

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, d'un diamètre de 11,7 mm, portant les inscriptions « DLM » et « 50 » sur une face.

4. INFORMATIONS 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 adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg, 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

Adultes

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

Adolescents et enfants

Patients pédiatriques ayant un poids corporel :

- ≥ 30 et < 50 kg : la dose recommandée est de 50 mg deux fois par jour pendant 24 semaines ;
- ≥ 50 kg : la dose recommandée est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines.

Pour les patients ayant un poids corporel inférieur à 30 kg, il convient de consulter le RCP de Deltyba 25 mg comprimés dispersibles.

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 de Deltyba chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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).
- Coadministration 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 (voir rubrique 4.2).

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.

Résistance au delamanide

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.

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).

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)
 - moxifloxacine, sparfloxacine (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation avec d'autres fluoroquinolones)
 - bédaquiline
 - agents antifongiques triazolés
 - pentamidine

- saquinavir
- certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terféndine, astémizole, mizolastine).
- certains antipaludéens ayant un potentiel d'allongement du QT (par exemple, halofantrine, quinine, chloroquine, artésunate/amodiaquine, dihydroartémisinine/pipéraquline).
- Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépridil, 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

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

Insuffisance rénale

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 4.2 et 5.2).

Excipients

Les comprimés pelliculés de Deltyba contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Effets des autres médicaments sur le delamanide

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 disoproxil (245 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 les médicaments anti-VIH ténofovir disoproxil et efavirenz, mais a légèrement augmenté avec l'association de médicaments anti-VIH composée de lopinavir/ritonavir.

Effets du delamanide 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 disoproxil (245 mg par jour) et l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg par jour) 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 disoproxil, 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

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de delamanide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Deltyba n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le delamanide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du delamanide et/ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Delyba.

Fertilité

Delyba 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

Delyba devrait avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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, les céphalées sont très fréquentes et les tremblements sont fréquents).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients traités par delamanide + traitement de fond optimisé (TFO) (à savoir, incidence > 10 %) sont les nausées (32,9 %), les vomissements (29,9 %), les céphalées (28,4 %), les troubles et anomalies du sommeil (28,2 %), les sensations vertigineuses (22,4 %), la gastrite (15,9 %) et la diminution de l'appétit (13,1 %).

Liste des effets indésirables liés au médicament présentés sous forme de tableau

La liste des effets indésirables liés au médicament et les fréquences sont basées sur les résultats de 2 études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo. 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 très fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence peu fréquent
Affections endocriniennes	-	Hypothyroïdie ^a	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	-	-
Affections psychiatriques	Troubles et anomalies du sommeil ^b	Trouble psychotique ^c Anxiété ^d Dépression ^e Hallucination ^f	-

Classe de système d'organe	Fréquence très fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence peu fréquent
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse Céphalée ^g	Hypoesthésie Tremblement	Léthargie
Affections cardiaques	-	Bloc auriculoventriculaire du premier degré Extrasystoles ventriculaires Palpitations	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Irritation de la gorge	-
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement Gastrite ^b	Dyspepsie	-
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	-	Faiblesse musculaire Contractures musculaires	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Douleur thoracique	-
Investigations	-	Cortisol augmenté ⁱ Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	-

Les termes qui désignent des événements se rapportant au même concept médical ou à la même affection ont été regroupés et rapportés sous la forme d'un seul effet indésirable lié au médicament dans le tableau « Effets indésirables liés au delamanide ». Les termes préférentiels qui ont été rapportés en tant que tels dans les études cliniques menées en double aveugle et qui contribuent à l'effet indésirable en question sont indiqués entre parenthèses dans la liste ci-dessous :

- a. Hypothyroïdie (hypothyroïdie, hypothyroïdie primaire)
- b. Troubles et anomalies du sommeil (insomnie de début de nuit, insomnie, trouble du sommeil)
- c. Trouble psychotique (psychose aiguë, trouble psychotique, psychose réactionnelle, trouble psychotique induit par une substance)
- d. Anxiété (anxiété, trouble anxieux, anxiété généralisée)
- e. Dépression (trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, humeur dépressive, dépression, dépression majeure, trouble anxieux et dépressif mixte, trouble dépressif persistant, trouble schizoaffectif de type dépressif)
- f. Hallucination (hallucination, hallucination auditive, hallucination visuelle, hallucination tactile, hallucinations mixtes, hallucinations hypnopompiques, hallucination hypnagogique)
- g. Céphalée (gêne de la tête, céphalée, migraine, céphalée d'origine sinusienne, céphalée de tension, céphalée vasculaire)
- h. Gastrite (gastrite chronique, gastrite, gastrite érosive)
- i. Cortisol augmenté (syndrome de Cushing, hyperadrénocorticisme, cortisol augmenté)

