

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 reações adversas. Para saber como notificar reações 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, 11,7 mm de diâmetro, com “DLM” e “50” gravado num dos lados.

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, adolescentes, crianças e lactentes com um peso corporal de pelo menos 10 kg 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

Adultos

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

Adolescentes e crianças

Doentes pediátricos com um peso corporal de

- ≥ 30 a < 50 kg: a dose recomendada é de 50 mg duas vezes por dia durante 24 semanas.
- > 50 kg: a dose recomendada é de 100 mg duas vezes por dia durante 24 semanas

Para doentes com peso corporal inferior a 30 kg, consultar o RCM de Deltyba 25 mg comprimidos dispersáveis.

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 respetiva 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 Deltyba em crianças com peso corporal inferior a 10 kg não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8; 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Delamanid deve ser administrado com alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa 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).
- Coadministração de 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 (ver secção 4.2).

Não há dados clínicos sobre a utilização de delamanid para tratar

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

Resistência a delamanid

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.

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 a 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, respetivamente, a formação e o metabolismo do DM-6705 (ver as Considerações Especiais abaixo).

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 correção 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, pimoza 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)
 - bedaquilina
 - agentes antifúngicos triazol
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Certos anti-histamínicos não sedativos (por ex., terfenadina, astemizol, mizolastina).
 - Certos antimaláricos com potencial de prolongamento do intervalo QT (por ex.: halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, dihidroartemisinina/piperaquina).
- 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

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

Compromisso renal

Não existem dados quanto à utilização de delamanid em doentes com compromisso renal grave e a respetiva utilização não é recomendada (ver secções 4.2 e 5.2).

Excipientes

Deltyba comprimidos revestidos por película contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos em delamanid

Indutores do citocromo P450 3A4

Os estudos clínicos de interação 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 interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanid foi administrado isoladamente (100 mg duas vezes por dia) e com disoproxilo de tenofovir (245 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 disoproxilo de tenofovir e efavirenz, mas foi ligeiramente aumentada com a combinação de medicamentos anti-VIH contendo lopinavir/ritonavir.

Efeitos de delamanid 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 respetivos 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 $C_{m\acute{a}x}$ no estado de equilíbrio. No entanto, uma vez que as concentrações no intestino podem ser potencialmente muito mais elevadas do que estes múltiplos da $C_{m\acute{a}x}$, 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 afetada. 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 disoproxilo de tenofovir (245 mg por dia), lopinavir/ritonavir (400/100 mg por dia) durante 14 dias e com efavirenz durante 10 dias (600 mg por dia). Delamanid administrado em combinação com os medicamentos anti-VIH, disoproxilo de tenofovir, lopinavir/ritonavir e efavirenz, não afetou 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

A quantidade de dados sobre a utilização de delamanid em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Delyba não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se delamanid/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de delamanid/metabolitos no leite (para mais pormenores, ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que as mulheres não devam amamentar durante o tratamento com Delyba.

Fertilidade

Delyba 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

Prevê-se que Delyba tenha uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas caso apresentem qualquer reação adversa com um potencial impacto na capacidade para desempenhar estas atividades (por ex., as cefaleias são muito frequentes e os tremores são frequentes).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas observadas com maior frequência em doentes tratados com delamanid + Regime de Fundo Optimizado (“*Optimised Background Regimen*”, *OBR*) (ou seja, incidência > 10 %) são náuseas (32,9 %), vômitos (29,9 %), cefaleias (28,4 %), perturbações e alterações do sono (28,2 %), tonturas (22,4 %), gastrite (15,9 %) e apetite diminuído (13,1 %).

Lista tabelar de reações adversas

A lista de reações adversas medicamentosas e de frequências baseia-se nos resultados de 2 ensaios clínicos em dupla ocultação, controlados por placebo. As reações adversas medicamentosas são listadas segundo a Classe de Sistema de Órgãos e Termo Preferido MedDRA. Em cada Classe de Sistema de Órgãos, as reações adversas encontram-se listadas nas categorias de frequência de muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela: Reações adversas medicamentosas a delamanid

Classe do sistema de órgãos	Frequência muito frequentes	Frequência frequentes	Frequência pouco frequentes
Doenças endócrinas	-	Hipotiroidismo ^a	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	-	-
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbações e alterações do sono ^b	Perturbação psicótica ^c Ansiedade ^d Depressão ^e Alucinação ^f	-
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleia ^g	Hipoestesia Tremor	Letargia
Cardiopatias	-	Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau Extra-sístoles ventriculares Palpitações	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	Irritação da garganta	-
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos Gastrite ^h	Dispepsia	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	-	Fraqueza muscular Espasmos musculares	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	-	Dor torácica	-

Classe do sistema de órgãos	Frequência muito frequentes	Frequência frequentes	Frequência pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	-	Cortisol aumentado ⁱ Intervalo QT prolongado do ECG	-

Os termos dos acontecimentos que representam o mesmo conceito clínico ou condição foram agrupados e comunicados como uma única reação adversa na tabela “Reações adversas medicamentosas a delamanid”. Os termos preferenciais notificados nos ensaios clínicos em dupla ocultação e que contribuíram para a reação medicamentosa relevante estão indicados entre parêntesis, conforme indicado em baixo:

- a. Hipotiroidismo (hipotiroidismo, hipotiroidismo primário)
- b. Perturbações e alterações do sono (insónia inicial, insónia, perturbação do sono)
- c. Perturbação psicótica (psicose aguda, perturbação psicótica, psicose reativa, perturbação psicótica induzida por substâncias)
- d. Ansiedade (ansiedade, perturbação de ansiedade, perturbação de ansiedade generalizada)
- e. Depressão (perturbação de adaptação com humor depressivo, humor depressivo, depressão, depressão grave, perturbação mista de ansiedade e depressão, perturbação depressiva persistente, perturbação esquizoafetiva de tipo depressivo)
- f. Alucinação (alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, alucinação tátil, alucinação mista, alucinação hipnopômica, alucinação hipnagógica)
- g. Cefaleias (mal-estar da cabeça, cefaleia, enxaqueca, dor de cabeça sinusal, cefaleia de tensão, cefaleia vascular)
- h. Gastrite (gastrite crónica, gastrite, gastrite erosiva)
- i. Cortisol aumentado (síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, cortisol aumentado)

Descrição de reações adversas selecionadas

Prolongamento do intervalo QT no ECG

Em doentes a receber 200 mg de delamanid como dose diária total em ensaios clínicos de fase 2 e 3, o aumento médio corrigido por placebo em QTcF a partir da situação basal variou entre 4,7 - 7,6 ms a 1 mês e 5,3 ms - 12,1 ms aos 2 meses, respetivamente. A incidência de um intervalo QTcF > 500 ms variou entre 0,6 % (1/161) - 2,1 % (7/341) em doentes a receber delamanid 200 mg como dose diária total e 0 % (0/160) - 1,2 % (2/170) dos doentes a receber placebo + OBR, enquanto que a incidência de variação de QTcF em relação à situação basal > 60 ms variou de 3,1 % (5/161) - 10,3 % (35/341) em doentes a receber delamanid 200 mg como dose diária total e 0 % (0/160) - 7,1 % (12/170) em doentes a receber placebo.

Palpitações

Para os doentes a receber delamanid + OBR nos ensaios de fase 2 e 3, a frequência foi de 7,9 % (categoria de frequência frequente) em comparação com uma frequência de 6,7 % nos doentes a receber placebo + OBR.

População pediátrica

Com base num estudo (ver secção 5.1) em 37 doentes pediátricos com idades entre os 0 e os 17 anos, é esperado que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam as mesmas que em adultos.

Durante a pós-comercialização, foram notificados casos de alucinação predominantemente na população pediátrica. A incidência de alucinações em ensaios clínicos foi frequente em crianças (5,4 %) e em adultos (1 %).

Notificação de suspeita de reações adversas

A notificação de suspeita de reações 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 reações 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 reações 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, fármacos para o tratamento da tuberculose, código ATC: J04AK06.

Mecanismo 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 atividade antimicobacteriana.

Actividade contra organismos patogénicos específicos

Delamanid não apresenta atividade *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 exceto pretomanida. Os estudos *in vitro* demonstraram resistência cruzada com pretomanida. É provável que tal seja devido ao facto de que delamanid e pretomanida são ativados através da mesma via.

Crítérios interpretativos dos testes de susceptibilidade

Quando o meio 7H11 é utilizado para testes de susceptibilidade aos medicamentos, o limiar epidemiológico (ECOFF) e os critérios interpretativos dos testes de susceptibilidade recomendados para delamanid são:

ECOFF: 0,016 mg/l

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

S = susceptível; R = resistente

Dados de estudos clínicos

Delamanid foi avaliado em dois ensaios clínicos, com dupla ocultação, controlados por placebo, para o tratamento da MDR-TB. As análises de SCC foram conduzidas com base na população com intenção de tratamento modificada, que incluía doentes que tinham culturas positivas no início do estudo e cujo isolado era resistente tanto a isoniazida como a rifampicina, i.e., tinham MDR-TB.

No primeiro ensaio (Ensaio 204), 64/141 (45,4 %) doentes aleatorizados para receber delamanid 100 mg 2×/dia + OBR e 37/125 (29,6 %) dos doentes aleatorizados para receber placebo (PLC) + OBR alcançaram uma conversão de cultura de expectoração (SCC) em dois meses (isto é, de crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* a ausência de crescimento durante os primeiros 2 meses e manutenção por mais 1 mês) ($p = 0,0083$). O tempo de SCC para o grupo aleatorizado a receber 100 mg 2×/dia foi também considerado mais rápido no grupo aleatorizado para receber placebo + OBR ($p = 0,0056$).

No segundo ensaio clínico (Ensaio clínico 213), delamanid foi administrado por via oral a 100 mg 2×/dia como terapêutica adicional a um OBR durante 2 meses, seguidos de 200 mg uma vez por dia durante 4 meses. O tempo mediano para SCC foi de 51 dias no grupo em tratamento com delamanid + OBR, comparativamente a 57 dias no grupo de tratamento com PLC + OBR ($p = 0,0562$ utilizando a modificação estratificada da modificação de Peto-Peto do teste de sinais Wilcoxon de Gehan). A proporção de doentes que atingiram SCC (conversão de cultura de expectoração) após o período de tratamento de 6 meses foi de 87,6 % (198/226) no grupo de tratamento com delamanid + OBR em comparação com 86,1 % (87/101) no grupo de tratamento com placebo + OBR ($p = 0,7131$). Todas as culturas em falta até ao momento de SCC foram assumidas como sendo culturas positivas na análise primária. Foram realizadas duas análises de sensibilidade - uma análise com base na última observação realizada (LOCF) e uma análise utilizando uma metodologia “terminal” (que exige que as culturas anteriores e subsequentes tenham sido negativas para imputar um resultado negativo; caso contrário, foi imputado um resultado positivo). Ambas apresentaram um tempo mediano 13 dias mais curto para SCC no grupo de tratamento com delamanid + OBR ($p = 0,0281$ para LOCF e $p = 0,0052$ para “terminal”).

