KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELTYBA 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Delamanid 50 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 100 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Yuvarlak, sarı, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
DELTYBA;
Yetişkin, adolesan ve vücut ağırlığı 30 kilogramın üstünde olan çocuk hastalarda, direnç veya tolere edilebilirlik nedeniyle etkili bir tedavi rejimi oluşturulamadığında, pulmoner çoklu ilaç-dirençli tüberküloz (MDR-TB) tedavisinde uygun bir kombinasyon rejiminin bir parçası olarak kullanım için endikedir.

Antibakteriyal ajanların kullanımına ilişkin resmi kılavuz göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Delamanid ile tedavi, çoklu ilaç-dirençli *Mikobakteriyum tüberkülozis* tedavisinde deneyim sahibi bir doktor tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Delamanid, her zaman çoklu ilaç-dirençli tüberküloz (MDR-TB) için uygun bir kombinasyon rejiminin bir parçası olarak uygulanmalıdır. DSÖ kılavuzlarına göre, uygun bir kombinasyon rejimiyle tedaviye 24 haftalık delamanid tedavisinin tamamlanmasından sonra da devam edilmelidir.

Delamanidin doğrudan gözetimli tedaviyle (DOT) uygulanması önerilir.

Pozoloji:
Yetişkinler için önerilen doz, 24 hafta süreyle günde iki kez 100 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon:
- Adolesan ve vücut ağırlığı 50 kilogram ve üzerinde olan çocuklar için önerilen doz 24 hafta süreyle günde iki kez 100 mg'dır.
- Adolesan ve vücut ağırlığı 30 kilogramın üzerinde, 50 kilogramın altında olan çocuklar için önerilen doz 24 hafta süreyle günde iki kez 50 mg'dır.

Tedavi süresi: Delamanid ile toplam tedavi süresi 24 haftadır. Daha uzun tedavi süresine ilişkin veriler çok sınırlıdır. İyileştirici bir tedavi elde etmek için delamanid tedavisinin 24 haftadan daha uzun süre gerekli olduğu düşünüldüğünde, daha uzun süreli bir tedavi düşünülebilir.

Uygulama şekli:
Ağızdan alınır.
Delamanid yemekle birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığı düşünülmektedir. Şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda delanamidin kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir ve kullanılması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığı düşünülmektedir. Delamanid, hafif ile şiddetli arası hepatik bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Delanamidin 30 kilogramın altındaki çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır.
Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılara (> 65 yaş) ilişkin bilgi mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar
DELTYBA;
- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı hipersensitivite durumunda,
- Serum albümin düzeyi <2,8 g/dL ise (Bkz. Bölüm 4.4),
- Güçlü CYP3A4 indükleyicileri olan tıbbi ürünler (örneğin karbamazepin) ile birlikte kullanımda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Aşağıda sayılan hastalıkları tedavi etmek için delamanidin kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir:
- Ekstra pulmoner tüberküloz (örneğin merkezi sinir sistemi, kemik)

- *M. tüberkülozis* kompleksinin türlerinden başka Mikobakteriyel türlerden kaynaklanan enfeksiyonlar.
- Latent *M. tüberkülozis* enfeksiyonu

İlaca duyarlı *M. tüberkülozisi* tedavi etmek için kullanılan kombinasyon rejimlerinin bir parçası olarak delamanidin kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Delamanide karşı direnç
Delamanid yalnızca, delamanide karşı direncin gelişmesini önlemek amacıyla DSÖ'nün MDR-TB için tavsiye ettiği uygun bir kombinasyon rejiminde kullanılmalıdır.

QT uzaması
Delamanid ile tedavi edilen hastalarda QT uzaması gözlemlenmiştir. Bu uzama tedavinin ilk 6-10 haftasında zaman içerisinde yavaşça artar ve daha sonra stabil kalır. QTc uzaması, majör delamanid metaboliti DM-6705 ile çok yakından ilişkilidir. Plazma albümin ve CYP3A4, sırasıyla DM-6705'nin formasyonunu ve metabolizmasını regüle eder.

