

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas reacções adversas. Para saber como notificar reacções adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deltyba 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de delamanid.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, redondo, amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Deltyba é indicado para utilização como parte de um regime de combinação adequado, na tuberculose pulmonar multirresistente (MDR-TB) em doentes adultos quando não se consegue de outra forma compor um regime eficaz de tratamento, por motivos de resistência ou tolerabilidade (ver as secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Deve ser tida em consideração a orientação oficial quanto ao uso apropriado dos agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com delamanid deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no acompanhamento de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Delamanid tem de ser sempre administrado como parte de um regime de combinação apropriado para o tratamento da tuberculose multirresistente (*multidrug-resistant tuberculosis*, MDR-TB) (ver as secções 4.4 e 5.1). O tratamento com um regime de combinação apropriado deve continuar após a conclusão do período de tratamento de 24 semanas com delamanid, de acordo com as normas orientadoras da OMS.

Recomenda-se que delamanid seja administrado através de terapêutica observada directamente (*directly observed therapy*, DOT).

Posologia

A dose recomendada para adultos é de 100 mg duas vezes por dia durante 24 semanas.

Doentes idosos (> 65 anos)

Não estão disponíveis dados relativos a doentes idosos.

Compromisso renal

Não se considera necessário um ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não existem dados quanto à utilização de delamanid em doentes com compromisso renal grave e a respectiva utilização não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se considera necessário um ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro. Delamanid não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de delamanid não foram ainda estabelecidas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Delamanid deve ser administrado com alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Albumina sérica < 2,8 g/dl (ver secção 4.4 relativamente à utilização em doentes com albumina sérica $\geq 2,8$ g/dl)
- Tomar medicamentos que sejam indutores fortes de CYP3A4 (por ex., carbamazepina).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existem dados quanto ao tratamento com delamanid durante mais de 24 semanas consecutivas.

Não há dados clínicos sobre a utilização de delamanid para tratar

- tuberculose extrapulmonar (por ex. sistema nervoso central, ossos)
- infecções devido a espécies micobacterianas que não as do complexo de *M. tuberculosis*
- infecção latente com *M. tuberculosis*

Não há dados clínicos sobre o uso de delamanid como parte de regimes de combinação utilizados para tratar *M. tuberculosis* susceptível a medicamentos.

Delamanid só pode ser utilizado num regime de combinação apropriado para o tratamento da MDR-TB, conforme recomendado pela OMS para prevenir o desenvolvimento de resistência a delamanid.

Ocorreu resistência a delamanid durante o tratamento. O risco da selecção para a resistência a delamanid parece ser aumentado quando o medicamento é utilizado com poucos agentes que se preveja serem activos e/ou quando estes agentes adicionais não se encontram entre aqueles que são considerados como sendo mais eficazes contra *M. tuberculosis*. Além disso, dados clínicos limitados indicam que a adição de delamanid a regimes para o tratamento da MDR-TB resistente a rifampicina e a isoniazida mas susceptível a outros agentes resultou na eficácia mais elevada, enquanto a utilização de delamanid como parte dos melhores regimes disponíveis que podiam ser elaborados para o tratamento da XDR-TB esteve associada à eficácia mais baixa.

Prolongamento do intervalo QT

Observou-se prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com delamanid. Este prolongamento aumenta lentamente ao longo do tempo nas primeiras 6-10 semanas de tratamento e permanece estável daí em diante. O prolongamento do intervalo QTc apresenta uma correlação muito próxima com o principal metabolito de delamanid, o DM-6705. A albumina plasmática e CYP3A4 regulam, respectivamente, a formação e o metabolismo do DM-6705 (ver as Considerações Especiais abaixo).

Magnitude do efeito de prolongamento do intervalo QT

Num estudo controlado por placebo em doentes com MDR-TB a receber 100 mg de delamanid duas vezes por dia, os aumentos médios, corrigidos para o placebo, no QTcF relativamente ao valor basal foram de 7,6 ms passado 1 mês e de 12,1 ms passados 2 meses. 3% dos doentes apresentaram um aumento de 60 ms ou mais a dada altura durante o ensaio e 1 doente apresentou um intervalo QTcF > 500 ms (ver secção 4.8). Não ocorreram casos de *torsades de pointes* nem acontecimentos temporalmente relacionados sugestivos de pró-arritmias.

Recomendações gerais

Recomenda-se a realização de electrocardiogramas (ECG) antes do início do tratamento e mensalmente durante a série completa de tratamento com delamanid. Caso se observe um QTcF > 500 ms antes da primeira dose de delamanid ou durante o tratamento com delamanid, o tratamento com delamanid não deve iniciar-se ou deve ser descontinuado. Se a duração do intervalo QTc ultrapassar os 450/470 ms para os doentes do sexo masculino/feminino durante o tratamento com delamanid, deve aplicar-se a estes doentes uma monitorização mais frequente através de ECG. Também se recomenda a obtenção dos valores dos electrólitos séricos, por ex., potássio, na situação basal e a correcção destes caso se encontrem alterados.