A resistência a delamanid (definida como CIM $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) foi observada no início do estudo em 2 de 316 doentes no Ensaio 204 e 2 de 511 doentes no Ensaio 213 (4 em 827 doentes [0,48 %]). A resistência a delamanid registou-se em 4 em 341 doentes (1,2 %) aleatorizados para receber delamanid durante 6 meses no Ensaio 213. Estes quatro doentes apenas receberam dois medicamentos em adição a delamanid.

População pediátrica

A farmacocinética (FC), a segurança e a eficácia de delamanid em combinação com um regime de base (BR) foram avaliadas no ensaio 242-12 -232 (farmacocinética de 10 dias), seguido pelo ensaio - 233 (farmacocinética, eficácia e segurança), ambos os ensaios de grupo único, abertos, que incluíram 37 doentes com idade mediana de 4,55 anos (intervalo 0,78 a 17,60 anos), dos quais 25 (67,6 %) eram asiáticos e 19 (51,4 %) eram do sexo feminino.

Os doentes pediátricos foram incorporados em quatro grupos:

Grupo 1: 12 a 17 anos (7 doentes), grupo 2: 6 a 11 anos (6 doentes), grupo 3: 3 a 5 anos (12 doentes) e grupo 4: 0 a 2 anos (12 doentes). O peso corporal global médio inicial dos indivíduos foi de 19,5 kg nos grupos 1, 2, 3 e 4 e os pesos corporais médios foram de 38,4, 25,1, 14,8 e 10,3 kg, respetivamente.

Os doentes tinham infeção confirmada ou provável por MDR-TB e deviam concluir 26 semanas de tratamento com delamanid + OBR, seguido de OBR apenas, de acordo com a recomendação da OMS. Os doentes dos grupos 1 e 2 receberam comprimidos revestidos por película. A dose de delamanid no grupo 1 foi de 100 mg duas vezes por dia e 50 mg duas vezes por dia no grupo 2. As doses administradas foram superiores à posologia atualmente recomendada com base no peso na população pediátrica. Os doentes dos grupos 3 e 4 receberam comprimidos dispersíveis. Esta formulação pediátrica não é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película. Os doentes do grupo 3 receberam 25 mg duas vezes por dia e os doentes do grupo 4 receberam doses entre 10 mg duas vezes por dia e 5 mg uma vez por dia com base no peso corporal. As doses administradas no grupo 4 foram inferiores à posologia atualmente recomendada com base no peso na população pediátrica. Foi realizada uma análise FC da população com base nos dados dos 2 ensaios pediátricos para determinar a posologia em indivíduos pediátricos que proporcionaria exposições a delamanid semelhantes às observadas em indivíduos adultos com MDR-TB. Os dados em crianças com peso corporal inferior a 10 kg foram demasiado limitados para determinar a posologia para essa população de doentes.

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. As concentrações plasmáticas máximas foram alcançadas em aproximadamente 4 horas pós-administração, independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição

Delamanid tem uma elevada ligação a todas as proteínas plasmáticas, com uma ligação ao total de proteínas $\geq 99,5\%$. Delamanid apresenta um elevado volume aparente de distribuição (V_z/F de 2100 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 coadministrados caso se descubram metabolitos desconhecidos significativos. Os metabolitos identificados não mostram atividade antimicrobiana, 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 a 38 horas. Delamanid não é excretado na urina.

Linearidade/não-linearidade

A exposição plasmática a delamanid aumenta menos do que proporcionalmente com o aumento da dose.

Populações especiais

População pediátrica

Durante o tratamento com as doses recomendadas de delamanid para adolescentes e crianças com um peso corporal de pelo menos 10 kg (ver secção 4.2), foram obtidas exposições séricas similares às de adultos.

Doentes com compromisso renal

Menos de 5 % da dose oral é recuperada a partir da urina. O compromisso renal ligeiro (50 ml/min < CrCLN < 80 ml/min) não parece afetar 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 respetivos 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 respetivos metabolitos têm o potencial de afetar 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 respetivos 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 $C_{m\acute{a}x}$ para delamanid no leite materno foi 4 vezes mais elevada do que no sangue. Em estudos de toxicidade juvenil em ratos, todas as observações relacionadas com o tratamento com delamanid foram consistentes com as observadas em animais adultos.

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:
48 comprimidos.

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/1/13/875/004

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: 22 de março de 2022

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/>.

▼ 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 reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deltyba 25 mg comprimidos dispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido dispersível contém 25 mg de delamanid.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível

Comprimido dispersível, redondo, branco a esbranquiçado, 11 mm de diâmetro, com “DLM” e “25” gravado num dos lados.

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, adolescentes, crianças e lactentes com um peso corporal de pelo menos 10 kg 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

Adultos

Em doentes adultos, recomenda-se a utilização de comprimidos revestidos por película, consultar o RCM de Deltyba 50 mg comprimidos revestidos por película.

