

Deltyba[®]

Mylan Laboratórios Ltda.

comprimido revestido

50 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Deltyba[®]

delamanide

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo blisters de alumínio/alumínio com 48 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de Deltyba[®] contém:

delamanide..... 50 mg

Excipientes: ftalato de hipromelose, povidona, racealfatocoferol, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, carmelose cálcica, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Deltyba[®] (delamanide) é indicado para uso como parte de um regime de combinação apropriado para tuberculose pulmonar multirresistente a medicamentos (TBMR) em pacientes adultos quando um regime de tratamento eficaz não puder ser composto por razões de resistência ou tolerabilidade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Delamanide foi avaliado em dois ensaios clínicos, duplo-cegos e controlados por placebo, para o tratamento da TBMR. As análises de conversão de cultura de escarro (CCE) foram realizadas com a população intenção de tratar (ITT) modificada que incluía pacientes que tinham culturas positivas no início do estudo e o isolado era resistente à isoniazida e à rifampicina, ou seja, tinha TBMR.

No primeiro estudo (Estudo 204), 64/141 (45,4%) dos pacientes randomizados para receber delamanide 100 mg duas vezes ao dia + Regime de Base Otimizado (RBO) e 37/125 (29,6%) dos pacientes randomizados para receber placebo + RBO atingiram CCE de dois meses (isto é, crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* para nenhum crescimento nos primeiros 2 meses e mantido por mais 1 mês) ($p = 0,0083$). O tempo até a CCE para o grupo randomizado para 100 mg duas vezes por dia também foi considerado mais rápido do que o grupo randomizado para receber placebo + RBO ($p = 0,0056$).

No segundo estudo (Estudo 213), delamanide foi administrado por via oral 100 mg duas vezes ao dia como uma terapia complementar a um RBO por 2 meses, seguido por 200 mg uma vez ao dia por 4 meses. A mediana do tempo para CCE foi de 51 dias no grupo delamanide + RBO em comparação com 57 dias no grupo placebo + RBO ($p = 0,0562$ usando a modificação Peto-Peto estratificada modificada do teste de soma da classificação de *Gehan Wilcoxon*). A proporção de pacientes que atingiram o CCE após o período de tratamento de 6 meses foi de 87,6% (198/226)

Deltyba_CCDS v. 7_18/04/2023_DELCOM_01_Bula_VPS

no grupo de tratamento delamanide + RBO em comparação com 86,1% (87/101) no grupo de tratamento placebo + RBO (p = 0,7131).

Todas as culturas ausentes até o momento do CCE foram consideradas culturas positivas na análise primária. Duas análises de sensibilidade foram realizadas - uma análise da última observação transportada (LOCF) e uma análise usando a metodologia "bookending" (que exigia que as culturas anteriores e subsequentes fossem ambas culturas negativas observadas para atribuir um resultado negativo, caso contrário, um resultado positivo seria imputado). Ambos mostraram uma mediana do tempo de 13 dias menor para o CCE no grupo delamanide + RBO (p = 0,0281 para LOCF e p = 0,0052 para "bookending").

A resistência a delamanide (definida como CIM \geq 0,2 $\mu\text{g/mL}$) foi observada no início do Estudo 204 em 2 de 316 pacientes e 2 de 511 pacientes no Estudo 213 (4 de 827 pacientes [0,48%]). A resistência a delamanide emergiu em 4 de 341 pacientes (1,2%) randomizados para receber delamanide por 6 meses no Estudo 213. Esses quatro pacientes estavam recebendo apenas dois outros medicamentos além de delamanide.

Nos estudos clínicos, a resistência a delamanide foi definida como qualquer crescimento na presença de delamanide na concentração de 0,2 $\mu\text{g/mL}$ que fosse superior a 1% daquele no meio de cultura de controle sem medicamentos *Middlebrook 7H11*.

