

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

Ekterly 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de sébétralstat.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés biconvexes ovales (environ 15 mm × 9 mm) de couleur jaune portant le logo « K » de KalVista gravé en creux sur une face et la mention « 300 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ekterly est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

La décision d'instaurer le traitement par sébétralstat administré par voie orale, doit être prise par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'AOH.

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

La dose recommandée est d'un comprimé de 300 mg d'Ekterly, administré dès l'apparition des premiers signes d'une crise. Une seconde dose peut être prise trois heures plus tard en cas de réponse insuffisante ou d'aggravation ou de réapparition des symptômes. Les patients ne doivent pas prendre plus de deux doses sur une période de 24 heures.

Patients atteints d'AOH avec C1-INH normal

L'arrêt du traitement doit être envisagé en l'absence de réponse clinique chez les patients atteints d'AOH avec inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) normal (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh).

L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la posologie recommandée pour le traitement d'une crise d'AOH est une dose unique de 300 mg (voir rubrique 4.5).

Patients recevant des inducteurs du CYP3A4

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients recevant des inducteurs faibles du CYP3A4. Chez les patients recevant des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4, la posologie recommandée pour le traitement d'une crise d'AOH est une dose unique de 900 mg (3 comprimés de 300 mg) (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et adolescents âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ekterly est destiné à une utilisation par voie orale.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Crises avec atteinte laryngée

Après le traitement d'une crise avec atteinte laryngée, les patients doivent consulter immédiatement un médecin. En cas d'aggravation des symptômes de la crise avec atteinte laryngée après le traitement, les patients doivent être pris en charge dans un établissement de santé approprié.

Inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) normal

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Ekterly chez les patients atteints d'AOH avec C1-INH normal.

Certain sous-types d'AOH avec C1-INH normal peuvent ne pas répondre au traitement en raison de l'implication d'autres voies n'incluant pas l'activation de la kallikréine plasmatique. Il est recommandé de réaliser un test génétique si possible, conformément aux recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'AOH, et d'arrêter le traitement en l'absence de réponse clinique (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Allongement de l'intervalle QT

Dans une étude clinique spécifique menée chez des volontaires sains afin d'évaluer les paramètres cardiaques, un potentiel du sébétalstat à induire un allongement de l'intervalle QT a été observé, mais uniquement à des concentrations élevées qui ne devraient pas être atteintes avec la dose recommandée.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du sébétalstat chez des patients présentant des facteurs de risque indépendants d'allongement de l'intervalle QT tels que : allongement de l'intervalle QT préexistant (acquis ou congénital), déséquilibres électrolytiques, insuffisance hépatique, utilisation concomitante de médicaments interagissant avec le métabolisme du sébétalstat ou d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT. Des précautions s'imposent en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT chez ces patients, en particulier chez les patients présentant plus d'un facteur de risque (voir rubrique 5.1).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Effets d'autres médicaments sur le sébétalstat

Le sébétalstat est un substrat du CYP3A4.

L'administration d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 135 % de la C_{max} du sébétalstat et de 420 % de l'ASC. L'administration de vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 76 % de la C_{max} du sébétalstat et de 102 % de l'ASC. L'administration concomitante de cimétidine, un inhibiteur faible du CYP3A4, n'a pas entraîné de modification de l'exposition au sébétalstat. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients recevant des inhibiteurs du CYP3A4.

L'administration de phénytoïne, un inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné une diminution de 66 % de la C_{max} du sébétalstat et de 83 % de l'ASC. L'administration d'éfavirenz, un inducteur modéré du CYP3A4, a entraîné une diminution de 63 % de la C_{max} du sébétalstat et de 79 % de l'ASC.

L'administration concomitante de modafinil, un inducteur faible du CYP3A4, n'a pas entraîné de modification cliniquement pertinente de l'exposition au sébétalstat. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients recevant des inducteurs faibles du CYP3A4.