Adolescentes, crianças e lactentes

Doentes pediátricos com um peso corporal de

- ≥ 10 a < 20 kg: a dose recomendada é de 25 mg duas vezes por dia durante 24 semanas
- ≥ 20 a < 30 kg: a dose recomendada é de 50 mg todas as manhãs e 25 mg todas as noites durante 24 semanas

Para doentes com peso corporal igual ou superior a 30 kg, consultar o RCM de Delyba 50 mg comprimidos revestidos por película.

Doentes idosos (> 65 anos)

Não estão disponíveis dados relativos a doentes idosos. Para doentes adultos, consultar o RCM de Delyba 50 mg comprimidos revestidos por película.

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 respetiva 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 Delyba em crianças com peso corporal inferior a 10 kg não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Delamanid deve ser administrado com alimentos.

Os comprimidos dispersíveis têm de ser dispersos em água utilizando 10 a 15 ml por comprimido dispersível de 25 mg e a suspensão esbranquiçada resultante tem de ser ingerida imediatamente. Depois disso, devem ser adicionados mais 10 a 15 ml de água por comprimido dispersível ao copo ou chávena para garantir que a suspensão potencialmente remanescente seja dispersa e a suspensão resultante também tem de ser ingerida.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa 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).
- Coadministração de 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 (ver secção 4.2).

Não há dados clínicos sobre a utilização de delamanid para tratar

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

Resistência a delamanid

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.

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 a 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, respetivamente, a formação e o metabolismo do DM-6705 (ver as Considerações Especiais abaixo).

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)
 - bedaquilina
 - agentes antifúngicos triazol
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Certos anti-histamínicos não sedativos (por ex., terfenadina, astemizol, mizolastina).

- Certos antimaláricos com potencial de prolongamento do intervalo QT (por ex.: halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, dihidroartemisinina/piperaquina).
- 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

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

Compromisso renal

Não existem dados quanto à utilização de delamanid em doentes com compromisso renal grave e a respetiva utilização não é recomendada (ver secções 4.2 e 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos em delamanid

Indutores do citocromo P450 3A4

Os estudos clínicos de interação 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 interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanid foi administrado isoladamente (100 mg duas vezes por dia) e com disoproxilo de tenofovir (245 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 disoproxilo de tenofovir e efavirenz, mas foi ligeiramente aumentada com a combinação de medicamentos anti-VIH contendo lopinavir/ritonavir.

Efeitos de delamanid 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 respetivos 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 $C_{m\acute{a}x}$ no estado de equilíbrio. No entanto, uma vez que as concentrações no intestino podem ser potencialmente muito mais elevadas do que estes múltiplos da $C_{m\acute{a}x}$, 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 afetada.-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 disoproxilo de tenofovir (245 mg por dia), lopinavir/ritonavir (400/100 mg por dia) durante 14 dias e com efavirenz durante 10 dias (600 mg por dia). Delamanid administrado em combinação com os medicamentos anti-VIH, disoproxilo de tenofovir, lopinavir/ritonavir e efavirenz, não afetou 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

A quantidade de dados sobre a utilização de delamanid em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Delyba não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se delamanid/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de delamanid/metabolitos no leite (para mais pormenores, ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Recomenda-se que as mulheres não devam amamentar durante o tratamento com Delyba.

Fertilidade

Delyba 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

Prevê-se que Delyba tenha uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas caso apresentem qualquer reação adversa com um potencial impacto na capacidade para desempenhar estas atividades (por ex., as cefaleias são muito frequentes e os tremores são frequentes).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas observadas com maior frequência em doentes tratados com delamanid + Regime de Fundo Optimizado (“*Optimised Background Regimen*”, *OBR*) (ou seja, incidência > 10 %) são náuseas (32,9 %), vômitos (29,9 %), cefaleias (28,4 %), perturbações e alterações do sono (28,2 %), tonturas (22,4 %), gastrite (15,9 %) e apetite diminuído (13,1 %).

Lista tabelar de reações adversas

A lista de reações adversas medicamentosas e de frequências baseia-se nos resultados de 2 ensaios clínicos em dupla ocultação, controlados por placebo. As reações adversas medicamentosas são listadas segundo a Classe de Sistema de Órgãos e Termo Preferido MedDRA. Em cada Classe de Sistema de Órgãos, as reações adversas encontram-se listadas nas categorias de frequência de muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela: Reações adversas medicamentosas a delamanid

Classe do sistema de órgãos	Frequência muito frequentes	Frequência frequentes	Frequência pouco frequentes
Doenças endócrinas	-	Hipotireoidismo ^a	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	-	-
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbações e alterações do sono ^b	Perturbação psicótica ^c Ansiedade ^d Depressão ^e Alucinação ^f	-
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleia ^g	Hipoestesia Tremor	Letargia
Cardiopatias	-	Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau Extra-sístoles ventriculares Palpitações	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	Irritação da garganta	-
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos Gastrite ^h	Dispepsia	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	-	Fraqueza muscular Espasmos musculares	-

Classe do sistema de órgãos	Frequência muito frequentes	Frequência frequentes	Frequência pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	-	Dor torácica	-
Exames complementares de diagnóstico	-	Cortisol aumentado ⁱ Intervalo QT prolongado do ECG	-

Os termos dos acontecimentos que representam o mesmo conceito clínico ou condição foram agrupados e comunicados como uma única reação adversa na tabela “Reações adversas medicamentosas a delamanid”. Os termos preferenciais notificados nos ensaios clínicos em dupla ocultação e que contribuíram para a reação medicamentosa relevante estão indicados entre parêntesis, conforme indicado em baixo:

- a. Hipotiroidismo (hipotiroidismo, hipotiroidismo primário)
- b. Perturbações e alterações do sono (insónia inicial, insónia, perturbação do sono)
- c. Perturbação psicótica (psicose aguda, perturbação psicótica, psicose reativa, perturbação psicótica induzida por substâncias)
- d. Ansiedade (ansiedade, perturbação de ansiedade, perturbação de ansiedade generalizada)
- e. Depressão (perturbação de adaptação com humor depressivo, humor depressivo, depressão, depressão grave, perturbação mista de ansiedade e depressão, perturbação depressiva persistente, perturbação esquizoafetiva de tipo depressivo)
- f. Alucinação (alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, alucinação tátil, alucinação mista, alucinação hipnopômica, alucinação hipnagógica)
- g. Cefaleias (mal-estar da cabeça, cefaleia, enxaqueca, dor de cabeça sinusal, cefaleia de tensão, cefaleia vascular)
- h. Gastrite (gastrite crónica, gastrite, gastrite erosiva)
- i. Cortisol aumentado (síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, cortisol aumentado)

Descrição de reações adversas selecionadas

Prolongamento do intervalo QT no ECG

Em doentes a receber 200 mg de delamanid como dose diária total em ensaios clínicos de fase 2 e 3, o aumento médio corrigido por placebo em QTcF a partir da situação basal variou entre 4,7 - 7,6 ms a 1 mês e 5,3 ms - 12,1 ms aos 2 meses, respetivamente. A incidência de um intervalo QTcF > 500 ms variou entre 0,6 % (1/161) - 2,1 % (7/341) em doentes a receber delamanid 200 mg como dose diária total e 0 % (0/160) - 1,2 % (2/170) dos doentes a receber placebo + OBR, enquanto que a incidência de variação de QTcF em relação à situação basal > 60 ms variou de 3,1 % (5/161) - 10,3 % (35/341) em doentes a receber delamanid 200 mg como dose diária total e 0 % (0/160) - 7,1 % (12/170) em doentes a receber placebo.

Palpitações

Para os doentes a receber delamanid + OBR nos ensaios de fase 2 e 3, a frequência foi de 7,9 % (categoria de frequência frequente) em comparação com uma frequência de 6,7 % nos doentes a receber placebo + OBR.

População pediátrica

Com base num estudo (ver secção 5.1) em 37 doentes pediátricos com idades entre os 0 e os 17 anos, é esperado que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam as mesmas que em adultos.

Durante a pós-comercialização, foram notificados casos de alucinação predominantemente na população pediátrica. A incidência de alucinações em ensaios clínicos foi frequente em crianças (5,4 %) e em adultos (1 %).

Notificação de suspeita de reações adversas

A notificação de suspeita de reações 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 reações 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 reações 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, fármacos para o tratamento da tuberculose, código ATC: J04AK06.

Mecanismo 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 atividade antimicobacteriana.

Actividade contra organismos patogénicos específicos

Delamanid não apresenta atividade *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 exceto pretomanida. Os estudos *in vitro* demonstraram resistência cruzada com pretomanida. É provável que tal seja devido ao facto de que delamanid e pretomanida são ativados através da mesma via.

Critérios interpretativos dos testes de susceptibilidade

Quando o meio 7H11 é utilizado para testes de susceptibilidade aos medicamentos, o limiar epidemiológico (ECOFF) e os critérios interpretativos dos testes de susceptibilidade recomendados para delamanid são:

ECOFF: 0,016 mg/l

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

S = susceptível; R = resistente

Dados de estudos clínicos

Delamanid foi avaliado em dois ensaios clínicos, com dupla ocultação, controlados por placebo, para o tratamento da MDR-TB. As análises de SCC foram conduzidas com base na população com intenção de tratamento modificada, que incluía doentes que tinham culturas positivas no início do estudo e cujo isolado era resistente tanto a isoniazida como a rifampicina, i.e., tinham MDR-TB.

No primeiro ensaio (Ensaio 204), 64/141 (45,4 %) doentes aleatorizados para receber delamanid 100 mg 2×/dia + OBR e 37/125 (29,6 %) dos doentes aleatorizados para receber placebo (PLC) + OBR alcançaram uma conversão de cultura de expectoração (SCC) em dois meses (isto é, de crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* a ausência de crescimento durante os primeiros 2 meses e manutenção por mais 1 mês) ($p = 0,0083$). O tempo de SCC para o grupo aleatorizado a receber 100 mg 2×/dia foi também considerado mais rápido no grupo aleatorizado para receber placebo + OBR ($p = 0,0056$).

No segundo ensaio clínico (Ensaio clínico 213), delamanid foi administrado por via oral a 100 mg 2×/dia como terapêutica adicional a um OBR durante 2 meses, seguidos de 200 mg uma vez por dia durante 4 meses. O tempo mediano para SCC foi de 51 dias no grupo em tratamento com delamanid + OBR, comparativamente a 57 dias no grupo de tratamento com PLC + OBR ($p = 0,0562$ utilizando a modificação estratificada da modificação de Peto-Peto do teste de sinais Wilcoxon de Gehan). A proporção de doentes que atingiram SCC (conversão de cultura de expectoração) após o período de tratamento de 6 meses foi de 87,6 % (198/226) no grupo de tratamento com delamanid + OBR em comparação com 86,1 % (87/101) no grupo de tratamento com placebo + OBR ($p = 0,7131$). Todas as culturas em falta até ao momento de SCC foram assumidas como sendo culturas positivas na análise primária. Foram realizadas duas análises de sensibilidade - uma análise com base na última observação realizada (LOCF) e uma análise utilizando uma metodologia “terminal” (que exige que as culturas anteriores e subsequentes tenham sido negativas para imputar um resultado negativo; caso contrário, foi imputado um resultado positivo). Ambas apresentaram um tempo mediano 13 dias mais curto para SCC no grupo de tratamento com delamanid + OBR ($p = 0,0281$ para LOCF e $p = 0,0052$ para “terminal”).

