediana del tiempo hasta la SCC fue de 51 días en el grupo de delamanid además de TBO comparado con

57 días en el grupo de PLC además de TBO ($p = 0,0562$ usando la modificación Peto-Peto estratificada modificada de la prueba de Gehan de la suma de rangos de Wilcoxon). La proporción de pacientes que lograron la SCC (conversión en cultivo de esputo) después del periodo de 6 meses de tratamiento fue del 87,6 % (198/226) en el grupo de tratamiento de delamanid además de TBO comparado con el 86,1 % (87/101) en el grupo de tratamiento de placebo además de TBO ($p = 0,7131$). Se supuso en el análisis primario que todos los cultivos faltantes hasta el momento de la SCC eran cultivos positivos. Se realizaron dos análisis de sensibilidad: un análisis de la imputación de la última observación realizada (LOCF, por sus siglas en inglés) y un análisis utilizando la metodología «bookending» (lo que requirió que los cultivos previos y posteriores fueran ambos cultivos negativos observados para imputar un resultado negativo; de lo contrario, se imputó un resultado positivo). Ambos mostraron una mediana del tiempo más corta, de 13 días, para la SCC en el grupo de delamanid además de TBO ($p = 0,0281$ para LOCF y $p = 0,0052$ para «bookending»).

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

Población pediátrica

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

Los pacientes pediátricos fueron inscritos en cuatro grupos:

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cuando se administra con una comida estándar, la biodisponibilidad oral de delamanid mejora unas 2,7 veces comparado con condiciones en ayunas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 5 horas tras la dosis, independientemente de la ingesta de alimentos.

Linealidad/no linealidad

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico. Delamanid y/o sus metabolitos tienen

el potencial de afectar a la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio hERG. En el perro, se observaron macrófagos espumosos en el tejido linfoide de varios órganos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas. Se mostró que el hallazgo era parcialmente reversible; se desconoce la relevancia clínica del mismo. En conejos, los estudios de dosis repetidas mostraron que se producía un efecto inhibitorio de delamanid y/o sus metabolitos sobre la coagulación sanguínea dependiente de la vitamina K. En estudios de reproducción en conejo, se observó una toxicidad embrio-fetal a dosis tóxicas maternas. Los datos farmacocinéticos en animales han mostrado que se produce excreción de delamanid/metabolitos en la leche materna. En ratas lactantes, la $C_{m\acute{a}x}$ para delamanid en leche materna fue 4 veces mayor que la de la sangre. En los estudios de toxicidad juvenil en ratas, todos los hallazgos relacionados con el tratamiento con delamanid fueron congruentes con los observados en animales adultos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ftalato de hipromelosa
Povidona (K-25)
 α -Tocoferol (mezcla racémica)
Manitol
Crospovidona
Sucralosa
Sílice coloidal hidratada
Micronizado sabor cereza OT-22685
Estearato de calcio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio:
48 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/875/005

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

Fecha de la primera autorización: 28 de abril de 2014

Fecha de la última renovación: 22/marzo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamentos sujetos a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento, el TAC deberá ponerse de acuerdo con los Estados Miembro en lo referente al material informativo.

En cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) se pondrá de acuerdo en lo relativo al contenido y formato del material educativo con la autoridad nacional competente y lo implementará con anterioridad al lanzamiento.

El TAC asegurará que a todos los profesionales sanitarios implicados en la prescripción, dispensación, manejo o administración de Delyba se les haya facilitado el material educativo.

1. El material educativo para los Prestadores de asistencia sanitaria abordará los siguientes elementos clave:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Farmacorresistencia
- Riesgo de prolongación del intervalo QT
- Uso del medicamento durante el embarazo
- Uso del medicamento durante la lactancia.

