

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

Delyba 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 y.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Delyba está indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (MDR-TB) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad (ver 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 manejo 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 (MDR-TB) (ver 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

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

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 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 secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de delamanid en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

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)
- Toma de medicamentos que son inductores potentes del CYP3A (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.

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.

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

La resistencia a delamanid se ha manifestado durante el tratamiento. El riesgo de selección de resistencia a delamanid parece aumentar cuando se utiliza con unos cuantos agentes previstos a ser activos y/o cuando estos agentes adicionales no se encuentran entre los que se consideran más efectivos frente a *M. tuberculosis*. Asimismo, datos clínicos limitados indican que la adición de delamanid a regímenes para el tratamiento de MDR-TB que fue resistente a la rifampicina e isoniazida pero de otro modo sensible, proporcionaba el nivel más alto de eficacia mientras que el uso de delamanid como parte del mejor régimen disponible que pudiera diseñarse para el tratamiento de la tuberculosis extensivamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) se asociaba con el nivel más bajo de eficacia.

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 - 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 CYP3A regulan la formación y el metabolismo del DM-6705 respectivamente (ver Consideraciones especiales más adelante).

Magnitud del efecto de prolongación del intervalo QT

En un estudio controlado con placebo usando 100 mg de delamanid dos veces al día en pacientes con MDR-TB, los aumentos medios corregidos por placebo en QTcF desde el inicio fueron de 7,6 ms a 1 mes y de 12,1 ms a los 2 meses. Un 3 % de los pacientes presentaron un aumento de 60 ms o mayor en algún momento durante el ensayo y 1 paciente mostró un intervalo QTcF > 500 ms (ver sección 4.8). No hubo casos de *Torsades de Pointes* ni de acontecimientos relacionados temporalmente indicativos de proarritmias.

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, sertindole, 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)
 - antimicóticos triazólicos
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Ciertos antihistamínicos no sedantes (por ej., terfenadina, astemizol, mizolastina).
 - 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 CYP3A

La administración concomitante de delamanid con un inhibidor potente del CYP3A (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 CYP3A, 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 MDR-TB, se recomienda que se realice una monitorización muy frecuente de los ECG, durante el período completo de tratamiento con delamanid.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes con infección por el VIH

No hay experiencia de uso de delamanid en pacientes que estén recibiendo terapia concomitante frente al VIH (ver sección 4.5)

Limitación de datos sobre la eficacia de delamanid

La evidencia actual se deriva de un ensayo controlado aleatorizado de 2 meses de duración y de un ensayo abierto de extensión de 6 meses de duración, así como de resultados a largo plazo recopilados después del final del tratamiento de MDR-TB (ver sección 5.1).

Biotransformación y eliminación

El perfil metabólico completo de delamanid en humanos todavía no se ha dilucidado completamente (ver secciones 4.5 y 5.2). Por lo que no puede preverse con confianza que se produzcan potenciales interacciones medicamentosas de importancia clínica con delamanid ni sus posibles consecuencias, incluido el efecto total sobre el intervalo QTc.

Excipientes

Los comprimidos recubiertos con película Delyba contienen lactosa. No deberán tomar este medicamento, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, o malabsorción de glucosa y galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El perfil metabólico completo ni el modo de eliminación de delamanid todavía no se ha dilucidado completamente (ver secciones 4.4 y 5.2).

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 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 (300 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 y efavirenz, pero se produjo un ligero aumento con la combinación de los medicamentos antiVIH que contenían lopinavir/ritonavir.

Efectos de Deltyba 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 significativamente 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 (300 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg) durante 14 días y con efavirenz durante 10 días (600 mg una vez al día). Delamanid administrado en combinación con los medicamentos antiVIH, tenofovir, 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 MDR-TB. No se recomienda moxifloxacino para uso en pacientes tratados con delamanid.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de una cantidad de datos muy limitada sobre la administración de delamanid a mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Deltyba no se recomienda en mujeres embarazadas o en mujeres en edad fértil a menos que estén utilizando un método de anticoncepción seguro.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado que se produce excreción de delamanid y/o sus metabolitos en la leche. Debido a que no se puede excluir el riesgo potencial para el lactante, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con Deltyba.