Genel Öneriler
Elektrokardiyogramların (EKG) tedaviye başlamadan ve delamanidle tedavinin tamamı boyunca her ay alınması önerilmektedir. Delamanidin ilk dozundan önce ya da delamanid tedavisi sırasında QTcF >500 ms durumu gözlendiği takdirde, delamanid tedavisine ya hiç başlanmamalı ya da tedavi durdurulmalıdır. Delamanidin tedavisi sırasında kadın/erkek hastalar için QTc aralık süresi 450/470 ms'yi aşarsa, bu hastalarda EKG takibi daha sık yapılmalıdır. Ayrıca, başlangıçta potasyum gibi serum elektrolitlerinin ölçülmesi ve anormal ise düzeltilmesi önerilmektedir.

Özel Durumlar
Kardiyak Risk Faktörleri
Delamanidin olası faydası potansiyel riskleri aşmadıkça, aşağıdaki risk faktörlerini taşıyan hastalarda delamanid tedavisine başlanmamalıdır. Bu hastalarda, delamanid tedavi periyodunun tamamı boyunca çok sık EKG takibi yapılmalıdır:

- Bilinen konjenital QTc-aralığı uzaması veya QTc aralığını uzattığı bilinen her türlü klinik durum ya da QTc >500 ms.
- Semptomatik kardiyak aritmi öyküsü ya da klinikle ilişkili bradikardi.
- Şiddetli hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi (hipertrofik kardiyomiyopati dahil) ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmanın eşlik ettiği konjestif kalp yetmezliği gibi aritmiye yatkınlık yaratan her türlü kardiyak durum.
- Hipokalemi, hipokalsemi veya hipomagnezemi başta olmak üzere elektrolit bozuklukları
- QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanmak. Bunlar arasında aşağıda sayılanlar yer alır (ancak bunlarla sınırlı değildir):
  - Antiaritmikler (örneğin amiodaron, disopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol).
  - Nöroleptikler (örneğin fenotiyazinler, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid veya tiyoridazin), antidepresif ajanlar.
  - Bazı antimikrobiyal ajanlar:
    - Makrolidler (örneğin eritromisin, klaritromisin)
    - Moksifloksasin, sparfloksasin (Bkz. Bölüm 4.4)
    - Bedakilin
    - Triazol antifungal ajanlar

- Pentamidin
- Sakinavir
- QT uzatma potansiyeline sahip belirli antimalaryaller (örneğin; halofantrin, kinin, klorokin, artesunat / amodiaksin, dihidroartemisinin / piperakinin)
- Bazı non-sedatif antihistaminikler (örneğin terfenadin, astemizol, mizolastin).

- Sisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidleri, arsenik trioksit.

Hipoalbüminemi
Klinik bir çalışmada, hipoalbümineminin varlığı, delamanidle tedavi edilen hastalarda QTc aralığının uzama riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Delamanid, <2,8 g/dL (Bkz. Bölüm 4.3) albümin düzeyine sahip hastalarda kontrendikedir. <3,4 g/dL serum albümin düzeyiyle tedaviye başlayan ya da tedavi sırasında serum albümin düzeyi bu aralığa düşen hastalarda, delamanid tedavi periyodunun tamamı boyunca EKG değerlerinin çok sıklıkla izlenmesi gerekmektedir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulama
Delamanidin CYP3A4'ün kuvvetli bir inhibitörüyle birlikte (lopinavir/ritonavir) uygulanması, %30 daha yüksek DM-6705 metaboliti oluşumuna neden olur, bu da QTc uzamasıyla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, delamanidin güçlü bir CYP3A4 inhibitörüyle birlikte uygulanması gerekliyse, delamanid tedavi periyodunun tamamı boyunca EKG'nin çok sık izlenmesi önerilmektedir.

Delamanidin kinolonlarla birlikte uygulanması
60 ms'nin üzerinde olan tüm QTcF uzamaları, delamanidle birlikte florokinolon kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, MDR-TB için yeterli bir tedavi rejimi oluşturmak için bu ilaçlarla birlikte uygulamasının kaçınılmaz olduğu durumlarda, delamanid tedavi periyodunun tamamı boyunca EKG'lerin çok sıklıkla izlenmesi önerilmektedir.

