

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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 kilogramın 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.

**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.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılara (> 65 yaş) ilişkin bilgi mevcut değildir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

DELTABA;

- 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**

Delamanid ile 24 ardışık haftadan daha uzun süre kullanım verisi yoktur.

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

İlacı 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 gözlemlendiği 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), antidepressif 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.

#### Hipoalbuminemi

Klinik bir çalışmada, hipoalbumineminin 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 gerekiyorsa, 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).

#### 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 kalıtsal 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 fertilesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Delamanidin insanlarda fertilitate 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 ve tremor çok 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 ( $27,6\%$ ), uykusuzluk ( $27,3\%$ ), baş dönmesi ( $22,4\%$ ), kulak çınlaması ( $16,5\%$ ), hipokalemi ( $16,2\%$ ), gastrit ( $15,0\%$ ), iştah azlığı ( $13,1\%$ ), halsizlik ( $11,3\%$ ).

### Advers Reaksiyon Tablosu

Advers ilaç reaksiyonları ve görülme sıklıkları 2 çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya dayandırılarak listelenmiştir

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  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.

	<b>Çok Yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>			Herpes zoster Orofaringeal kandidiyazis Tinea versicolor*

	<b>Çok Yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	Retikülositoz	Anemi* Eozinofili*	Lökopeni, Trombositopeni
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Hipokalemi İştah azalması Hiperürisemi*	Hipertrigliseridemi	Dehidratasyon Hipokalsemi Hiperkolesterolemi
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	İnsomnia	Psikotik bozukluk Ajitasyon Anksiyete ve anksiyete bozukluğu Depresyon ve depresif ruh hali Huzursuzluk Halüsinasyon	Agresyon Perseküsyon tipi Delüzyonel bozukluk Panik bozukluk Depresyonlu ruh haliyle birlikte uyum bozukluğu Nevroz Disfori Ruhsal bozukluk Uyku bozukluğu Libido artışı*
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş dönmesi* Baş ağrısı Parestezi Tremor	Periferik nöropati Somnolans* Hipoestezi	Letarji Denge bozukluğu Radiküler ağrı Kötü uyku kalitesi
<b>Göz hastalıkları</b>		Göz kuruluğu* Fotofobi	Alerjik konjunktivit*
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	Tinnitus	Kulak ağrısı	
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Palpitasyon		Birinci derece atrioventriküler blok Ventriküler ekstrasistol* Supraventriküler ekstrasistol
<b>Vasküler hastalıklar</b>		Hipertansiyon Hipotansiyon Hematom* Ateş basması*	
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	Hemoptizi	Dispne Öksürük Orofarengeal ağrı Boğaz iritasyonu Boğaz kuruluğu* Rinore*	

	<b>Çok Yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Kusma Diyare* Mide bulantısı Üst abdominal ağrı	Gastrit* Kabızlık* Abdominal ağrı Alt abdominal ağrı Dispepsi Abdominal rahatsızlık	Disfaji Oral parestezi Abdominal hassasiyet*
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>			Anormal hepatik fonksiyon
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Dermatit Ürtiker Pururitik döküntü* Pururit* Makülopapüler döküntü* Döküntü* Akne Hiperhidroz	Alopesi* Eozinofilik püstüler follikülit* Yaygın pururit* Eritematöz döküntü
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Artralji* Miyalji*	Osteokondroz Kas zayıflığı Kas ve iskelet ağrısı* Bel ve sırt alt bölgesinde ağrı Ekstremitte ağrısı	
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>		Hematüri*	Üriner retansiyon Disüri* Noktüri
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Asteni	Pireksi* Göğüs ağrısı Sarılık Göğüste rahatsızlık* Periferik ödem*	Sıcak hissetme
<b>Araştırmalar</b>	Elektrokardiyogramda QT uzaması	Kan kortizol düzeyinde artış	Elektrokardiyogramda ST segment depresyonu Transaminaz artışı* Aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama* Gama glutariltransferaz artışı* Kan kortizol düzeyi azalması Kan basıncı artışı

\* Bu olayların sıklığı, plasebo + en iyi tedavi rejimi grubuna kıyasla kombine delamanid + en iyi tedavi rejimi grubunda daha az gözlemlenmiştir.

## 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*

(Günde iki kez 100 mg delamanid + en iyi tedavi rejimi alan hastalarda) Günde iki kez plasebo + en iyi tedavi rejimi alan hastalara kıyasla (%6,3) palpitation %8,1 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 aldığı dönemde ağırlıklı olarak pediatrik popülasyonda halüsinasyon vakaları bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda halüsinasyon insidansı çocuklarda (%5.4) ve yetişkinlerde (%1) yaygındı.

## 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta:tufam@titck.gov.tr; [tel:0 800 314 00 08](tel:08003140008); 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 hiçbirisiyle 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:  $S \leq 0,016$  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 gözlemlendi (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 ulaşmaktadır.

#### Dağılım:

Delamanid, >%99,5 toplam proteinlere bağlanma oranıyla tüm plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Delamanid büyük bir sanal dağılım hacmine sahiptir ( $V_z/F$  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 değerlerin 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 gözlemlenmiştir.

### 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 güvenilirlik 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 üremeye 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 hayvanlarınkine 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**

Bildirilmemiřtir.

## **6.3. Raf mr**

60 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi**

Alüminyum/Alüminyum blisterde 40 tablet.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. / Japonya lisansıyla  
Abdi İbrahim Otsuka İlaç San. ve Tic. A.ř.  
Reřitpařa 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’N YENİLENME TARİHİ**