A resistência a delamanid (definida como CIM $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) foi observada no início do estudo em 2 de 316 doentes no Ensaio 204 e 2 de 511 doentes no Ensaio 213 (4 em 827 doentes [0,48 %]). A resistência a delamanid registou-se em 4 em 341 doentes (1,2 %) aleatorizados para receber delamanid durante 6 meses no Ensaio 213. Estes quatro doentes apenas receberam dois medicamentos em adição a delamanid.

População pediátrica

A farmacocinética (FC), a segurança e a eficácia de delamanid em combinação com um regime de base (BR) foram avaliadas no ensaio 242-12 -232 (farmacocinética de 10 dias), seguido pelo ensaio -233 (farmacocinética, eficácia e segurança), ambos os ensaios de grupo único, abertos, que incluíram 37 doentes com idade mediana de 4,55 anos (intervalo 0,78 a 17,60 anos), dos quais 25 (67,6 %) eram asiáticos e 19 (51,4 %) eram do sexo feminino.

Os doentes pediátricos foram incorporados em quatro grupos:

Grupo 1: 12 a 17 anos (7 doentes), grupo 2: 6 a 11 anos (6 doentes), grupo 3: 3 a 5 anos (12 doentes) e grupo 4: 0 a 2 anos (12 doentes). O peso corporal global médio inicial dos indivíduos foi de 19,5 kg nos grupos 1, 2, 3 e 4 e os pesos corporais médios foram de 38,4, 25,1, 14,8 e 10,3 kg, respetivamente.

Os doentes tinham infeção confirmada ou provável por MDR-TB e deviam concluir 26 semanas de tratamento com delamanid + OBR, seguido de OBR apenas, de acordo com a recomendação da OMS. Os doentes dos grupos 1 e 2 receberam comprimidos revestidos por película. A dose de delamanid no grupo 1 foi de 100 mg duas vezes por dia e 50 mg duas vezes por dia no grupo 2. As doses administradas foram superiores à posologia atualmente recomendada com base no peso na população pediátrica. Os doentes dos grupos 3 e 4 receberam comprimidos dispersíveis. Esta formulação pediátrica não é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película. Os doentes do grupo 3 receberam 25 mg duas vezes por dia e os doentes do grupo 4 receberam doses entre 10 mg duas vezes

por dia e 5 mg uma vez por dia com base no peso corporal. As doses administradas no grupo 4 foram inferiores à posologia atualmente recomendada com base no peso na população pediátrica. Foi realizada uma análise FC da população com base nos dados dos 2 ensaios pediátricos para determinar a posologia em indivíduos pediátricos que proporcionaria exposições a delamanid semelhantes às observadas em indivíduos adultos com MDR-TB. Os dados em crianças com peso corporal inferior a 10 kg foram demasiado limitados para determinar a posologia para essa população de doentes.

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. As concentrações plasmáticas máximas foram alcançadas em aproximadamente 5 horas pós-administração, independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição

Delamanid tem uma elevada ligação a todas as proteínas plasmáticas, com uma ligação ao total de proteínas $\geq 99,5\%$. Delamanid apresenta um elevado volume aparente de distribuição (V_z/F de 2100 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 coadministrados caso se descubram metabolitos desconhecidos significativos. Os metabolitos identificados não mostram atividade antimicobacteriana, 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 a 38 horas. Delamanid não é excretado na urina.

Linearidade/não-linearidade

A exposição plasmática a delamanid aumenta menos do que proporcionalmente com o aumento da dose.

Populações especiais

População pediátrica

Durante o tratamento com as doses recomendadas de delamanid para adolescentes e crianças com um peso corporal de pelo menos 10 kg (ver secção 4.2), foram obtidas exposições séricas similares às de adultos.

Doentes com compromisso renal

Menos de 5 % da dose oral é recuperada a partir da urina. O compromisso renal ligeiro (50 ml/min < CrCLN < 80 ml/min) não parece afetar 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 respetivos 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 respetivos metabolitos têm o potencial de afetar 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 respetivos 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 $C_{m\acute{a}x}$ para delamanid no leite materno foi 4 vezes mais elevada do que no sangue. Em estudos de toxicidade juvenil em ratos, todas as observações relacionadas com o tratamento com delamanid foram consistentes com as observadas em animais adultos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ftalato de hipromelose
Povidona (K-25)
all-rac- α -tocoferol
Manitol
Crospovidona
Sucralose
Sílica coloidal, hidratada
Cereja micron OT-22685
Estearato de cálcio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/alumínio:
48 comprimidos.

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/1/13/875/005

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: 22 de março de 2022

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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 CONDICIONAL**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação 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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão 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 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de gestão do risco**

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 que sejam 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).

- **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 Delyba.