Considerações especiais

Factores de risco cardíaco

O tratamento com delamanid não deve ser iniciado em doentes com os seguintes factores de risco a menos que se considere que o possível benefício de delamanid ultrapassa os potenciais riscos. Estes doentes devem fazer uma monitorização muito frequente do ECG ao longo de todo o período de tratamento com delamanid.

- Prolongamento congénito conhecido do intervalo QTc ou qualquer quadro clínico que se saiba prolongar o intervalo QTc ou QTc > 500 ms.
- História de arritmias cardíacas sintomáticas ou com bradicardia clinicamente relevante.
- Quaisquer quadros clínicos cardíacos que predisponham para arritmia, como por exemplo hipertensão grave, hipertrofia ventricular esquerda (incluindo cardiomiopatia hipertrófica) ou insuficiência cardíaca congestiva acompanhada de fracção de ejeção ventricular esquerda reduzida.
- Perturbações electrolíticas, em particular hipocaliemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia.
- Tomar medicamentos que se saiba prolongarem o intervalo QTc. Estes incluem (entre outros):
 - Antiarrítmicos (por ex., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).
 - Neurolépticos (por ex., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida ou tioridazina), agentes antidepressivos.
 - Certos agentes antimicrobianos, incluindo:
 - macrólidos (por ex. eritromicina, claritromicina)
 - moxifloxacina, esparfloxacina (ver secção 4.4 relativamente à utilização com outras fluoroquinolonas)
 - agentes antifúngicos triazol
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Certos anti-histamínicos não sedativos (por ex., terfenadina, astemizol, mizolastina).
- Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadona, alcalóides da vinca, trióxido de arsénico.

Hipoalbuminemia

Num estudo clínico, a presença de hipoalbuminemia esteve associada a um risco aumentado de prolongamento do intervalo QTc em doentes tratados com delamanid. Delamanid está contraindicado em doentes com albumina < 2,8 g/dl (ver secção 4.3). Os doentes que iniciem delamanid com valores de albumina sérica < 3,4 g/dl ou apresentem uma queda na albumina sérica neste intervalo durante o tratamento devem fazer uma monitorização muito frequente com ECG, ao longo de todo o período de tratamento com delamanid.

Co-administração com inibidores fortes de CYP3A4

A co-administração de delamanid com um inibidor forte de CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) foi associada a uma exposição 30% superior ao metabolito DM-6705, que foi associado ao prolongamento do intervalo QTc.

Por conseguinte, caso se considere necessária a co-administração de delamanid com qualquer inibidor forte da CYP3A4, recomenda-se que exista uma monitorização muito frequente com ECG, ao longo de todo o período de tratamento com delamanid.

Co-administração de delamanid com quinolonas

Todos os prolongamentos do intervalo QTcF acima dos 60 ms estiveram associados à utilização concomitante de fluoroquinolonas. Por conseguinte, caso se considere que a co-administração é inevitável para elaborar um regime de tratamento adequado para a MDR-TB, recomenda-se que exista uma monitorização muito frequente com ECG, ao longo de todo o período de tratamento com delamanid.

Compromisso hepático

Detyba não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes infectados pelo VIH

Não há experiência do uso de delamanid em doentes a receber terapêutica concomitante contra o VIH (ver secção 4.5).

Limitação de dados sobre a eficácia de delamanid

A evidência actual deriva de um ensaio aleatorizado e controlado, com a duração de 2 meses, e de um ensaio de extensão aberto, com a duração de 6 meses, além dos resultados a longo prazo, recolhidos após o fim do tratamento da MDR-TB (ver secção 5.1).

Biotransformação e eliminação

O perfil metabólico completo de delamanid no ser humano não foi ainda inteiramente elucidado (ver secções 4.5 e 5.2). Por conseguinte, o potencial para ocorrência de interacções medicamentosas com significado clínico com delamanid e as possíveis consequências, incluindo o efeito total no intervalo QTc, não pode prever-se com confiança.

Excipientes

Detyba comprimidos revestidos por película contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou absorção inadequada de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

O perfil metabólico completo e o modo de eliminação de delamanid não foram ainda inteiramente elucidados (ver secções 4.4 e 5.2)

Efeitos de outros medicamentos em Detyba

Indutores do citocromo P450 3A4

Os estudos clínicos de interacção em indivíduos saudáveis indicaram uma exposição reduzida a delamanid, até 45% após 15 dias de administração concomitante do indutor forte do citocromo P450 (CYP) 3A4 (Rifampicina 300 mg por dia) com delamanid (200 mg por dia). Não se observou nenhuma redução clinicamente relevante na exposição a delamanid com o indutor fraco efavirenz quando administrado numa dose de 600 mg por dia durante 10 dias, em combinação com delamanid 100 mg duas vezes por dia.

