

**Delabaxi
(delafloxacino meglumina)**

**Bula profissional da saúde
Pó liofilizado para solução injetável
300 mg**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Delabaxi delafloxacino meglumina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 300 mg:
Embalagem com 10 frascos-ampola

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola de Delabaxi (delafloxacino meglumina) contém:
delafloxacino meglumina.....432,86 mg*
excipientes** q.s.p.....1 frasco-ampola

*Cada 432,86 mg de delafloxacino meglumina equivalem a 300 mg de delafloxacino base.

**Excipientes: meglumina, éter sulfobutílico sódico betaciclodextrina, edetato dissódico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Delabaxi (delafloxacino meglumina) está indicado no tratamento de adultos portadores de infecções bacterianas agudas complicadas de pele e partes moles (IBACPPM) causadas por cepas sensíveis dos seguintes patógenos:

Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes à meticilina [MRSA] e sensíveis à meticilina [MSSA]), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus agalactiae*, grupo *Streptococcus anginosus* (incluindo *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus constellatus*), *Streptococcus pyogenes* e *Enterococcus faecalis*.

Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No total, 1510 adultos portadores de IBACPPM foram incluídos em dois estudos clínicos de fase 3, multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, de não-inferioridade. Em um dos estudos, delafloxacino meglumina foi administrado por via intravenosa (IV) na dose de 300 mg a cada 12 horas (10 a 28 doses). No segundo estudo, delafloxacino meglumina foi administrado inicialmente por via IV na dose de 300 mg a cada 12 horas (6 doses), com substituição para tratamento com delafloxacino meglumina oral (VO) na dose de 450 mg a cada 12 horas (4 a 22 doses). Em ambos os estudos o comparador foi o tratamento IV combinado com vancomicina (15mg/kg de peso corpóreo) e aztreonam. O tratamento com aztreonam foi interrompido na ausência de microrganismos gram-negativos isolados nas culturas basais.

No Estudo 1, 331 adultos portadores de IBACPPM foram randomizados para o tratamento com delafloxacino IV e 329 pacientes foram randomizados para receber o tratamento IV combinado com vancomicina e aztreonam. Os participantes deste estudo apresentaram os seguintes tipos de infecção: celulite/erisipela (39%), infecção de ferida (35%), abscesso cutâneo extenso (25%) e queimadura infectada (1%). A área média inicial da lesão infectada (medida por planimetria digital) foi de 307 cm². A idade média dos participantes foi de 46 anos (18 a 94 anos). Os participantes eram predominantemente de sexo masculino (63%) e de etnia caucasiana (91%). Quanto ao índice de massa corpórea (IMC), 32% tinham IMC basal ≥ 30 kg/m². A população deste estudo incluiu participantes com comorbidades tais quais hipertensão (21%), diabetes (9%) e insuficiência renal (16%; 0,2% com insuficiência renal grave ou doença renal terminal [DRT]). A presença de bacteremia foi documentada em 2% dos participantes no período basal.

No Estudo 2, 423 adultos portadores de IBACPPM foram randomizados para o tratamento com delafloxacino IV-VO e 427 pacientes foram randomizados para receber o tratamento IV combinado com vancomicina e aztreonam. Os participantes deste estudo apresentaram os seguintes tipos de infecção: celulite/erisipela (48%), infecção de ferida (26%), abscesso cutâneo extenso (25%) e queimadura infectada (1%). A área média inicial da lesão infectada (medida por planimetria digital) foi de 353 cm². A idade média dos pacientes foi de 51 anos (18 a 93 anos). Os participantes eram predominantemente de sexo masculino (63%) e de etnia caucasiana (83%). Quanto ao IMC, 50% tinham IMC basal ≥ 30 kg/m². A população deste estudo incluiu participantes com comorbidades associadas tais quais hipertensão (31%), diabetes (13%) e insuficiência renal (16%; 0,2% com insuficiência renal grave ou DRT). A presença de bacteremia foi documentada em 2% dos participantes no período basal.

Em ambos os estudos, a presença de resposta clínica objetiva 48 a 72 horas após o início do tratamento (respondedores) foi definida como redução $\geq 20\%$ da dimensão da lesão inicial, avaliada por meio de planimetria digital a partir de sua borda eritematosa. A Tabela 1 resume as taxas de resposta clínica objetiva observada em ambos os estudos na população com intenção de tratamento (ITT).

Tabela 1 – Taxa de resposta clínica objetiva 48 a 72 horas após o início do tratamento em ambos os estudos de fase 3 – infecção bacteriana aguda complicada de pele e partes moles (população ITT).

Estudo 1	delafloxacino meglumina 300mg IV	vancomicina (15mg/kg) + aztreonam	Diferença (IC95%)
Nº total	331	329	
Respondedores, n (%)	259 (78,2)	266 (80,9)	-2,6 (-8,78; 3,57)
Estudo 2	delafloxacino meglumina (300mg IV - 450mg VO)	vancomicina (15mg/kg) + aztreonam	Diferença (IC95%)
Nº total	423	427	
Respondedores, n (%)	354 (83,7)	344 (80,6)	3,1 (-2,0; 8,3)

IC95%: intervalo de confiança de 95% bicaudado; ITT: com intenção de tratamento; IV: intravenoso; VO: via oral.