Chez les patients recevant des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par exemple rifampicine, éfavirenz, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), la posologie recommandée pour le traitement d'une crise d'AOH est une dose de 900 mg (3 comprimés de 300 mg).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple érythromycine, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, ritonavir), la posologie recommandée pour le traitement d'une crise d'AOH est une dose unique de 300 mg.

Médicaments réduisant l'acidité gastrique

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique *in vivo* d'interactions avec les médicaments réduisant l'acidité gastrique. Par conséquent, l'effet de ces médicaments sur la pharmacocinétique du sébétalstat n'est pas connu. Des précautions s'imposent en cas d'utilisation concomitante d'Ekterly avec des médicaments modifiant le pH gastrique tels que les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons et les antihistaminiques H2.

Effets du sébétalstat sur d'autres médicaments

Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions pour évaluer l'effet du sébétalstat sur d'autres médicaments.

Les données *in vitro* semblent indiquer que le sébétalstat peut avoir un effet inhibiteur sur les CYP2C9, UGT1A4 et UGT1A9 et les transporteurs OCT2, OATP1B3, MATE1 et MATE2-K. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue actuellement. Si elle n'est pas justifiée sur le plan clinique, l'utilisation concomitante du sébétalstat avec des substrats de ces enzymes et transporteurs à marge thérapeutique étroite (par exemple warfarine, mycophénolate, ciclosporine,

tacrolimus) doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'exposition pharmacocinétique à ces médicaments co-administrés et donc de toxicité. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite si possible est recommandée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Ekterly et pendant 24 heures après la dernière administration.

Grossesse

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

Ekterly ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus (par exemple pour le traitement de crises avec atteinte laryngée engageant le pronostic vital).

Allaitement

On ne sait pas si le sébétalstat ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de sébétalstat et/ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Ekterly soit d'interrompre l'allaitement pendant 24 heures après la prise d'Ekterly, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets d'Ekterly sur la fertilité humaine. Dans les études effectuées chez l'animal, il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Ekterly a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des sensations vertigineuses ont été signalées après l'utilisation d'Ekterly. Ce symptôme peut également survenir en raison d'une crise d'AOH. Les patients doivent être avertis qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser des machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au total, Ekterly a été administré chez 411 volontaires sains et 239 patients atteints d'angioedème héréditaire. Dans les études cliniques utilisées pour l'enregistrement, 1 945 crises d'AOH ont été traitées par Ekterly.

Les céphalées sont l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients atteints d'AOH recevant Ekterly (rapportées par 9,2 % des patients). En général, les événements de céphalées signalés étaient de sévérité légère à modérée, non graves, et se sont résolus sans intervention.

Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables présentés dans le tableau est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1. Synthèse des effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Fréquent
	Nausée	Fréquent
	Douleur abdominale*	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	Fréquent
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Fréquent

* Comprend les événements de douleur abdominale et douleur abdominale haute.

Population pédiatrique

Au total, 390 crises d'AOH ont été traitées par le sébétralstat chez 32 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans. Le profil de sécurité était comparable à celui observé 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 n'a été rapporté dans les études cliniques. Il n'existe pas de données permettant d'identifier les signes et symptômes éventuels d'un surdosage. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé. Il n'existe pas d'antidote.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents hématologiques, médicaments utilisés dans l'angioedème héréditaire, Code ATC : B06AC08

Mécanisme d'action

Le sébétralstat est un inhibiteur réversible compétitif de la kallikréine plasmatique (KP). En inhibant la KP, le sébétralstat empêche le clivage du kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et la libération de bradykinine (BK) en résultant, ce qui fait cesser la progression de la crise d'AOH associée à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à la formation d'œdèmes. Le sébétralstat inhibe également l'activation du mécanisme de rétrocontrôle positif du système kinine-kallikréine (SKK), ce qui diminue la synthèse de facteur XIIa (FXIIa) et la libération supplémentaire de KP.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude KONFIDENT

L'efficacité d'Ekterly dans le traitement des crises d'AOH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus a été évaluée dans l'étude KONFIDENT, une étude en cross-over randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en trois périodes.