Description d'effets indésirables choisis

Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG

Chez les patients ayant reçu une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide dans les essais de phase 2 et 3, l'augmentation moyenne de l'intervalle QTcF corrigée en fonction du placebo par rapport à la situation initiale variait de 4,7 à 7,6 ms à 1 mois et de 5,3 à 12,1 ms à 2 mois, respectivement. L'incidence d'un intervalle QTcF > 500 ms variait de 0,6 % (1/161) à 2,1 % (7/341) chez les patients recevant une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide versus 0 % (0/160) à 1,2 % (2/170) chez les patients recevant le placebo + TFO, alors que l'incidence de la variation de l'intervalle QTcF par rapport à la situation initiale > 60 ms variait de 3,1 % (5/161) à 10,3 % (35/341) chez les patients

recevant une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide versus 0 % (0/160) à 7,1 % (12/170) chez les patients recevant le placebo.

Palpitations

Pour les patients recevant le traitement par delamanide + TFO dans les essais de phase 2 et 3, la fréquence a été de 7,9 % (catégorie de fréquence : fréquent), comparée à une fréquence de 6,7 % chez les patients recevant le traitement par placebo + TFO.

Population pédiatrique

Sur la base d'une étude (voir rubrique 5.1) menée chez 37 patients pédiatriques âgés de 0 à 17 ans, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Des cas d'hallucination ont été rapportés principalement dans la population pédiatrique après la mise sur le marché du médicament. L'incidence de l'hallucination dans les essais cliniques était fréquente chez les enfants (5,4 %) et chez les adultes (1 %).

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, médicaments pour le traitement de la tuberculose, 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 une résistance croisée avec aucun des médicaments antituberculeux actuellement utilisés, à l'exception du prétomanide. Des études *in vitro* ont montré une résistance croisée avec le prétomanide. Ceci est probablement dû au fait que le delamanide et le prétomanide sont activés par la même voie.

Critères d'interprétation des antibiogrammes

Lorsque les tests de sensibilité sont effectués en milieu gélosé 7H11, le seuil épidémiologique (ECOFF) et les critères d'interprétation de l'antibiogramme recommandés pour le delamanide sont les suivants :

ECOFF : 0,016 mg/L
Concentration critique clinique : $S \leq 0,016 \text{ mg/L}$; $R > 0,016 \text{ mg/L}$
S = sensible ; R = résistant

Données issues des études cliniques

Le delamanide a été évalué dans deux essais contrôlés contre placebo en double aveugle pour le traitement de la TB-MR. Les analyses de négativation des expectorations ont été menées sur la population en intention de traiter modifiée qui comprenait des patients qui avaient des cultures positives au départ et l'isolat était résistant à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, c'est-à-dire avaient une TB-MR.

Dans le premier essai (Essai 204), 64/141 (45,4 %) patients randomisés pour recevoir le delamanide 100 mg deux fois par jour + TFO et 37/125 (29,6 %) des patients randomisés pour recevoir le placebo (PLC) + TFO ont obtenu une 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 et le maintien pendant 1 mois de plus) ($p = 0,0083$). Le temps pour obtenir la négativation des expectorations pour le groupe randomisé à 100 mg deux fois par jour était également plus bref que pour le groupe randomisé pour recevoir le placebo + TFO ($p = 0,0056$).

Dans le deuxième essai (Essai 213), le delamanide a été administré par voie orale à 100 mg deux fois par jour comme traitement d'appoint à un TFO pendant 2 mois, suivi de 200 mg une fois par jour pendant 4 mois. Le temps médian à la négativation des expectorations était de 51 jours dans le groupe delamanide + TFO comparé à 57 jours dans le groupe PLC + TFO ($p = 0,0562$ en utilisant la modification de Peto et Peto pour la stratification du test de la somme des rangs de Wilcoxon-Gehan). La proportion de patients obtenant la négativation des expectorations après la période de traitement de 6 mois était de 87,6 % (198/226) dans le groupe de traitement delamanide + TFO contre 86,1 % (87/101) dans le groupe placebo + TFO ($p = 0,7131$).

Toutes les cultures manquantes jusqu'au moment de la négativation des expectorations ont été supposées être des cultures positives dans l'analyse primaire. Deux analyses de sensibilité ont été réalisées - une analyse de dernière-observation-reportée (DOR) et une analyse à l'aide de la méthode « bookending » (qui exigeait que la culture précédente et la suivante aient été observées comme deux cultures négatives pour imputer un résultat négatif, sinon un résultat positif était imputé). Toutes deux ont montré un délai médian à la négativation des expectorations plus court de 13 jours dans le groupe delamanide + TFO ($p = 0,0281$ pour la DOR et $p = 0,0052$ pour la « bookending »).