2. El material educativo para los pacientes que se proporcionará por los profesionales sanitarios para reforzar y suplementar la información incluida en el prospecto del paciente, abordará los siguientes elementos clave:

- Uso del medicamento durante el embarazo
- Uso del medicamento durante la lactancia.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
A fin de investigar más a fondo el uso de delamanid en distintos regímenes de combinación, así como su seguridad, el TAC debe presentar los resultados del estudio «endTB (<i>Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB</i> [Evaluación de medicamentos recientemente aprobados para tuberculosis multirresistente])», un ensayo de fase III controlado aleatorizado en adultos y adolescentes con tuberculosis multirresistente a los medicamentos, llevado a cabo por Médicos Sin Fronteras, incluido un análisis adicional de los datos con especial hincapié en la evaluación de delamanid conforme a un plan de análisis estadístico acordado.	2º trimestre de 2024

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJAS PARA ENVASES DE BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Delyba 50 mg comprimidos recubiertos con película
delamanid

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de delamanid

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

48 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/875/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Delyba 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blísteres (Alu/Alu)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película
delamanid

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

OTSUKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJAS PARA ENVASES DE BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deltyba 25 mg comprimidos dispersables
delamanid

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido dispersable contiene 25 mg de delamanid

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

48 comprimidos dispersables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/875/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Delyba 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blísteres (Alu/Alu)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Delyba 25 mg comprimidos dispersables
delamanid

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

OTSUKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película delamanid

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Deltyba y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Deltyba
3. Cómo tomar Deltyba
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Deltyba
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Deltyba y para qué se utiliza

Deltyba contiene el principio activo delamanid, un antibiótico para el tratamiento de la tuberculosis en el pulmón causada por bacterias que no son eliminadas por los antibióticos utilizados con más frecuencia para tratar la tuberculosis.

Debe tomarse siempre junto con otros medicamentos para tratar la tuberculosis.

Deltyba se utiliza en adultos, adolescentes, niños y bebés que pesen al menos 10 kg.

2. Qué necesita saber antes de tomar Deltyba

No tome Deltyba

- si es alérgico a delamanid o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si usted presenta niveles muy bajos de albúmina en sangre
- si está tomando medicamentos que aumentan fuertemente la actividad de una determinada enzima hepática llamada «CYP450 3A4» (por ej., carbamazepina, [un medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones]).

Advertencias y precauciones

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Deltyba.

Antes de iniciar el tratamiento con Deltyba, y durante el mismo, es posible que su médico compruebe la actividad eléctrica de su corazón mediante un ECG (electrocardiograma) para obtener un registro eléctrico del corazón. Asimismo es posible que el médico realice un análisis de sangre para comprobar la concentración de algunos minerales y proteínas que son importantes para la función cardíaca.

Informe a su médico si usted tiene una de las siguientes afecciones:

- presenta niveles reducidos de albúmina, potasio, magnesio o calcio en la sangre.

- se le ha informado que tiene problemas cardíacos, por ejemplo, un ritmo cardíaco lento (bradicardia) o tiene antecedentes de ataque cardíaco (infarto de miocardio).
- tiene una afección llamada síndrome del QT largo congénito o una enfermedad cardíaca grave o problemas con el ritmo cardíaco.
- tiene una enfermedad hepática o enfermedad renal grave.

Niños y adolescentes

Deltyba no es adecuado para niños con un peso corporal de menos de 10 kg porque no se dispone de suficientes datos en esos pacientes para determinar las dosis correctas.

Otros medicamentos y Deltyba

Informe a su médico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si está tomando medicamentos para el tratamiento de un ritmo cardíaco anormal (por ej., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).
- si está tomando medicamentos para el tratamiento de la psicosis (por ej., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida, o tioridazina) o la depresión
- si está tomando ciertos antibacterianos (por ej., eritromicina, claritromicina, moxifloxacino, esparfloxacino, bedaquilina o pentamidina).
- si está tomando antimicóticos (medicamentos para tratar infecciones por hongos) a base de triazol (por ej., fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- si está tomando ciertos medicamentos para el tratamiento de las reacciones alérgicas (por ej., terfenadina, astemizol, mizolastina).
- si está tomando ciertos medicamentos para tratar la malaria (por ej., halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, dihidroartemisinina/piperaquina).
- si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: cisaprida (usado para el tratamiento de trastornos estomacales), droperidol (usado ante un estado de vómitos y migraña), domperidona (usado contra un estado de náuseas y vómitos), bepridil (usado para el tratamiento de ciertas enfermedades cardíacas), difemanil (usado para el tratamiento de trastornos estomacales o sudoración excesiva), probucol (reduce el nivel de colesterol en el torrente sanguíneo), levometadil o metadona (usado para el tratamiento de la adicción a opiáceos), alcaloides de la vinca (anticancerosos), o trióxido de arsénico (usado para el tratamiento de ciertos tipos de leucemia).
- si está tomando medicamentos antiVIH que contengan lopinavir/ritonavir o saquinavir.