Au total, 264 crises ont été traitées chez 110 patients. L'âge médian des patients était de 39,5 ans (intervalle : 13 à 74 ans). La population de l'étude comprenait notamment 13 adolescents [11,8 %] et seulement 4 patients âgés [3,6 %]. Des patients atteints d'AOH de type 1 (101 patients [91,8 %]) et de type 2 (9 patients [8,2 %]) ont été inclus. Lors de l'inclusion, les patients recevaient un traitement conventionnel à la demande (86 patients [78,2 %]) ou un traitement prophylactique au long cours (24 patients [21,8 %]). Les caractéristiques initiales des crises traitées comprenaient tous les niveaux d'intensité des crises (légère : 113 [48,2 %], modérée : 102 [38,6 %], sévère : 38 [14,4 %] et très sévère : 7 [2,7 %]) et toutes les localisations (sous-cutanée : 142 [53,8 %], au niveau des muqueuses : 120 [45,5 %], dont laryngée 8 [3 %]).

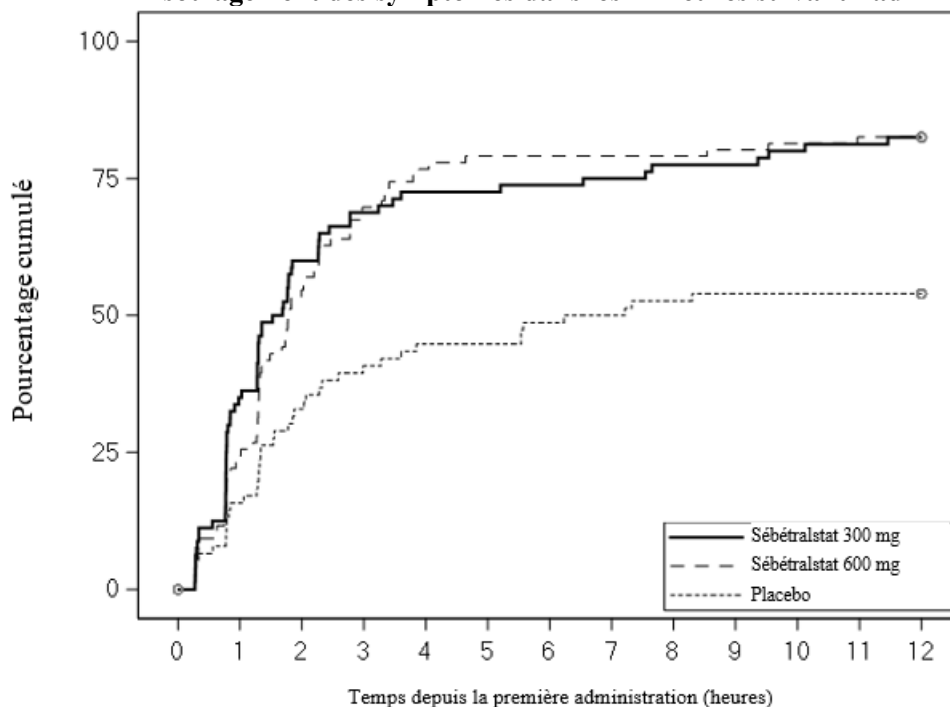
Le délai médian jusqu'à l'administration du traitement était de 41 minutes (intervalle interquartile : 6 à 140).

Sur les 264 crises traitées, 87 l'ont été avec une dose de 300 mg de sébétalstat, 93 avec une dose de 600 mg de sébétalstat et 84 avec le placebo. Après le traitement de chaque crise, les patients pouvaient prendre une dose supplémentaire trois heures plus tard au moins si cela était jugé nécessaire en fonction des symptômes.

Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, le soulagement étant défini par un score d'au moins « Légère amélioration » (lors de deux temps consécutifs) sur l'échelle d'appréciation globale du changement par le patient (*Patient Reported Global Impression of Change* – PGI-C) dans les 12 heures suivant la première administration de sébétalstat. Pour l'échelle PGI-C, les patients devaient évaluer leurs symptômes de la crise sur une échelle à 7 points (de « Très forte aggravation » à « Très forte amélioration »). Pour que le critère d'évaluation principal soit satisfait, le patient devait indiquer une réponse positive avec un score d'au moins « Légère amélioration » sur l'échelle PGI-C maintenue à deux temps consécutifs dans les 12 heures.

Par rapport au placebo, il a été observé un délai significativement plus court jusqu'au début du soulagement des symptômes avec la dose de 300 mg de sébétalstat (valeur p ajustée par correction de Bonferroni < 0,0001) et de 600 mg de sébétalstat (valeur p ajustée par correction de Bonferroni < 0,0013) (figure 1).

Figure 1. Étude KONFIDENT – Courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu’au début du soulagement des symptômes dans les 12 heures suivant l’administration

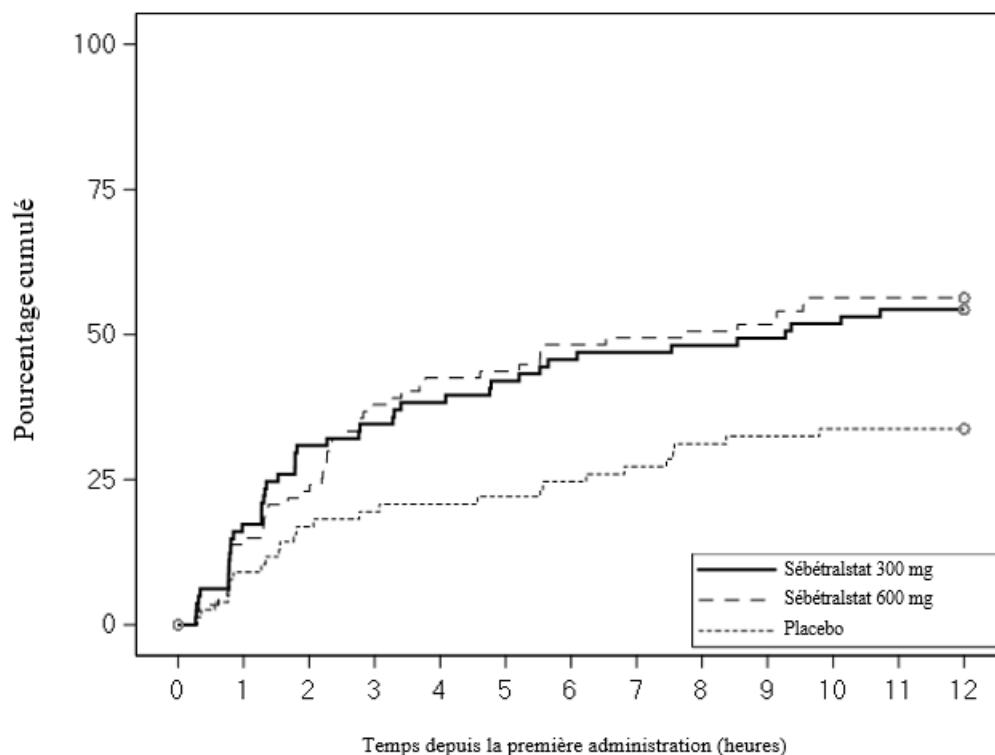


Les pourcentages de patients ayant pris une seconde dose dans les 12 heures étaient respectivement de 29,9 % et 37,6 % dans les groupes sébétralstat 300 mg et sébétralstat 600 mg, des chiffres inférieurs à celui observé dans le groupe placebo, de 48,8 %. Les pourcentages de patients chez lesquels le critère d’évaluation principal a été satisfait sans, ou avant, l’administration d’une seconde dose de 300 mg ou de 600 mg de sébétralstat étaient respectivement de 93,9 % et 95,8 %.