*Resposta clínica objetiva foi definida como um aumento $\geq 20\%$ na diminuição do tamanho da lesão, determinada por planimetria digital na borda periférica do eritema em 48 a 72 horas após o início do tratamento na ausência de falha (redução menor que 20% no tamanho da lesão, administração de terapia antibacteriana de resgate, uso de outro antibacteriano ou procedimento cirúrgico para tratar a falta de eficácia, ou morte). Pacientes com perda de seguimento foram considerados como falhas.

†Diferença entre os tratamentos, expressa em porcentagem, e IC baseado no método Miettinen e Nurminen sem estratificação.

A avaliação da resposta pelo investigador (sucesso *versus* falha terapêutica) também foi realizada em ambos os estudos para as populações ITT e população avaliável clinicamente (CE) no Dia 14 \pm 1. Nesta avaliação, “sucesso” foi definido como “cura + melhora”, em que os participantes apresentaram resolução completa ou quase completa dos sinais e sintomas da doença, sem necessidade de tratamento antibacteriano adicional. Os resultados obtidos em ambos os estudos são resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Avaliação de resposta pelo investigador no Dia 14 \pm 1 em ambos os estudos de fase 3 - infecção bacteriana aguda complicada de pele e partes moles (populações ITT e CE).

	delafloxacino meglumina 300mg IV	vancomicina (15mg/kg) + aztreonam	Diferença (IC95%)
Estudo 1			
Sucesso, n/N (%) - ITT	270/331 (81,6%)	274/329 (83,3%)	-1,7 (-7,55; 4,13)
Sucesso, n/N (%) – CE	233/240 (97,1%)	238/244 (97,5%)	-0,5 (-3,75; 2,72)
	delafloxacino meglumina (300mg IV - 450mg VO)	vancomicina (15mg/kg) + aztreonam	
Estudo 2			
Sucesso, n/N (%) - ITT	369/423 (87,2)	362/427 (84,4)	2,5 (-2,2; 7,2)
Sucesso, n/N (%) – CE	340/353 (96,3)	319/329 (97,0)	-0,6 (-3,5; 2,2)

CE: avaliável clinicamente; IC95%: intervalo de confiança de 95% bicaudado; ITT: com intenção de tratamento; IV: intravenoso; VO: via oral.

*Sucesso = cura + melhora, quando o paciente obteve resolução completa ou quase completa dos sinais e sintomas, sem necessidade de outros antibacterianos.

†Diferença entre os tratamentos, expressa em porcentagem, e IC baseado no método Miettinen e Nurminen sem estratificação.

Seis participantes portadores de IBACPPM tratados com delafloxacino meglumina apresentaram bacteremia por *S. aureus* no período basal. Cinco destes seis participantes (5/6; 83,3%) foram respondedores à avaliação clínica objetiva realizada 48 a 72 horas após o início do tratamento e 5/6 (83,3%) foram considerados sucesso clínico para o tratamento da IBACPPM à avaliação do Dia 14 \pm 1. Dois participantes tratados com delafloxacino meglumina apresentaram bacteremia por gram-negativos (*K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*), e ambos corresponderam a respondedores e sucessos clínicos. Os dois grupos de tratamento também se mostraram semelhantes quanto às taxas de sucesso clínico segundo o investigador na avaliação realizada entre os Dias 21 e 28.

A Tabela 3 mostra a resposta clínica objetiva (respondedores) e a avaliação da resposta segundo o investigador (sucessos) por agente patogênico isolado no período basal a partir do local primário da infecção ou em hemoculturas na população com intenção de tratamento avaliável para microbiologia (MITT) agrupada dos Estudos 1 e 2.

Tabela 3 – Resposta ao tratamento por agente patogênico isolado no período basal (população ITTM agrupada dos Estudos 1 e 2).

	Resposta clínica objetiva (respondedores) em 48 a 72 horas		Sucesso segundo avaliação do investigador no Dia 14 ± 1	
	delafloxacino meglumina	Comparador	delafloxacino meglumina	Comparador
Agente patogênico	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	271/319 (85,0)	269/324 (83,0)	275/319 (86,2)	269/324 (83,0)
Suscetível a meticilina ^c	149/177 (84,2)	148/183 (80,9)	154/177 (87,0)	153/183 (83,6)
Resistente a meticilina ^c	125/144 (86,8)	121/141 (85,8)	122/144 (84,7)	116/141 (82,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/23 (73,9)	9/18 (50,0)	21/23 (91,3)	16/18 (88,9)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11/15 (73,3)	7/8 (87,5)	13/15 (86,7)	7/8 (87,5)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10/14 (71,4)	9/12 (75,0)	12/14 (85,7)	11/12 (91,7)
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i>	59/64 (92,2)	55/61 (90,2)	54/64 (84,4)	47/61 (77,0)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	8/11 (72,7)	6/9 (66,7)	10/11 (90,9)	8/9 (88,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	11/11 (100,0)	12/16 (75,0)	9/11 (81,8)	14/16 (87,5)
<i>Escherichia coli</i>	12/14 (85,7)	16/20 (80,0)	12/14 (85,7)	18/20 (90,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/14 (71,4)	8/11 (72,7)	12/14 (85,7)	10/11 (90,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19/22 (86,4)	22/23 (95,7)	20/22 (90,9)	21/23 (91,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9/11 (81,8)	11/12 (91,7)	11/11 (100,0)	12/12 (100,0)

ITTM; população com intenção de tratamento avaliável para microbiologia (participantes da população ITT para os quais um ou mais agentes patogênicos foram isolados no período basal.