Referências:

242-07-204. Double-blind, randomized (1:1:1), stratified by disease severity, placebo controlled parallel group trial. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

242-09-213. Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group trial. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Modo de ação

O modo de ação farmacológico de delamanide envolve a inibição da síntese dos componentes da parede celular micobacteriana, ácido metoxi-micólico e ceto-micólico. Os metabólitos identificados de delamanide não mostram atividade anti-micobacteriana.

Delamanide não possui atividade *in vitro* contra outras espécies bacterianas além das micobactérias.

Resistência

A mutação em um dos 5 genes da coenzima F420 é sugerida como o mecanismo de resistência contra delamanide nas micobactérias. Nas micobactérias, as frequências *in vitro* de resistência espontânea ao delamanide foram semelhantes às da isoniazida e superiores às da rifampicina. A resistência ao delamanide foi documentada durante o tratamento (ver seção 2. RESULTADOS

DE EFICÁCIA). Delamanide não mostra resistência cruzada com nenhum dos medicamentos antituberculose usados atualmente.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral da delamanide melhora quando administrada com uma refeição padrão, em cerca de 2,7 vezes em comparação com a condição de jejum. A exposição plasmática de delamanide aumenta menos que proporcionalmente com o aumento da dose.

As concentrações plasmáticas máximas foram alcançadas em aproximadamente 4 horas pós-administração via oral.

Distribuição

Delamanide se liga fortemente a todas as proteínas plasmáticas com uma ligação às proteínas totais de $\geq 99,5\%$. Delamanide tem um grande volume aparente de distribuição (V_z/F de 2.100 L).

Biotransformação

Delamanide é principalmente metabolizado no plasma pela albumina e, em menor grau, pelo CYP3A4. O perfil metabólico completo de delamanide ainda não foi elucidado e existe um potencial de interações medicamentosas com outros medicamentos co-administrados, se forem descobertos metabólitos desconhecidos significativos. Os metabólitos identificados não mostram atividade anti-micobacteriana, mas alguns contribuem para o prolongamento do QTc, principalmente DM-6705. As concentrações dos metabólitos identificados aumentam progressivamente para o estado estacionário após 6 a 10 semanas.

Eliminação

Delamanide desaparece do plasma com um $t^{1/2}$ de 30-38 horas. Delamanide não é excretado na urina.

Populações especiais

População pediátrica

Não há dados disponíveis em pacientes pediátricos e Deltyba (delamanide) não é recomendado para uso em pacientes menores de 18 anos.

Pacientes com insuficiência renal

Menos de 5% de uma dose oral de delamanide é recuperada da urina. Insuficiência renal leve (50 mL/min < ClCr <80 mL/min) não parece afetar a exposição a delamanide. Portanto, não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Não se sabe se delamanide e os metabólitos serão significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário para pacientes com insuficiência hepática leve. Delamanide não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Nenhum paciente com idade ≥ 65 anos foi incluído nos ensaios clínicos.

Deltyba_CCDS v. 7_18/04/2023_DELCOM_01_Bula_VPS

4. CONTRAINDICAÇÕES

Deltyba[®] (delamanide) é contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade à delamanide ou a qualquer um dos excipientes da fórmula;
- Albumina sérica <2,8 g/dL;
- Uso concomitante de medicamentos que são fortes indutores do CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina).

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose

Gravidez

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não existem dados sobre o tratamento com delamanide durante mais de 24 semanas consecutivas.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de delamanide no tratamento de:

- tuberculose extra pulmonar (por exemplo, sistema nervoso central, ossos);
- infecções devido a espécies micobacterianas que não as do complexo *M. tuberculosis*;
- infecção latente por *M. tuberculosis*.

Não há dados clínicos sobre o uso de delamanide como parte de esquemas de combinação usados para tratar *M. tuberculosis* suscetível a medicamentos.

A segurança e eficácia de delamanide em crianças e adolescentes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Deltyba[®] (delamanide) não é recomendado para uso em pacientes menores de 18 anos.

Resistência a delamanide

Delamanide deve ser utilizado apenas em um regime de combinação apropriado para o tratamento da TBMR, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), para impedir o desenvolvimento de resistência a delamanide.