Le premier critère d’évaluation secondaire était le délai jusqu’à la première occurrence de diminution de la sévérité par rapport à la sévérité initiale (à deux temps consécutifs) dans les 12 heures suivant la première administration de sébétralstat, la sévérité étant évaluée à l’aide de l’échelle d’appréciation globale de la sévérité par le patient (*Patient Global Impression of Severity* – PGI-S). Pour l’échelle PGI-S, les patients devaient évaluer leurs symptômes de la crise sur une échelle à 5 points (« Aucun symptôme » à « Symptômes très sévères »). Pour que le premier critère d’évaluation secondaire soit satisfait, le patient devait indiquer une réponse positive et maintenue avec une réduction d’au moins un palier sur l’échelle PGI-S dans les 12 heures.

Par rapport au placebo, il a été observé un délai significativement plus court jusqu’à la diminution de la sévérité avec la dose de 300 mg de sébétralstat (valeur p ajustée par correction de Bonferroni = 0,0036) et de 600 mg de sébétralstat (valeur p ajustée par correction de Bonferroni = 0,0032) (figure 2).

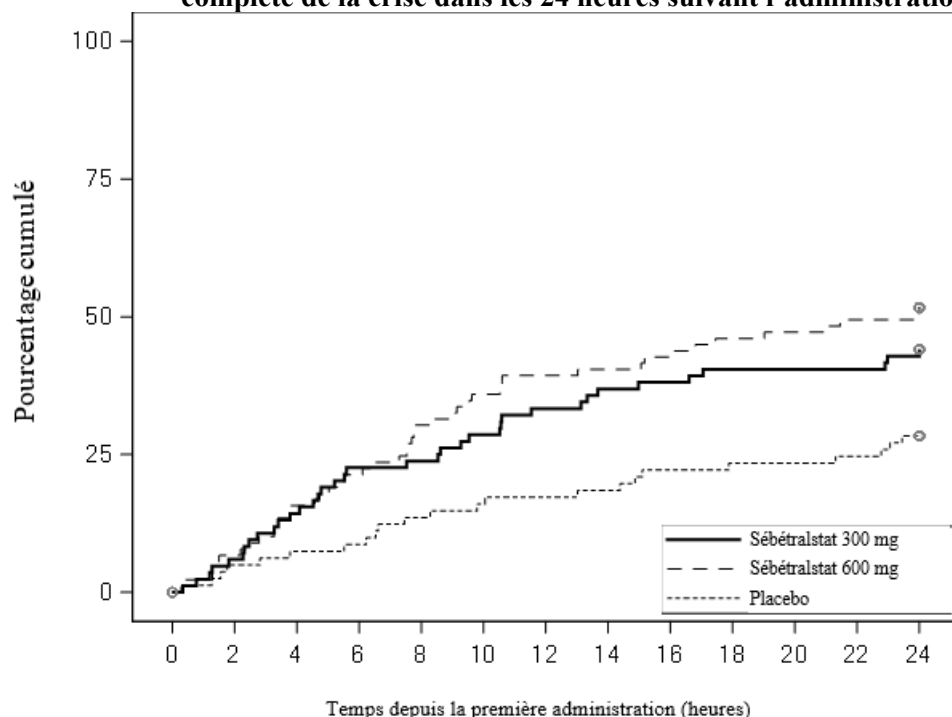
Figure 2. Étude KONFIDENT – Courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la diminution de la sévérité dans les 12 heures suivant l'administration



Le deuxième critère d'évaluation secondaire était le délai jusqu'à la résolution complète de la crise, déterminée sur l'échelle PGI-S dans les 24 heures suivant l'administration. Pour que le deuxième critère d'évaluation secondaire soit satisfait, le patient devait indiquer « Aucun symptôme » sur l'échelle PGI-S dans les 24 heures.