Podrá verse en mayor riesgo de que se produzcan cambios peligrosos del ritmo cardíaco.

Embarazo y lactancia

Deltyba podría ser perjudicial para el desarrollo del feto. Normalmente no se recomienda su uso durante el embarazo.

Es importante informara su médico si usted está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico sopesará los beneficios para usted frente a los riesgos para su bebé si toma Deltyba mientras está embarazada.

No se sabe si delamanid pasa a la leche materna en los seres humanos. Durante el tratamiento con Deltyba no se recomienda la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Se prevé que Deltyba tenga una influencia moderada en su capacidad para conducir y usar máquinas. Si sufre efectos adversos que podrían afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar, no conduzca ni use máquinas.

Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película contiene lactosa monohidratada.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Delyba

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada tal como su médico aconseja es:

Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de 50 kg o más: dos comprimidos recubiertos con película de 50 mg dos veces al día (por la mañana y por la noche) durante 24 semanas.

Niños con un peso corporal de 30 kg o más y menos de 50 kg: un comprimido recubierto con película de 50 mg tomado dos veces al día durante 24 semanas.

Para los niños con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte el prospecto de Delyba 25 mg comprimidos dispersables.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tomar durante o una vez terminada la comida. Trague los comprimidos con agua.

Si usa más Delyba del que debe

En caso de que tome más comprimidos de la dosis prescrita, póngase en contacto con su médico o con el hospital local. Recuerde llevar consigo el envase para que quede claro qué medicamento ha tomado.

Si olvidó tomar Delyba

Si se le olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si es casi la hora de tomar la próxima dosis, no tome la dosis olvidada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Delyba

NO deje de tomar los comprimidos a menos que su médico así se lo indique. La interrupción demasiado prematura podría dar lugar a que las bacterias se recuperen y se vuelvan resistentes a delamanid.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos que se comunicaron con mucha frecuencia (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) en los estudios clínicos con Delyba fueron:

- Sensaciones de latidos irregulares y/o fuertes del corazón
- Vómitos
- Náuseas
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Dolor de cabeza
- Sensación de hormigueo, ardor o escozor, o entumecimiento de la piel (parestesia)
- Temblor
- Disminución del apetito
- Mareo
- Percibir en el oído un sonido persistente cuando éste no existe (acúfeno)
- Sensación de falta absoluta de energía
- Dolor en las articulaciones o muscular
- Dificultades para conciliar o mantener el sueño
- Aumento de los glóbulos rojos inmaduros en sangre
- Bajo nivel de potasio en sangre

- Aumento del nivel de ácido úrico en sangre
- Tos con sangre
- Cambios encontrados en los estudios del corazón (electrocardiograma, ECG)

Los efectos adversos que se comunicaron con frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) en los estudios clínicos con Delyba fueron:

- Anemia
- Aumento de ciertos glóbulos blancos en sangre (eosinofilia)
- Aumento de triglicéridos sanguíneos
- Trastorno psicótico
- Agitación
- Ansiedad
- Depresión
- Inquietud
- Alucinación (ver, oír o sentir cosas que no existen)*
- Daño de los nervios que causa entumecimiento o dolor (ardor) o sensación de hormigueo en las manos o los pies
- Adormecimiento
- Sensación reducida
- Ojo seco
- Disminución de la tolerabilidad de los ojos ante la luz brillante
- Dolor de oídos
- Aumento de la presión sanguínea (hipertensión)
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión)
- Cardenal
- Sofocos
- Falta de aliento
- Tos
- Dolor en la boca o la garganta
- Irritación de la garganta
- Garganta seca
- Secreción nasal (rinorrea)
- Dolor en el pecho
- Gastritis
- Estreñimiento
- Indigestión
- Dermatitis
- Urticaria
- Habones
- Pápulas (pequeñas elevaciones cutáneas)
- Erupción
- Acné
- Aumento de la sudoración
- Una enfermedad ósea llamada osteocondrosis
- Debilidad muscular
- Dolor óseo
- Dolor en el costado
- Dolor en los brazos o las piernas
- Sangre en orina
- Fiebre
- Dolor en el pecho
- Malestar general
- Molestia en el pecho
- Hinchazón de los pies, piernas o tobillos

- Valores de la hormona cortisol en los análisis de sangre elevados

* Los casos que se notificaron ocurrieron principalmente en niños.