Hepatik bozukluk
DELTYBA, orta ile şiddetli arası hepatik bozukluk hastalarında önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda delamanid kullanımına ilişkin veri yoktur ve kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Paradoksal ilaç reaksiyonu
DELTYBA ile pazarlama sonrası paradoksal ilaç reaksiyonları (mevcut lezyonların klinik veya radyolojik olarak kötüleşmesi veya daha önce uygun antimikobakteriyel tedavi ile iyileşme gösteren bir hastada yeni lezyonların gelişmesi) vakaları rapor edilmiştir. Paradoksal ilaç reaksiyonları sıklıkla geçicidir ve tedaviye yanıtsızlık olarak yanlış yorumlanmamalıdır.
Paradoksal bir yanıttan şüpheleniliyorsa, planlı kombinasyon tedavisine devam edilmesi önerilir ve gerekirse abartılı immün reaksiyonu baskılayacak semptomatik tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Biyotransformasyon ve eliminasyon
İnsanda delamanidin metabolik profili tam olarak açıklanmamıştır. Bu nedenle delamanid ile gerçekleşebilecek ilaç-ilaç etkileşimleri, bunun QTc aralığı üzerine etkisi de dahil olmak üzere klinik sonuçları önceden güvenle öngörülememektedir.

Yardımcı maddeler
DELTYBA film-kaplı tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Delamanidin tam metabolik profili ve eliminasyon özellikleri henüz tam olarak açıklanmamıştır.

Başka tıbbi ürünlerin DELTYBA üzerindeki etkileri

Sitokrom P450 3A4 indükleyicileri
Sağlıklı deneklerde yapılan klinik ilaç ilaç etkileşimleriyle ilgili çalışmalar, delamanidle (günlük 200 mg) birlikte güçlü sitokrom P450 (CYP) 3A4 indükleyicisinin (günlük rifampisin 300 mg) 15 gün süreyle eşzamanlı uygulanmasından sonra, delamanide maruziyetin %45'e kadar düştüğünü göstermiştir. 10 gün boyunca günde iki kez 100 mg delamanidle kombinasyon halinde günde bir kez 600 mg dozda zayıf indükleyici efavirenz uygulandığında, delamanid maruziyetinde klinik açıdan anlamlı bir düşüş gözlemlenmemiştir.

Anti-HIV ilaçlar
Sağlıklı deneklerde yapılan klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarında, delamanid 14 gün süreyle tek başına (günde iki kez 100 mg) ve tenofovir disoproksille (günde 245 mg) ya da lopinavir/ritonavirle birlikte (günde 400/100 mg) ve 10 gün süreyle efavirenzle birlikte (günde 600 mg) uygulanmıştır. Delamanid maruziyeti, anti-HIV ilaçları tenofovir disoproksil ve efavirenzle değişmeden kalmış (<%25 fark), ancak lopinavir/ritonavir içeren anti-HIV ilaçlarıyla kombinasyon sonucunda hafif artmıştır.

DELTYBA'nın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri
İnvitro çalışmalar, delamanidin CYP450 izozimlerini inhibe etmediğini göstermiştir.
İnvitro çalışmalar, delamanid ve metabolitlerinin, kararlı durumda C_{maks}'tan yaklaşık 5 ilâ 20 kat daha fazla konsantrasyonlarda MDR1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ve BSEP taşıyıcıları üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak bağırsaktaki konsantrasyonlar C_{maks}'ın bu katlarından potansiyel olarak çok daha fazla olabileceği için, delamanidin bu taşıyıcılar üzerinde etkisinin olma potansiyeli vardır.

Anti-Tüberküloz ilaçlar
Sağlıklı deneklerde yapılan bir klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, delamanid 15 gün süreyle tek başına (günde 200 mg) ve rifampisin/izoniazid/pirazinamidle (günde 300/720/1800 mg) veya etambutolle birlikte (günde 1100 mg) uygulanmıştır. Birlikte kullanılan anti-TB ilaçlarının (rifampisin [R]/ izoniazid [H]/ pirazinamid [Z]) maruziyeti etkilenmemiştir. Delamanid ile birlikte uygulama, etambutolün kararlı durum plazma konsantrasyonlarını yaklaşık %25 oranında anlamlı düzeyde artırmıştır; klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Anti-HIV ilaçlar
Sağlıklı deneklerde yapılan bir klinik ilaç ilaç etkileşimi çalışmasında, delamanid 14 gün süreyle tek başına (günde iki kez 100 mg) ve tenofovir disoproksille (günde 245 mg) ya da lopinavir/ritonavirle birlikte (400/100 mg) ve 10 gün süreyle efavirenzle birlikte (günde 600 mg) uygulanmıştır. Anti-HIV ilaçları tenofovir disoproksil, lopinavir/ritonavir ve efavirenzle kombinasyon halinde verilen delamanid, bu ilaçlara maruziyeti etkilememiştir.