Medicamentos anti-VIH

Em estudos clínicos de interacção medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanid foi administrado isoladamente (100 mg duas vezes por dia) e com tenofovir (300 mg por dia) ou lopinavir/ritonavir (400/100 mg por dia) durante 14 dias e com efavirenz durante 10 dias (600 mg por dia). A exposição a delamanid permaneceu inalterada (diferença < 25%) com os medicamentos anti-VIH tenofovir e efavirenz, mas foi ligeiramente aumentada com a combinação de medicamentos anti-VIH contendo lopinavir/ritonavir.

Efeitos de Detyba em outros medicamentos

Os estudos *in vitro* mostraram que delamanid não inibiu as isoenzimas do CYP450.

Os estudos *in vitro* mostraram que delamanid e os respectivos metabolitos não tiveram qualquer efeito nos transportadores MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e BSEP, a concentrações aproximadamente 5 a 20 vezes superiores à $C_{máx}$ no estado de equilíbrio. No entanto, uma vez que as concentrações no intestino podem ser potencialmente muito mais elevadas do que estes múltiplos da $C_{máx}$, há o potencial para delamanid ter efeito nestes transportadores.

Medicamentos antituberculose

Num estudo clínico de interacção medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanid foi administrado isoladamente (200 mg por dia) e com rifampicina/isoniazida/pirazinamida (300/720/1800 mg por dia) ou etambutol (1100 mg por dia) durante 15 dias. A exposição de medicamentos anti-TB concomitantes (rifampicina [R]/ isoniazida [H]/ pirazinamida [Z]) não foi afectada.-A co-administração com delamanid aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de etambutol no estado de equilíbrio em cerca de 25%; desconhece-se qual a relevância clínica deste aumento.

Medicamentos anti-VIH

Num estudo clínico de interacção medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanid foi administrado isoladamente (100 mg duas vezes por dia) e tenofovir (300 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg) durante 14 dias e com efavirenz durante 10 dias (600 mg por dia). Delamanid administrado em combinação com os medicamentos anti-VIH, tenofovir, lopinavir/ritonavir e efavirenz, não afectou a exposição a estes medicamentos.

Medicamentos com o potencial de prolongar o QTc

É necessário ter cuidado ao utilizar delamanid em doentes já a receber medicamentos associados com o prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4). A co-administração com moxifloxacina e delamanid em doentes com MDR-TB não foi estudada. A moxifloxacina não está recomendada para utilização em doentes tratados com delamanid.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Há dados muito limitados sobre a utilização de delamanid em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Deltyba não é recomendado em mulheres grávidas nem nas mulheres com potencial para engravidar, a menos que estas estejam a utilizar um método fiável de contracepção.

Amamentação

Desconhece-se se este medicamento ou os respectivos metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram a excreção de delamanid e/ou dos respectivos metabolitos no leite. Uma vez que o risco potencial para o bebé a ser amamentado não pode ser excluído, recomenda-se que as mulheres não devam amamentar durante o tratamento com Deltyba.

Fertilidade

Deltyba não tem efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina em animais (ver a secção 5.3). Não há dados clínicos sobre os efeitos de delamanid na fertilidade em seres humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas caso apresentem qualquer reacção adversa com um potencial impacto na capacidade para desempenhar estas actividades (por ex., cefaleia e tremores são muito frequentes).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A frequência das reacções adversas medicamentosas descritas abaixo baseia-se em dados de um ensaio clínico controlado, em dupla ocultação, que envolveu 481 doentes com MDR-TB, dos quais 321 doentes receberam delamanid em combinação com uma terapêutica de Regime de Fundo Optimizado (“*Optimised Background Regimen*”, OBR). Devido ao tamanho limitado deste conjunto de dados, presentemente não é possível diferenciar claramente entre a terapêutica OBR e delamanid como causa para as reacções adversas referidas abaixo.

O prolongamento do intervalo QTc no electrocardiograma foi identificado como sendo a preocupação de segurança mais importante do tratamento com delamanid (ver também a secção 4.4). Um factor principal que contribui para o prolongamento do intervalo QTc é a hipoalbuminemia (sobretudo abaixo dos 2,8 g/dl). Outras reacções adversas medicamentosas importantes são a ansiedade, parestesia e tremores.

As reacções adversas medicamentosas observadas com maior frequência em doentes tratados com delamanid (ou seja, incidência > 10%) são náusea (38,3%), vómitos (33%) e tonturas (30,2%).