Prolongamento do intervalo QT

O prolongamento do intervalo QT foi observado em pacientes tratados com delamanide. Este prolongamento aumenta lentamente ao longo do tempo nas primeiras 6 a 10 semanas de tratamento e permanece estável depois disso.

O prolongamento do intervalo QTc está intimamente correlacionado com o principal metabólito de delamanide (DM-6705). A albumina plasmática e o CYP3A4 regulam a formação e o metabolismo do DM-6705, respectivamente.

Recomendações gerais

Recomenda-se que os eletrocardiogramas (ECG) sejam obtidos antes do início do tratamento e mensalmente durante todo o tratamento com delamanide. Se for observado um QTcF > 500 ms antes da primeira dose de delamanide ou durante o tratamento com delamanide, o tratamento com delamanide não deve ser iniciado ou deve ser interrompido. Se a duração do intervalo QTc exceder 450/470 ms para pacientes do sexo masculino/feminino durante o tratamento com delamanide, esses pacientes devem receber monitoração eletrocardiográfica mais frequente. Também é recomendado que os eletrólitos séricos, como o potássio, sejam obtidos na linha de base e corrigidos se anormais.

Considerações Especiais

Fatores de risco cardíacos

O tratamento com delamanide não deve ser iniciado em pacientes com os seguintes fatores de risco, a menos que o possível benefício de delamanide seja considerado superior aos riscos potenciais. Esses pacientes devem receber monitoramento muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanide:

- Prolongamento congênito conhecido do intervalo QTc ou qualquer condição clínica conhecida por prolongar o intervalo QTc ou QTc > 500 ms.
- História de arritmias cardíacas sintomáticas ou com bradicardia clinicamente relevante.
- Quaisquer condições cardíacas predisponentes para arritmia, como hipertensão grave, hipertrofia ventricular esquerda (incluindo cardiomiopatia hipertrófica) ou insuficiência cardíaca congestiva acompanhada de fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo
- Distúrbios eletrolíticos, particularmente hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia.
- Uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc. Isso inclui (mas não está limitado a):
 - Antiarrítmicos (por exemplo, amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).
 - Neurolépticos (por exemplo, fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida ou tioridazina), agentes antidepressivos.
 - Certos agentes antimicrobianos, incluindo:
 - macrolídeos (por exemplo, eritromicina, claritromicina)
 - moxifloxacina, esparfloxacina
 - bedaquilina
 - agentes antifúngicos triazol
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Certos anti-histamínicos não sedativos (por exemplo, terfenadina, astemizol, mizolastina)
 - Certos antimaláricos com potencial de prolongamento do intervalo QT (por exemplo, halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, di-hidroartemisinina / piperquina).
 - Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridil, difenmanil, probucol, levometadil, metadona, alcalóides da vinca, trióxido de arsênico.

Hipoalbuminemia

Num estudo clínico, a presença de hipoalbuminemia foi associada a um risco aumentado de prolongamento do intervalo QTc em pacientes tratados com delamanide. Delamanide está contraindicado em pacientes com albumina <2,8 g / dL. Os pacientes que iniciam o tratamento com delamanide com albumina sérica <3,4 g / dL ou experimentam uma queda na albumina sérica nesse intervalo durante o tratamento devem receber monitoramento muito frequente dos ECGs durante todo o período de tratamento com delamanide.

Co-administração com inibidores fortes do CYP3A4

A administração concomitante de delamanide com um forte inibidor do CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) foi associada a uma exposição 30% maior ao metabólito DM-6705, que foi associado ao prolongamento do intervalo QTc. Por conseguinte, se for considerada necessária a coadministração de delamanide com qualquer inibidor forte do CYP3A4, recomenda-se a monitorização muito frequente dos ECGs, durante todo o período de tratamento com delamanide.