Los efectos adversos que se comunicaron con poca frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) en los estudios clínicos con Deltyba fueron:

- Herpes zóster
- Aftas orales
- Infección por hongos de la piel (tiña versicolor)
- Recuento bajo de glóbulos blancos en sangre (leucopenia)
- Recuento bajo de plaquetas en sangre (trombocitopenia)
- Deshidratación
- Bajo nivel de calcio en sangre
- Alto nivel de colesterol en sangre
- Agresión
- Paranoia
- Ataques de pánico
- Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido
- Neurosis
- Sensación de desasosiego emocional y mental
- Aberración mental
- Problemas del sueño
- Aumento de la libido
- Letargia
- Trastorno del equilibrio
- Dolor regional
- Conjuntivitis alérgica
- Problemas del ritmo cardíaco
- Problemas al tragar
- Sensación anormal en la boca
- Molestia en el abdomen
- Pérdida del pelo
- Picor o enrojecimiento de la piel incluso alrededor de las raíces del pelo
- Retención de la orina
- Dolor al orinar
- Aumento de la necesidad de orinar durante la noche
- Sensación de calor
- Valores anormales en los análisis de sangre relacionados con la coagulación (APPT prolongado)
- Valores sanguíneos anormales relacionados con la función del hígado, el sistema biliar o el páncreas
- Valores de la hormona cortisol en los análisis de sangre disminuida
- Aumento de la presión arterial

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Deltyba

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o el blíster después de la abreviatura «CAD:» o «EXP:». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Delyba 50 mg comprimidos recubiertos con película

- Un comprimido recubierto con película contiene 50 mg de principio activo delamanid.
- Los demás componentes son ftalato de hipromelosa, povidona, α -tocoferol (mezcla racémica), celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, carmelosa cálcica, sílice coloidal hidratada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro (E172).

Aspecto del producto Delyba 50 mg comprimidos recubiertos con película y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película Delyba 50 mg son redondos y de color amarillo.

Delyba se presenta en envases de 48 comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio/aluminio.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 Múnich
Alemania
Tel: +49 (0)89 206020 500

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

Otsuka Novel Products GmbH
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

BG

Otsuka Novel Products GmbH
Тел.: +49 (0)89 206020 500

CZ

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

DK

Otsuka Novel Products GmbH
Tlf: +49 (0)89 206020 500

LT

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

LU

Otsuka Novel Products GmbH
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

HU

Otsuka Novel Products GmbH
Tel.: +49 (0)89 206020 500

MT

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

DE

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

EE

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

EL

Otsuka Novel Products GmbH
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

ES

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

FR

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

HR

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

IE

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

IS

Otsuka Novel Products GmbH
Sími: +49 (0)89 206020 500

IT

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0)2 00632710

CY

Otsuka Novel Products GmbH
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

LV

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

NL

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

NO

Otsuka Novel Products GmbH
Tlf: +49 (0)89 206020 500

AT

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

PL

Otsuka Novel Products GmbH
Tel.: +49 (0)89 206020 500

PT

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

RO

Ewopharma Romania SRL
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

SI

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

SK

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

FI

Otsuka Novel Products GmbH
Puh/Tel: +49 (0)89 206020 500

SE

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

UK (XI)

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

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

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Prospecto: información para el paciente

Deltyba 25 mg comprimidos dispersables delamanid

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Deltyba y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Deltyba
3. Cómo tomar Deltyba
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Deltyba
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Deltyba y para qué se utiliza

Deltyba contiene el principio activo delamanid, un antibiótico para el tratamiento de la tuberculosis en el pulmón causada por bacterias que no son eliminadas por los antibióticos utilizados con más frecuencia para tratar la tuberculosis.

