

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Deltyba 50 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de delamanide.

Excipient à effet notoire: chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rond, de couleur jaune.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Deltyba est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par delamanide doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections à *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant.

Le delamanide doit toujours être administré dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) (voir rubriques 4.4 et 5.1). Après la fin de la période de 24 semaines de multithérapie avec le delamanide, un schéma d'association appropriée devra être poursuivi, conformément aux recommandations de l'OMS.

Il est recommandé d'administrer le delamanide par thérapie sous observation directe (DOT).

#### Posologie

La dose recommandée pour les adultes est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines.

*Patient âgé (plus de 65 ans)*

Aucune donnée n'est disponible pour la population âgée.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du delamanide chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Son utilisation chez ces patients est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le delamanide est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du delamanide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Le delamanide doit être pris au cours des repas.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Albumine sérique < 2,8 g/dl (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation chez les patients dont l'albumine sérique est  $\geq$  2,8 g/dl).
- Prise de puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple carbamazépine).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Aucune donnée n'est disponible sur le traitement par delamanide pendant plus de 24 semaines consécutives.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du delamanide pour traiter

- la tuberculose extra-pulmonaire (par exemple du système nerveux central, la tuberculose osseuse)
- les infections dues à des espèces de mycobactéries autres que celles du complexe *M. tuberculosis*
- une infection latente par *M. tuberculosis*

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du delamanide en association avec d'autres médicaments pour traiter *M. tuberculosis* sensible aux médicaments.

Utiliser le delamanide uniquement dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la TB-MR, conformément aux recommandations de l'OMS, afin de prévenir l'apparition de résistance au delamanide.

Une résistance au delamanide est apparue en cours de traitement. Le risque de résistance au delamanide semble être accru lorsque ce dernier est utilisé en association avec un petit nombre de médicaments que l'on prévoit actifs et/ou lorsque ces médicaments additionnels ne faisaient pas partie des agents considérés comme les plus efficaces contre *M. tuberculosis*. En outre, des données cliniques limitées indiquent que l'ajout du delamanide aux schémas destinés à traiter la TB-MR résistante à la rifampicine et à l'isoniazide mais sensible aux autres substances, a procuré l'efficacité la plus élevée, tandis que l'utilisation du delamanide avec les meilleurs schémas thérapeutiques disponibles pour le traitement de la tuberculose ultrarésistante ayant été associée à l'efficacité la plus faible.

#### Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez les patients traités par delamanide. Cet allongement augmente lentement avec le temps au cours des 6 à 10 premières semaines de traitement, puis se stabilise. L'allongement de l'intervalle QTc est en corrélation étroite avec le DM-6705, principal métabolite du

delamanide. L'albumine plasmatique et le CYP3A4 régulent respectivement la formation et le métabolisme du DM-6705 (voir Éléments particuliers à prendre en compte ci-dessous).

#### *Ampleur de l'effet d'allongement de l'intervalle QT*

Dans une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de TB-MR recevant 100 mg de delamanide deux fois par jour, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF corrigées en fonction du placebo par rapport à la situation initiale étaient de 7,6 ms à 1 mois et de 12,1 ms à 2 mois. Une proportion de 3 % des patients ont connu une augmentation de 60 ms ou plus à certains moments au cours de l'essai et 1 patient a présenté un intervalle QTcF > 500 ms (voir rubrique 4.8). Aucun cas de torsades de pointes ou d'événements avec un lien temporel évocateurs de pro-arythmies n'est survenu.

#### *Recommandations générales*

Il est recommandé de pratiquer des électrocardiogrammes (ECG) avant l'instauration du traitement et tous les mois pendant la cure complète du traitement par delamanide. Si un intervalle QTcF > 500 ms est observé avant la première dose de delamanide ou pendant le traitement par delamanide, il convient de ne pas débiter ou d'interrompre le traitement par delamanide. Si la durée de l'intervalle QTc est supérieure à 450/470 ms pour les patients de sexe masculin/féminin pendant le traitement par delamanide, la surveillance des ECG des patients concernés devra être plus fréquente. Il est également recommandé de pratiquer un contrôle des électrolytes sériques, par exemple du potassium, en début de traitement et de les corriger en cas d'anomalie.

#### *Éléments particuliers à prendre en compte*

##### *Facteurs de risque cardiaque*

Un traitement par delamanide ne doit pas être instauré chez les patients présentant les facteurs de risque suivants, sauf si l'on estime que le bénéfice possible du delamanide l'emporte sur les risques potentiels. Une surveillance très fréquente des ECG de ces patients sera nécessaire pendant toute la période de traitement par delamanide.