QTc'yi uzatma potansiyeli olan tıbbi ürünler
QT uzamasına neden olan ilaçları almakta olan hastalarda delamanid kullanılırken dikkat edilmelidir. MDR-TB hastalarında moksifloksasin ve delamanidin birlikte uygulanması konusunda çalışma yapılmamıştır. Moksifloksasinin delamanidle tedavi edilen hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

4.6.Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar DELTYBA tedavisi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi
DELTYBA'nın hamile kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. DELTYBA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

Laktasyon dönemi
Delamanid/metabolitlerin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan farmakokinetik/toksikolojik çalışmalar, delamanidin sütle atıldığını göstermektedir. Yeni doğan/bebekler için risk göz ardı edilemez. Kadınların DELTYBA'yla tedavi sırasında emzirmemesi önerilmektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite
DELTYBA'nın hayvanlarda dişi veya erkek fertilitesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Delamanidin insanlarda fertilite üzerindeki etkileri konusunda hiçbir klinik veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
DELTYBA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta düzeyde bir etkisinin olması beklenmektedir. Hastalara, araç ve makine kullanma yetenekleri üzerinde potansiyel bir etkisi olabilecek bir advers reaksiyonla (örneğin baş ağrısı çok yaygın ve tremor yaygındır) karşılaştıkları takdirde bu aktiviteleri yapmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlik profili özeti
İdeal tedavi rejimiyle kombinasyon halinde delamanid kullandığında en sık karşılaşılan advers etkiler (sıklık>%10); bulantı (%32,9), kusma (%29,9), baş ağrısı (%28,4), uyku bozukluğu (%28,2), baş dönmesi (%22,4), gastrit (%15,9), iştah azlığı (%13,1).

Advers Reaksiyon Tablosu
Advers ilaç reaksiyonları ve görülme sıklıkları 2 çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya ve spontan raporlara dayandırılarak listelenmiştir

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir gruptaki advers etkiler kendi içinde azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Tablo: Delamanid'e karşı advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	**Çok Yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın Olmayan**	**Yaygınlık bilinmeyen**
Endokrin hastalıkları		Hipotiroidi[a]		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması			
Psikiyatrik hastalıklar	Uyku bozukluğu[b]	Psikotik bozukluk[c] Anksiyete[d] Depresyon[e] Halüsinasyon[f]		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi Baş ağrısı[g]	Hipoestezi Tremor	Letarji	
Kardiyak hastalıklar		Birinci derece atrioventriküler blok Ventriküler ekstrasistol Palpitasyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Boğaz iritasyonu		
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma Mide bulantısı Gastrit[h]	Dispepsi		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas zayıflığı Kas spazmı		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Göğüs ağrısı		Paradoksal ilaç reaksiyonu
Araştırmalar		Kan kortizol düzeyinde artış[i] Elektrokardiyogramda QT uzaması		

Aynı tıbbi tanımı veya durumu temsil eden terimler birlikte gruplandırılmıştır ve "Delamanid'e karşı advers ilaç reaksiyonları" tablosunda tek bir advers ilaç reaksiyonu olarak belirtilmiştir. Çift-kör klinik çalışmalarda raporlanan ve ilgili advers ilaç reaksiyonuna katkıda bulunan terimler, aşağıda listelendiği şekilde parantez içinde belirtilmiştir:

a. Hipotiroidi (hipotiroidi, birincil hipotiroidi)
b. Uyku bozukluğu (başlangıçta uykusuzluk, uykusuzluk, uyku bozukluğu, kabus)
c. Psikotik bozukluk (akut psikoz, psikotik bozukluk, reaktif psikoz, madde kaynaklı psikotik bozukluk)
d. Anksiyete (anksiyete, anksiyete bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu)
e. Depresyon (depresif ruh hali ile uyum bozukluğu, depresif ruh hali, depresyon, majör depresyon, karışık anksiyete ve depresif bozukluk, kalıcı depresif bozukluk, depresif tip şizoafektif bozukluk)
f. Halüsinasyon (halüsinasyon; işitsel halüsinasyon; görsel halüsinasyon; dokunsal halüsinasyon; karışık halüsinasyon; hipnopompik halüsinasyon; hipnogojik halüsinasyon)
g. Baş ağrısı (başta rahatsızlık hissetmek, baş ağrısı, migren, sinüs baş ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı, vasküler baş ağrısı)
h. Gastrit (kronik gastrit, gastrit, erozif gastrit)
i. Kortizol artışı (Cushing sendromu, hiperadrenokortisizm, kortizol artışı)