^a Resposta clínica objetiva foi definida como uma redução $\geq 20\%$ no tamanho da lesão, determinada por planimetria digital da borda do eritema em 48 a 72 horas após o início do tratamento.

^b Sucesso segundo avaliação do investigador: resolução completa ou quase completa dos sinais e sintomas, sem necessidade de outro antibacteriano na visita de acompanhamento (dia 14 ± 1).

*MITT: refere-se a todos os pacientes randomizados que apresentaram um patógeno identificado no baseline, conhecido causador de IBACPPM.

^c Discrepância no número total é devida a múltiplos sujeitos que continham tanto MSSA quanto MRSA.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Mecanismo de ação

Delabaxi (delafloxacino meglumina) é um antibiótico bactericida da classe das fluoroquinolonas. Sua ação bactericida se deve à inibição das enzimas topoisomerase II (DNA-girase) e topoisomerase IV, necessárias à replicação, transcrição, reparo e recombinação bacteriana.

3.2 Propriedades farmacodinâmicas

Farmacodinâmica primária

Com base em modelos animais de infecção, evidenciou-se que a atividade antibacteriana do delafloxacino se correlaciona com a razão entre área sob a curva de concentração *versus* tempo (ASC) do delafloxacino livre e sua concentração inibitória mínima (CIM) (ou seja, ASC/CIM) tanto para microrganismos gram-positivos quanto para gram-negativos.

Farmacodinâmica secundária

Intervalo QT/QTc: em estudo randomizado e controlado, 51 voluntários sadios receberam delafloxacino meglumina 300 mg IV, delafloxacino meglumina 900 mg IV, moxifloxacina 400 mg VO ou placebo. Não se observaram efeitos adversos clinicamente relevantes sobre a repolarização cardíaca associados a delafloxacino meglumina 300 mg IV ou delafloxacino meglumina 900 mg IV (três vezes a dose IV terapêutica).

Potencial para fotossensibilidade: um estudo foi conduzido para avaliação do potencial fotossensibilizante do delafloxacino à radiação ultravioleta (UVA e UVB) e à radiação visível envolvendo 52 voluntários sadios que foram randomizados para receber delafloxacino meglumina 200 mg/dia, delafloxacino meglumina 400 mg/dia, placebo ou lomefloxacino durante 7 dias. De modo

semelhante ao observado com placebo, o delafloxacino meglumina em ambas as doses avaliadas não apresentou potencial fototóxico clinicamente relevante em nenhum comprimento de onda testado (295 nm a 430 nm), incluindo simulação de raios solares. O comparador ativo (lomefloxacino) se associou a grau moderado de fototoxicidade ao UVA (335 nm e 365 nm) e a comprimentos de onda simulando raios solares.

3.3 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética de dose única

Os parâmetros farmacocinéticos do delafloxacino após administração IV de Delabaxi (delafloxacino meglumina) 300 mg (dose única ou doses múltiplas em estado de equilíbrio) são resumidos na 4. O estado de equilíbrio (*steady-state*) foi atingido em até aproximadamente três dias, com acúmulo de aproximadamente 10% após administração IV.

Tabela 4 – Parâmetros farmacocinéticos médios de delafloxacino meglumina após administração IV (300 mg) em dose única ou doses múltiplas (estado de equilíbrio).

Parâmetro farmacocinético	Delafloxacino 300 mg IV - Dose única -	Delafloxacino 300 mg IV 12/12 hrs - Estado de equilíbrio -
T _{max} (h) [†]	1,0 (1,0, 1,2)	1,0 (1,0, 1,0)
C _{max} (µg/ml)	8,94 (2,54)	9,29 (1,83)
ASC (µg•h/ml) [‡]	21,8 (4,54)	23,4 (6,90)
CL (L/h)	14,1 (2,81)	13,8 (3,96)
Clr (L/h)	5,89 (1,53)	6,69 (2,19)
T _{ac}		1,1

ASC: área sob a curva concentração *versus* tempo; CL: *clearance* sistêmico; Clr: *clearance* renal; C_{max}: concentração plasmática máxima; T_{ac}: taxa de acumulação; T_{max}: tempo para concentração plasmática máxima; (†) mediana (intervalo); (‡) ASC corresponde a ASC_τ (ASC do tempo 0 a 12 horas) para administração de dose única e doses múltiplas.

Absorção

Após administração oral, o delafloxacino meglumina é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, com biodisponibilidade absoluta média de 58,8%. As formulações IV e VO se mostraram bioequivalentes com relação à ASC; entretanto, a C_{max} de delafloxacino meglumina após administração oral é de aproximadamente 50% em relação à observada após administração IV. Uma vez que a eficácia antimicrobiana do delafloxacino se mostrou associada à relação ASC/CIM, a substituição da administração da formulação IV pela formulação VO não apresenta qualquer impacto sobre sua eficácia.