- Allongement congénital connu de l'intervalle QTc, toute condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc, ou QTc > 500 ms.
- Antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou patient présentant une bradycardie cliniquement significative.
- Toute affection cardiaque prédisposant à une arythmie, telle qu'une hypertension sévère, une hypertrophie ventriculaire gauche (y compris une cardiomyopathie hypertrophique) ou une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Troubles électrolytiques, en particulier hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie.
- Prise de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Ces produits comprennent notamment (mais sans y être limités) :
  - les antiarythmiques (par exemple amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
  - les neuroleptiques (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide ou thioridazine), antidépresseurs.
  - certains agents antimicrobiens, incluant les suivants :
    - macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine)
    - moxifloxacin, sparfloxacin (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation avec d'autres fluoroquinolones)
    - agents antifongiques triazolés
    - pentamidine
    - saquinavir
  - certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terféndine, astémizole, mizolastine).
- Cisapride, dropridol, dompridone, bépripil, diphémanil, probucol, lévométhadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.

##### *Hypoalbuminémie*

Dans une étude clinique, la présence d'hypoalbuminémie a été associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités par delamanide. Le delamanide est contre-indiqué chez les patients

dont l'albumine est < 2,8 g/dl (voir rubrique 4.3). Les patients qui commencent le delamanide avec un taux d'albumine sérique < 3,4 g/dl ou qui connaissent une chute de l'albumine sérique jusqu'à ces valeurs au cours du traitement doivent faire l'objet d'une surveillance par ECG très fréquente pendant toute la période de traitement par delamanide.

#### *Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4*

Une administration concomitante du delamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (lopinavir/ritonavir) a été associée à une exposition 30 % supérieure au métabolite DM-6705, avec un allongement de QTc. Par conséquent, si une administration concomitante du delamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par delamanide.

#### *Administration concomitante du delamanide avec des quinolones.*

Tous les allongements de l'intervalle QTcF supérieurs à 60 ms ont été associés à une utilisation concomitante de fluoroquinolones. Par conséquent, si une administration concomitante est considérée comme inévitable pour constituer un schéma thérapeutique adéquat pour la TB-MR, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par delamanide.

#### Insuffisance hépatique

Deltiba est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Patients infectés par le VIH

Aucune expérience relative à l'utilisation du delamanide chez les patients recevant un traitement concomitant contre le VIH n'est disponible (voir rubrique 4.5).

#### Limites des données relatives à l'efficacité du delamanide

Les éléments de preuves sont issus d'un essai contrôlé randomisé d'une durée de 2 mois et d'un essai d'extension en ouvert de 6 mois, en plus des résultats à long terme recueillis après la fin du traitement de la TB-MR (voir rubrique 5.1).

#### *Biotransformation et élimination*

Le profil métabolique complet du delamanide chez l'homme n'a pas été encore totalement élucidé (voir rubriques 4.5 et 5.2). Par conséquent, on ne peut prévoir avec certitude les interactions médicamenteuses présentant une signification clinique susceptibles de survenir avec le delamanide ou leurs conséquences possibles, notamment l'effet total sur l'intervalle QTc.

#### Excipients

Les comprimés pelliculés Deltiba contiennent du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le profil métabolique complet et le mode d'élimination du delamanide n'ont pas encore été totalement élucidés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Effets des autres médicaments sur Deltiba

##### *Inducteurs du cytochrome P450 3A4*

Les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées chez des volontaires sains ont montré une exposition réduite au delamanide, pouvant atteindre 45 % après 15 jours d'administration concomitante de l'inducteur puissant du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (300 mg de rifampicine par jour) et du delamanide (200 mg par jour). Aucune réduction cliniquement pertinente de l'exposition au delamanide n'a été observée avec l'efavirenz, un inducteur faible, lorsque celui-ci est administré à une dose de 600 mg par jour pendant 10 jours en association avec 100 mg de delamanide deux fois par jour.

### *Médicaments anti-VIH*

Dans les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées chez des volontaires sains, le delamanide a été administré seul (100 mg deux fois par jour) et avec du ténofovir (300 mg par jour) ou avec l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg par jour) pendant 14 jours, et avec l'efavirenz pendant 10 jours (600 mg par jour). L'exposition au delamanide est restée inchangée (différence < 25 %) avec certains médicaments anti-VIH (ténofovir et efavirenz), mais a légèrement augmenté avec l'association de médicaments anti-VIH composée de lopinavir/ritonavir.

### Effets de Deltyba sur les autres médicaments

Des études in vitro ont montré que le delamanide n'inhibait pas les isoenzymes du CYP450.

Des études in vitro ont montré l'absence d'effet du delamanide et de ses métabolites sur les transporteurs MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 et BSEP à des concentrations de 5 à 20 fois plus fortes que la  $C_{\max}$  à l'état d'équilibre. Cependant, dans la mesure où les concentrations dans l'intestin sont susceptibles d'être bien plus élevées que ces multiples de la  $C_{\max}$ , il existe une possibilité que le delamanide ait un effet sur ces transporteurs.

