

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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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.

A concentração plasmática máxima é atingida em aproximadamente 4 horas após a dose de um comprimido revestido de Deltyba[®] (delamanide).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

- Alergia à delamanide ou a qualquer um dos excipientes da fórmula;
- Baixo nível de albumina no sangue (<2,8 g/dL);
- Uso concomitante de medicamentos que são fortes indutores da enzima do fígado chamada “CYP3A4” (por exemplo, carbamazepina).

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

Não tome este medicamento se você tiver uma alteração no coração chamada síndrome
Deltyba_CCDS v. 7_18/04/2023_DELCOM_01_Bula_VP

congénita de prolongamento do intervalo QT (ou síndrome do QT longo), ou se você já teve algum episódio de ritmo cardíaco anormal, porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração, inclusive com risco de morte.

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

Atenção: Contém lactose

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 (assintomática) por *M. tuberculosis*.

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.

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, 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 (batimento cardíaco lento) clinicamente relevante.
- Quaisquer condições cardíacas predisponentes para arritmia, como hipertensão grave, hipertrofia ventricular esquerda (aumento da espessura do músculo da parede do ventrículo esquerdo), incluindo cardiomiopatia hipertrófica (doença causada pelo aumento do músculo do coração), ou insuficiência cardíaca congestiva acompanhada de fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo.
- Distúrbios eletrolíticos, particularmente hipocalcemia (baixo nível de potássio no sangue), hipocalcemia (baixo nível de cálcio no sangue) ou hipomagnesemia (baixo nível de magnésio no sangue).
- Uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc. Isso inclui (mas não está limitado a):
 - Antiarrítmicos (medicamentos para tratamento de ritmo cardíaco anormal), por exemplo, amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol;
 - Neurolépticos (medicamentos para tratamento de psicose), por exemplo, fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida ou tioridazina; agentes antidepressivos;
 - Certos agentes antimicrobianos (medicamentos para tratamento de infecções), incluindo:
 - macrolídeos (por exemplo, eritromicina, claritromicina)
 - moxifloxacina, esparfloxacina
 - bedaquilina
 - agentes antifúngicos triazol
 - pentamidina
 - saquinavir
 - Certos anti-histamínicos (medicamentos para alergias) não sedativos, por exemplo, terfenadina, astemizol, mizolastina;
 - Certos antimaláricos (medicamentos para tratamento de malária) com potencial de prolongamento do intervalo QT, por exemplo, halofantrina, quinina, cloroquina, artesunato/amodiaquina, di-hidroartemisinina / piperaquina;
 - Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridil, difenmanil, probucol, levometadil, metadona, alcalóides da vinca, trióxido de arsênico.

Hipoalbuminemia

Num estudo clínico, a presença de hipoalbuminemia (baixa concentração de albumina) 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 aumentar o risco de alteração grave nos batimentos cardíacos, que pode ser potencialmente fatal (morte súbita).

Avise seu médico se você tiver bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), insuficiência cardíaca ou outras doenças do coração, ou se você souber que tem baixo nível de potássio ou de magnésio no sangue. Avise seu médico se você estiver utilizando outros medicamentos, especialmente medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (alteração do ritmo do coração no eletrocardiograma), medicamentos para arritmia (para corrigir o ritmo do coração) ou medicamentos diuréticos (remédios para eliminar água do corpo).

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.

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 metabólitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de delamanide e/ou seus metabólitos 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).

Interações medicamento-medicamento

Indutores do citocromo P450 3A4

Em estudos clínicos de interações medicamentosas em indivíduos saudáveis, observou-se que a rifampicina pode reduzir a exposição de delamanide. Não foi observada redução clinicamente relevante na exposição de delamanide por uso concomitante de efavirenz.

Medicamentos antirretrovirais

Em estudos clínicos de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, a exposição aos metabólitos de delamanide permaneceu inalterada (diferença <25%) com os medicamentos antirretrovirais tenofovir disoproxil e efavirenz, mas aumentou ligeiramente com a combinação de medicamentos antirretrovirais contendo lopinavir/ritonavir.

Efeitos de Deltyba[®] (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 $C_{m\acute{a}x}$ no estado estacionário. No entanto, como as concentrações no intestino podem ser potencialmente muito maiores do que esses múltiplos da $C_{m\acute{a}x}$, existe o potencial de delamanide afetar esses transportadores.

Medicamentos antituberculose

Em estudo clínico de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, delamanide não afetou a exposição de medicamentos antituberculose concomitantes (rifampicina [R]/isoniazida [H]/pirazinamida [Z]). A coadministração com delamanide aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de etambutol no estado estacionário em aproximadamente 25%, a relevância clínica é desconhecida.

Medicamentos antirretrovirais

Delamanide não afetou a exposição dos medicamentos antirretrovirais tenofovir disoproxil, lopinavir/ritonavir e efavirenz quando administrado em associação com 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. 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.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

É importante utilizar este medicamento durante todo o tempo prescrito pelo profissional de saúde habilitado, mesmo que os sinais e sintomas da infecção tenham desaparecido, pois isso não significa a cura. A interrupção do tratamento pode contribuir para o aparecimento de infecções mais graves.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Deltyba® (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. Caso ele esteja no prazo de validade e

você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Deltyba® (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 Organização Mundial da Saúde.

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 comprometimento renal grave e a sua utilização não é recomendada.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com insuficiência hepática leve. Deltyba® (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. Deltyba® (delamanide) não é recomendado para uso em pacientes menores de 18 anos.

Modo de administração

Para uso oral.

Deltyba® (delamanide) deve ser ingerido com alimentos.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Deltyba_CCDS v. 7_18/04/2023_DELCOM_01_Bula_VP

Caso esqueça de tomar uma dose de Deltyba® (delamanide), tome-a tão logo se lembrar. Se estiver próximo à dose seguinte, espere e tome a dose no horário previsto. Não duplique a dose seguinte.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Resumo do perfil de segurança

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

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;	dispepsia (indigestão)	-

	gastrite ^h		
Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético	-	fraqueza muscular; espasmos musculares	-
Desordens gerais e condições do local de aplicação	-	dor no peito	-
Investigações	-	aumento de cortisol; eletrocardiograma com QT prolongado	

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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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 eletrocardiograma deve ser realizada.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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

Deltyba_CCDS v. 7_18/04/2023_DELCOM_01_Bula_VP

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	VP	50 MG COM REV CT BL AL AL X 48