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 CONDICIONAL

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

Descrição	Data limite
A fim de investigar melhor a utilização de delamanid em diferentes regimes terapêuticos de combinação, assim como a segurança, o titular da AIM deve submeter os resultados do estudo “endTB (Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB)”, um ensaio de fase 3 aleatorizado e controlado em adultos e adolescentes com tuberculose multirresistente conduzido por Médecins Sans Frontières, incluindo uma análise adicional dos dados com uma incidência na avaliação de delamanid com base no plano de análise estatística acordado.	2.º trimestre de 2024

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

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

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

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/1/13/875/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

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

Blisters (Alu/Alu)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Delyba 50 mg comprimidos revestidos por película
delamanid

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

OTSUKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXAS PARA EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Delyba 25 mg comprimidos dispersíveis
delamanid

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

Cada comprimido dispersível contém 25 mg de delamanid

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

48 comprimidos dispersíveis

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

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

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

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/1/13/875/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Delyba 25 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 MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blisters (Alu/Alu)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deltyba 25 mg comprimidos dispersíveis
delamanid

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

OTSUKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

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 indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver 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 indesejáveis 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 ativa 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.

Tem de ser sempre tomado em conjunto com outros medicamentos para o tratamento da tuberculose. Deltyba é utilizado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com peso igual ou superior a 10 kg.

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 aumentam fortemente a atividade de uma determinada enzima do fígado chamada “CYP450 3A4” (por ex., carbamazepina [um medicamento utilizado para tratar a epilepsia e prevenir convulsões]).

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 atividade 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 grave.

Crianças e adolescentes

Deltyba não é adequado para crianças com peso corporal inferior a 10 kg dado que não existem dados disponíveis suficientes nesses doentes para determinar as doses corretas.

Outros medicamentos e Deltyba

Informe o seu médico:

- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos;
- 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, bedaquilina ou pentamida);
- se está a tomar medicamentos antifúngicos triazol (por ex., fluconazol, itraconazol, voriconazol);
- se está a tomar certos medicamentos para tratar reações alérgicas (por ex., terfenadina, astemizol, mizolastina);
- se está a tomar certos medicamentos para tratar a malária (por ex., halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, di-hidroartemisinina/piperaquina);
- 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-câncer), ou trióxido de arsénico (utilizado para tratar certos tipos de leucemia);
- se está a tomar medicamentos anti-VIH que contenham lopinavir/ritonavir ou saquinavir.

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

Prevê-se que Deltyba tenha uma influência moderada na sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Se sentir efeitos indesejáveis que possam afetar a sua capacidade de concentração e de reação, não conduza nem utilize máquinas.

Deltyba 50 mg comprimidos revestidos por película 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, conforme indicado pelo seu médico, é:

Adultos, adolescentes e crianças com peso corporal igual ou superior a 50 kg: dois comprimidos revestidos por película de 50 mg, tomados duas vezes por dia (de manhã e à noite) durante 24 semanas.

Crianças com peso corporal igual ou superior a 30 kg e inferior a 50 kg: um comprimido revestido por película de 50 mg tomado duas vezes por dia durante 24 semanas.

Para crianças com peso corporal inferior a 30 kg, consulte o folheto informativo de Delyba 25 mg comprimidos dispersíveis.

Os comprimidos revestidos por película têm de ser tomados durante ou logo após uma refeição. Engula os comprimidos com água.

Se tomar mais Delyba 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 indesejáveis possíveis

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

Os efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) em estudos clínicos com Delyba foram:

- Diminuição do apetite
- Perturbações do sono
- Sentir tonturas
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Dores de cabeça
- Irritação do estômago (gastrite)
- Vômitos

Os efeitos indesejáveis frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas) notificados em estudos clínicos realizados com Delyba foram:

- Dores no peito
- Diminuição da atividade da glândula tiroide (hipotireoidismo)
- Defeito no ritmo cardíaco que predispõe a desmaios, tonturas e palpitações (intervalo QT prolongado do ECG)
- Depressão
- Ansiedade

- Alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não estão presentes)*
- Perturbações do ritmo cardíaco (bloqueio auriculoventricular de primeiro grau)
- Indigestão (dispepsia)
- Batimento cardíaco irregular (extra-sístoles ventriculares)
- Fraqueza muscular
- Espasmos musculares
- Dormência, diminuição da sensibilidade nas mãos e/ou pés (hipoestesia)
- Batimento cardíaco muito forte (palpitações)
- Aumento do nível de cortisol no sangue
- Tremores (frequentemente nas mãos)
- Sinais de psicose: perda de contacto com a realidade como ouvir vozes ou ver coisas que não estão presentes
- Irritação da garganta

*Os casos foram sobretudo notificados em crianças.

Os efeitos indesejáveis notificados pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 pessoas) em estudos clínicos com Delyba foram:

- Falta de energia (letargia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também pode comunicar os efeitos indesejáveis directamente através do sistema nacional de notificação listado no [Anexo V](#). Ao comunicar os efeitos indesejáveis 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 blister 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 50 mg comprimidos revestidos por película

- Um comprimido revestido por película contém 50 mg da substância ativa 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 50 mg comprimidos revestidos por película e conteúdo da embalagem
Delyba 50 mg comprimidos revestidos por película são redondos e amarelos.

Delyba é apresentado em embalagens de 48 comprimidos revestidos por película em *blisters* de alumínio/alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

ES

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

FR

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

HR

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

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

PL

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

PT

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

RO

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

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

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

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». 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.