Co-administração de delamanide com quinolonas

Todos os prolongamentos de QTcF acima de 60 ms foram associados ao uso concomitante de fluoroquinolona. Portanto, se a coadministração for considerada inevitável, a fim de construir um regime de tratamento adequado para TBMR, recomenda-se que haja um monitoramento muito frequente dos ECGs durante todo o período de tratamento com delamanide.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Insuficiência hepática

Deltyba® (delamanide) não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Insuficiência renal

Deltyba® (delamanide) não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave.

Biotransformação e eliminação

O perfil metabólico completo de delamanide no homem ainda não foi completamente elucidado. Portanto, o potencial de interações medicamentosas de importância clínica para ocorrer com delamanide e as possíveis consequências, incluindo o efeito total no intervalo QTc, não podem ser previstas com confiança.

Excipientes

Os comprimidos revestidos de Deltyba® (delamanide) contêm lactose. Pessoas com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Gravidez

Existem dados muito limitados sobre o uso de delamanide em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Deltyba[®] (delamanide) não é recomendado para mulheres grávidas ou em potencial para engravidar, a menos que estejam usando um método contraceptivo confiável.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não se sabe se delamanide ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de delamanide e/ou seus metabolitos no leite. Uma vez que não é possível excluir um risco potencial para o lactente, recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento com Deltyba[®] (delamanide).

Fertilidade

Deltyba[®] (delamanide) não provocou efeito na fertilidade masculina ou feminina em animais. Não existem dados clínicos sobre os efeitos da delamanide na fertilidade em seres humanos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de delamanide na capacidade de dirigir e usar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou usar máquinas caso experimentarem qualquer reação adversa com potencial impacto na capacidade de realizar essas atividades (por exemplo, dores de cabeça e tremores são muito comuns).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O perfil metabólico completo e o modo de eliminação de delamanide ainda não foram completamente elucidados.

Interações medicamento-medimento

Indutores do citocromo P450 3A4

Os estudos clínicos de interações medicamentosas em indivíduos saudáveis indicaram uma exposição reduzida a delamanide, até 45% após 15 dias da administração concomitante do indutor forte do citocromo P450 (CYP) 3A4 (rifampicina 300 mg por dia) com delamanide (200 mg por dia).
Deltyba_CCDS v. 7_18/04/2023_DELCOM_01_Bula_VPS

dia). Não foi observada redução clinicamente relevante na exposição de delamanide com o indutor fraco efavirenz quando administrado na dose de 600 mg por dia durante 10 dias em combinação com 100 mg delamanide duas vezes ao dia.

Medicamentos antirretrovirais

Em estudos clínicos de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanide foi administrado isoladamente (100 mg duas vezes ao dia) e com tenofovir disoproxil (250 mg ao dia) ou lopinavir/ritonavir (400/100 mg ao dia) por 14 dias e com efavirenz por 10 dias. (600 mg ao dia). A exposição aos metabólitos de delamanide permaneceu inalterada (diferença <25%) com medicamentos antirretrovirais tenofovir disoproxil e efavirenz, mas aumentou ligeiramente com a combinação de medicamentos antirretrovirais contendo lopinavir/ritonavir.

Efeitos de Delyba® (delamanide) em outros medicamentos

Estudos *in vitro* mostraram que delamanide não inibiu as isozimas do CYP450.

Estudos *in vitro* mostraram que delamanide e os seus metabólitos não tiveram efeito sobre os transportadores MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 e BSEP, em concentrações aproximadamente 5 a 20 vezes maiores que os transportadores a $C_{máx}$ no estado estacionário. No entanto, como as concentrações no intestino podem ser potencialmente muito maiores do que esses múltiplos da $C_{máx}$, existe o potencial de delamanide afetar esses transportadores.

Medicamentos antituberculose

Em estudo clínico de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanide foi administrado isoladamente (200 mg ao dia) e com rifampicina/isoniazida/pirazinamida (300/720/1800 mg ao dia) ou etambutol (1100 mg por dia) durante 15 dias. A exposição de medicamentos antituberculose concomitantes (rifampicina [R]/isoniazida [H]/pirazinamida [Z]) não foi afetada. A coadministração com delamanide aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de etambutol no estado estacionário em aproximadamente 25%, a relevância clínica é desconhecida.

