

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de delamanid.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Posología

Adultos

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

Adolescentes y niños

Pacientes pediátricos con un peso corporal de

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

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

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Delamanid se debe tomar con los alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

Resistencia a delamanid

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

Prolongación del intervalo QT

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

Recomendaciones generales

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

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

Consideraciones especiales

Factores de riesgo cardíaco

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

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

Hipoalbuminemia

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

albúmina sérica < 3,4 g/dl o que, durante el tratamiento, experimentaron una caída de la albúmina sérica en esta gama de valores se les deben realizar una monitorización muy frecuente de los ECG durante el período completo de tratamiento con delamanid.

Administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

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

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

Administración concomitante de delamanid con quinolonas

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Delyba

Inductores del citocromo P450 3A4

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

Medicamentos antiVIH

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

Efectos de Delyba sobre otros medicamentos

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

Los estudios *in-vitro* mostraron que delamanid ni sus metabolitos tenían ningún efecto sobre los transportadores MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 y BSEP, a

concentraciones de aproximadamente 5 a 20 veces mayores que la $C_{m\acute{a}x}$ en el estado estacionario. No obstante, debido a que las concentraciones en el intestino pueden potencialmente ser mucho mayores que estos mltiplos de la $C_{m\acute{a}x}$, existe el potencial de que delamanid tenga algun efecto en estos transportadores.

Medicamentos antituberculosos

En un estudio clnico de interaccin entre medicamentos en sujetos sanos, delamanid se administr solo (200 mg una vez al da) y con rifampicina/isoniazida/pirazinamida (300/720/1800 mg una vez al da) o etambutol (1100 mg una vez al da) durante 15 das. La exposicin de los medicamentos antituberculosos concomitantes (rifampicina [R]/ isoniazida [H]/ pirazinamida [Z]) no se vio afectada. La administracin concomitante con delamanid aument de forma significativa las concentraciones plasmaticas en el estado estacionario de etambutol en aproximadamente 25 %, la relevancia clnica se desconoce.

Medicamentos antiVIH

En un estudio clnico de interaccin entre medicamentos en sujetos sanos, delamanid se administr solo (100 mg dos veces al da) y tenofovir disoproxilo (245 mg una vez al da), lopinavir/ritonavir (400/100 mg una vez al da) durante 14 das y con efavirenz durante 10 das (600 mg una vez al da). Delamanid administrado en combinacin con los medicamentos antiVIH, tenofovir disoproxilo, lopinavir/ritonavir y efavirenz, no afect a la exposicin de estos medicamentos.

Medicamentos con el potencial de prolongar el intervalo QTc

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No se recomienda utilizar Delyba durante el embarazo ni en mujeres en edad frtil que no estn utilizando mtodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si delamanid o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocineticos/toxicolgicos disponibles en animales muestran que delamanid y/o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor informacin ver seccin 5.3). No se puede excluir el riesgo en reci n nacidos/lactantes. Se recomienda que Delyba no se utilice durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar mquinas

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

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a los medicamentos observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con delamanid adem s de un tratamiento de base optimizado (TBO) (es decir, incidencia > 10 %) son nuseas

(32,9 %), vómitos (29,9 %), cefalea (27,6 %), insomnio (27,3 %), mareo (22,4 %), acúfenos (16,5 %), hipocalcemia (16,2 %), gastritis (15,0 %), disminución del apetito (13,1 %), y astenia (11,3 %).

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla: Reacciones adversas medicamentosas a delamanid

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Prolongación del intervalo QT en el ECG

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

Palpitaciones

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

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ver Ficha Técnica completa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Ftalato de hipromelosa

Povidona

α -Tocoferol (mezcla racémica)

Celulosa, microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Carmelosa cálcica

Sílice coloidal hidratada
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato

Recubrimiento con película

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio:
48 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/875/004

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

Fecha de la primera autorización: 28 de Abril de 2014
Fecha de la última renovación: 13 de Abril de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2021

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Medicamento huérfano. Uso hospitalario.

12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

13. PRESENTACIONES Y PRECIOS

Deltyba 50 mg comprimidos recubiertos con película, 48 comprimidos PVP 1488,85 € PVPIVA 1548,40 €.

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deltyba 25 mg comprimidos dispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene 25 mg de delamanid.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Posología

Adultos

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

Adolescentes, niños y bebés

Pacientes pediátricos con un peso corporal de

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

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

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Delamanid se debe tomar con los alimentos.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

Resistencia a delamanid

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

Prolongación del intervalo QT

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

Recomendaciones generales

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

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

Consideraciones especiales

Factores de riesgo cardíaco

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

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

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

Hipoalbuminemia

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

Administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

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

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

Administración concomitante de delamanid con quinolonas

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre delamanid

Inductores del citocromo P450 3A4

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

Medicamentos antiVIH

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

Efectos de delamanid sobre otros medicamentos

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

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

Medicamentos antituberculosos

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

Medicamentos antiVIH

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

Medicamentos con el potencial de prolongar el intervalo QTc

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla: Reacciones adversas medicamentosas a delamanid

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Prolongación del intervalo QT en el ECG

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

Palpitaciones

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

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ver Ficha Técnica completa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ftalato de hipromelosa
Povidona (K-25)
 α -Tocoferol (mezcla racémica)
Manitol
Crospovidona
Sucralosa

Sílice coloidal hidratada
Micronizado sabor cereza OT-22685
Estearato de calcio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio:
48 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/875/005

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

Fecha de la primera autorización: 28 de Abril de 2014
Fecha de la última renovación: 13 de Abril de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2021

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