

Deltyba™[▼] (delamanide)

50 mg comprimés pelliculés*

25 mg comprimés dispersibles#

Guide d'information destiné aux professionnels de santé

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Ce guide s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de DELTYBA. Ces informations doivent être lues attentivement avant de prescrire, de délivrer ou d'administrer du delamanide. Vous trouverez ci-après des informations importantes sur les risques associés à l'utilisation du delamanide. Veuillez-vous assurer que chaque risque a été soigneusement pris en compte et que les actions appropriées de réduction des risques ont été prises avant d'instaurer un traitement par delamanide.

Pour plus d'information consultez le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ci-joint ou sur le site de l'Agence Européenne du Médicament : www.ema.europa.eu

Dans le cadre de l'AMM : 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 posologie et mode d'administration, mises en garde spéciales et précautions d'emploi et propriétés pharmacodynamiques)*#.

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

▼ 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.

* Deltyba™ 50 mg comprimés pelliculés est réservée aux patients adultes et les patients pédiatriques ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 kg. Pour plus d'informations consultez la rubrique Posologie et mode d'administration du RCP de Deltyba.¹

Deltyba™ 25 mg comprimés dispersibles est aux patients pédiatriques ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg et inférieur à 30 kg. Pour plus d'informations consultez la rubrique « posologie et mode d'administration » du RCP de Deltyba.²

Risques à prendre en compte

1. Développement de souches de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) résistantes au delamanide 4
2. Allongement de l'intervalle QTc associé au traitement par delamanide 5
3. Utilisation du delamanide pendant la grossesse 8
4. Utilisation du delamanide pendant l'allaitement 9
5. Déclaration des effets indésirables suspectés 10

1. Actions visant à réduire le risque de développement de souches de MTB résistantes au delamanide

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.^{1,2}

Action de réduction des risques :

- **Le delamanide ne doit être utilisé que dans le cadre d'un schéma d'association approprié dans le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR), conformément aux recommandations de l'OMS.**
- **Il ne faut jamais ajouter uniquement du delamanide à un schéma inefficace.**
- **Utiliser les résultats de sensibilité de la souche aux antibiotiques pour confirmer le profil de résistance de la bactérie, le cas échéant, et orienter le choix de traitement.**
- **Surveiller la réponse au traitement.**
- **Surveiller l'observance au traitement : il est recommandé d'administrer le delamanide par thérapie sous observation directe (DOT).**

2. Actions visant à réduire le risque d'allongement de l'intervalle QTc

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 rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi » du RCP).^{1,2}

- a) Surveillance de routine

Il convient d'effectuer des examens avant et pendant le traitement

Action de réduction des risques :

- **Contrôler l'ECG avant d'instaurer le traitement, puis à intervalle mensuel pendant la cure complète du traitement par delamanide.**
- **Contrôler les électrolytes sériques, par exemple le potassium, le calcium et le magnésium en début de traitement et les corriger en cas d'anomalie.**
- **Ne pas débiter ou arrêter le traitement par delamanide si l'on observe un intervalle QTcF > 500 ms, avant ou pendant le traitement.**
- **Augmenter la fréquence du contrôle des ECG si l'on observe un intervalle QTc supérieur à 450/470 ms (hommes/femmes).**

- b) Surveillance chez les patients présentant des facteurs de risque

Plusieurs éléments peuvent augmenter ce risque d'allongement de l'intervalle QTc et sont donc à prendre en considération lors d'un traitement avec le delamanide.

1. Les 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 :

- 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 le paragraphe relatif à l'administration concomitante de delamanide avec des 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, lévométhyadyl, méthadone, alcaloïdes de la pervenche, trioxyde d'arsenic.

Action de réduction des risques : Une surveillance très fréquente des ECG de ces patients sera nécessaire pendant toute la période de traitement par delamanide.

2. Hypoalbuminémie

Dans les études cliniques, il a été observé un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients présentant une hypoalbuminémie.

Action de réduction des risques :

- **Contrôler le taux sérique d'albumine avant d'instaurer le traitement.**
- **L'utilisation de delamanide est contre-indiquée si l'albuminémie est < 2,8g/dl.**
- **Augmenter la fréquence du contrôle des ECG, si un patient débute un traitement avec un taux compris entre 2,8g/dl et 3,4 g/dl ou si un patient a une chute du taux d'albumine comprise entre ces valeurs.**

3. Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'administration simultanée du delamanide et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, tel que les antirétroviraux lopinavir et ritonavir, a été associée à un allongement de l'intervalle QTc.

***Action de réduction des risques :* Si l'association du delamanide avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 est jugée indispensable, augmenter la fréquence de contrôle des ECG pendant la co-administration.**

4. Administration concomitante avec des quinolones

Certains des médicaments préconisés dans le traitement de la TB-MR par les recommandations de l'OMS, tels que les fluoroquinolones, peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QTc.

***Action de réduction des risques :* Augmenter la fréquence de contrôle des ECG si l'utilisation d'une fluoroquinolone est inévitable dans la mise au point d'un schéma de traitement adéquat contre la TB-MR, pendant toute la période de traitement par delamanide.**

Veillez noter que la co-administration de moxifloxacine et de delamanide chez les patients atteints de TB-MR n'a pas été étudiée. L'utilisation de moxifloxacine est donc déconseillée chez les patients traités par delamanide.^{1,2}

3. Actions visant à réduire le risque d'utilisation pendant la 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 rubriques 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » et 5.3 « Données de sécurité préclinique » du RCP).^{1,2}

Action de réduction des risques :

- **Deltyba n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.**
- **Chez les femmes en âge de procréer, informer la patiente sur l'importance d'éviter toute grossesse en cours de traitement par delamanide en employant des mesures contraceptives appropriées.**

Informations complémentaires :

Une fiche d'information doit être remise à la patiente à des fins de conseils et de sensibilisation.

4. Actions visant à réduire le risque d'utilisation du delamanide pendant l'allaitement

On ne sait pas si le delamanide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques/toxicologique disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du delamanide et/ou de ses métabolites dans le lait. 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 (voir rubriques 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » et 5.3 « Données de sécurité préclinique » du RCP).^{1,2}

Action de réduire des risques :

- **Il est déconseillé aux femmes d'allaiter pendant le traitement par delamanide.**
- **Expliquer à la patiente qu'il est conseillé de ne pas allaiter pendant le traitement par delamanide.**

Informations complémentaires :

Il est recommandé d'utiliser un lait maternisé comme substitut au lait maternel.

Une fiche d'information doit être remise à la patiente à des fins de conseils et de sensibilisation.

5. Déclaration des effets indésirables suspects

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consulter ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Les effets indésirables peuvent également être déclarés à

Otsuka Pharmaceutical France SAS :

Email : vigilance@otsuka.fr
Téléphone : +33 (0) 1 47 08 00 00

Informations supplémentaires

Des exemplaires supplémentaires des documents de réduction des risques de Delyba destinés aux professionnels de santé et aux patients peuvent être demandés par :

Email : medical@otsuka-onpg.com
Fax : +49-89-2060205-55

Ces documents sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/delamanide>) et du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : <https://otsuka-onpg.com/about-our-product-against-mdr-tb>.

Références

1. RCP de Delyba™ 50 mg comprimés pelliculés
2. RCP de Delyba™ 25 mg comprimés dispersibles

Fourni par:

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



FR/DLM/1409/0001(6) 03/2022