Par rapport au placebo, il a été observé un délai significativement plus court jusqu'à la résolution complète de la crise avec la dose de 300 mg de sébétralstat (valeur p ajustée par correction de Bonferroni = 0,0022) et de 600 mg de sébétralstat (valeur p ajustée par correction de Bonferroni < 0,0001) (figure 3).

Figure 3. Étude KONFIDENT – Courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu’à la résolution complète de la crise dans les 24 heures suivant l’administration



Dans l’étude KONFIDENT, les résultats du critère d’efficacité principal et des critères d’efficacité secondaires observés dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris le sous-groupe défini en fonction du schéma de traitement (traitement à la demande seulement ou traitement prophylactique au long cours), concordaient avec les résultats observés dans la population totale.

Étude KONFIDENT-S

Dans l’étude en ouvert KONFIDENT-S, des crises récurrentes ont été traitées avec une dose de 600 mg de sébétalstat pendant une durée allant jusqu’à deux ans. Au total, 1 706 crises ont été traitées chez 134 patients (dont 23 adolescents). Le nombre médian de crises traitées par patient était de 8 (intervalle : 1 à 61 crises). Le nombre mensuel médian de crises traitées était de 0 à 2. Le délai médian entre le début de la crise et le traitement était de 10 minutes. Chez les adolescents, le délai médian entre le début de la crise et le traitement était de 4 minutes. Les résultats d’efficacité concordaient avec ceux de l’étude KONFIDENT. L’efficacité a été maintenue lors de traitements répétés.

Crises d’AOH avec atteinte laryngée

Au total, 36 crises avec atteinte laryngée ont été traitées dans les études cliniques. Dans l’étude KONFIDENT, quatre crises d’AOH avec atteinte laryngée ont été traitées (deux avec une dose de 300 mg de sébétalstat, deux avec une dose de 600 mg de sébétalstat). Dans l’étude en ouvert KONFIDENT-S, 32 crises avec atteinte laryngée ont été traitées avec une dose de 600 mg de sébétalstat. Les résultats en termes de délai jusqu’au début du soulagement des symptômes étaient comparables à ceux observés chez les patients présentant des crises sans atteinte laryngée. Il n’a pas été rapporté de cas de difficultés à avaler les comprimés d’Ektely.

Population de patients atteints d’AOH avec C1-INH normal

Il n’existe pas de données concernant l’utilisation d’Ektely chez les patients atteints d’AOH avec C1-INH normal (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude clinique spécifique menée pour évaluer les paramètres cardiaques, un potentiel du sébétalstat à induire un allongement de l'intervalle QT a été observé, mais uniquement à des concentrations élevées qui ne devraient pas être atteintes avec la dose recommandée. L'augmentation maximale moyenne de l'intervalle QTc a été de 10,4 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance = 15,3 ms) après administration d'Ekterly chez des volontaires sains (à une dose correspondant à 5 fois la dose maximale recommandée). L'augmentation de l'intervalle QTc était dépendante de la concentration (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ekterly dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'angioedème héréditaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'une dose de 300 mg, le sébétalstat est absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure environ.

Effet des aliments

Dans une étude menée pour évaluer l'effet des aliments, il n'a pas été observé de différence de l'ASC du sébétalstat après administration d'une dose de 600 mg avec un repas hyperlipidique. La C_{max} était diminuée d'environ 29 % et le temps jusqu'à la concentration maximale (T_{max}) médian était augmenté de 2 heures. Dans les études d'efficacité et de sécurité cliniques, Ekterly était pris avec ou sans aliments et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 77 %. Après administration d'une dose de 600 mg de sébétalstat radiomarké, le rapport des concentrations sang/plasma de la radioactivité était d'environ 0,65. Après administration d'une dose de 300 mg, la moyenne géométrique du volume apparent de distribution (V_z/F) était de 208 litres.

Élimination

Après administration d'une dose de 300 mg, la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination du sébétalstat était de 3,7 heures. La moyenne géométrique de la clairance apparente (CL/F) était de 38,5 litres/heure.