La résistance au delamanide (définie comme CMI $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) a été observée au départ chez 2 des 316 patients de l'Essai 204 et 2 des 511 patients de l'Essai 213 (4 sur 827 patients [0,48 %]). La résistance au delamanide est apparue chez 4 des 341 patients (1,2 %) randomisés pour recevoir le

delamanide pendant 6 mois dans l'Essai 213. Ces quatre patients ne recevaient que deux autres médicaments en plus du delamanide.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du delamanide en association avec un traitement de fond (TF) ont été évaluées dans l'essai 242-12-232 (pharmacocinétique sur 10 jours) suivi de l'essai - 233 (pharmacocinétique, efficacité et sécurité), deux essais à bras unique, en ouvert, qui ont inclus 37 patients d'un âge médian de 4,55 ans (intervalle : 0,78 à 17,60 ans), et dont 25 (67,6 %) étaient asiatiques et 19 (51,4 %) de sexe féminin.

Les patients pédiatriques ont été répartis dans quatre groupes :

Groupe 1 : 12 à 17 ans (7 patients), groupe 2 : 6 à 11 ans (6 patients), groupe 3 : 3 à 5 ans (12 patients) et groupe 4 : 0 à 2 ans (12 patients). Globalement, le poids corporel moyen des patients à l'inclusion était de 19,5 kg. Dans les groupes 1, 2, 3 et 4, le poids corporel moyen était de 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg et 10,3 kg, respectivement.

Les patients présentaient une TB-MR confirmée ou probable et devaient suivre un traitement de 26 semaines par delamanide + TFO, suivis par TFO seul conformément à la recommandation de l'OMS. Les patients des groupes 1 et 2 ont reçu des comprimés pelliculés. La dose de delamanide était de 100 mg deux fois par jour dans le groupe 1 et de 50 mg deux fois par jour dans le groupe 2. Les doses administrées étaient supérieures à la posologie basée sur le poids actuellement recommandée dans la population pédiatrique. Les patients des groupes 3 et 4 ont reçu des comprimés dispersibles. Cette formulation pédiatrique n'est pas bioéquivalente aux comprimés pelliculés. Les patients du groupe 3 ont reçu 25 mg deux fois par jour et les patients du groupe 4 ont reçu des doses comprises entre 10 mg deux fois par jour et 5 mg une fois par jour en fonction de leur poids corporel. Les doses administrées dans le groupe 4 étaient inférieures à la posologie basée sur le poids actuellement recommandée dans la population pédiatrique.

Une analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée à partir des données issues des 2 essais pédiatriques afin de déterminer, pour les patients pédiatriques, les doses susceptibles de donner une exposition au delamanide similaire à celle qui est observée chez les patients adultes atteints de TB-MR. Les données chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg étaient trop limitées pour déterminer les doses à utiliser chez cette population de patients.

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. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 4 heures après l'administration de la dose, qu'elle ait été prise avec des aliments ou non.

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.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition plasmatique du delamanide augmente moins que proportionnellement à l'augmentation de la dose.

Populations particulières

Population pédiatrique

Au cours du traitement avec les doses de delamanide recommandées chez les adolescents et les enfants pesant au moins 10 kg (voir rubrique 4.2), une exposition plasmatique similaire à celle observée chez les adultes a été obtenue.

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 (≥ 65 ans)

Aucun patient âgé de ≥ 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. Dans les études de toxicité chez de jeunes rats, tous les résultats liés au traitement par delamanide étaient conformes à ceux observés chez les animaux adultes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Phtalate d'hypromellose

Povidone

all-*rac*- α -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 :

48 comprimés.

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/1/13/875/004

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

Date de première autorisation : 28 avril 2014

Date du dernier renouvellement : 22 mars 2022

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/>.

▼ 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 25 mg comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 25 mg de delamanide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Comprimé dispersible rond, blanc à blanc cassé, d'un diamètre de 11 mm, portant les inscriptions « DLM » et « 25 » sur une face.

4. INFORMATIONS 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 adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg, 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

Adultes

Pour les patients adultes, il est recommandé d'utiliser les comprimés pelliculés ; il convient de consulter le RCP de Deltyba 50 mg comprimés pelliculés.

Adolescents, enfants et nourrissons

Patients pédiatriques ayant un poids corporel :

- ≥ 10 et < 20 kg : la dose recommandée est de 25 mg deux fois par jour pendant 24 semaines ;
- ≥ 20 et < 30 kg : la dose recommandée est de 50 mg le matin et 25 mg le soir pendant 24 semaines.

Pour les patients ayant un poids corporel de 30 kg ou plus, il convient de consulter le RCP de Delyba 50 mg comprimés pelliculés.

Patient âgé (plus de 65 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour la population âgée. Pour les patients adultes, il convient de consulter le RCP de Delyba 50 mg comprimés pelliculés.

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 de Delyba chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Le delamanide doit être pris au cours des repas.