### *Médicaments anti-tuberculeux*

Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses conduite chez des volontaires sains, le delamanide a été administré seul (200 mg par jour) et avec l'association rifampicine/isoniazide/pyrazinamide (300/720/1 800 mg par jour) ou avec l'éthambutol (1 100 mg par jour) pendant 15 jours. L'exposition des médicaments anti-TB concomitants (rifampicine [R]/ isoniazide [H]/ pyrazinamide [Z] n'a pas été modifiée. Une administration concomitante avec le delamanide a conduit à une augmentation significative (environ 25%) des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'éthambutol dont la pertinence clinique n'est pas connue.

### *Médicaments anti-VIH*

Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses conduite chez des volontaires sains, le delamanide a été administré seul (100 mg deux fois par jour) et avec le ténofovir (300 mg) et l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg) pendant 14 jours et avec l'efavirenz pendant 10 jours (600 mg par jour). Le delamanide donné en association avec les médicaments anti-VIH, ténofovir, lopinavir/ritonavir et efavirenz, n'a pas modifié l'exposition à ces médicaments.

### *Médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QTc*

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du delamanide chez des patients recevant déjà des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de moxifloxacine et de delamanide chez les patients atteints de TB-MR n'a pas été étudiée. L'utilisation de moxifloxacine est déconseillée chez les patients traités par delamanide.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les données existantes sur l'utilisation du delamanide chez la femme enceinte sont très limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Deltyba est déconseillé chez les femmes enceintes, ou chez les femmes en âge de procréer à l'exception de celles qui utilisent un type de contraception fiable.

### Allaitement

On ne sait pas si ce médicament ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du delamanide et/ou de ses métabolites dans le lait maternel. La possibilité d'un risque pour les nourrissons allaités ne pouvant être exclu, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Deltyba.

### Fertilité

Deltyba n'a eu aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles chez l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible quant aux effets du delamanide sur la fécondité chez l'homme.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent un effet indésirable susceptible d'avoir un impact sur l'aptitude à réaliser ces activités (par exemple céphalée et tremblements sont très fréquents).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil d'innocuité

La fréquence des effets indésirables liés au médicament décrits ci-dessous est basée sur les données issues d'un essai clinique contrôlé en double aveugle auquel ont participé 481 patients atteints de TB-MR, dans lequel 321 patients ont reçu du delamanide en association avec un traitement de fond optimisé (TFO). En raison de la taille limitée de cet ensemble de données, il n'est actuellement pas possible de distinguer clairement entre le TFO et le delamanide l'origine des réactions indésirables mentionnées ci-dessous :

Un allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme a été défini comme le problème de sécurité d'emploi le plus important d'un traitement par delamanide (voir également rubrique 4.4). L'un des principaux facteurs contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc est l'hypoalbuminémie (en particulier au-dessous de 2,8 g/dl). Les autres effets indésirables importants liés au médicament sont l'anxiété, les paresthésies et les tremblements.

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients traités par delamanide (à savoir, incidence > 10 %) sont les nausées (38,3 %), les vomissements (33 %) et les sensations vertigineuses (30,2 %).

##### Liste des effets indésirables liés au médicament présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été signalés chez au moins un des 321 patients recevant le delamanide dans l'essai clinique en double aveugle contrôlé contre placebo mentionné plus haut. Les effets indésirables liés au médicament sont répertoriés par classe de système d'organe et terme préférentiel de la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés sous les catégories de fréquence suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau : Effets indésirables liés au delamanide**

Classe de système d'organe	Fréquence peu fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence très fréquent
Infections et infestations	Herpes zoster Candidose oropharyngée Pityriasis versicolor*		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Thrombopénie	Anémie* Éosinophilie*	Réticulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation Hypocalcémie Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie	Hypokaliémie Diminution de l'appétit Hyperuricémie*
Affections psychiatriques	Agression Trouble délirant de type persécution Trouble panique	Trouble psychotique Agitation Anxiété et trouble anxieux	Insomnie

	Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive Névrose Dysphorie Trouble mental Trouble du sommeil Augmentation de la libido*	Dépression et humeur dépressive Nervosité	
Affections du système nerveux	Léthargie Trouble de l'équilibre Douleur radiculaire Sommeil de mauvaise qualité	Neuropathie périphérique Somnolence* Hypoesthésie	Sensation vertigineuse* Céphalée Paresthésie Tremblement
Affections oculaires	Conjonctivite allergique*	Sécheresse oculaire* Photophobie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Douleur d'oreille	Acouphène
Affections cardiaques	Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré Extrasystoles ventriculaires* Extrasystoles supraventriculaires		Palpitations
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension Hématome* Bouffées de chaleur*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Toux Douleur oropharyngée Irritation de la gorge Gorge sèche* Rhinorrhée*	Hémoptysie
Affections gastro- intestinales	Dysphagie Paresthésie buccale Sensibilité abdominale*	Gastrite* Constipation* Douleur abdominale Douleur abdominale basse Dyspepsie Gêne abdominale	Vomissements Diarrhée* Nausée Douleur abdominale haute
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique		
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Alopécie* Folliculite pustuleuse à éosinophiles* Prurit généralisé* Rash érythémateux	Dermatite Urticaire Rash prurigineux* Prurit* Rash maculopapuleux* Rash* Acné Hyperhidrose	
Affections musculosquelettiques et systémiques		Ostéochondrose Faiblesse musculaire Douleur musculosquelettique* Douleur du flanc	Arthralgie* Myalgie*