Lista tabelar de reacções adversas

As reacções adversas listadas na tabela abaixo foram notificadas em pelo menos um dos 321 doentes a receber delamanid no ensaio clínico em dupla ocultação, controlado por placebo, referido acima. As reacções adversas medicamentosas são listadas segundo a Classe de Sistema de Órgãos e Termo Preferido MedDRA. Em cada Classe de Sistema de Órgãos, as reacções adversas encontram-se listadas nas categorias de frequência de muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela: Reacções adversas medicamentosas a delamanid

Classe do sistema de órgãos	Frequência pouco frequentes	Frequência frequentes	Frequência muito frequentes
Infecções e infestações	Herpes zoster Candidíase orofaríngea Tinea versicolor*		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia	Anemia* Eosinofilia*	Reticulocitose
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desidratação Hipocalcemia Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	Hipocaliemia Diminuição do apetite Hiperuricemia*
Perturbações do foro psiquiátrico	Agressão Perturbação delirante de tipo persecutório Distúrbio de pânico Perturbação de ajustamento com humor deprimido Neurose Disforia Perturbação mental Perturbação do sono Aumento da libido*	Perturbação psicótica Agitação Ansiedade e perturbação de ansiedade Depressão e humor deprimido Inquietação	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Letargia Perturbação do equilíbrio Dor radicular Sono de má qualidade	Neuropatia periférica Sonolência* Hipoestesia	Tonturas* Cefaleia Parestesia Tremores

Afecções oculares	Conjuntivite alérgica*	Secura ocular* Fotofobia	
Afecções do ouvido e do labirinto		Dor nos ouvidos	Acufenos
Cardiopatias	Bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau Extrassístoles ventriculares* Extrassístoles supraventriculares		Palpitações
Vasculopatias		Hipertensão Hipotensão Hematoma* Afrontamentos*	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia Tosse Dor orofaríngea Irritação da garganta Garganta seca* Rinorreia*	Hemoptise
Doenças gastrointestinais	Disfagia Parestesia oral Dor à palpação abdominal*	Gastrite* Obstipação* Dor abdominal Dor abdominal inferior Dispepsia Desconforto abdominal	Vómitos Diarreia* Náusea Dor abdominal superior
Afecções hepatobiliares	Função hepática alterada		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia* Foliculite pustular eosinofílica* Prurido generalizado* Erupção cutânea eritematosa	Dermatite Urticária Erupção cutânea prurítica* Prurido* Erupção cutânea máculo-papular* Erupção cutânea* Acne Hiper-hidrose	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Osteocondrose Fraqueza muscular Dor musculoesquelética* Dor nas ilhargas Dor nas extremidades	Artralgia* Mialgia*
Doenças renais e urinárias	Retenção urinária Disúria* Noctúria	Hematúria*	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sentir-se quente	Pirexia* Dor torácica Mal-estar Desconforto torácico* Edema periférico*	Astenia
Exames complementares de diagnóstico	Depressão do segmento ST no electrocardiograma Aumento das transaminases* Tempo de tromboplastina parcial activada aumentado* Aumento da gama-glutamyltransferase*	Aumento do cortisol sanguíneo	Prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma

	Diminuição do cortisol sanguíneo Aumento da pressão arterial		
--	-----------------------------------------------------------------	--	--

* A frequência para estes acontecimentos foi mais baixa para o grupo da combinação delamanid mais OBR em comparação com o grupo de placebo mais OBR.

Descrição de reacções adversas seleccionadas

Prolongamento do intervalo QT no ECG

O intervalo QT prolongado no electrocardiograma foi notificado em 9,9% dos doentes a receber delamanid no regime de 100 mg duas vezes por dia (categoria de frequência: frequente) em comparação com 3,8% dos doentes a receber placebo + OBR. Esta RAM não foi acompanhada por sintomas clínicos. A incidência de um intervalo QTcF > 500 msec foi pouco frequente e observada num doente (1/321 doentes). Não houve sintomas clínicos a acompanhar e o acontecimento resolveu-se. Um total de 12/321 doentes no grupo total de delamanid duas vezes por dia + OBR apresentou uma alteração no QTcF > 60 ms *versus* 0% no grupo de placebo + OBR. A presença de hipoalbuminemia foi associada a um risco aumentado de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4). O prolongamento do intervalo QTc foi identificado como sendo a preocupação mais importante de segurança do tratamento com delamanid. Isto resulta na contra-indicação descrita na secção 4.3 e nas advertências da secção 4.4. Os principais factores que contribuem para o prolongamento do intervalo QTc são a hipoalbuminemia (sobretudo abaixo dos 2,8 g/dl) e a hipocaliemia. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização muito frequente dos níveis de albumina, dos electrólitos séricos e do ECG.

Palpitações

Para os doentes a receber 100 mg de delamanid + OBR duas vezes por dia, a frequência foi de 8,1% (categoria de frequência: frequente) em comparação com uma frequência de 6,3% nos doentes a receber placebo + OBR duas vezes por dia.

Notificação de suspeita de reacções adversas

A notificação de suspeita de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua de equilíbrio de benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer reacções adversas suspeitas através do sistema nacional de notificação, listado no Anexo V.