Les comprimés dispersibles doivent être dissous dans de l'eau à raison de 10 à 15 mL par comprimé dispersible de 25 mg et la suspension de couleur blanchâtre qui en résulte doit être avalée immédiatement. Ensuite, 10 à 15 mL supplémentaires d'eau par comprimé dispersible doivent être versés dans le verre ou la tasse pour faire en sorte que toute suspension encore présente soit dissoute et la suspension correspondante doit également être bue.

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).
- Coadministration 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 (voir rubrique 4.2).

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.

Résistance au delamanide

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.

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).

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, procaïnamide, 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)

- moxifloxacine, sparfloxacine (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation avec d'autres fluoroquinolones)
- bédaquiline
- agents antifongiques triazolés
- pentamidine
- saquinavir
- certains antihistaminiques non sédatifs (par exemple terféndine, astémizole, mizolastine).
- certains antipaludéens ayant un potentiel d'allongement du QT (par exemple, halofantrine, quinine, chloroquine, artésunate/amodiaquine, dihydroartémisinine/pipéraquline).
- Cisapride, dropéridol, dompéridone, bépridil, 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

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

Insuffisance rénale

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 4.2 et 5.2).

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

Effets des autres médicaments sur le delamanide

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 disoproxil (245 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 les médicaments anti-VIH ténofovir disoproxil et efavirenz, mais a légèrement augmenté avec l'association de médicaments anti-VIH composée de lopinavir/ritonavir.

Effets du delamanide 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 disoproxil (245 mg par jour) et l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg par jour) 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 disoproxil, 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

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de delamanide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Deltyba n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le delamanide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du delamanide et/ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Delyba.

Fertilité

Delyba 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

Delyba devrait avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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, les céphalées sont très fréquentes et les tremblements sont fréquents).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients traités par delamanide + traitement de fond optimisé (TFO) (à savoir, incidence > 10 %) sont les nausées (32,9 %), les vomissements (29,9 %), les céphalées (28,4 %), les troubles et anomalies du sommeil (28,2 %), les sensations vertigineuses (22,4 %), la gastrite (15,9 %) et la diminution de l'appétit (13,1 %).

Liste des effets indésirables liés au médicament présentés sous forme de tableau

La liste des effets indésirables liés au médicament et les fréquences sont basées sur les résultats de 2 études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo. 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 très fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence peu fréquent
Affections endocriniennes	-	Hypothyroïdie ^a	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	-	-
Affections psychiatriques	Troubles et anomalies du sommeil ^b	Trouble psychotique ^c Anxiété ^d Dépression ^e Hallucination ^f	-

Classe de système d'organe	Fréquence très fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence peu fréquent
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse Céphalée ^g	Hypoesthésie Tremblement	Léthargie
Affections cardiaques	-	Bloc auriculoventriculaire du premier degré Extrasystoles ventriculaires Palpitations	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Irritation de la gorge	-
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement Gastrite ^b	Dyspepsie	-
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	-	Faiblesse musculaire Contractures musculaires	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Douleur thoracique	-
Investigations	-	Cortisol augmenté ⁱ Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	-

Les termes qui désignent des événements se rapportant au même concept médical ou à la même affection ont été regroupés et rapportés sous la forme d'un seul effet indésirable lié au médicament dans le tableau « Effets indésirables liés au delamanide ». Les termes préférentiels qui ont été rapportés en tant que tels dans les études cliniques menées en double aveugle et qui contribuent à l'effet indésirable en question sont indiqués entre parenthèses dans la liste ci-dessous :

- a. Hypothyroïdie (hypothyroïdie, hypothyroïdie primaire)
- b. Troubles et anomalies du sommeil (insomnie de début de nuit, insomnie, trouble du sommeil)
- c. Trouble psychotique (psychose aiguë, trouble psychotique, psychose réactionnelle, trouble psychotique induit par une substance)
- d. Anxiété (anxiété, trouble anxieux, anxiété généralisée)
- e. Dépression (trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, humeur dépressive, dépression, dépression majeure, trouble anxieux et dépressif mixte, trouble dépressif persistant, trouble schizoaffectif de type dépressif)
- f. Hallucination (hallucination, hallucination auditive, hallucination visuelle, hallucination tactile, hallucinations mixtes, hallucinations hypnopompiques, hallucination hypnagogique)
- g. Céphalée (gêne de la tête, céphalée, migraine, céphalée d'origine sinusienne, céphalée de tension, céphalée vasculaire)
- h. Gastrite (gastrite chronique, gastrite, gastrite érosive)
- i. Cortisol augmenté (syndrome de Cushing, hyperadrénocorticisme, cortisol augmenté)

Description d'effets indésirables choisis

Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG

Chez les patients ayant reçu une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide dans les essais de phase 2 et 3, l'augmentation moyenne de l'intervalle QTcF corrigée en fonction du placebo par rapport à la situation initiale variait de 4,7 à 7,6 ms à 1 mois et de 5,3 à 12,1 ms à 2 mois, respectivement. L'incidence d'un intervalle QTcF > 500 ms variait de 0,6 % (1/161) à 2,1 % (7/341) chez les patients recevant une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide versus 0 % (0/160) à 1,2 % (2/170) chez les patients recevant le placebo + TFO, alors que l'incidence de la variation de l'intervalle QTcF par rapport à la situation initiale > 60 ms variait de 3,1 % (5/161) à 10,3 % (35/341) chez les patients

recevant une dose quotidienne totale de 200 mg de delamanide versus 0 % (0/160) à 7,1 % (12/170) chez les patients recevant le placebo.