Biotransformation

In vitro, le sébétalstat est métabolisé principalement par le CYP3A4. Le sébétalstat est un substrat de la glycoprotéine P et de la BCRP *in vitro*. Après administration d'une dose de 600 mg de sébétalstat radiomarké, le sébétalstat représentait 64,1 % de l'ASC₀₋₂₄ de la radioactivité plasmatique totale, avec 11 métabolites représentant chacun 0,39 % à 7,1 % de l'ASC₀₋₂₄ de la radioactivité totale. Le métabolite prédominant dans le plasma n'a pas d'activité pharmacologique.

In vitro, le sébétalstat est un inhibiteur des CYP3A4 et CYP2C9 et des transporteurs OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 et OATP1B3.

Le sébétalstat est un inducteur du CYP3A4 *in vitro*. Du fait de son utilisation intermittente et de son absorption et son élimination rapides, le risque d'induction du CYP3A4 est considéré comme n'étant pas cliniquement significatif.

Excrétion

Après administration d'une dose de 600 mg de sébétalstat radiomarqué chez des hommes volontaires sains, environ 32 % de la radioactivité ont été excrétés dans les urines et 63 % dans les fèces. Environ 8,7 % et 12,5 % de la dose ont été récupérés dans les urines et les fèces respectivement sous forme de sébétalstat inchangé. Le sébétalstat est éliminé principalement dans les fèces par métabolisme hépatique.

Linéarité/non-linéarité

La $C_{\max}$ était proportionnelle à la dose dans la plage de doses de 5 mg à 600 mg ; l'ASC était plus que proportionnelle à la dose, probablement en raison de l'apparition d'une phase d'élimination terminale plus longue aux doses élevées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du sébétalstat administré à la dose de 600 mg a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, la $C_{\max}$ était augmentée de 7 % et l'ASC de 16 % par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la $C_{\max}$ était augmentée de 63 % et l'ASC de 100 %. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la posologie recommandée pour le traitement d'une crise d'AOH est une dose unique de 300 mg (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Insuffisance rénale

Le sébétalstat n'est pas éliminé principalement par voie rénale et n'est pas utilisé en traitement chronique.

La pharmacocinétique du sébétalstat n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans l'étude KONFIDENT n'était pas suffisant pour permettre de déterminer si ces patients répondent différemment des patients adultes plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'inhibition dépendante de la concentration de la kallikréine plasmatique, mesurée comme la réduction de l'activité enzymatique spécifique, a été rapide, avec une inhibition quasi complète (≥ 95 %) de la kallikréine plasmatique dès la 15^e minute suivant l'administration d'une dose de 300 mg d'Ekterly chez les patients atteints d'AOH.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel cancérogène du sébétalstat a été évalué dans une étude de 26 semaines chez la souris transgénique rasH2-Tg et dans une étude de 104 semaines chez le rat. Chez les deux espèces, il n'a été observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs malignes ni de signes de potentiel cancérogène à aucune dose. L'exposition aux doses les plus élevées (sur la base des ASC plasmatiques du sébétalstat libre) représentait 0,2 fois et 0,4 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) chez les souris mâles et femelles respectivement et 5,7 fois l'exposition à la DMRH chez les rats.