4.9 Sobredosagem

Não se observaram casos de sobredosagem de delamanid em ensaios clínicos. No entanto, os dados clínicos adicionais mostraram que, nos doentes a receber 200 mg duas vezes por dia, ou seja., um total de 400 mg de delamanid por dia, o perfil global de segurança é comparável ao dos doentes a receber a dose recomendada, de 100 mg duas vezes por dia. Ainda assim, observaram-se algumas reacções a uma frequência mais elevada e a frequência de prolongamento do intervalo QT aumentou de forma relacionada com a dose. O tratamento da sobredosagem deve envolver medidas imediatas para remover delamanid do tracto gastrointestinal e cuidados de suporte conforme o necessário. Deve fazer-se uma monitorização frequente do ECG.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: *Antimicobacterianos, antibióticos*, código ATC: J04AK06.

Modo de acção

O modo de acção farmacológico de delamanid envolve a síntese dos componentes da parede celular micobacteriana, ácido metoximicólico and cetomicólico. Os metabolitos de delamanid identificados não mostram actividade antimicobacteriana.

Actividade contra organismos patogénicos específicos

Delamanid não apresenta actividade *in vitro* contra espécies bacterianas que não de micobactérias.

Resistência

A mutação num dos genes das 5 co-enzimas F420 é sugerida como sendo o mecanismo para a resistência a delamanid nas micobactérias. As frequências de resistência espontânea a delamanid *in vitro* nas micobactérias foram semelhantes às de isoniazida, e foram mais elevadas do que para rifampicina. Documentou-se a ocorrência de resistência a delamanid durante o tratamento (ver secção 4.4). Delamanid não mostra resistência cruzada com nenhum dos medicamentos antituberculose utilizados actualmente.

Breakpoints dos testes de susceptibilidade

Nos ensaios clínicos, a resistência a delamanid foi definida como sendo qualquer crescimento na presença de uma concentração de delamanid de 0,2 µg/ml que seja superior a 1% do crescimento observado em culturas de controlo, sem medicamento, em meio Middlebrook 7H11.

Dados de estudos clínicos

Num estudo isolado em dupla ocultação, controlado por placebo, 161 doentes com MDR-TB receberam 8 semanas de tratamento com delamanid 100 mg por dia em combinação com um OBR individualizado recomendado pela OMS. A conversão da expectoração (*sputum conversion*, SCC) aos dois meses (ou seja, passar de crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* para ausência de crescimento ao longo dos primeiros 2 meses) observada nos doentes que apresentavam uma cultura de expectoração positiva na situação basal encontra-se tabelada abaixo para os grupos de tratamento de delamanid mais OBR e de placebo mais OBR:

	Doentes aleatorizados para 100 mg 2x/dia + OBR	Doentes aleatorizados para Placebo + OBR
SCC em MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4%)	37/125 (29,6%)
SCC em meio sólido n/N (%)	64/119 (53,8%)	38/113 (33,6%)

MGIT® – Sistema de meio líquido em tubo, indicador de crescimento de *Mycobacterium* (“*Mycobacterium* growth indicator tube”)

n= indivíduos com SCC aos 2 meses

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submeter os resultados dos estudos com Delytba em um ou mais subconjuntos da população pediátrica em {tratamento na tuberculose multirresistente} (ver a secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral de delamanid melhora, quando administrado com uma refeição normal, em cerca de 2,7 vezes, em comparação com as condições em jejum. A exposição plasmática a delamanid aumenta menos do que proporcionalmente com o aumento da dose.

Distribuição

Delamanid tem uma elevada ligação a todas as proteínas plasmáticas, com uma ligação ao total de proteínas ≥ 99,5%. Delamanid apresenta um elevado volume aparente de distribuição (V_z/F de 2,100 l).

Biotransformação

Delamanid é metabolizado primariamente no plasma, pela albumina, e em menor extensão pelo CYP3A4. O perfil metabólico completo de delamanid não foi ainda elucidado e há potencial para interações medicamentosas com outros medicamentos co-administrados caso se descubram metabolitos desconhecidos

significativos. Os metabolitos identificados não mostram actividade anti-micobacteriana, mas alguns contribuem para o prolongamento do intervalo QTc, sobretudo o DM-6705. As concentrações dos metabolitos identificados aumentam progressivamente até ao estado de equilíbrio passadas 6 a 10 semanas.

Eliminação

Delamanid desaparece do plasma com uma $t_{1/2}$ de 30-38 horas. Delamanid não é excretado na urina.

Populações especiais

População pediátrica

Não se realizaram estudos em doentes pediátricos.

Doentes com compromisso renal

Menos de 5% da dose oral é recuperada a partir da urina. O compromisso renal ligeiro ($50 \text{ ml/min} < \text{CrCLN} < 80 \text{ ml/min}$) não parece afectar a exposição a delamanid. Por conseguinte, não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Desconhece-se se delamanid e os respectivos metabolitos serão removidos significativamente pela hemodiálise ou por diálise peritoneal.

