

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 notable : 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 Delyba 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 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.

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/pipéraquine).
- 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 des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Effets des autres médicaments sur Deltyba

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 de Deltyba sur les autres médicaments

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

Des études in vitro ont montré l'absence d'effet du delamanide et de ses métabolites sur les transporteurs MDR1 (p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 et BSEP à des concentrations de 5 à 20 fois plus fortes que la C_{max} à l'état d'équilibre. Cependant, dans la mesure où les concentrations

dans l'intestin sont susceptibles d'être bien plus élevées que ces multiples de la C_{max} , il existe une possibilité que le delamanide ait un effet sur ces transporteurs.

Médicaments anti-tuberculeux

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

Médicaments anti-VIH

Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses conduite chez des volontaires sains, le delamanide a été administré seul (100 mg deux fois par jour) et avec le ténofovir 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). Delyba 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 delamide 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 céphalée et tremblements sont très fréquents).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

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 (27,6 %), l'insomnie. (27,3 %), les sensations vertigineuses (22,4 %), les acouphènes (16,5 %), l'hypokaliémie (16,2 %), la gastrite (15,0 %), la perte d'appétit (13,1 %) et l'asthénie (11,3 %).

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 peu fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence très fréquent
Infections et infestations	Herpes zoster Candidose oropharyngée Pityriasis versicolor*	-	-
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Thrombopénie	Anémie* Éosinophilie*	Réticulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation Hypocalcémie Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie	Hypokaliémie Diminution de l'appétit Hyperuricémie*
Affections psychiatriques	Agression Trouble délirant de type persécution Trouble panique Trouble de l'adaptation avec humeur dépressive Névrose Dysphorie Trouble mental Trouble du sommeil Augmentation de la libido*	Trouble psychotique Agitation Anxiété et trouble anxieux Dépression et humeur dépressive Nervosité	Insomnie
Affections du système nerveux	Léthargie Trouble de l'équilibre Douleur radiculaire Sommeil de mauvaise qualité	Neuropathie périphérique Somnolence* Hypoesthésie	Sensation vertigineuse* Céphalée Paresthésie Tremblement
Affections oculaires	Conjonctivite allergique*	Sécheresse oculaire* Photophobie	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	Douleur d'oreille	Acouphène
Affections cardiaques	Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré Extrasystoles ventriculaires* Extrasystoles supra-ventriculaires	-	Palpitations

Classe de système d'organe	Fréquence peu fréquent	Fréquence fréquent	Fréquence très fréquent
Affections vasculaires	-	Hypertension Hypotension Hématome* Bouffées de chaleur*	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Dyspnée Toux Douleur oropharyngée Irritation de la gorge Gorge sèche* Rhinorrhée*	Hémoptysie
Affections gastro-intestinales	Dysphagie Paresthésie buccale Sensibilité abdominale*	Gastrite* Constipation* Douleur abdominale Douleur abdominale basse Dyspepsie Gêne abdominale	Vomissements Diarrhée* Nausée Douleur abdominale haute
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique	-	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie* Folliculite pustuleuse à éosinophiles* Prurit généralisé* Rash érythémateux	Dermatite Urticaire Rash prurigineux* Prurit* Rash maculopapuleux* Rash* Acné Hyperhidrose	-
Affections musculosquelettiques et systémiques	-	Ostéocondrose Faiblesse musculaire Douleur musculosquelettique* Douleur du flanc Douleur des extrémités	Arthralgie* Myalgie*
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire Dysurie* Nycturie	Hématurie*	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Pyrexie* Douleur thoracique Malaise Malaise thoracique* Œdème périphérique*	Asthénie
Investigations	Sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme Augmentation des transaminases* Temps de céphaline activée prolongé* Augmentation des gamma-glutamyltransférases* Diminution du cortisol sanguin Augmentation de la pression artérielle	Augmentation du cortisol sanguin	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

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

Description d'effets indésirables choisis

Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG

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

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.

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

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 : $S \leq 0,016$ mg/L ; $R > 0,016$ 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 $CMI \geq 0,2$ µg/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.

Linéarité/non-linéarité

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Populations particulières

Population pédiatrique

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 ml/min < ClCr < 80 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 : 13 avril 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2021

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