		Douleur des extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire Dysurie* Nycturie	Hématurie*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Pyrexie* Douleur thoracique Malaise Malaise thoracique* Œdème périphérique*	Asthénie
Investigations	Sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme Augmentation des transaminases* Temps de céphaline activée prolongé* Augmentation des gamma-glutamyltransférases* Diminution du cortisol sanguin Augmentation de la pression artérielle	Augmentation du cortisol sanguin	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

\* La fréquence de ces événements a été plus faible pour le groupe recevant le delamanide avec le TFO que pour le groupe recevant le placebo avec le TFO.

#### Description d'effets indésirables choisis

##### *Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG*

Un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme a été signalé chez 9,9 % des patients recevant du delamanide à la dose de 100 mg deux fois par jour (catégorie de fréquence : fréquent), contre 3,8 % des patients recevant un traitement par placebo + TFO. Cet effet indésirable lié aux médicaments n'était pas accompagné de symptômes cliniques. L'incidence d'un intervalle QTcF > 500 msec a été peu fréquente et observée chez un seul patient (1/321 patients). Aucun symptôme clinique secondaire n'a été observé et l'événement s'est résolu. Au total, 12/321 patients dans le groupe entier delamanide deux fois par jour + TFO ont présenté une modification de l'intervalle QTcF > 60 ms, en comparaison à 0 % dans le groupe placebo + TFO. La présence d'une hypoalbuminémie a été associée à un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4). L'allongement de l'intervalle QTc a été défini comme le problème de sécurité d'emploi le plus important du traitement par delamanide. Cet allongement est à l'origine de la contre-indication décrite dans la rubrique 4.3 et des mises en garde de la rubrique 4.4. Les principaux facteurs contribuant à l'allongement de l'intervalle QTc sont l'hypoalbuminémie (en particulier au-dessous de 2,8 g/ml) et l'hypokaliémie. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance fréquente par ECG, des taux d'albumine et d'électrolytes sériques.

##### *Palpitations*

Pour les patients recevant 100 mg de delamanide + TFO deux fois par jour, la fréquence a été de 8,1 % (catégorie de fréquence : fréquent), en comparaison à une fréquence de 6,3 % chez les patients recevant le traitement par placebo + TFO deux fois par jour.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V\*.

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage de delamanide n'a été observé dans les essais cliniques. Cependant, des données cliniques complémentaires ont montré que chez les patients recevant 200 mg deux fois par jour, soit un total de 400 mg de delamanide par jour, le profil global de sécurité est comparable à celui obtenu chez les patients recevant la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Cependant, certains effets ont été observés à

une fréquence plus élevée et le taux d'allongement de l'intervalle QT a augmenté de façon proportionnelle à la dose.

Le traitement du surdosage impose des mesures immédiates pour éliminer le delamanide du tube digestif, ainsi qu'un traitement d'appoint, selon les besoins. Une surveillance ECG fréquente doit être effectuée.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycobactériens, antibiotiques, code ATC : J04AK06.

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action pharmacologique du delamanide implique l'inhibition de la synthèse des composants de la paroi cellulaire des mycobactéries, l'acide méthoxymycolique et cétomycolique. Les métabolites identifiés du delamanide n'ont montré aucune activité anti-mycobactérienne.

#### Activité contre des agents pathogènes spécifiques

Le delamanide ne possède aucune activité *in vitro* contre des espèces bactériennes différentes des mycobactéries.

#### Résistance

Le mécanisme de résistance des mycobactéries contre le delamanide serait dû à une mutation dans l'un des 5 gènes de la coenzyme F420. Chez les mycobactéries, les fréquences *in vitro* de résistance spontanée au delamanide ont été similaires à celles de l'isoniazide, et supérieures à celles de la rifampicine.

L'apparition d'une résistance au delamanide pendant le traitement a été documentée (voir rubrique 4.4).

Le delamanide ne présente pas de résistance croisée avec l'un des médicaments anti-tuberculeux actuellement utilisés.

#### Concentrations critiques

Dans les essais cliniques, la résistance au delamanide a été définie comme toute croissance, en présence d'une concentration de delamanide de 0,2 µg/ml, supérieure à 1 % de celle des cultures témoins sans substance active sur un milieu Middlebrook 7H11.