Folheto informativo: Informação para o doente

Deltyba 25 mg comprimidos dispersíveis

Delamanid

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver 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 indesejáveis 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 ativa 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.

Tem de ser sempre tomado em conjunto com outros medicamentos para o tratamento da tuberculose. Deltyba é utilizado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com peso igual ou superior a 10 kg.

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 aumentam fortemente a atividade de uma determinada enzima do fígado chamada “CYP450 3A4” (por ex., carbamazepina [um medicamento utilizado para tratar a epilepsia e prevenir convulsões]).

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 atividade 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 grave.

Crianças e adolescentes

Delyba não é adequado para crianças com peso corporal inferior a 10 kg dado que não existem dados disponíveis suficientes nesses doentes para determinar as doses corretas.

Outros medicamentos e Delyba

Informe o seu médico:

- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos;
- 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, bedaquilina ou pentamida);
- se está a tomar medicamentos antifúngicos triazol (por ex., fluconazol, itraconazol, voriconazol);
- se está a tomar certos medicamentos para tratar reações alérgicas (por ex., terfenadina, astemizol, mizolastina);
- se está a tomar certos medicamentos para tratar a malária (por ex., halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, di-hidroartemisinina/piperaquina);
- 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 ou saquinavir.

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

Gravidez e amamentação

Delyba 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 Delyba durante a gravidez.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Prevê-se que Delyba tenha uma influência moderada na sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Se sentir efeitos indesejáveis que possam afetar a sua capacidade de concentração e de reação, não conduza nem utilize máquinas.

3. Como tomar Delyba

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

A dose recomendada, conforme indicado pelo seu médico, é:

Crianças com peso corporal igual ou superior a 20 kg e inferior a 30 kg: dois comprimidos dispersíveis de 25 mg tomados de manhã e um comprimido dispersível de 25 mg tomado à noite.

Crianças com peso corporal igual ou superior a 10 kg e inferior a 20 kg: um comprimido dispersível de 25 mg tomado de manhã e um comprimido dispersível de 25 mg tomado à noite.

Para crianças com peso corporal igual ou superior a 30 kg, consulte o folheto informativo de Delyba 50 mg comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos dispersíveis têm de ser tomados durante ou logo após uma refeição.

Coloque o(s) comprimido(s) dispersível(eis) de 25 mg num copo ou chávena. Verta 10 a 15 ml de água (cerca de uma colher de sopa) por comprimido dispersível de 25 mg no copo ou chávena. Aguarde que o(s) comprimido(s) dispersível(eis) se dissolva(m) completamente (aproximadamente 30 segundos) e agite suavemente de modo a obter uma suspensão uniforme. A suspensão esbranquiçada resultante tem de ser ingerida imediatamente. Depois disso, devem ser adicionados mais 10 a 15 ml de água (cerca de 1 colher de sopa) por comprimido dispersível ao copo ou chávena, agitando suavemente para garantir que a suspensão potencialmente remanescente seja dispersa e a suspensão resultante também tem de ser ingerida imediatamente.

Se tomar mais Delyba 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 indesejáveis possíveis

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

Os efeitos indesejáveis notificados muito frequentemente (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas) em estudos clínicos com Delyba foram:

- Diminuição do apetite
- Perturbações do sono
- Sentir tonturas
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Dores de cabeça
- Irritação do estômago (gastrite)
- Vômitos

Os efeitos indesejáveis frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas) notificados em estudos clínicos realizados com Delyba foram:

- Dores no peito
- Diminuição da atividade da glândula tiroide (hipotireoidismo)
- Defeito no ritmo cardíaco que predispõe a desmaios, tonturas e palpitações (intervalo QT prolongado do ECG)

- Depressão
- Ansiedade
- Alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não estão presentes)*
- Perturbações do ritmo cardíaco (bloqueio auriculoventricular de primeiro grau)
- Indigestão (dispepsia)
- Batimento cardíaco irregular (extra-sístoles ventriculares)
- Fraqueza muscular
- Espasmos musculares
- Dormência, diminuição da sensibilidade nas mãos e/ou pés (hipoestesia)
- Batimento cardíaco muito forte (palpitações)
- Aumento do nível de cortisol no sangue
- Tremores (frequentemente nas mãos)
- Sinais de psicose: perda de contacto com a realidade como ouvir vozes ou ver coisas que não estão presentes
- Irritação da garganta

*Os casos foram sobretudo notificados em crianças.

Os efeitos indesejáveis notificados pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 pessoas) em estudos clínicos com Delytba foram:

- Falta de energia (letargia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Delytba

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 blister após “EXP:”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

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 Delytba 25 mg comprimidos dispersíveis

- Um comprimido dispersível contém 25 mg da substância ativa delamanid.
- Os outros componentes são ftalato de hipromelose, povidona (K-25), all-rac- α -tocoferol, manitol, crospovidona, sucralose, sílica coloidal hidratada, cereja micron OT-22685, estearato de cálcio.

Qual o aspecto de Delytba 25 mg comprimidos dispersíveis e conteúdo da embalagem

Delytba 25 mg comprimidos dispersíveis são redondos e brancos a esbranquiçados.

Delyba é apresentado em embalagens de 48 comprimidos dispersíveis em *blisters* de alumínio/alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

ES

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

FR

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

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

PL

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

PT

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

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (XI)

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

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

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». 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.