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

No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, 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

La frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos (ADR), que se describen a continuación, se basa en los datos de un ensayo clínico, doble ciego, controlado, de 481 pacientes con MDR-TB, en el que 321 pacientes recibieron delamanid en combinación con un Régimen de Base Optimizado (OBR, Optimised Background Regimen). Debido a la magnitud limitada de este conjunto de datos, actualmente no es posible diferenciar claramente entre la terapia OBR y delamanid como la causa de las reacciones adversas mencionadas más abajo.

La prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma se ha identificado como el problema de seguridad más destacado del tratamiento con delamanid (ver también sección 4.4). Un factor principal que contribuye a la prolongación del intervalo QTc es la hipoalbuminemia (especialmente inferior a 2,8 g/dl). Entre otras importantes reacciones adversas a los medicamentos se encuentran la ansiedad, parestesia y temblor.

Las reacciones adversas a los medicamentos observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con delamanid (es decir, incidencia > 10 %) son náuseas (38,3 %), vómitos (33 %) y mareo (30,2 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que figuran en la siguiente tabla fueron notificadas en al menos uno de los 321 pacientes que recibieron delamanid en el ensayo clínico doble ciego controlado con placebo mencionado anteriormente. Las reacciones adversas a los medicamentos figuran de acuerdo a la clasificación “Sistema Órgano Clase” (SOC) y Término Preferido de MedDRA. Dentro de cada agrupación SOC, las reacciones adversas figuran bajo las categorías de frecuencias 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 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 farmacológicas adversas a delamanid

Sistema de Clasificación de Órganos	Poco frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Infecciones e infestaciones	Herpes zóster Candidiasis orofaríngea Tiña versicolor*		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia	Anemia* Eosinofilia*	Reticulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación Hpcalcemia Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	Hipopotasemia Reducción del apetito Hiperuricemia*
Trastornos psiquiátricos	Agresión Trastorno delirante, tipo persecutorio Trastorno de pánico Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido Neurosis	Trastorno psicótico Agitación Ansiedad y trastorno de ansiedad Depresión y ánimo deprimido Inquietud	Insomnio

	Disforia Trastorno mental Trastorno del sueño Aumento de la libido*		
Trastornos del sistema nervioso	Letargia Trastorno del equilibrio Dolor radicular Baja calidad del sueño	Neuropatía periférica Somnolencia* Hipoestesia	Mareo* Cefalea Parestesia Temblor
Trastornos oculares	Conjuntivitis alérgica*	Sequedad ocular* Fotofobia	
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos	Acúfeno
Trastornos cardíacos	Bloqueo auriculoventricular de primer grado Extrasístole ventricular* Extrasístole supraventricular		Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión Hematoma* Sofocos*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos Dolor orofaríngeo Irritación de la garganta Sequedad de la garganta* Rinorrea*	Hemoptisis
Trastornos gastrointestinales	Disfagia Parestesia oral Sensibilidad abdominal*	Gastritis* Estreñimiento* Dolor abdominal Dolor abdominal inferior Dispepsia Malestar abdominal	Vómitos Diarrea* Náuseas Dolor abdominal superior
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia* Foliculitis pustular eosinofílica* Prurito generalizado* Erupción cutánea eritematosa	Dermatitis Urticaria Erupción cutánea prurítica* Prurito* Erupción cutánea maculopapular* Erupción cutánea* Acné Hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Osteocondrosis Debilidad muscular Dolor musculoesquelético* Dolor en el costado Dolor en las extremidades	Artralgia* Mialgia*
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Disuria* Nocturia	Hematuria*	
Trastornos generales y alteraciones en el	Sensación de calor	Pirexia* Dolor torácico Malestar	Astenia

lugar de administración		Molestia torácica* Edema periférico*	
Exploraciones complementarias	Depresión del segmento ST en el electrocardiograma Aumento de transaminasas* Tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado * Aumento de gamma-glutamilttransferasa* Disminución del cortisol sanguíneo Aumento de la presión arterial	Aumento del cortisol sanguíneo	QT prolongado en electrocardiograma

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Prolongación del intervalo QT en el ECG