Debe tomarse siempre junto con otros medicamentos para tratar la tuberculosis.

Deltyba se utiliza en adultos, adolescentes, niños y bebés que pesen al menos 10 kg.

2. Qué necesita saber antes de tomar Deltyba

No tome Deltyba

- si es alérgico a delamanid o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si usted presenta niveles muy bajos de albúmina en sangre
- si está tomando medicamentos que aumentan fuertemente la actividad de una determinada enzima hepática llamada «CYP450 3A4» (por ej., carbamazepina, [un medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones]).

Advertencias y precauciones

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Deltyba.

Antes de iniciar el tratamiento con Deltyba, y durante el mismo, es posible que su médico compruebe la actividad eléctrica de su corazón mediante un ECG (electrocardiograma) para obtener un registro eléctrico del corazón. Asimismo es posible que el médico realice un análisis de sangre para comprobar la concentración de algunos minerales y proteínas que son importantes para la función cardíaca.

Informe a su médico si usted tiene una de las siguientes afecciones:

- presenta niveles reducidos de albúmina, potasio, magnesio o calcio en la sangre.

- se le ha informado que tiene problemas cardíacos, por ejemplo, un ritmo cardíaco lento (bradicardia) o tiene antecedentes de ataque cardíaco (infarto de miocardio).
- tiene una afección llamada síndrome del QT largo congénito o una enfermedad cardíaca grave o problemas con el ritmo cardíaco.
- tiene una enfermedad hepática o enfermedad renal grave.

Niños y adolescentes

Deltyba no es adecuado para niños con un peso corporal de menos de 10 kg porque no se dispone de suficientes datos en esos pacientes para determinar las dosis correctas.

Otros medicamentos y Deltyba

Informe a su médico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si está tomando medicamentos para el tratamiento de un ritmo cardíaco anormal (por ej., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).
- si está tomando medicamentos para el tratamiento de la psicosis (por ej., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida, o tioridazina) o la depresión
- si está tomando ciertos antibacterianos (por ej., eritromicina, claritromicina, moxifloxacino, esparfloxacino, bedaquilina o pentamidina).
- si está tomando antimicóticos (medicamentos para tratar infecciones por hongos) a base de triazol (por ej., fluconazol, itraconazol, voriconazol).
- si está tomando ciertos medicamentos para el tratamiento de las reacciones alérgicas (por ej., terfenadina, astemizol, mizolastina).
- si está tomando ciertos medicamentos para tratar la malaria (por ej., halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, dihidroartemisinina/piperaquina).
- si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: cisaprida (usado para el tratamiento de trastornos estomacales), droperidol (usado ante un estado de vómitos y migraña), domperidona (usado contra un estado de náuseas y vómitos), bepridil (usado para el tratamiento de ciertas enfermedades cardíacas), difemanil (usado para el tratamiento de trastornos estomacales o sudoración excesiva), probucol (reduce el nivel de colesterol en el torrente sanguíneo), levometadil o metadona (usado para el tratamiento de la adicción a opiáceos), alcaloides de la vinca (anticancerosos), o trióxido de arsénico (usado para el tratamiento de ciertos tipos de leucemia).
- si está tomando medicamentos antiVIH que contengan lopinavir/ritonavir o saquinavir.

Podrá verse en mayor riesgo de que se produzcan cambios peligrosos del ritmo cardíaco.

Embarazo y lactancia

Deltyba podría ser perjudicial para el desarrollo del feto. Normalmente no se recomienda su uso durante el embarazo.

Es importante informar a su médico si usted está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico sopesará los beneficios para usted frente a los riesgos para su bebé si toma Deltyba mientras está embarazada.

No se sabe si delamanid pasa a la leche materna en los seres humanos. Durante el tratamiento con Deltyba no se recomienda la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Se prevé que Deltyba tenga una influencia moderada en su capacidad para conducir y usar máquinas. Si sufre efectos adversos que podrían afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar, no conduzca ni use máquinas.

3. Cómo tomar Deltyba

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada tal como su médico aconseja es:

Niños con un peso corporal de 20 kg o más y menos de 30 kg: dos comprimidos dispersables de 25 mg por la mañana y un comprimido dispersable de 25 mg por la noche.