#### Données issues des études cliniques

Dans une seule étude en double aveugle contrôlée contre placebo, 161 patients atteints de TB-MR ont reçu un traitement de 8 semaines par 100 mg de delamanide deux fois par jour en association avec un TFO individualisé recommandé par l'OMS. La négativation des expectorations sur deux mois (à savoir, le passage d'une croissance de *Mycobacterium tuberculosis* à une absence de croissance sur les 2 premiers mois) observée parmi les patients dont la culture des expectorations était positive au début de l'étude, est présentée ci-dessous sous forme de tableau pour les groupes de traitement recevant le delamanide avec le TFO et le placebo avec le TFO :

	Patients randomisés dans le groupe 100 mg BID + TFO	Patients randomisés dans le groupe Placebo + TFO
Négativation des expectorations dans le système MGIT® n/N (%)	64/141 (45,4 %)	37/125 (29,6 %)
Négativation des expectorations sur milieux solides n/N (%)	64/119 (53,8 %)	38/113 (33,6%)

MGIT® Mycobacterium growth indicator tube liquid media system (indicateur de croissance de Mycobacterium sur milieu liquide en tube)

n = sujets présentant une négativation des expectorations à 2 mois

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées

avec Deltiba dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le {traitement de la tuberculose multirésistante} (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La biodisponibilité orale du delamanide s'améliore d'un facteur d'environ 2,7 par rapport à des conditions de jeûne lorsqu'il est administré avec un repas standard. L'exposition plasmatique du delamanide augmente moins que proportionnellement à l'augmentation de la dose.

### Distribution

Le delamanide se lie fortement à toutes les protéines plasmatiques, avec une liaison aux protéines totales de  $\geq 99,5$  %. Le delamanide a un important volume apparent de distribution ( $V_z/F$  de 2 100 l).

### Biotransformation

Le delamanide est principalement métabolisé dans le plasma par l'albumine et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. Le profil métabolique complet du delamanide n'est pas encore élucidé et l'existence d'interactions médicamenteuses est possible avec d'autres médicaments administrés simultanément si des métabolites importants encore inconnus sont découverts. Les métabolites identifiés ne montrent aucune activité anti-mycobactérienne, mais certains contribuent à l'allongement de l'intervalle QTc, principalement le DM-6705. Les concentrations des métabolites identifiés augmentent progressivement jusqu'à l'état d'équilibre après 6 à 10 semaines.

### Élimination

Le delamanide disparaît du plasma avec une  $t_{1/2}$  de 30 à 38 heures. Le delamanide n'est pas excrété dans les urines.

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques.

#### *Patients insuffisants rénaux*

Moins de 5 % de la dose orale de delamanide est retrouvée dans les urines. Une insuffisance rénale légère ( $50 \text{ ml/min} < \text{ClCr} < 80 \text{ ml/min}$ ) ne semble pas modifier l'exposition au delamanide. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. On ignore si le delamanide et ses métabolites sont significativement éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

#### *Patients insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le delamanide est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucun patient âgé de  $\geq 65$  ans n'a été inclus dans les essais cliniques.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et de potentiel cancérogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le delamanide et/ou ses métabolites peuvent modifier la

repolarisation cardiaque par un blocage des canaux potassiques hERG. Chez le chien, des macrophages spumeux ont été observés dans le tissu lymphoïde de divers organes pendant des études de toxicologie en administration répétée. Ces résultats se sont révélés partiellement réversibles ; la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Les études de toxicologie en administration répétée chez le lapin ont révélé un effet inhibiteur du delamanide et/ou de ses métabolites sur la coagulation dépendant de la vitamine K. Dans les études des fonctions de reproduction chez les lapins, une toxicité pour l'embryon et le fœtus a été observée à des posologies toxiques pour la mère. Les données pharmacocinétiques chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du delamanide /des métabolites dans le lait maternel. Chez les rates allaitantes, la  $C_{max}$  du delamanide dans le lait maternel était 4 fois supérieure à celle du sang.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Phtalate d'hypromellose

Povidone

all-*rac*- $\alpha$ -tocophérol

Cellulose microcristalline

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Carmellose calcique

Silice colloïdale hydratée

Stéarate de magnésium

Lactose monohydraté

#### Pelliculage

Hypromellose

Macrogol 8000

Dioxyde de titane

Talc

Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette Aluminium /Aluminium :

40 comprimés.

48 comprimés.

Flacon en verre ambré (type III) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène, garniture en polyester et sachet(s) déshydratant(s) :

50 ou 300 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 München  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/875/001-004

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28 avril 2014

Date de dernier renouvellement: 3 mars 2017

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{MM/AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 München  
Allemagne

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford  
HR3 5PG  
Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra du matériel éducatif avec l'État membre avant la commercialisation du produit.

Dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra du contenu et du format du matériel éducatif avec l'autorité nationale compétente et le mettra en place avant la commercialisation du produit.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que tous les professionnels de la santé impliqués dans la prescription, la délivrance, la manipulation ou l'administration de Delyba aient à leur disposition le matériel éducatif.

**1. Le matériel éducatif pour les professionnels de santé doit aborder les éléments clés suivants :**

- RCP
- Résistance aux médicaments
- Risque d'allongement de l'intervalle QT
- Utilisation du médicament pendant la grossesse
- Utilisation du médicament pendant l'allaitement

**2. Le matériel éducatif pour les patients doit être fourni par l'intermédiaire des professionnels de santé afin de renforcer et de compléter les informations contenues dans la notice. Il doit aborder les éléments clés suivants :**

- Utilisation du médicament pendant la grossesse
- Utilisation du médicament pendant l'allaitement

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Réaliser un essai de confirmation visant à étudier l'ajout du delamanide à un traitement de fond optimisé (TFO) dans l'indication autorisée: Essai de phase 3 visant à comparer l'administration de delamanide 100 mg deux fois par jour pendant 2 mois + 200 mg chaque jour pendant 4 mois plus TFO pendant 18 à 24 mois <i>versus</i> TFO pendant 18 à 24 mois avec un placebo pendant les 6 premiers mois.	Soumission du rapport final : d'ici le 2 <sup>e</sup> trim. 2017
Lever le niveau d'incertitudes sur la relation entre l'exposition et l'activité anti-mycobactérienne en menant une étude supplémentaire pour étudier la relation entre les différentes doses sur la négativation des cultures d'expectorations à 2 mois et l'évolution à plus long terme : réaliser une étude contrôlée de l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du delamanide 100 mg deux fois par jour pendant 2 mois suivi du delamanide 200 mg en une dose quotidienne unique pendant 4 mois, ou du delamanide	Soumission du rapport final : d'ici le 4 <sup>e</sup> trim. 2021



400 mg en une dose quotidienne unique pendant 6 mois, chez des patients adultes atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante, selon un protocole accepté par le CHMP.	
---	--

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGES POUR BOÎTES DE PLAQUETTES THERMOFORMÉES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Deltyba 50 mg comprimés pelliculés  
delamanide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient : 50 mg de delamanide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

40 comprimés  
48 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Sans objet.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 München  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/875/001 40 comprimés pelliculés  
EU/1/13/875/004 48 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Deltyba 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR BOÎTES DE FLAcons ET ÉTIQUETTE DES FLAcons**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Deltyba 50 mg comprimés pelliculés  
delamanide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient : 50 mg de delamanide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

50 comprimés  
300 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Sans objet.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21, 80636 München  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/875/002 50 comprimés pelliculés  
EU/1/13/875/003 300 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES  
OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ALUMINIUM/ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Deltyba 50 mg comprimés pelliculés  
delamanide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*Titre abrégé : OTSUKA*

**3. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

LOT

**5. AUTRES**



## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Deltyba 50 mg comprimés pelliculés** delamanide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Deltyba et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Deltyba
3. Comment prendre Deltyba
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Deltyba
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Deltyba et dans quel cas est-il utilisé**

Deltyba contient du delamanide comme substance active, un antibiotique destiné au traitement de la tuberculose localisée au niveau du poumon, causée par des bactéries qui ne sont pas éliminées par les antibiotiques les plus fréquemment utilisés pour traiter la tuberculose.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Deltyba**

##### **Ne prenez jamais Deltyba :**

- si vous êtes allergique au delamanide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous présentez des niveaux très faibles d'albumine dans le sang ;
- si vous prenez des médicaments qui induisent fortement une certaine enzyme du foie appelée « CYP450 3A4 » (par exemple, la carbamazépine).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Deltyba.

Avant de prendre Deltyba, et pendant le traitement, votre médecin vérifiera peut-être l'activité électrique de votre cœur à l'aide d'un ECG (électrocardiogramme) (enregistrement électrique du cœur). Votre médecin pourrait également effectuer un examen sanguin afin de vérifier la concentration de certains minéraux et protéines qui sont importants pour le fonctionnement de votre cœur.

Informez votre médecin si vous présentez l'une des affections suivantes :

- votre taux d'albumine, de potassium, de magnésium ou de calcium dans le sang est réduit ;
- on vous a annoncé que vous aviez un problème cardiaque, par exemple un rythme cardiaque lent (bradycardie) ou vous avez des antécédents de crise cardiaque (infarctus du myocarde) ;

- si vous souffrez d'une affection appelée syndrome du QT long congénital ou si vous présentez une maladie cardiaque grave ou des problèmes du rythme cardiaque ;
- vous présentez une maladie hépatique ou rénale ;
- vous êtes séropositif au VIH.