Se notificó un QT prolongado en el ECG en un 9,9 % de pacientes que recibieron 100 mg de delamanid dos veces al día (categoría de frecuencia: frecuente) en comparación con un 3,8 % de los pacientes que recibieron un placebo + OBR. Esta reacción adversa al medicamento no se vio acompañada de síntomas clínicos. La incidencia de un intervalo QTcF > 500 ms fue poco frecuente y se observó en un paciente (1/321 pacientes). No hubo síntomas clínicos acompañantes y la reacción se resolvió. Un total de 12/321 pacientes en el grupo total de delamanid dos veces al día + OBR tuvieron un cambio en QTcF > 60 ms frente a 0 % con placebo + OBR. La presencia de hipoalbuminemia se asoció a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.4). La prolongación del intervalo QTc se ha identificado como el problema de seguridad más destacado del tratamiento con delamanid, lo que ha dado lugar a su contraindicación según se describe en la sección 4.3 y en las advertencias de la sección 4.4. Los factores principales que contribuyen a la prolongación del intervalo QTc son la hipoalbuminemia (especialmente inferior a 2,8 g/dl) y la hipopotasemia. Por lo tanto, se recomienda que se realice una monitorización muy frecuente de los niveles de albúmina, de electrolitos séricos y del ECG.

Palpitaciones

Para los pacientes que recibieron 100 mg de delamanid + OBR 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 + OBR, dos veces al día.

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 [Anexo 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, 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.

Puntos de corte de las pruebas de susceptibilidad

Todavía no se ha determinado un punto de corte clínico para delamanid. En los ensayos clínicos, la resistencia a delamanid se ha definido como cualquier multiplicación en presencia de una concentración de delamanid de 0,2 µg/ml, que sea mayor de 1 % que en cultivos de control sin medicamentos en un medio Middlebrook 7H11.

Datos de estudios clínicos

En un solo estudio doble ciego, controlado con placebo, 161 pacientes con tuberculosis multirresistente a los medicamentos (MDR-TB) recibieron 8 semanas de tratamiento con delamanid a una dosis de 100 mg dos veces al día en combinación con un régimen OBR individualizado y recomendado por la OMS. A continuación se incluye una tabla con los resultados de la conversión en cultivo de esputo (SCC) durante dos meses (es decir, desde presencia de multiplicación de *Mycobacterium tuberculosis* hasta ausencia de la misma durante los primeros 2 meses) observada entre los pacientes que fueron cultivo en esputo positivos en el inicio, para los grupos de tratamiento de delamanid en combinación con un régimen OBR y de placebo en combinación con un régimen OBR:

	Pacientes aleatorizados a 100 mg dos veces al día + OBR	Pacientes aleatorizados a Placebo + OBR
SCC en MGIT [®] n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
SCC en medio sólido n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6 %)

Sistema de medio líquido en tubo indicador de multiplicación de *Mycobacterium* MGIT[®]
n = sujetos con SCC a los 2 meses

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Deltyba en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente a los medicamentos (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

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 en comparación a condiciones en ayunas. 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 otras medicaciones coadministradas. 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 progresivamente 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

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

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 se podrán eliminar significativamente delamanid y sus metabolitos por 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 $C_{\text{máx}}$ para delamanid en leche materna fue 4 veces mayor que la de la sangre.

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 hidratado

Estearato de magnesio

Lactosa monohidratada

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Macrogol 8000

Dióxido de titanio

Talco

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 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:

40 comprimidos.

48 comprimidos.

Frasco de vidrio ámbar (tipo III) con cierre de polipropileno a prueba de niños, inserto de poliéster y cartucho(s) con desecante:

50 o 300 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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/1/13/875/001-004

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

Fecha de la primera autorización: 28 de Abril de 2014

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. FABRICANTE RESPONSABLE 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 POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

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)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y 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 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).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

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

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 Delamanid 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 POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Completar un ensayo confirmatorio en el que se examine delamanid añadido al régimen de base optimizado (OBR) en la indicación autorizada: Ensayo de fase 3 que compare delamanid 100 mg dos veces al día durante 2 meses + 200 mg una vez al día durante 4 meses más OBR durante 18-24 meses frente a OBR durante 18-24 meses con placebo durante los primeros seis meses.	Presentación del informe final: Antes del 2º trimestre de 2017
Resolver las incertidumbres en torno a la exposición y la actividad antimicobacteriana, realizando un estudio complementario en el que se explore la relación entre diferentes dosis con respecto al SCC de 2 meses y el resultado a más largo plazo: realizar un estudio controlado de la eficacia, seguridad y farmacocinética de delamanid a una dosis de 100 mg dos veces al día durante 2 meses seguido por delamanid 200 mg a una sola dosis diaria durante 4 meses o delamanid a una dosis de 400 mg una vez al día durante 6 meses en pacientes adultos con tuberculosis pulmonar multirresistente a los medicamentos, basándose en un protocolo acordado con el CHMP.	Presentación del informe final: Antes del 4º trimestre de 2018

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJAS PARA ENVASES DE BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deltyba 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

40 comprimidos
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

No procede.