Distribuição

O delafloxacino apresenta boa distribuição por todo o organismo após administração oral, com volume de distribuição em estado de equilíbrio de aproximadamente 30 a 48L, discretamente inferior ou dentro do limite de variação do volume total de água corpórea (42L). Sua taxa de ligação a proteínas plasmáticas em voluntários sadios foi de aproximadamente 84%, sem diferença clinicamente relevante em relação à observada em portadores de comprometimento da função renal.

Metabolização

A metabolização é responsável por ≤ 20% (dose média de radioatividade) da eliminação do delafloxacino após administração IV ou VO. O delafloxacino é metabolizado primariamente por glucuronidação, sendo a oxidação responsável pela metabolização de aproximadamente 1% da dose oral administrada. A glucuronidação do delafloxacino é mediada principalmente pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1, UGT1A3 e UGT2B15.

O fármaco inalterado é o componente predominante no plasma após administração IV e VO. Após administração IV, não se observaram níveis circulantes significativos de metabólitos, e os metabólitos glucurônicos representaram apenas 9,6% dos componentes plasmáticos radiomarcados (média observada em 6 voluntários sadios do sexo masculino). Um padrão semelhante de metabolização foi observado nas espécies animais (ratos e cães) empregadas na avaliação não clínica de segurança.

Excreção

Após administração de dose IV única de delafloxacino marcado com ¹⁴C, 65% da radioatividade foi excretada na urina (forma inalterada e metabólitos glucurônicos) e 28% nas fezes (forma inalterada).

Os valores médios de meia-vida após múltiplas administrações de delafloxacino via oral variou entre 4,2 e 8,5 horas.

Estudos de Interação Medicamentosa

Enzimas de Metabolização

O delafloxacino meglumina em concentrações clinicamente relevantes não inibe as isoformas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5 *in vitro*. Em concentrações de delafloxacino (500 µM) muito acima das exposições clinicamente relevantes, a atividade do CYP2E1 foi aumentada.

Em hepatócitos humanos, delafloxacino não apresentou potencial *in vitro* para indução de CYP1A2, 2B6, 2C19, ou 2C8, mas foi um indutor fraco do CYP2C9 em concentrações de 100 µM e do CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes. A administração do delafloxacino 450 mg a cada 12 horas por 5 dias para homens e mulheres saudáveis (n = 22) antes e durante o Dia 6, com uma dose única via oral de 5mg de midazolam (substrato importante do CYP3A), não alterou os valores da Concentração máxima ou da Área Sob a Curva do midazolam ou de 1-hidroxi-midazolam em comparação à administração isolada de midazolam.

Transportadores

Delafloxacino não foi um inibidor dos seguintes transportadores hepáticos e renais, *in vitro*, em concentrações clinicamente relevantes: MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, OCT1 e OCT2. Delafloxacino não foi um substrato de OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 ou OATP. Delafloxacino se mostrou ser um substrato de P-gp e BCRP *in vitro*. A relevância clínica da co-administração de delafloxacino e inibidores do P-gp e/ou BCRP é desconhecida.

3.4 Populações especiais

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes da idade, sexo, peso corpóreo (obesidade), presença de IBACPPM, comprometimento da função hepática ou raça sobre os parâmetros farmacocinéticos do delafloxacino.

Insuficiência hepática

A exposição total (ASC) ao delafloxacino aumentou 1,1, 1,1 a 1,2 e 1,1 a 1,4 vezes na presença de comprometimento leve, moderado ou grave da função hepática, respectivamente. A presença de insuficiência hepática não se associou a alteração (insuficiência hepática leve) ou se associou a redução discreta (10% na insuficiência hepática moderada e 8% na insuficiência hepática grave) de C_{max} . Deste modo, não é necessário ajuste de dose para pacientes portadores de comprometimento leve, moderado ou grave da função hepática.

Insuficiência renal

Após administração IV única de Delabaxi (delafloxacino meglumina) 300mg a portadores de insuficiência renal leve (TFG = 51-80 mL/min/1,73m²), moderada (TFG = 31 – 50 mL/min/1,73m²), grave (TFG = 15-29 mL/min/1,73m²) ou DRT em hemodiálise, a exposição total média (ASC_t) ao delafloxacino foi 1,3, 1,6, 1,8, 2,1 e 2,6 vezes maior, respectivamente, do que a observada em controles saudáveis. O *clearance* médio de delafloxacino no dialisato (CL_d) foi de 4,21 (± 1,56) L/h. Após cerca de 4 horas de hemodiálise, a fração média de delafloxacino administrado recuperada no dialisato foi de cerca de 19%.

A dose de Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser ajustada na presença de insuficiência renal grave.