Palpitations

Pour les patients recevant le traitement par delamanide + TFO dans les essais de phase 2 et 3, la fréquence a été de 7,9 % (catégorie de fréquence : fréquent), comparée à une fréquence de 6,7 % chez les patients recevant le traitement par placebo + TFO.

Population pédiatrique

Sur la base d'une étude (voir rubrique 5.1) menée chez 37 patients pédiatriques âgés de 0 à 17 ans, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Des cas d'hallucination ont été rapportés principalement dans la population pédiatrique après la mise sur le marché du médicament. L'incidence de l'hallucination dans les essais cliniques était fréquente chez les enfants (5,4 %) et chez les adultes (1 %).

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, médicaments pour le traitement de la tuberculose, 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 une résistance croisée avec aucun des médicaments antituberculeux actuellement utilisés, à l'exception du prétomanide. Des études *in vitro* ont montré une résistance croisée avec le prétomanide. Ceci est probablement dû au fait que le delamanide et le prétomanide sont activés par la même voie.

Critères d'interprétation des antibiogrammes

Lorsque les tests de sensibilité sont effectués en milieu gélosé 7H11, le seuil épidémiologique (ECOFF) et les critères d'interprétation de l'antibiogramme recommandés pour le delamanide sont les suivants :

ECOFF : 0,016 mg/L
Concentration critique clinique : $S \leq 0,016 \text{ mg/L}$; $R > 0,016 \text{ mg/L}$
S = sensible ; R = résistant

Données issues des études cliniques

Le delamanide a été évalué dans deux essais contrôlés contre placebo en double aveugle pour le traitement de la TB-MR. Les analyses de négativation des expectorations ont été menées sur la population en intention de traiter modifiée qui comprenait des patients qui avaient des cultures positives au départ et l'isolat était résistant à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, c'est-à-dire avaient une TB-MR.

Dans le premier essai (Essai 204), 64/141 (45,4 %) patients randomisés pour recevoir le delamanide 100 mg deux fois par jour + TFO et 37/125 (29,6 %) des patients randomisés pour recevoir le placebo (PLC) + TFO ont obtenu une 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 et le maintien pendant 1 mois de plus) ($p = 0,0083$). Le temps pour obtenir la négativation des expectorations pour le groupe randomisé à 100 mg deux fois par jour était également plus bref que pour le groupe randomisé pour recevoir le placebo + TFO ($p = 0,0056$).

Dans le deuxième essai (Essai 213), le delamanide a été administré par voie orale à 100 mg deux fois par jour comme traitement d'appoint à un TFO pendant 2 mois, suivi de 200 mg une fois par jour pendant 4 mois. Le temps médian à la négativation des expectorations était de 51 jours dans le groupe delamanide + TFO comparé à 57 jours dans le groupe PLC + TFO ($p = 0,0562$ en utilisant la modification de Peto et Peto pour la stratification du test de la somme des rangs de Wilcoxon-Gehan). La proportion de patients obtenant la négativation des expectorations après la période de traitement de 6 mois était de 87,6 % (198/226) dans le groupe de traitement delamanide + TFO contre 86,1 % (87/101) dans le groupe placebo + TFO ($p = 0,7131$).

Toutes les cultures manquantes jusqu'au moment de la négativation des expectorations ont été supposées être des cultures positives dans l'analyse primaire. Deux analyses de sensibilité ont été réalisées - une analyse de dernière-observation-reportée (DOR) et une analyse à l'aide de la méthode « bookending » (qui exigeait que la culture précédente et la suivante aient été observées comme deux cultures négatives pour imputer un résultat négatif, sinon un résultat positif était imputé). Toutes deux ont montré un délai médian à la négativation des expectorations plus court de 13 jours dans le groupe delamanide + TFO ($p = 0,0281$ pour la DOR et $p = 0,0052$ pour la « bookending »).

La résistance au delamanide (définie comme CMI $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) a été observée au départ chez 2 des 316 patients de l'Essai 204 et 2 des 511 patients de l'Essai 213 (4 sur 827 patients [0,48 %]). La résistance au delamanide est apparue chez 4 des 341 patients (1,2 %) randomisés pour recevoir le

delamanide pendant 6 mois dans l'Essai 213. Ces quatre patients ne recevaient que deux autres médicaments en plus du delamanide.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du delamanide en association avec un traitement de fond (TF) ont été évaluées dans l'essai 242-12-232 (pharmacocinétique sur 10 jours) suivi de l'essai - 233 (pharmacocinétique, efficacité et sécurité), deux essais à bras unique, en ouvert, qui ont inclus 37 patients d'un âge médian de 4,55 ans (intervalle : 0,78 à 17,60 ans), et dont 25 (67,6 %) étaient asiatiques et 19 (51,4 %) de sexe féminin.