### **Enfants**

Deltyba ne convient pas aux enfants âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Deltyba**

#### Informez votre médecin...

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments ou des remèdes à base d'herbes médicinales vendus sans ordonnance ;
- si vous prenez des médicaments pour traiter une anomalie du rythme cardiaque (par exemple, amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol) ;
- si vous prenez des médicaments pour traiter les psychoses (par exemple phénothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, halopéridol, mésoridazine, pimozide, ou thioridazine) ou la dépression ;
- si vous prenez certains médicaments antimicrobiens (par exemple érythromycine, clarithromycine, moxifloxacine, sparfloxacine, pentamidine ou saquinavir) ;
- si vous prenez des médicaments antifongiques triazolés (par exemple fluconazole, itraconazole, voriconazole) ;
- si vous prenez certains médicaments destinés à traiter les réactions allergiques (par exemple terféndine, astémizole, mizolastine) ;
- si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments : cisapride (utilisé pour traiter les troubles de l'estomac), dropréridol (utilisé contre les vomissements et la migraine), dompéridone (utilisé contre la nausée et les vomissements), diphémanil (utilisé pour traiter les troubles de l'estomac ou la transpiration excessive), probucol (abaisse le taux de cholestérol dans la circulation sanguine), lévométhadyl ou méthadone (utilisés dans le traitement d'une toxicomanie aux opiacés), alcaloïdes extraits de la pervenche (médicaments anti-cancéreux), ou trioxyde d'arsenic (utilisé pour traiter certains types de leucémie) ;
- si vous prenez des médicaments anti-VIH contenant du lopinavir/ritonavir.

Vous pouvez être exposé à plus de risques avec des modifications graves du rythme cardiaque.

### **Grossesse et allaitement**

Deltyba peut provoquer des lésions à un enfant qui va naître. Son utilisation est habituellement déconseillée pendant la grossesse.

Il est important d'informer votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous envisagez de planifier une grossesse. Votre médecin évaluera si les bénéfices pour votre santé d'un traitement par Deltyba pendant votre grossesse l'emportent sur les risques pour votre bébé.

On ignore si le delamanide passe dans le lait maternel humain. L'allaitement est déconseillé pendant un traitement par Deltyba.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Deltyba ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines. Cependant, si vous ressentez des effets indésirables susceptibles d'influer sur votre aptitude à vous concentrer et à réagir, évitez de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

### **Deltyba contient du lactose monohydraté.**

Si votre médecin vous a informé que vous étiez intolérant à certains sucres, veuillez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Deltyba**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de deux comprimés de 50 mg pris deux fois par jour (le matin et le soir) conformément aux indications de votre médecin. Les comprimés doivent être pris pendant ou juste après les repas. Avalez les comprimés avec de l'eau.

**Si vous avez pris plus de Delyba que vous n'auriez dû.**

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose prescrite, contactez votre médecin ou votre hôpital. Pensez à prendre l'emballage avec vous afin que l'on sache exactement quel médicament vous avez pris.

**Si vous avez oublié de prendre Delyba**

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Cependant, si l'heure de votre prochaine dose est proche, ne prenez pas la dose oubliée.

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez de prendre Delyba**

**VOUS NE DEVEZ PAS** arrêter de prendre les comprimés tant que votre médecin ne vous l'a pas demandé. Un arrêt trop précoce pourrait permettre aux bactéries de récupérer et de devenir résistantes au delamanide.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est définie par les définitions suivantes :

Très fréquent : peut toucher plus de 1 personne sur 10

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

Peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

**Les effets indésirables très fréquemment signalés** dans les études cliniques portant sur Delyba ont été les suivants :

- Sensation de battements du cœur irréguliers et/ou forts
- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée
- Douleurs à l'estomac
- Maux de tête
- Sensation de picotements, brûlures ou fourmillements ou engourdissement de la peau (paresthésie)
- Tremblement
- Diminution de l'appétit
- Sensation vertigineuse
- Audition d'un son persistant dans l'oreille alors qu'aucun son n'existe (acouphène)
- Profond manque d'énergie
- Douleur articulaire ou musculaire
- Difficultés à s'endormir ou à rester endormi
- Augmentation des globules rouges immatures
- Faible taux de potassium dans le sang
- Augmentation du taux d'acide urique dans le sang
- Toux avec production de sang
- Changements retrouvés dans les examens (électrocardiogramme, ECG) du cœur

**Les effets indésirables fréquemment signalés** dans les études cliniques portant sur Delyba ont été les suivants :

- Anémie
- Augmentation de certains globules blancs (éosinophilie)