Niños con un peso corporal de 10 kg o más y menos de 20 kg: un comprimido dispersable de 25 mg por la mañana y un comprimido dispersable de 25 mg por la noche.

Para los niños con un peso corporal de 30 kg o más, consulte el prospecto de Delyba 50 mg comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos dispersables se deben tomar durante o una vez terminada la comida.

Ponga el (o los) comprimidos dispersables de 25 mg en un vaso o una taza. Vierta entre 10 y 15 ml de agua (aproximadamente 1 cucharada) por cada comprimido dispersable de 25 mg en la taza o el vaso. Espere hasta que el (los) comprimido(s) dispersable(s) se disuelva(n) completamente (aproximadamente 30 segundos) y revuelva suavemente para conseguir una suspensión uniforme. La suspensión blanquecina resultante debe ingerirse inmediatamente. A continuación, deben añadirse al vaso o a la taza entre 10 y 15 ml de agua (aproximadamente 1 cucharada) por comprimido dispersable de 25 mg y revolver suavemente garantizando la dispersión de la posible suspensión restante, y la suspensión resultante también debe ingerirse inmediatamente.

Si usa más Delyba del que debe

En caso de que tome más comprimidos de la dosis prescrita, póngase en contacto con su médico o con el hospital local. Recuerde llevar consigo el envase para que quede claro qué medicamento ha tomado.

Si olvidó tomar Delyba

Si se le olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si es casi la hora de tomar la próxima dosis, no tome la dosis olvidada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Delyba

NO deje de tomar los comprimidos a menos que su médico así se lo indique. La interrupción demasiado prematura podría dar lugar a que las bacterias se recuperen y se vuelvan resistentes a delamanid.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos que se comunicaron con mucha frecuencia (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) en los estudios clínicos con Delyba fueron:

- Sensaciones de latidos irregulares y/o fuertes del corazón
- Vómitos
- Náuseas
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Dolor de cabeza
- Sensación de hormigueo, ardor o escozor, o entumecimiento de la piel (parestesia)
- Temblor
- Disminución del apetito
- Mareo
- Percibir en el oído un sonido persistente cuando éste no existe (acúfeno)
- Sensación de falta absoluta de energía
- Dolor en las articulaciones o muscular

- Dificultades para conciliar o mantener el sueño
- Aumento de los glóbulos rojos inmaduros en sangre
- Bajo nivel de potasio en sangre
- Aumento del nivel de ácido úrico en sangre
- Tos con sangre
- Cambios encontrados en los estudios del corazón (electrocardiograma, ECG)

Los efectos adversos que se comunicaron con frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

en los estudios clínicos con Delyba fueron:

- Anemia
- Aumento de ciertos glóbulos blancos en sangre (eosinofilia)
- Aumento de triglicéridos sanguíneos
- Trastorno psicótico
- Agitación
- Ansiedad
- Depresión
- Inquietud
- Alucinación (ver, oír o sentir cosas que no existen)*
- Daño de los nervios que causa entumecimiento o dolor (ardor) o sensación de hormigueo en las manos o los pies
- Adormecimiento
- Sensación reducida
- Ojo seco
- Disminución de la tolerabilidad de los ojos ante la luz brillante
- Dolor de oídos
- Aumento de la presión sanguínea (hipertensión)
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión)
- Cardenal
- Sofocos
- Falta de aliento
- Tos
- Dolor en la boca o la garganta
- Irritación de la garganta
- Garganta seca
- Secreción nasal (rinorrea)
- Dolor en el pecho
- Gastritis
- Estreñimiento
- Indigestión
- Dermatitis
- Urticaria
- Habones
- Pápulas (pequeñas elevaciones cutáneas)
- Erupción
- Acné
- Aumento de la sudoración
- Una enfermedad ósea llamada osteocondrosis
- Debilidad muscular
- Dolor óseo
- Dolor en el costado
- Dolor en los brazos o las piernas
- Sangre en orina
- Fiebre
- Dolor en el pecho

- Malestar general
- Molestia en el pecho
- Hinchazón de los pies, piernas o tobillos
- Valores de la hormona cortisol en los análisis de sangre elevados

* Los casos que se notificaron ocurrieron principalmente en niños.