Les patients pédiatriques ont été répartis dans quatre groupes :

Groupe 1 : 12 à 17 ans (7 patients), groupe 2 : 6 à 11 ans (6 patients), groupe 3 : 3 à 5 ans (12 patients) et groupe 4 : 0 à 2 ans (12 patients). Globalement, le poids corporel moyen des patients à l'inclusion était de 19,5 kg. Dans les groupes 1, 2, 3 et 4, le poids corporel moyen était de 38,4 kg, 25,1 kg, 14,8 kg et 10,3 kg, respectivement.

Les patients présentaient une TB-MR confirmée ou probable et devaient suivre un traitement de 26 semaines par delamanide + TFO, suivis par TFO seul conformément à la recommandation de l'OMS. Les patients des groupes 1 et 2 ont reçu des comprimés pelliculés. La dose de delamanide était de 100 mg deux fois par jour dans le groupe 1 et de 50 mg deux fois par jour dans le groupe 2. Les doses administrées étaient supérieures à la posologie basée sur le poids actuellement recommandée dans la population pédiatrique. Les patients des groupes 3 et 4 ont reçu des comprimés dispersibles. Cette formulation pédiatrique n'est pas bioéquivalente aux comprimés pelliculés. Les patients du groupe 3 ont reçu 25 mg deux fois par jour et les patients du groupe 4 ont reçu des doses comprises entre 10 mg deux fois par jour et 5 mg une fois par jour en fonction de leur poids corporel. Les doses administrées dans le groupe 4 étaient inférieures à la posologie basée sur le poids actuellement recommandée dans la population pédiatrique.

Une analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée à partir des données issues des 2 essais pédiatriques afin de déterminer, pour les patients pédiatriques, les doses susceptibles de donner une exposition au delamanide similaire à celle qui est observée chez les patients adultes atteints de TB-MR. Les données chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg étaient trop limitées pour déterminer les doses à utiliser chez cette population de patients.

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. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 5 heures après l'administration de la dose, qu'elle ait été prise avec des aliments ou non.

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.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition plasmatique du delamanide augmente moins que proportionnellement à l'augmentation de la dose.

Populations particulières

Population pédiatrique

Au cours du traitement avec les doses de delamanide recommandées chez les adolescents et les enfants pesant au moins 10 kg (voir rubrique 4.2), une exposition plasmatique similaire à celle observée chez les adultes a été obtenue.

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 (≥ 65 ans)

Aucun patient âgé de ≥ 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 cancérigène 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. Dans les études de toxicité chez de jeunes rats, tous les résultats liés au traitement par delamanide étaient conformes à ceux observés chez les animaux adultes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phtalate d'hypromellose
Povidone (K-25)
all-*rac*- α -tocophérol
Mannitol
Crospovidone
Sucralose
Silice colloïdale hydratée
Arôme cerise (Cherry micron OT-22685)
Stéarate de calcium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette Aluminium /Aluminium :
48 comprimés.

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/1/13/875/005

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

Date de première autorisation : 28 avril 2014
Date du dernier renouvellement : 22 mars 2022

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. FABRICANTS RESPONSABLES 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 CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Allemagne

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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 réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction 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-a 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
Afin d'étudier plus en détail l'utilisation et la sécurité du délamanide dans divers traitements par association, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'étude « endTB (<i>Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB</i> ; Évaluation des médicaments nouvellement approuvés pour la tuberculose multirésistante) », un essai randomisé et contrôlé de phase III chez des adultes et des adolescents atteints de tuberculose multirésistante mené par Médecins Sans Frontières, et comprenant une analyse supplémentaire des données axée sur l'évaluation du délamanide selon un plan d'analyse statistique agréé.	T2 2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGES POUR BOÎTES DE PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Deltyba 50 mg comprimés pelliculés
delamanide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(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

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

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

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

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/1/13/875/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Delyba 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES (ALU/ALU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Delyba 50 mg comprimés pelliculés
delamanide

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

OTSUKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGES POUR BOÎTES DE PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Deltyba 25 mg comprimés dispersibles
delamanide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé dispersible contient 25 mg de delamanide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

48 comprimés dispersibles

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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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/1/13/875/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Delyba 25 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES (ALU/ALU)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Deltyba 25 mg comprimés dispersibles
delamanide

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

OTSUKA

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

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 quels 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 quels 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.

Ce médicament doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la tuberculose.

Deltyba convient aux adultes, aux adolescents, aux enfants et aux nourrissons qui pèsent au moins 10 kg.