Idosos

A idade não foi identificada como covariável significativa sobre os parâmetros farmacocinéticos do delafloxacino. Em um dos estudos conduzidos, a ASC e C_{max} se mostraram aproximadamente 35% maiores em indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade) comparados aos parâmetros obtidos em adultos mais jovens (18 a 40 anos), o que foi atribuído ao menor *clearance* de creatinina (CL_{Cr}) observado em idosos. Esta diferença não foi considerada clinicamente relevante, não sendo necessário o ajuste de dose Delabaxi (delafloxacino meglumina) em pacientes idosos.

Crianças e adolescentes

Os parâmetros farmacocinéticos do delafloxacino não foram avaliados na população pediátrica (< 18 anos de idade). O uso de Delabaxi (delafloxacino meglumina) está contraindicado em crianças e adolescentes.

Gestantes e lactantes

A ocorrência de gestação foi relatada por uma participante tratada com delafloxacino meglumina em estudo de fase 3, com suspeita de aborto espontâneo com < 12 semanas de gestação. Delabaxi (delafloxacino meglumina) só deve ser utilizado em gestantes quando os benefícios potenciais justificarem os riscos.

A potencial excreção do delafloxacino no leite não foi estudada. Delabaxi (delafloxacino meglumina) não deve ser administrado a lactantes.

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

3.5 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Não se observaram mortes em ratos e cães que receberam infusão IV única com duração de 60 minutos na dose de 150mg/kg.

Toxicidade de doses repetidas

Tanto nos estudos intravenosos conduzidos em ratos quanto em cães, a reversão dos efeitos relacionados ao delafloxacino foi avaliada após um período livre de tratamento com duração de 1 semana (estudos de 2 semanas) ou 2 semanas (estudos de 4 semanas). Com base primariamente nas elevações das enzimas séricas observadas durante o período de tratamento, o NOAEL em cães que receberam delafloxacino IV durante 4 semanas consecutivas foi estimado em 25 mg/kg/dia. Para os animais que receberam delafloxacino IV durante 2 semanas consecutivas, o NOAEL foi estimado em 75 mg/kg/dia.

Genotoxicidade

Uma vez que a margem de segurança para clastogenicidade *in vivo* é excelente e dado que o achado positivo *in vitro* foi observado apenas a concentrações elevadas e em uma única condição de tratamento, o delafloxacino foi considerado não genotóxico.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com delafloxacino devido à curta duração proposta para seu uso terapêutico e devido ao fato dos resultados dos estudos de genotoxicidade não terem revelado risco para o ser humano.

Toxicidade reprodutiva

Fertilidade e desenvolvimento embrionário

Não se observaram efeitos relacionados ao delafloxacino. Doses de até 10 mg/kg/dia (maior dose testada) não apresentaram qualquer efeito sobre o desempenho reprodutivo de machos e fêmeas.

Desenvolvimento embrionário

O delafloxacino não foi teratogênico em ratos ou coelhos.

Fototoxicidade

Embora estudos de fototoxicidade não clínica em animais não tenham sido conduzidos com delafloxacino, sua estrutura alcalina foi racionalmente desenvolvida para minimizar a fototoxicidade por meio da adição de uma aminodifluoropiridina na posição 1 do anel quinolônico. Adicionalmente, diferentemente do observado com as demais fluoroquinolonas que são básicas e se ligam à melanina, o delafloxacino não se liga especificamente a este pigmento devido à sua natureza aniônica, não sendo, portanto, retido no tecido pigmentado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Delabaxi (delafloxacino meglumina) está contraindicado na presença de hipersensibilidade a qualquer componente de sua formulação ou a outras fluoroquinolonas. Não utilizar caso haja história prévia de distúrbios tendinosos relacionados à administração de fluoroquinolonas.

Delabaxi (delafloxacino meglumina) está contraindicado para uso por crianças e adolescentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As fluoroquinolonas têm sido associadas a reações adversas graves potencialmente irreversíveis tais quais tendinite, rotura tendínea, artralgia, mialgia, neuropatia periférica e distúrbios do sistema nervoso central (alucinações, ansiedade, depressão, insônia, cefaleia ou confusão). Estas reações podem ocorrer horas a semanas após o início do tratamento, em pacientes de qualquer idade, com ou sem fatores de risco.

O tratamento com Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser descontinuado imediatamente na presença de sinais e sintomas de qualquer reação adversa grave. Além disso, a administração de Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser evitada em pacientes que apresentaram alguma destas reações associada à administração de outra fluoroquinolona.

Risco de aneurisma e dissecação da aorta:

Fluoroquinolonas têm sido associadas com aneurisma aórtico e dissecação da aorta. Achados de estudos epidemiológicos mostram aumento do risco de hospitalização por aneurisma da aorta ou dissecação em até dois meses após uso destes antibióticos. O risco basal anual de aneurisma de aorta é de aproximadamente 300 eventos por 100.000 pessoas com risco elevado (por exemplo, idade maior que 85 anos). As evidências mostram um potencial de aumento de 2 vezes o risco em relação ao basal após exposição a uma fluoroquinolona, e foi baseado num número pequeno de pacientes, em sua maioria idosos. A causa para o aneurisma de aorta ou dissecação não foi identificada, mas os dados disponíveis sugerem que o uso de fluoroquinolonas pode contribuir em curto tempo para a progressão de um aneurisma. Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser usado apenas após

avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes com o diagnóstico prévio de aneurisma de aorta e /ou dissecação aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecação da aorta (por exemplo, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behcet, hipertensão, aterosclerose conhecida). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico. **Nos estudos clínicos com Delabaxi (delafloxacino meglumina), nenhum evento de aneurisma aórtico ou dissecação foi identificado.**