Los efectos adversos que se comunicaron con poca frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) en los estudios clínicos con Delyba fueron:

- Herpes zóster
- Aftas orales
- Infección por hongos de la piel (tiña versicolor)
- Recuento bajo de glóbulos blancos en sangre (leucopenia)
- Recuento bajo de plaquetas en sangre (trombocitopenia)
- Deshidratación
- Bajo nivel de calcio en sangre
- Alto nivel de colesterol en sangre
- Agresión
- Paranoia
- Ataques de pánico
- Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido
- Neurosis
- Sensación de desasosiego emocional y mental
- Aberración mental
- Problemas del sueño
- Aumento de la libido
- Letargia
- Trastorno del equilibrio
- Dolor regional
- Conjuntivitis alérgica
- Problemas del ritmo cardíaco
- Problemas al tragar
- Sensación anormal en la boca
- Molestia en el abdomen
- Pérdida del pelo
- Picor o enrojecimiento de la piel incluso alrededor de las raíces del pelo
- Retención de la orina
- Dolor al orinar
- Aumento de la necesidad de orinar durante la noche
- Sensación de calor
- Valores anormales en los análisis de sangre relacionados con la coagulación (APPT prolongado)
- Valores sanguíneos anormales relacionados con la función del hígado, el sistema biliar o el páncreas
- Valores de la hormona cortisol en los análisis de sangre disminuida
- Aumento de la presión arterial

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Delyba

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o el blíster después de la abreviatura «CAD:» o «EXP:». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Delyba 25 mg comprimidos dispersables

- Un comprimido dispersable contiene 25 mg de principio activo delamanid.
- Los demás componentes son ftalato de hipromelosa, povidona, (K-25), α -tocoferol (mezcla racémica), manitol, crospovidona, sucralosa, sílice coloidal hidratada, micronizado sabor cereza OT-22685 y estearato de calcio.

Aspecto del producto Delyba 25 mg comprimidos dispersables y contenido del envase

Los comprimidos dispersables Delyba 25 mg son redondos y de color blanco o blanquecino.

Delyba se presenta en envases de 48 comprimidos dispersables en blísteres de aluminio/aluminio.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 Múnich
Alemania
Tel: +49 (0)89 206020 500

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE

Otsuka Novel Products GmbH
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

BG

Otsuka Novel Products GmbH
Тел.: +49 (0)89 206020 500

CZ

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

LT

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

LU

Otsuka Novel Products GmbH
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

HU

Otsuka Novel Products GmbH
Tel.: +49 (0)89 206020 500

DK

Otsuka Novel Products GmbH
Tlf: +49 (0)89 206020 500

DE

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

EE

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

EL

Otsuka Novel Products GmbH
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

ES

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

FR

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

HR

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

IE

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

IS

Otsuka Novel Products GmbH
Sími: +49 (0)89 206020 500

IT

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0)2 00632710

CY

Otsuka Novel Products GmbH
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

LV

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

MT

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

NL

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

NO

Otsuka Novel Products GmbH
Tlf: +49 (0)89 206020 500

AT

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

PL

Otsuka Novel Products GmbH
Tel.: +49 (0)89 206020 500

PT

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

RO

Ewopharma Romania SRL
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

SI

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

SK

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

FI

Otsuka Novel Products GmbH
Puh/Tel: +49 (0)89 206020 500

SE

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

UK (XI)

Otsuka Novel Products GmbH
Tel: +49 (0)89 206020 500

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

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

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para delamanid, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles de los ensayos clínicos y de los informes espontáneos sobre el riesgo, incluidos cuatro casos pediátricos con una estrecha relación temporal y una interrupción de la exposición positiva, el PRAC considera que una relación causal entre delamanid y las alucinaciones es al menos una posibilidad razonable.

A la vista de los datos disponibles en la literatura médica sobre los estudios *in vitro* que han mostrado la resistencia cruzada con pretomanid, el PRAC considera que la información sobre la resistencia debe actualizarse.

El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen delamanid debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para delamanid, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) delamanid no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.