- Augmentation des triglycérides sanguins
- Trouble psychotique
- Agitation
- Anxiété
- Dépression
- Nervosité
- Lésions nerveuses provoquant un engourdissement, une douleur (brûlure) ou un picotement dans les mains ou les pieds
- Somnolence
- Diminution des sensations
- Sécheresse des yeux
- Diminution de la tolérance des yeux à la lumière vive
- Douleur d'oreille
- Augmentation de la pression artérielle (hypertension)
- Diminution de la pression artérielle (hypotension)
- Contusions
- Bouffées de chaleur
- Essoufflement
- Toux
- Douleur dans la bouche ou la gorge
- Irritation de la gorge
- Gorge sèche
- Écoulement nasal
- Douleur thoracique
- Gastrite
- Constipation
- Indigestion
- Dermatite
- Urticaire
- Démangeaisons
- Papules (petites élévations sur la peau)
- Éruption cutanée
- Acné
- Augmentation de la transpiration
- Ostéochondrose (une maladie osseuse)
- Faiblesse musculaire
- Douleur dans les os
- Douleur du flanc
- Douleur dans les bras ou les jambes
- Présence de sang dans les urines
- Fièvre
- Douleur thoracique
- Malaise
- Gêne thoracique
- Gonflement du pied, de la jambe ou de la cheville
- Augmentation des taux du cortisol, une hormone, lors d'examens sanguins

Les effets indésirables peu fréquemment signalés dans les études cliniques avec Delyba ont été les suivants :

- Zona
- Muguet buccal
- Infection à levure de la peau (pityriasis versicolor)
- Faible nombre de globules blancs dans le sang (leucopénie)
- Faible nombre de plaquettes dans le sang (thrombopénie)
- Déshydratation
- Faible taux de calcium sanguin

- Taux élevé de cholestérol sanguin
- Agression
- Paranoïa
- Crises de panique
- Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive
- Névrose
- Sentiment d'inconfort émotionnel et mental
- Aberration mentale
- Problèmes de sommeil
- Augmentation de la libido
- Léthargie
- Trouble de l'équilibre
- Douleur régionale
- Conjonctivite allergique
- Problèmes du rythme cardiaque
- Problèmes de déglutition
- Sensation anormale dans la bouche
- Abdomen sensible
- Perte de cheveux
- Démangeaisons ou rougeur de la peau, y compris autour des racines des poils ou des cheveux
- Rétention urinaire
- Miction douloureuse
- Augmentation du besoin d'uriner pendant la nuit
- Sensation de chaleur
- Résultats anormaux d'examens sanguins explorant la coagulation (temps de céphaline activée prolongé)
- Résultats sanguins anormaux reflétant le fonctionnement du foie, du système biliaire ou du pancréas
- Diminution des taux d'une hormone, le cortisol, lors d'examens sanguins
- Augmentation de la tension artérielle

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Delyba**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou le flacon après "EXP:". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Delyba**

- Un comprimé pelliculé contient 50 mg de la substance active, le delamanide.
- Les autres composants sont le phtalate d'hypromellose, la povidone, l'all-rac- $\alpha$ -tocophérol, la cellulose microcristalline, le glycolate d'amidon sodique, la carmellose calcique, la silice colloïdale hydratée, le stéarate de magnésium, le lactose monohydraté, l'hypromellose, le macrogol 8000, le dioxyde de titane, le talc et l'oxyde de fer (E172).

### **Qu'est-ce que Delyba et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Delyba 50 mg sont ronds et jaunes.

Delyba est fourni en boîte de 40 ou 48 comprimés pelliculés dans des plaquettes aluminium/aluminium, ou dans des flacons en verre ambré de 50 ou 300 comprimés. L'emballage du flacon contient des sachets de déshydratant afin que les comprimés restent secs. Veuillez laisser les sachets dans le flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Otsuka Novel Products GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 München  
Allemagne  
**Tél: +49 (0)89 206020 500**

Fabricant  
AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford, HR3 5PG  
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **BE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **BG**

Otsuka Novel Products GmbH  
Тел.: +49 (0)89 206020 500

#### **CZ**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **DK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tlf: +49 (0)89 206020 500

#### **DE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **EE**

Otsuka Novel Products GmbH

#### **LT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **LU**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **HU**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel.: +49 (0)89 206020 500

#### **MT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **NL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

#### **NO**

Otsuka Novel Products GmbH

Tel: +49 (0)89 206020 500

**EL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

**ES**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**FR**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél. : +33 (0)1 47 08 00 00

**HR**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**IE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**IS**

Otsuka Novel Products GmbH  
Sími: +49 (0)89 206020 500

**IT**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0)2 00632710

**CY**

Otsuka Novel Products GmbH  
Τηλ: +49 (0)89 206020 500

**LV**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

Tlf: +49 (0)89 206020 500

**AT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**PL**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel.: +49 (0)89 206020 500

**PT**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**RO**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**SI**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**SK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**FI**

Otsuka Novel Products GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)89 206020 500

**SE**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**UK**

Otsuka Novel Products GmbH  
Tel: +49 (0)89 206020 500

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.