Medicamentos antirretrovirais

Em estudo clínico de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanide foi administrado isoladamente (100 mg duas vezes ao dia) e tenofovir disoproxil (250 mg ao dia), lopinavir/ritonavir (400/100 mg ao dia) por 14 dias e com efavirenz por 10 dias (600 mg por dia). Delamanide administrado em associação com medicamentos antirretrovirais, tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir e efavirenz, não afetou a exposição a estes medicamentos.

Medicamentos com potencial para prolongar o QTc

Deve-se tomar cuidado ao usar delamanide em pacientes que já estão recebendo medicamentos associados ao prolongamento do intervalo QT (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A administração concomitante de moxifloxacina e delamanide em pacientes com TBMR não foi estudada. A moxifloxacina não é recomendada para uso em pacientes tratados com delamanide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Delyba® (delamanide) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger

Delyba_CCDS v. 7_18/04/2023_DELCOM_01_Bula_VPS

da umidade.

Prazo de validade

Se armazenado nas condições recomendadas, Delyba[®] (delamanide) se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Delyba[®] (delamanide) apresenta-se como comprimido revestido arredondado de coloração amarela, gravado com “DLM” e “50” em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Delyba[®] (delamanide) deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência no tratamento de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Delyba[®] (delamanide) deve sempre ser administrado como parte de um regime de combinação apropriado para o tratamento da TBMR. O tratamento com um regime de combinação apropriado deve continuar após a conclusão do período de tratamento delamanide de 24 semanas, de acordo com as diretrizes da OMS.

Recomenda-se que delamanide seja administrado por Terapia Diretamente Observada (DOT).

Posologia

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

Pacientes idosos (> 65 anos)

Não há dados disponíveis em idosos.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Não existem dados sobre a utilização de delamanide em doentes com compromisso renal grave e a sua utilização não é recomendada.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com insuficiência hepática leve. Delyba[®] (delamanide) não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

População pediátrica

A segurança e eficácia de delamanide em crianças e adolescentes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Delyba[®] (delamanide) não é recomendado para uso em pacientes

menores de 18 anos.

Modo de administração

Para uso oral.

Delyba® (delamanide) deve ser ingerido com alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente observadas em pacientes tratados com delamanide + OBR (ex., incidência > 10%) são: náusea (32,9%), vômito (29,9%), dor de cabeça (28,4%), distúrbios do sono (28,2%), tontura (22,4%), gastrite (15,9%) e diminuição do apetite (13,1%).

Lista tabulada de reações adversas

A lista de reações adversas a medicamentos e frequências é baseada nos resultados de dois ensaios clínicos controlados com placebo, duplo-cegos. As reações adversas estão listadas pela classe de órgãos do sistema MedDRA e pelo termo adotado. Em cada Classe de Órgãos do Sistema, as reações adversas estão listadas nas categorias de frequência muito comuns (> 1/10), comuns (> 1/100 a <1/10), incomuns (> 1/1.000 a <1/100), raras (> 1/10.000 a <1/1.000), muito raras (<1/10.000) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela: Reações adversas a delamanide

Classe de órgão do sistema	Frequência muito comum	Frequência comum	Frequência incomum
Desordens endócrinas	-	hipotireoidismo ^a	-
Desordens do metabolismo e nutrição	apetite reduzido	-	-
Desordens psiquiátricas	desordens e distúrbios do sono ^b	desordem psicótica ^c ; ansiedade ^d ; depressão ^e ; alucinação ^f	-
Desordens do sistema nervoso	tontura; dor de cabeça ^g	hipoestesia; tremor	letargia
Desordens cardíacas	-	bloqueio atrioventricular de primeiro grau; extra sístoles ventriculares;	-

		palpitações	
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinal	-	irritação da garganta	-
Desordens gastrointestinais	náusea; vômito; gastrite ^h	dispepsia	-
Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético	-	fraqueza muscular; espasmos musculares	-
Desordens gerais e condições locais de aplicação	-	dor no peito	-
Investigações	-	aumento de cortisol ⁱ ; eletrocardiograma com QT prolongado	