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 augmentent fortement l'activité d'une enzyme du foie appelée « CYP450 3A4 » (par exemple, la carbamazépine [un médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie et dans la prévention des crises convulsives]).

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

Enfants et adolescents

Delyba ne convient pas aux enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg car les données disponibles chez ces patients ne sont pas suffisantes pour déterminer les doses adéquates.

Autres médicaments et Delyba

Informez votre médecin :

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ;
 - 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, bédaquiline ou pentamidine) ;
 - 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 terfénadine, astémizole, mizolastine) ;
 - si vous prenez certains médicaments pour traiter le paludisme (par exemple, halofantrine, quinine, chloroquine, artésunate/amodiaquine, dihydroartémisinine/pipéraquline) ;
 - si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments : cisapride (utilisé pour traiter les troubles de l'estomac), dropéridol (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 ou saquinavir.
- Vous pouvez être exposé à plus de risques avec des modifications graves du rythme cardiaque.

Grossesse et allaitement

Delyba 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 planifiez une grossesse. Votre médecin évaluera si les bénéfices pour votre santé d'un traitement par Delyba 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 Delyba.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Delyba devrait avoir une influence modérée 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.

Delyba 50 mg comprimés pelliculés contient du lactose monohydraté.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Delyba

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 conformément aux indications de votre médecin est :

Adultes, adolescents et enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 50 kg : deux comprimés pelliculés de 50 mg pris deux fois par jour (le matin et le soir) pendant 24 semaines.

Enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg et inférieur à 50 kg : un comprimé pelliculé de 50 mg pris deux fois par jour pendant 24 semaines.

Pour les enfants dont le poids corporel est inférieur à 30 kg, veuillez consulter la notice de Delyba 25 mg comprimés dispersibles.

Les comprimés pelliculés 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.

Les effets indésirables très fréquemment (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) signalés dans les études cliniques portant sur Delyba ont été les suivants :

- Diminution de l'appétit
- Troubles du sommeil
- Sensation vertigineuse
- Avoir mal au cœur (nausées)
- Maux de tête
- Irritation de l'estomac (gastrite)
- Vomissements

Les effets indésirables fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) signalés dans les études cliniques portant sur Delyba ont été les suivants :

- Douleur dans la poitrine
- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (hypothyroïdie)

- Défaut du rythme cardiaque prédisposant à des évanouissements, à des étourdissements et à des palpitations (allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme)
- Dépression
- Sensation d'angoisse (anxiété)
- Hallucination (voir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas)*
- Altération du rythme cardiaque (bloc auriculoventriculaire du premier degré)
- Indigestion (dyspepsie)
- Irrégularité des battements cardiaques (extrasystoles ventriculaires)
- Faiblesse musculaire
- Spasmes musculaires
- Engourdissement, diminution des sensations dans les mains et/ou les pieds (hypoesthésie)
- Perception de ses battements cardiaques (palpitations)
- Augmentation du taux de cortisol dans le sang
- Tremblements (souvent des mains)
- Signes de psychose : perte de contact avec la réalité comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas
- Irritation de la gorge

* Cas rapportés principalement chez les enfants.

Les effets indésirables peu fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) signalés dans les études cliniques portant sur Delyba ont été les suivants :

- Manque d'énergie (léthargie)

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 la plaquette 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 50 mg comprimés pelliculés

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

Comment se présente Delyba 50 mg comprimés pelliculés et contenu de l’emballage extérieur
Les comprimés pelliculés de Delyba 50 mg sont ronds et jaunes.

Delyba est fourni en boîte de 48 comprimés pelliculés dans des plaquettes aluminium/aluminium.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Straße 35
89257 Illertissen
Allemagne

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

LT

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

BG

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

LU

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

CZ

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

HU

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

DK

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

MT

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

DE

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

NL

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

EE

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

NO

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

EL

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

AT

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

ES

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

PL

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

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

RO
Ewopharma România SRL
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

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 (XI)
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.

Notice : Information du patient

Deltyba 25 mg comprimés dispersibles

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 quels 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 quels 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.

Ce médicament doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la tuberculose.

Deltyba convient aux adultes, aux adolescents, aux enfants et aux nourrissons qui pèsent au moins 10 kg.

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 augmentent fortement l'activité d'une enzyme du foie appelée « CYP450 3A4 » (par exemple, la carbamazépine [un médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie et dans la prévention des crises convulsives]).

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

Enfants et adolescents

Delyba ne convient pas aux enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg car les données disponibles chez ces patients ne sont pas suffisantes pour déterminer les doses adéquates.