Rupturas dos tendões

Rupturas dos tendões do ombro, da mão, do tendão de Aquiles ou outros tendões, exigindo reparação cirúrgica ou resultando em incapacidade prolongada foram relatadas em pacientes que receberam quinolonas. O risco de tendinite e ruptura de tendão associados ao uso de quinolonas é maior em idosos, em pacientes usando corticosteroides e em pacientes com transplante de rim, coração ou pulmão. O tratamento com Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser descontinuado se o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura de tendão. Os pacientes devem repousar e evitar exercícios até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão tenha sido seguramente excluído. A ruptura de tendão pode ocorrer durante ou após a terapia com quinolonas. **Nos estudos clínicos, fase 2 e fase 3, 919 pacientes foram expostos a delafloxacino. Nenhum caso de ruptura de tendões foi identificado.**

Neuropatia Periférica

Foram relatados em pacientes recebendo quinolonas, casos muito raros de polineuropatia axonal de nervos sensoriais ou somatomotores, acometendo axônios curtos e/ou longos resultando em parestesias, hipoestésias, disestésias e fraqueza. Os sintomas podem ocorrer logo após o início do tratamento e podem ser irreversíveis. Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser descontinuada imediatamente em pacientes que apresentem qualquer um dos sintomas acima. **Considerando os estudos fase 2 e fase 3, apenas um paciente apresentou parestesia (0.001%).**

Efeitos no sistema nervoso central

Foram relatados convulsões, psicoses tóxicas e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral) em pacientes em tratamento com quinolonas. As quinolonas também podem provocar uma estimulação do sistema nervoso central, podendo desencadear tremores, inquietação, ansiedade, tontura, confusão, alucinações, paranoia, depressão, pesadelos, insônia e, raramente, pensamentos ou atos suicidas, incluindo suicídio consumado, especialmente em pacientes com histórico clínico de depressão ou com fator de risco para a depressão subjacente. Essas reações podem ocorrer após a primeira dose. Se essas reações ocorrerem em pacientes em tratamento com Delabaxi (delafloxacino meglumina), o medicamento deve ser descontinuado e medidas adequadas devem ser adotadas. Como todas as quinolonas, Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios do SNC, suspeitos ou confirmados, que possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, arteriosclerose cerebral severa, epilepsia) ou na presença de outros fatores de risco que possam predispor a convulsões ou diminuição do limiar de convulsão (por exemplo, tratamento com outros fármacos, distúrbio renal). **Houve relato de apenas um paciente que apresentou convulsões dentre os pacientes expostos a delafloxacino nos estudos clínicos fase 2 e 3 (0.001%)**

Miastenia grave

O uso de quinolonas pode exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia grave. Eventos adversos graves de pós-comercialização, incluindo morte e necessidade de suporte ventilatório, têm sido associados com o uso de fluorquinolonas em pessoas com miastenia grave. Evite o uso de Delabaxi (delafloxacino meglumina) em pacientes com histórico conhecido de miastenia grave. **Não houve relatos de pacientes com alteração na força muscular ou exacerbação de Miastenia gravis dentre aqueles exposto a delafloxacino nos estudos clínicos fase 2 e 3.**

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade

Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes que receberam tratamento com quinolonas. Essas reações frequentemente ocorrem após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas por colapso cardiovascular, hipotensão/choque, convulsões, perda da consciência, formigamento, angioedema, obstrução das vias aéreas, dispneia, urticária, coceira e outras reações cutâneas sérias. O tratamento com o Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento da primeira erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. **Houve relato de dois casos de hipersensibilidade relacionada a delafloxacino nos estudos clínicos fase 2 e 3 (0,002%).**

Colite pseudomembranosa

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo as quinolonas e pode variar, em gravidade, de intensidade leve até com potencial risco de vida. Assim, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes

que apresentarem diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de *Clostridium*. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das causas primárias de colite associada a antibióticos. **Do total de 919 pacientes expostos a delafloxacino nos estudos fase 2 e 3, dois desenvolveram colite relacionada a *Clostridium difficile* (0,002%).**

Desenvolvimento de Resistência Bacteriana

A prescrição de Delabaxi (delafloxacino meglumina) na ausência de infecção bacteriana documentada ou fortemente suspeitada provavelmente não trará benefícios ao paciente, além de aumentar o risco de desenvolvimento de bactérias resistentes.