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

EKG QT aralık uzaması
Faz 2 ve 3 çalışmalarda günlük toplam 200 mg delamanid kullanan hastalarda QTcF'de plaseboya göre düzeltilmiş ortalama yükselme 1.ayda 4,7-7,6 ms, 2.ayda 5,3-12,1 ms olmuştur. QTcF mesafesi >500 ms olma sıklığı 200 mg delamanid kullanan hastalarda %0,6 (1/161) - %2,1 (7/341) olurken plasebo ile birlikte ideal tedavi rejimi alan hastalarda %0 (0/160) - %1,2 (2/170) olarak gözlenmiştir. Başlangıca göre QTcF'de 60 ms'den daha fazla değişim görülme sıklığı delamanid alan hastalarda %3,1 (5/161) - %10,3 (35/341) olurken plasebo alan hastalarda bu %0 (0/160) - %7,1 (12/170) olmuştur.

Palpitasyonlar
Faz 2 ve Faz 3 Çalışmalarda delamanid + en iyi tedavi rejimi alan hastalarda plasebo + en iyi tedavi rejimi alan hastalara kıyasla (%6,7) palpitasyon %7,9 sıklıkla gözlemlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon
13 yaşından küçük çocuklar ve 6-17 yaş aralığındaki adolesanlar üzerinde yapılan çalışmaya göre çocuklarda görülen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyeti erişkinlerle benzerdir.

Pazarda yer alıdığı dönemde ağırlıklı olarak pediatrik popülasyonda halüsinasyon vakaları bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda halüsinasyon insidansı çocuklarda (%5,4) ve yetişkinlerde (%1) yaygındı.
Pazarlama sonrası dönemde çoğunlukla pediyatrik popülasyonda kabus vakaları rapor edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Klinik çalışmalarda hiçbir delamanid doz aşımı vakası görülmemiştir. Ancak ek klinik veriler, günde iki kez 200 mg, yani her gün toplam 400 mg delamanid alan hastalarda genel güvenlilik

profilinin, günde iki kez 100 mg önerilen dozu alan hastalardakine benzer olduğunu göstermiştir. Buna karşın, bazı advers reaksiyonlar daha fazla sıklıkta gözlemlenmiş ve QT uzaması hızı doz ilişkili olarak artmıştır. Doz aşımı tedavisi, delamanidin gastrointestinal kanaldan atılması için alınacak acil tedbirler ve gerekirse destekleyici bakımı kapsar. EKG sıklıkla izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimikobakteriyaller, tüberküloz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar
ATC kodu: J04AK06.

Etki mekanizması

Delamanidin farmakolojik etki mekanizması, mikobakteriyel hücre duvarı bileşenleri, metoksi-mikolik asit ve keto-mikolik asidin sentezinin inhibisyonudur. Tanımlanan delamanid metabolitleri, anti-mikobakteriyel aktivite göstermez.

Spesifik patojenlere karşı aktivite

Delamanid, mikobakterilerden başka bakteri türlerine karşı *in vitro* etki göstermez.

Direnç

Mikobakterilerde delamanide karşı direnç mekanizması olarak 5 koenzim F420 geninden birinde mutasyon öne sürülmektedir. Mikobakterilerde, delamanide spontan direncin *in vitro* sıklığı izoniazidinkine benzerdir ve rifampisininkinden daha fazladır. Delamanide direncin tedavi sırasında oluşabileceği raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4). Delamanid, pretomanid dışında şu anda kullanılan anti-tüberküloz ilaçların hiçbiriyle çapraz-direnç göstermemektedir. Bunun muhtemel nedeni delamanid ve pretomanid'in aynı yol üzerinden aktive olmalarıdır.

Duyarlılık testi yorumlayıcı kriterleri

İlaç duyarlılık testi için 7H11 agar besiyeri kullanıldığında, delamanid için önerilen epidemiyolojik eşik (ECOFF) ve duyarlılık testi yorumlayıcı kriterleri şunlardır:
ECOFF: 0,016 mg/L
Klinik sınır değer: S ≤ 0,016 mg/L; R > 0,016 mg/L
S = duyarlı; R = dirençli

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler

Delamanid MDR TB tedavisinde iki, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen, başlangıçta balgam kültürü pozitif olan, isoniazid ve rifampisine dirençli, MDR TB'li, tedavi olmaya niyetli grup üzerinde balgam kültürü analizi yürütüldü.