Autres médicaments et Delyba

Informez votre médecin :

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ;
 - si vous prenez des médicaments pour traiter une anomalie du rythme cardiaque (par exemple, amiodarone, disopyramide, dofétilide, ibutilide, procaïnamide, 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, bédaquiline ou pentamidine) ;
 - 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 terfénadine, astémizole, mizolastine) ;
 - si vous prenez certains médicaments pour traiter le paludisme (par exemple, halofantrine, quinine, chloroquine, artésunate/amodiaquine, dihydroartémisinine/pipéraquline) ;
 - si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments : cisapride (utilisé pour traiter les troubles de l'estomac), dropéridol (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 ou saquinavir.
- Vous pouvez être exposé à plus de risques avec des modifications graves du rythme cardiaque.

Grossesse et allaitement

Delyba 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 planifiez une grossesse. Votre médecin évaluera si les bénéfices pour votre santé d'un traitement par Delyba 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 Delyba.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Delyba devrait avoir une influence modérée 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.

3. Comment prendre Delyba

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 conformément aux indications de votre médecin est :

Enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 20 kg et inférieur à 30 kg : deux comprimés dispersibles de 25 mg le matin et un comprimé dispersible de 25 mg le soir.

Enfants ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg et inférieur à 20 kg : un comprimé dispersible de 25 mg le matin et un comprimé dispersible de 25 mg le soir.

Pour les enfants dont le poids corporel est supérieur ou égal à 30 kg, veuillez consulter la notice de Delyba 50 mg comprimés pelliculés.

Les comprimés dispersibles doivent être pris pendant ou juste après les repas.

Mettez le(s) comprimé(s) dispersible(s) de 25 mg dans un verre ou une tasse. Versez 10 à 15 mL d'eau (l'équivalent d'environ 1 cuillère à soupe) par comprimé dispersible de 25 mg dans le verre ou la tasse. Attendez que le(s) comprimé(s) dispersible(s) soi(en)t complètement dissous (environ 30 secondes) et mélangez délicatement de manière à obtenir une suspension homogène. La suspension de couleur blanchâtre qui en résulte doit être avalée immédiatement. Versez ensuite, 10 à 15 mL supplémentaires d'eau (environ 1 cuillère à soupe) par comprimé dispersible de 25 mg dans le verre ou la tasse et mélangez délicatement pour faire en sorte que toute suspension encore présente soit dissoute. La suspension correspondante doit également être bue immédiatement.

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.

Les effets indésirables très fréquemment (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) signalés dans les études cliniques portant sur Delyba ont été les suivants :

- Diminution de l'appétit
- Troubles du sommeil
- Sensation vertigineuse
- Avoir mal au cœur (nausées)
- Maux de tête

- Irritation de l'estomac (gastrite)
- Vomissements

Les effets indésirables fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) signalés dans les études cliniques portant sur Delyba ont été les suivants :

- Douleur dans la poitrine
- Diminution de l'activité de la glande thyroïde (hypothyroïdie)
- Défaut du rythme cardiaque prédisposant à des évanouissements, à des étourdissements et à des palpitations (allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme)
- Dépression
- Sensation d'angoisse (anxiété)
- Hallucination (voir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas)*
- Altération du rythme cardiaque (bloc auriculoventriculaire du premier degré)
- Indigestion (dyspepsie)
- Irrégularité des battements cardiaques (extrasystoles ventriculaires)
- Faiblesse musculaire
- Spasmes musculaires
- Engourdissement, diminution des sensations dans les mains et/ou les pieds (hypoesthésie)
- Perception de ses battements cardiaques (palpitations)
- Augmentation du taux de cortisol dans le sang
- Tremblements (souvent des mains)
- Signes de psychose : perte de contact avec la réalité comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas
- Irritation de la gorge

* Cas rapportés principalement chez les enfants.

Les effets indésirables peu fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) signalés dans les études cliniques portant sur Delyba ont été les suivants :

- Manque d'énergie (léthargie)

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 la plaquette 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 et de la lumière.

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 25 mg comprimés dispersibles

- Un comprimé dispersible contient 25 mg de la substance active, le delamanide.
- Les autres composants sont le phtalate d'hypromellose, la povidone (K-25), l'all-rac- α -tocophérol, le mannitol, la crospovidone, le sucralose, la silice colloïdale hydratée, l'arôme de cerise (cherry micron OT-22685) et le stéarate de calcium.

Comment se présente Delyba 25 mg comprimés dispersibles et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés dispersibles de Delyba 25 mg sont ronds, et blancs à blanc cassé.

Delyba est fourni en boîte de 48 comprimés dispersibles dans des plaquettes aluminium/aluminium.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Otsuka Novel Products GmbH

Erika-Mann-Straße 21

80636 München

Allemagne

Tél: +49 (0)89 206020 500

Fabricant :

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Straße 35

89257 Illertissen

Allemagne

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
Tel: +49 (0)89 206020 500

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
Tlf: +49 (0)89 206020 500

EL

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

ES

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

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

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

Ewopharma România SRL
Tel.: +40 (0)21 260 13 44; +40 (0)21 260 14 07

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 (XI)

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.