Termos de eventos que representam o mesmo conceito ou condição médica foram agrupados e relatados como uma única reação adversa medicamentosa na tabela acima. Termos preferidos realmente relatados nos ensaios clínicos duplo-cegos e que contribuem para a reação adversa relevante estão indicados entre parênteses, conforme lista abaixo:

- a. Hipotireoidismo (hipotireoidismo, hipotireoidismo primário)
- b. Desordens e distúrbios do sono (insônia inicial, insônia, distúrbio do sono)
- c. Desordem psicótica (psicose aguda, transtorno psicótico, psicose reativa, transtorno psicótico)
- d. Ansiedade (ansiedade, transtorno de ansiedade, transtorno de ansiedade generalizada)
- e. Depressão (distúrbio de ajustamento com humor deprimido, humor deprimido, depressão, depressão maior, transtorno misto de ansiedade e depressão, transtorno depressivo persistente, transtorno esquizoafetivo tipo depressivo)
- f. Alucinação (alucinação; alucinação auditiva; alucinação visual; alucinação tátil; alucinação mista; alucinação hipnopômica; alucinação hipnagógica)
- g. Dor de cabeça (desconforto na cabeça, cefaleia, enxaqueca, cefaleia sinusal, cefaleia tensional, dor de cabeça)
- h. Gastrite (gastrite crônica, gastrite, gastrite erosiva)
- i. Aumento do cortisol (síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, cortisol aumentado)

Descrição das reações adversas selecionadas

Prolongamento do intervalo QT no ECG

Nos pacientes que receberam dose diária total de 200 mg de delamanide nos estudos de fase 2 e 3, o aumento médio corrigido do placebo no QTcF desde o início do estudo variou de 4,7 - 7,6 ms em 1 mês e 5,3 ms - 12,1 ms em 2 meses, respectivamente. A incidência de um intervalo QTcF > 500 ms variou de 0,6% (1/161) a 2,1% (7/341) em pacientes que receberam dose diária total de delamanide 200 mg versus 0% (0/160) - 1,2% (2/170) de pacientes que receberam placebo

Deltyba_CCDS v. 7_18/04/2023_DELCOM_01_Bula_VPS

+ OBR, enquanto a incidência de alteração no QTcF da linha de base > 60ms variou de 3,1% (5/161) a 10,3% (35/341) em pacientes que receberam dose diária total de delamanide 200 mg versus 0% (0/160) - 7,1% (12/170) em pacientes que receberam placebo.

Palpitações

Para pacientes que receberam 100 mg de delamanide + OBR duas vezes ao dia, a frequência foi de 7,9% (categoria de frequência comum) em comparação com uma frequência de 6,7% nos pacientes que receberam placebo + OBR duas vezes ao dia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram observados casos de superdose com delamanide em ensaios clínicos. No entanto, dados clínicos adicionais mostraram que em pacientes que recebem 200 mg duas vezes ao dia, ou seja, total de 400 mg delamanide ao dia, o perfil geral de segurança é comparável àquele em pacientes que recebem a dose recomendada de 100 mg duas vezes ao dia. No entanto, algumas reações foram observadas com maior frequência e a taxa de prolongamento do intervalo QT aumentou de maneira relacionada à dose. O tratamento da superdose deve envolver medidas imediatas para remover delamanide do trato gastrointestinal e cuidados de suporte, conforme necessário. A monitorização frequente do ECG deve ser realizada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8830.0098

Produzido por:

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Itano Factory - Itano-gun, Tokushima - Japão

Importado e Registrado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

USO SOB PRESCRIÇÃO E RETENÇÃO DA RECEITA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

SAC: 0800 020 0817

www.mylan.com.br

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²	Versões ³ (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ⁴
Indisponível	Indisponível	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	31/07/2020	2517451/20- 7	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	25/07/2023	Inclusão inicial de texto de bula	VPS	50 MG COM REV CT BL AL AL X 48