Monitoramento da glicose sanguínea

Quinolonas estão associadas à ocorrência de alterações da glicemia, incluindo hipo ou hiperglicemia sintomática, mais frequentes em pacientes diabéticos recebendo agentes hipoglicemiantes orais ou insulina. Nestes pacientes, o monitoramento cuidadoso da glicemia é recomendado. Coma hipoglicêmico foi observado em pacientes diabéticos. Se ocorrer uma reação hipoglicemiante, o tratamento com Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser interrompido imediatamente. A aferição da glicemia foi realizada não considerando a situação prandial do paciente, e é esperado que alterações na mesma aconteçam durante um processo infeccioso. Taxas de hiperglicemia relacionada ao tratamento foram semelhantes entre o grupo de pacientes que receberam delafloxacino e aquele dos que receberam o medicamento comparador (0,3% e 0,4%, respectivamente). Taxas de hipoglicemia relacionada ao tratamento foram semelhantes entre o grupo de pacientes que receberam delafloxacino e aquele dos que receberam o medicamento comparador (0,1% e 0,2%). Nenhuma descontinuação do tratamento ou evento adverso grave foram atribuídos a hiper ou hipoglicemia entre os pacientes que receberam delafloxacino.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Algumas reações adversas (por exemplo: tontura/vertigem, sonolência, distúrbios visuais) podem prejudicar a habilidade dos pacientes em se concentrar e reagir; portanto, podem constituir um risco em situações onde essas habilidades são de extrema importância (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas).

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação droga-droga foi evidenciada nos estudos clínicos conduzidos até o momento com o delafloxacino meglumina.

As fluoroquinolonas formam quelatos com cátions de metais alcalinos terrosos e de transição. Não há dados relativos à interação de delafloxacino meglumina administrado por via intravenosa com antiácidos orais, sucralfato, compostos polivitamínicos, didanosina ou cátions metálicos. Entretanto, Delabaxi (delafloxacino meglumina) não deve ser coadministrado juntamente com qualquer solução contendo cátions multivalentes (por exemplo, cálcio ou magnésio) no mesmo acesso venoso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Após reconstituição, manter refrigerado entre 2 e 8 °C por até 36 horas ou em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C por até 24 horas. Não congelar.

Uma vez diluído na bolsa para administração intravenosa, pode ser armazenado refrigerado entre 2°C e 8°C por até 36 horas ou em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C por até 24 horas. Não congelar.

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.

Delabaxi (delafloxacino meglumina) apresenta-se como um pó liofilizado de coloração amarela clara a marrom. Após reconstituído, apresenta-se como uma solução límpida, de coloração amarela clara a marrom.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia recomendada de Delabaxi (delafloxacino meglumina) no tratamento de infecções bacterianas agudas de pele e partes moles (IBACPPM) é de 300mg em infusão intravenosa (com duração de 60 minutos) a cada 12 horas, durante 5 a 14 dias.

Na presença de insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular estimada de 15 a 29 mL/min/1,73m²), a dose Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser reduzida para 200 mg em infusão intravenosa (com duração de 60 minutos) a cada 12 horas. Não é necessário ajuste de dose em qualquer outra população. **Em pacientes com insuficiência renal grave recebendo Delabaxi (delafloxacino meglumina) por via intravenosa, monitore de perto os níveis séricos de creatinina e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Interrompa o Delabaxi (delafloxacino meglumina) se a TFGe diminuir para < 15mL/min/1,73m². Não é recomendado o uso de Delabaxi (delafloxacino meglumina) em pacientes com doença renal terminal, com Clearance de Creatinina abaixo de 15mL/min, mesmo em hemodiálise**

Delabaxi (delafloxacino meglumina) não deve ser coadministrado juntamente com qualquer solução contendo cátions multivalentes (por exemplo, cálcio ou magnésio) no mesmo acesso venoso.

MODO DE PREPARO E ADMINISTRAÇÃO

Reconstituição e diluição

1. Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser reconstituído e diluído em condições de assepsia. O pó contido no frasco de Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser reconstituído empregando-se 10,5 mL de solução de glicose 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9% para cada frasco de 300mg. O frasco deve ser agitado vigorosamente até seu conteúdo ser completamente dissolvido. O frasco assim reconstituído contém 300 mg de delafloxacino por 12 mL (25mg/mL), como solução límpida de cor amarelo clara a marrom.

2. A solução reconstituída deve ser então diluída para um volume total de 250 mL empregando-se solução fisiológica 0,9% ou solução de glicose 5% de modo a se obter a concentração de 1,2 mg/mL antes da administração. A dose necessária para infusão intravenosa deve ser preparada retirando-se o volume adequado do frasco reconstituído conforme indicado na Tabela.

Tabela 4 – Volume da solução reconstituída para preparo das infusões de Delabaxi (delafloxacino meglumina)

Dose de Delabaxi (delafloxacino meglumina) para injeção	Volume da solução reconstituída
300 mg	12 mL
200 mg	8 mL

3. O volume necessário da solução reconstituída contendo Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser transferido em condições de assepsia do frasco para a bolsa de infusão intravenosa de modo a se obter um volume de 250 mL de solução de infusão. A solução reconstituída não utilizada deve ser descartada.

4. Produtos de administração parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou descoloração antes de sua administração sempre que a solução e o frasco permitirem.

Armazenamento das soluções reconstituída e diluída

Os frascos contendo a solução reconstituída conforme descrito anteriormente podem ser armazenados refrigerado entre 2°C e 8°C por até 36 horas ou em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C por até 24 horas. A solução **não pode ser congelada**.