İlk çalışmada (Çalışma 204) 64/141 (%45,4) hasta delamanid ile birlikte en ideal tedavi rejimini alırken 37/125 (%29,6) hasta en ideal tedavi rejimi ile birlikte plasebo almak üzere randomize edildi. Bu hastalardan 2 aylık balgam kültürü elde edildi (Mycobacterium tuberculosis üredi'den, üreme yoka kadar, iki aylık ve 1 ay daha sürdürüldü) (p=0,0083). Balgam kültürü dönüşümü, ideal tedavi rejimi ile birlikte günde 2 kere 100 mg delamanid alan hastalarda ideal tedavi rejimi ile birlikte plasebo alan hastalara göre daha hızlı olmuştur (p=0,0056).

İkinci çalışmada (Çalışma 213) en ideal tedavi rejimine ek olarak delamanid 100 mg günde iki kere oral yoldan 2 ay boyunca uygulandı. Bunu takiben günde tek doz 200 mg olarak 4 ay daha devam edildi. Balgam kültürü dönüşümü için geçen ortalama zaman en ideal tedavi rejimine ek

olarak verilen delamanid grubunda 51 gün olurken en ideal tedavi rejimine ek olarak plasebo alan hastalarda bu süre 57 gün oldu (p=0,0562, Gehan's Wilcoxon rank sum testinin tabakalandırılmış modifiye Peto-Peto modifikasyonu kullanıldı). Altı aylık tedaviden sonra balgam kültürü dönüşümü başarılabilen hasta oranı en ideal tedavi rejimine ek olarak verilen delamanid grubunda %87,6 (198/226), en ideal tedavi rejimine ek olarak plasebo alan hastalarda bu oran %86,1 (87/101) olarak gerçekleşti (p=0,7131).
Balgam kültürü dönüşümü zamanına kadar olan tüm kayıp balgam kültürleri birincil analizlerde pozitif olarak kabul edildi. İki duyarlılık analizi yürütüldü; devam eden son gözlem (LOCF) analizi ve bookending metodolojisi kullanılarak yapılan analiz (negatif sonucuna varabilmek için önceki ve ardından gelen kültürlerin negatif olarak gözlenmesi gerekir, aksi takdirde sonuç pozitif olarak değerlendirilir). Hem en ideal tedavi rejimine ek olarak verilen delamanid hem de en ideal tedavi rejimine ek olarak plasebo kullanılan grupta balgam kültürü dönüşümü ortalama süresi 13 gün daha kısaydı (p=0,0281 LOCF'ye göre ve p=0,0052 bookending'e göre).

Delamanid direnci (MIC 0,2 mcg/mL olarak tanımlanır) başlangıçta Çalışma 204'te 316 hastanın 2'sinde, Çalışma 213'te ise 511 hastanın 2'sinde gözlendi (827 hastanın 4'ünde, %0,48). Çalışma 213'te 6 ay kullanımdan sonra delamanid direnci 341 hastanın 4'ünde (%1,2) ortaya çıktı. Bu dört hasta delamanide ek olarak sadece iki ek ilaç kullanıyorlardı.

Pediyatrik popülasyon:
Temel bir tedavi rejimi ile birlikte kullanılan delamanidin farmakokinetiği, güvenliliği ve etkinliği 242-12-232 numaralı çalışma (10 günlük farmakokinetik) ve bunu izleyen 242-12-233 çalışması (farmakokinetik, güvenlilik ve etkinlik) ile değerlendirilmiştir. Her iki çalışma da tek kollu, açık etiketli yürütülmüştür. Bu çalışmalara ortalaması 13 yaş ortalamasıyla (7-17 yaş oranı) hastaların 16-45 kg aralığında 11/13 Asyalı, 7/13 kadın olan 13 hasta dahil edildi.

Hastalar MDR TB ya da muhtemel MDR-TB olarak doğrulandı ve 26 haftalık delamanid + uygun tedavi rejimi ve bunu takiben DSÖ'nün önerdiği en uygun tedavi rejimini tamamladılar. Yaşı 12 ve üzerinde olan adolesanlar günde iki kez 100 mg delamanid, yaşı 6-11 arasından olan çocuklar ise günde iki kez 50 mg delamanid kullandılar. Bu uygulamada kullanılan doz, pediyatrik popülasyonda halen önerilen kiloya bağlı doz uygulamasına göre daha yüksekti.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Delamanidin oral biyoyararlanımı, açlık koşullarına kıyasla standart bir yemekle uygulandığında yaklaşık 2,7 kat artmaktadır. Plazma konsantrasyonları pikine, gıda alımından bağımsız olarak, dozdan yaklaşık 4 saat sonra ulaşılmaktadır.