Doentes com compromisso hepático

Não se considera ser necessário um ajuste da dose para os doentes com compromisso hepático ligeiro. Não se recomenda o uso de delamanid em doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não se incluíram doentes com idade ≥ 65 anos nos ensaios clínicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam um perigo específico para os seres humanos com base em estudos convencionais de genotoxicidade e potencial carcinogénico. Delamanid e/ou os respectivos metabolitos têm o potencial de afectar a repolarização cardíaca através do bloqueio dos canais de potássio hERG. No cão, observaram-se macrófagos espumosos no tecido linfóide de vários órgãos durante estudos de toxicidade com dose repetida. O achado mostrou ser parcialmente reversível; desconhece-se a relevância clínica deste achado. Os estudos de toxicidade com dose repetida em coelhos revelaram um efeito inibitório de delamanid e/ou os respectivos metabolitos na coagulação sanguínea dependente da vitamina K. Em estudos reprodutivos realizados com coelhos, observou-se toxicidade embrio-fetal a dosagens com toxicidade materna. Os dados farmacocinéticos em animais mostraram a excreção de delamanid/metabolitos no leite materno. Nas fêmeas de rato em lactação, a $C_{\text{máx}}$ para delamanid no leite materno foi 4 vezes mais elevada do que no sangue.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Centro do comprimido

Ftalato de hipromelose

Povidona

all-rac- α -tocoferol

Celulose, microcristalina

Glicolato de amido sódico (tipo A)

Carmelose cálcica

Sílica coloidal, hidratada

Estearato de magnésio

Lactose mono-hidratada

Revestimento por película

Hipromelose
Macrogol 8000
Dióxido de titânio
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/alumínio:
40 comprimidos.
48 comprimidos.

Frasco de vidro (tipo III) cor-de-âmbar com fecho de polipropileno com protecção para crianças, com embutido de poliéster e caixa(s) de dessecante:
50 ou 300 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/875/001-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de abril de 2014
Data da última renovação: 3 de março de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da AIM deve acordar o material educativo com os Estados-Membros, antes do lançamento. Em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá acordar o conteúdo e o formato do material educativo com a autoridade nacional competente e implementá-lo antes do lançamento.

O Titular do AIM deverá assegurar que o material educativo é fornecido todos os profissionais de saúde envolvidos na prescrição, dispensa, manuseamento ou administração de Deltyba.

1. O material educativo para Profissionais de Saúde deverá abordar os seguintes elementos-chave:

- RCM
- Resistência aos medicamentos
- Risco de prolongamento do intervalo QT
- Utilização do medicamento durante a gravidez
- Utilização do medicamento durante a amamentação.

2. O material educativo para os Doentes deve ser facultado através dos profissionais de saúde, para reforçar e complementar a informação prestada no folheto informativo para o doente. Deve abordar os seguintes elementos-chave:

- Utilização do medicamento durante a gravidez
- Utilização do medicamento durante a amamentação.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Concluir um ensaio de confirmação que examine delamanid adicionado ao regime de fundo otimizado na indicação autorizada: Ensaio de Fase 3, de comparação entre delamanid 100 mg 2x/dia durante 2 meses + 200 mg 1x/dia durante 4 meses mais OBR durante 18-24 meses versus OBR durante 18-24 meses com placebo durante os primeiros 6 meses.	Submissão do relatório final: Até ao 2.º trimestre de 2017
Resolver as incertezas no que respeita à exposição e à actividade antimicrobacteriana, através da condução de um estudo adicional que explore a relação entre as diferentes doses relativamente aos 2 meses de quimioterapia de ciclo curto e ao resultado a mais longo prazo: realizar um estudo controlado da eficácia, segurança e farmacocinética de delamanid 100 mg duas vezes por dia durante 2 meses, seguido de delamanid 200 mg numa dose única diária durante 4 meses ou 400 mg em dose única diária durante 6 meses em doentes adultos com tuberculose pulmonar multirresistente, com base num protocolo acordado com o CHMP.	Submissão do relatório final: Até ao 4.º trimestre de 2021

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXAS PARA EMBALAGENS BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Delyba 50 mg comprimidos revestidos por película
delamanid

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém: 50 mg delamanid

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

40 comprimidos

48 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não aplicável.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Nenhum

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Straße 21, 80636 München
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/875/001 40 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/875/004 48 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Deltyba 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO IMEDIATO

CAIXA EXTERIOR PARA EMBALAGENS DE FRASCOS E RÓTULOS DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deltyba 50 mg comprimidos revestidos por película
delamanid

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém: 50 mg delamanid

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

50 comprimidos
300 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não aplicável.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Nenhum

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Novel Products GmbH
Erika-Mann-Straße 21, 80636 München
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/875/002 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/875/003 300 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Alumínio/Alumínio

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deltyba 50 mg comprimidos revestidos por película
delamanid

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Título resumido: OTSUKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

LOT

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Deltyba 50 mg comprimidos revestidos por película Delamanid

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Consulte a secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Deltyba e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Deltyba
3. Como tomar Deltyba
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Deltyba
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Deltyba e para que é utilizado

Deltyba contém a substância activa delamanid, um antibiótico para o tratamento da tuberculose nos pulmões, causada por bactérias que não são eliminadas pelos antibióticos utilizados mais frequentemente para tratar a tuberculose.