Uma vez diluído na bolsa para administração intravenosa, pode ser armazenado refrigerado entre 2°C e 8°C por até 36 horas ou em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C por até 24 horas. A solução **não pode ser congelada**.

Administração

Após reconstituição e diluição, Delabaxi (delafloxacino meglumina) deve ser administrado por infusão intravenosa, com tempo total de infusão de 60 minutos.

A compatibilidade de Delabaxi (delafloxacino meglumina) com medicamentos intravenosos, aditivos ou outras substâncias que não solução de glicose 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9% não foi avaliada. Se um acesso venoso comum estiver sendo utilizado para administração de outros fármacos além de Delabaxi (delafloxacino meglumina), o acesso deve ser lavado antes e após cada infusão de Delabaxi (delafloxacino meglumina) com solução de glicose 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais comumente reportados nos estudos fase 2 e 3 envolvendo 868 pacientes expostos a delafloxacino, formulação intravenosa ou oral, foram diarreia e náusea (6,91% e 7,83%, respectivamente, os quais foram leves a moderados em intensidade.

Os seguintes eventos adversos foram identificados em quatro estudos clínicos comparativos em infecções agudas de pele e estruturas de pele fase 2 e 3. As frequências foram definidas como muito comuns ($>1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$) e muito rara ($<1/10.000$).

Tabela 5 – Reações adversas por categorias de frequência de Sistema de Classe de Órgãos e CIOMS

Sistema de classe de órgãos	Muito Comum $> 1/10$	Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$	Muito Rara $\leq 1/10.000$
Infecções e infestações		Infecção por fungos	Infecção por <i>Clostridium difficile</i> , Infecção urinária, sinusite		
Distúrbios dos sistemas linfático e sanguíneo			Trombocitopenia, diminuição do hematócrito, diminuição da contagem de células brancas, diminuição da hemoglobina, diminuição da contagem de células vermelhas		
Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade, Alergia sazonal		
Distúrbios metabólicos e nutricionais			Hiperglicemia, hipoglicemia, diminuição do apetite		
Distúrbios psiquiátricos			Ansiedade, insônia, sonhos anormais, alucinação		
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia	Tontura, hipoestesia, parestesia, disgeusia, pré-síncope, síncope		
Distúrbios dos olhos			Visão turva, olho seco		
Distúrbios do ouvido e labirinto			Zumbido, vertigem		
Distúrbios cardíacos			Taquicardia sinusal, palpitações, bradicardia		
Distúrbios vasculares			Rubor, hipotensão, hipertensão, flebite		
Distúrbio Respiratórios, Torácicos e Mediastinais			Dispneia, tosse, garganta seca		
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade		
Distúrbios gastrointestinais		Náusea, diarreia, vômitos	Gastrite erosiva, estomatite, Dor		

			abdominal, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, parestesia oral, hipoestesia oral, glossodinia, boca seca, flatulência, constipação, fezes com alteração de cor		
Distúrbios hepatobiliares		Hipertransaminasemia	Aumento de fosfatase alcalina sérica, diminuição da albumina sérica		
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Prurido	Urticária, dermatite, erupção cutânea, alopecia, hiperidrose, sudorese fria, sudorese noturna		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			Artrite reativa, artralgia, mialgia, miosite, tendinite, dor musculoesquelética (ex.: dor em extremidades, dor nas costas, dor cervical), fraqueza muscular, espasmo muscular, aumento de creatinoquinase sérica		
Distúrbios renais e urinários			Insuficiência renal, hematúria, presença de cristais em sedimento urinário		
Distúrbios gerais e relacionadas a administração do medicamento		Reação no local de infusão/injeção	Pirexia, edema periférico, inchaço local, fadiga, calafrios, complicações ligadas ao dispositivo de injeção		
Lesões, envenenamento e complicações processuais			Complicação da ferida		

Descrição de eventos adversos selecionados:

Casos muito raros de eventos adversos graves e prolongados, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, atingindo vários, às vezes muitos, sistemas de órgãos e sentidos (incluindo reações como tendinites, ruptura de tendão, artralgia, dor nas extremidades, perturbação da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, alteração na memória, distúrbios do sono, e prejuízo da audição, visão, paladar e olfato) foram relatados em associação ao uso de quinolonas e fluoroquinolonas em alguns casos independente de fatores de risco pré existentes.

Reporte de suspeita de reações adversas:

O reporte, após autorização, da suspeita de reação adversa é importante. Permite a monitorização contínua do balanço entre risco/benefício do produto medicinal. Os profissionais de saúde são requisitados a reportar qualquer suspeita de reação adversa através do Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Em caso de superdose com Delabaxi (delafloxacino meglumina), o paciente deve ser cuidadosamente observado, implementando-se tratamento sintomático de suporte.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Pullman J, Gardovskis J, Farley B, et al. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a Phase 3, double-blind, randomized study. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 3471–3480.

O’Riordan W, McManus A, Teras J, et al. A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin With Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study. Clinical Infectious Diseases 2018;67(5):657–66.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1325

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/11/2022.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
14/01/2021	0180582217	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP e VPS	lizado para solução injetável 300 mg
-	-	10451 – NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	zado para solução injetável 300 mg