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)

Ninguna

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/1/13/875/001 40 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/875/004 48 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Deltyba 50 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y EL ACONDICIONAMIENTO INMEDIATO

CAJA EXTERIOR PARA ENVASES DE FRASCO Y ETIQUETA DEL FRASCO

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

50 comprimidos
300 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

No procede.

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)

Ninguna

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/1/13/875/002 50 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/875/003 300 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ALUMINIO/ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Delyba 50 mg comprimidos recubiertos con película
delamanid

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Título abreviado: OTSUKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lot

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.

2. Qué necesita saber antes de tomar Deltyba

No tome Deltyba:

- si es alérgico a delamanid o a cualquiera 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 inducen fuertemente una determinada enzima hepática llamada “CYP450 3A4” (por ej., carbamazepina).

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.
- tiene VIH.

Niños

Delyba no es adecuado para niños menores de 18 años.

Uso de Delyba con otros medicamentos

Informe a su médico ...

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos sin receta o medicamentos a base de plantas.
 - 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, sertindole, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida, o tioridazina) o la depresión
 - si está tomando ciertos antibacterianos (por ej., eritromicina, claritromicina, moxifloxacino, esparfloxacino, pentamidina o saquinavir).
 - 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 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
- Podrá verse en mayor riesgo de que se produzcan cambios peligrosos del ritmo cardíaco.

Embarazo y lactancia

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

Es importante informarle 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 Delyba mientras está embarazada.

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

Conducción y uso de máquinas

No se preve que Delyba tenga ninguna influencia 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.

Delyba contiene lactosa monohidratada.

Si su médico le ha informado que usted tiene una intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Delyba

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento tal y como se las ha indicado su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de dos comprimidos de 50 mg dos veces al día (por la mañana y por la noche) como su médico aconseja. Los comprimidos deben tomarse 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.

La frecuencia de los efectos adversos que figuran a continuación se indica utilizando las siguientes definiciones:

Muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas

Los efectos adversos que se comunicaron con mucha frecuencia 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)
- Decaimiento excesivo
- 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 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
- Daño de los nervios que causa entumecimiento o dolor (ardor) o sensación de hormigueo en las manos o los pies
- Sopor
- Sensación reducida
- Sequedad de los ojos
- 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)
- Moretones
- Sofocos
- Falta de aliento
- Tos
- Dolor en la boca o la garganta
- Irritación de la garganta
- Sequedad de la garganta
- Secreción nasal (rinorrea)
- Dolor en el pecho
- Gastritis
- Estreñimiento
- Indigestión
- Dermatitis
- Urticaria
- Comezón
- Pápulas (pequeñas elevaciones cutáneas)
- Erupción cutánea
- 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 la orina
- Fiebre
- Dolor en el pecho
- Malestar general
- Molestia en el pecho
- Hinchazón de los pies, piernas o tobillos
- Aumento de los valores de la hormona cortisol en los análisis de sangre

Los efectos adversos que se comunicaron con poca frecuencia en los estudios clínicos con Delytba fueron:

- Herpes zóster
- Aftas orales
- Infección por hongos de la piel (tiña versicolor)
- Recuento bajo de globulos 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 cabello
- 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
- Disminución de los valores de la hormona cortisol en los análisis de sangre
- 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 [Anexo 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 frasco después de la abreviatura «CAD:». 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 Deltyba

- 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 hidratado coloidal, estearato de magnesio, lactosa monohidratada, hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro (E172).

Aspecto del producto Delyba y contenido del envase

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

Delyba se presenta en envases de 40 o 48 comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio/aluminio, o en frascos de vidrio ámbar de 50 o 300 comprimidos. El envase de frasco contiene cartuchos con un desecante para mantener los comprimidos secos. Deje los cartuchos en el frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Responsable de la fabricación
AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al titular de la autorización de comercialización.

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.