2. O que precisa de saber antes de tomar Deltyba

Não tome Deltyba:

- se tem alergia ao delamanid ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem níveis muito baixos de albumina no sangue
- se está a tomar medicamentos que induzem fortemente uma determinada enzima do fígado chamada “CYP450 3A4”(por ex., carbamazepina).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Deltyba.

Antes de começar a tomar Deltyba, e durante o tratamento, o seu médico pode verificar a actividade eléctrica do seu coração utilizando um aparelho de ECG (electrocardiograma) (registo eléctrico do coração). O seu médico também pode fazer uma análise ao sangue para verificar a concentração de alguns minerais e proteínas que são importantes para o funcionamento do seu coração.

Fale com o seu médico se apresenta alguma das seguintes situações:

- tem níveis reduzidos de albumina, potássio, magnésio ou cálcio no sangue
- foi informado de que tem um problema de coração, por exemplo um ritmo cardíaco baixo (bradicardia) ou tem antecedentes de ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
- se tem uma doença chamada síndrome de intervalo QT longo congénito ou se tem uma doença cardíaca grave ou problemas com o ritmo do coração
- se tem uma doença de fígado ou uma doença de rins

- se tem VIH.

Crianças

Deltyba não é adequado para crianças com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Deltyba

Informe o seu médico...

- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos ou remédios à base de plantas obtidos sem receita médica
- se está a tomar medicamentos para tratar um ritmo cardíaco alterado (por ex., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol)
- se está a tomar medicamentos para tratar psicoses (por ex., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clopromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida ou tioridazina) ou depressão
- se está a tomar certos medicamentos antimicrobianos (por ex., eritromicina, claritromicina, moxifloxacina, esparfloxacina, pentamida ou saquinavir)
- se está a tomar medicamentos antifúngicos triazol (por ex., fluconazol, itraconazol, voriconazol)
- se está a tomar certos medicamentos para tratar reacções alérgicas (por ex., terfenadina, astemizol, mizolastina)
- se está a tomar qualquer dos seguintes: cisaprida (utilizado para tratar problemas de estômago), droperidol (utilizado para os vômitos e a enxaqueca), domperidona (utilizado para a náusea e os vômitos), difemanil (utilizado para tratar problemas de estômago ou transpiração excessiva), probucol (baixa o nível de colesterol na circulação sanguínea), levometadil ou metadona (utilizada para o tratamento da dependência de opiáceos), alcalóides da vinca (medicamentos anti-cancro), ou trióxido de arsénico (utilizado para tratar certos tipos de leucemia).
- se está a tomar medicamentos anti-VIH que contenham lopinavir/ritonavir.

Pode estar em maior risco de alterações perigosas do ritmo do coração.

Gravidez e amamentação

Deltyba pode causar danos ao bebé antes de nascer. Normalmente não é recomendada a sua utilização durante a gravidez.

É importante que informe o seu médico se estiver grávida, achar que está grávida ou estiver a planear engravidar. O seu médico irá ponderar os benefícios para si relativamente aos riscos para o seu bebé de tomar Deltyba durante a gravidez.

Desconhece-se se delamanid passa para o leite materno nos seres humanos. Não se recomenda a amamentação durante o tratamento com Deltyba.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Deltyba tenha influência na sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Se sentir efeitos secundários que possam afectar a sua capacidade de concentração e de reacção, não conduza nem utilize máquinas.

Deltyba contém lactose mono-hidratada.

Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Deltyba

Tome este medicamento exactamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de dois comprimidos de 50 mg, tomados duas vezes por dia (de manhã e à noite), conforme indicado pelo seu médico. Os comprimidos devem ser tomados durante ou logo após uma refeição. Engula os comprimidos com água.

Se tomar mais Deltyba do que deveria

Se tomou mais comprimidos do que a dose que lhe foi receitada, contacte o seu médico ou o seu hospital local. Lembre-se de levar consigo a embalagem, para que seja claro qual o medicamento que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Delyba

Caso se esqueça de uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, ignore simplesmente a dose esquecida.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Delyba

NÃO pare de tomar os comprimidos a menos que seja por indicação do seu médico. Parar demasiado cedo poderia permitir às bactérias recuperar e tornarem-se resistentes a delamanid.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários listados abaixo é definida utilizando as seguintes definições:

Muito frequentes: podem afectar mais de 1 em 10 pessoas

Frequentes: podem afectar até 1 em 10 pessoas

Pouco frequentes: podem afectar até 1 em 100 pessoas

Os efeitos secundários notificados muito frequentemente em estudos clínicos com Delyba foram:

- Sensações de batimento cardíaco irregular e/ou enérgico
- Vômitos
- Náusea
- Diarreia
- Dor de estômago
- Dor de cabeça
- Sensação de formiguelo, ardor ou picadas, ou dormência da pele (parestesia)
- Tremor (tremor)
- Diminuição do apetite
- Tonturas
- Ouvir um som persistente no ouvido quando não existe nenhum som (acúfenos)
- Falta de energia intensa
- Dor nas articulações ou nos músculos
- Dificuldades em adormecer ou em permanecer adormecido
- Aumento nos glóbulos vermelhos imaturos
- Baixo nível de potássio no sangue
- Aumento do nível de ácido úrico no sangue
- Tossir sangue
- Alterações encontradas nos exames complementares de diagnóstico (electrocardiograma, ECG) ao coração

Os efeitos secundários frequentemente notificados em estudos clínicos realizados com Delyba foram:

- Anemia
- Aumento de determinados glóbulos brancos (eosinofilia)
- Aumento nos triglicéridos no sangue
- Perturbação psicótica
- Agitação
- Ansiedade

- Depressão
- Inquietação
- Danos nos nervos, causando dormência ou dor (ardor) ou sensação de formiguelo nas mãos ou nos pés
- Sonolência
- Sensação reduzida
- Olhos secos
- Tolerabilidade reduzida dos olhos à luz forte
- Dor nos ouvidos
- Aumento da pressão arterial (hipertensão)
- Diminuição da pressão arterial (hipotensão)
- Formação de equimoses (“nódos negros”)
- Afrontamentos
- Falta de ar
- Tosse
- Dor na boca ou na garganta
- Irritação da garganta
- Garganta seca
- Corrimento do nariz
- Dor no tórax
- Gastrite
- Prisão de ventre
- Indigestão
- Dermatite
- Urticária
- Comichão
- Pápulas (pequenas elevações na pele)
- Erupção cutânea
- Acne
- Aumento da transpiração
- Uma doença óssea chamada osteocondrose
- Fraqueza muscular
- Dor nos ossos
- Dor nas ilhargas
- Dor nos braços ou nas pernas
- Sangue na urina
- Febre
- Dor no tórax
- Não se sentir bem
- Desconforto no tórax
- Inchaço dos pés, pernas ou tornozelos
- Valores aumentados nas análises ao sangue para a hormona cortisol

Os efeitos secundários notificados pouco frequentemente em estudos clínicos com Delyba foram:

- “Zona” (Herpes zoster)
- “Sapinhos” (candidíase oral)
- Infecção da pele por fungos (Tinea versicolor)
- Baixa contagem de glóbulos brancos (leucopenia)
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Desidratação
- Nível baixo de cálcio no sangue
- Nível alto de colesterol no sangue
- Agressão
- Paranóia

- Ataques de pânico
- Perturbação de ajustamento com humor deprimido
- Neurose
- Sensação de desconforto emocional e mental
- Aberração mental
- Problemas de sono
- Aumento da libido
- Sensação de apatia e falta de energia
- Perturbação do equilíbrio
- Dor regional
- Conjuntivite alérgica
- Problemas com o ritmo cardíaco
- Problemas ao engolir
- Sensação alterada na boca
- Sensibilidade no abdómen
- Perda de cabelo
- Pele vermelha ou com comichão, incluindo em redor das raízes do cabelo
- Retenção de urina
- Dor ao urinar
- Necessidade aumentada de urinar à noite
- Sentir-se quente
- Valores alterados para as análises ao sangue relacionadas com a coagulação (prolongamento do TPPA)
- Valores sanguíneos alterados relacionados com a função do fígado, do sistema biliar ou do pâncreas
- Diminuição dos valores nas análises ao sangue para a hormona cortisol
- Aumento da pressão arterial

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também pode comunicar os efeitos secundários directamente através do **sistema nacional de notificação listado no Anexo V**. Ao comunicar os efeitos secundários pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Delyba

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no frasco após "EXP:". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Delyba

- Um comprimido revestido por película contém 50 mg da substância activa delamanid.
- Os outros componentes são ftalato de hipromelose, povidona, all-rac- α -tocoferol, celulose microcristalina, glicolato de amido sódico, carmelose cálcica, sílica coloidal hidratada, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro (E172).

Qual o aspecto de Delyba e conteúdo da embalagem

Deltyba 50 mg comprimidos revestidos por película são redondos e amarelos.

Deltyba é apresentado em embalagens de 40 ou 48 comprimidos revestidos por película em *blisters* de alumínio/alumínio, ou em frascos de vidro cor-de-âmbar de 50 ou 300 comprimidos. A embalagem do frasco contém caixas com dessecante para manter os comprimidos secos. Conserve as caixas dentro do frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

ES

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

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

PL

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

PT

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

RO

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.