Dağılım:
Delamanid, >%99,5 toplam proteinlere bağlanma oranıyla tüm plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Delamanid büyük bir sanal dağılım hacmine sahiptir (Vz/F 2.100 L).

Biyotransformasyon:
Delamanid, plazmada esas olarak albüminle ve daha az bir oranda ise CYP3A4 ile metabolize olur. Delamanidin tam metabolik profili henüz aydınlatılmamıştır ve önemli ölçüde bilinmeyen metabolitleri keşfedildiğinde, birlikte uygulanan başka ilaçlarla ilaç etkileşimlerinin olma potansiyeli vardır. Tanımlanan veya bilinen metabolitler anti-mikobakteriyel aktivite göstermemekte, ancak DM-6705 başta olmak üzere bazıları QTc uzamasına katkıda

bulunmaktadır. Tanımlanan metabolitlerin konsantrasyonları kademeli olarak artarak 6 ilâ 10 haftadan sonra kararlı duruma ulaşmaktadır.
Eliminasyon:
Delamanid, 30-38 saatlik bir yarılanma ömrü ile plazmadan uzaklaşır, delamanid idrarla atılmaz.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Delamanid plazma maruziyeti, dozdaki artışla orantılı değerin altında bir artış göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Pediyatrik popülasyon:
Vücut ağırlığı 30 kilogramın üzerinde olan adolesan ve çocuklarda önerilen delamanid dozlarıyla tedavi sırasında erişkinlerle benzer plazma düzeylerine ulaşıldığı gözlenmiştir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar:
Delamanid oral dozunun %5'inden azı böbreklerden geri emilir. Hafif renal bozukluğun (50 mL/dk < kreatinin klerensi < 80 mL/dk.) delamanid maruziyetini etkilemediği görülmektedir. Dolayısıyla, hafif veya orta renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Delamanid ve metabolitlerinin hemodiyaliz veya peritoneal diyalizle önemli düzeyde atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Hepatik bozukluğu olan hastalar:
Hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir. Orta ile şiddetli arası hepatik bozukluğu olan hastalarda delamanid önerilmemektedir.

Yaşlı hastalar (> 65 yaş):
Klinik çalışmalara 65 yaş üstü hasta dahil edilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik-dışı veriler, genotoksisite ve karsinojenik potansiyeliyle ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için spesifik bir risk olmadığını göstermektedir. Delamanid ve/veya metabolitleri, hERG potasyum kanallarının blokajı yoluyla kardiyak repolarizasyonunu etkileme potansiyeline sahiptir. Köpeklerde yapılan tekrarlayan dozlarla toksisite çalışmaları sırasında, çeşitli organların lenfoid dokusunda köpüklü makrofajlar gözlemlenmiştir. Bu bulgunun kısmen geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir ve klinik açıdan anlamlılığı bilinmemektedir. Tavşanlarda tekrarlayan dozlarla yapılan çalışmalar, delamanid ve/veya metabolitlerinin vitamin K-bağımlı kan pıhtılaşması üzerinde inhibitör bir etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Tavşanlarda üremeyle ilgili yapılan çalışmalarda, maternal olarak toksik dozlarda embriyo-fetal toksisite gözlemlenmiştir. Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik veriler, delamanid/metabolitlerinin anne sütüne atılımını göstermiştir. Emziren sıçanlarda, anne sütündeki delamanid Cmaks değerinin kandakinden 4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Genç sıçanlarda yapılan toksisite çalışmalarına göre delamanid ile ilişkili tüm bulgular erişkin hayvanlarınki ile uyumlu bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Tablet çekirdeği
Hipromelloz ftalat
Povidon
all-rac-alfa-Tokoferol

Mikrokristalin selüloz,
Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Karmelloz kalsiyum
Kolloidal silika hidrat
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)
Film kaplama
Hipromelloz
Makrogol 8000
Titanyum dioksit
Talk
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Alüminyum/Alüminyum blisterde 40 tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. / Japonya lisansıyla
Abdi İbrahim Otsuka İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4
34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2017/382

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 31.05.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