Dans une étude de la fertilité effectuée chez le rat, il n'a été observé d'effet sur l'accouplement ou la fertilité à aucune dose, tandis qu'une augmentation des pertes pré-implantation a été constatée à la plus forte dose de 600 mg/kg/jour (induisant une exposition représentant 7,7 fois l'exposition chez l'homme à la DMRH sur la base des valeurs de l'ASC du sébétalstat libre). Des études du développement embryonnaire et fœtal ont été réalisées chez le rat et le lapin. Chez le rat, le sébétalstat et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire. Des malformations (fente palatine, anomalie du septum ventriculaire) et une létalité embryonnaire et fœtale ont été constatées à la dose de 600 mg/kg/jour (induisant une exposition représentant 12 fois l'exposition chez l'homme à la DMRH sur la base des valeurs de l'ASC du sébétalstat libre). La dose sans effet nocif observé sur le développement embryonnaire et fœtal était de 300 mg/kg/jour (induisant une exposition représentant 3 fois l'exposition chez l'homme à la DMRH sur la base des valeurs de l'ASC du sébétalstat libre). Chez le lapin, il n'a pas été observé de malformations ni de létalité embryonnaire et fœtale aux doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (induisant une exposition représentant 6,8 fois l'exposition chez l'homme à la DMRH sur la base des valeurs de l'ASC du sébétalstat libre). Il est possible que les effets éventuels sur le développement, associés à l'inhibition de la kallikréine plasmatique, n'aient pas été intégralement déterminés en raison des différences de l'activité pharmacologique du sébétalstat entre les espèces. Dans une étude du développement prénatal et postnatal chez le rat, il n'a pas été observé d'effets nocifs sur le développement aux doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour.

Après administration d'une dose unique de sébétalstat radiomarqué chez des rates allaitantes, les concentrations de la radioactivité totale étaient comparables dans le lait et le plasma, la concentration maximale étant observée une heure post-dose. À 24 heures post-dose, les valeurs moyennes de la radioactivité dans le lait et le plasma étaient proches de celle induite par le rayonnement ambiant.

Les études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le sébétalstat présente un potentiel d'accumulation et qu'il peut persister dans certains systèmes de sédiments aquatiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460)
Croscarmellose sodique (E 468)
Povidone K30 (E 1201)
Stéarate de magnésium (E 470b)

Pelliculage

Copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de macrogol (E 1209)
Talc (E 553b)
Dioxyde de titane (E 171)
Monocaprylocaprate de glycérol (de type 1) (E 471)
Alcool polyvinylique (E 1203)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer noir (E 172)
Maltodextrine (E 1400)
Gomme de guar (E 412)
Hypromellose (E 464)
Triglycérides à chaînes moyennes

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA/alu/PVC avec pellicule en aluminium (1 comprimé pelliculé par plaquette).

Les comprimés pelliculés sont conditionnés en plaquettes emballées dans un étui en carton avec fermeture de sécurité enfant. Les étuis sont emballés dans une boîte en carton.

Présentation : 4 ou 6 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place
Block C
Dublin 2
D02 FK76
Irlande

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

EU/1/25/1975/001
EU/1/25/1975/002

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Irlande du Nord
BT63 5UA
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ekterly 300 mg comprimés pelliculés
sébétralstat

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de sébétralstat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

4 comprimés pelliculés

6 comprimés pelliculés

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 PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**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

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
Irlande

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

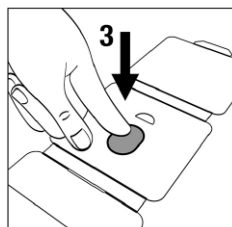
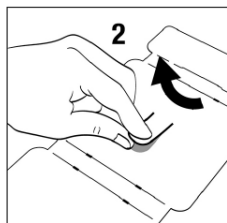
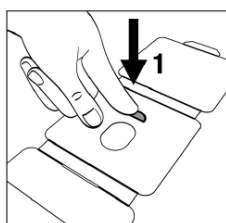
EU/1/25/1975/001 4 comprimés pelliculés
EU/1/25/1975/002 6 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION



1. Appuyer sur le demi-cercle.
2. Détacher la languette en la tirant vers l'arrière.
3. Pousser le comprimé à travers la pellicule.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ekterly

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

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

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTUI AVEC FERMETURE DE SÉCURITÉ ENFANT****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ekterly 300 mg comprimés pelliculés
sébétralstat

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de sébétralstat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

1 comprimé pelliculé

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 PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**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

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

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

EU/1/25/1975/001 4 comprimés pelliculés

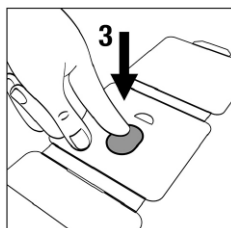
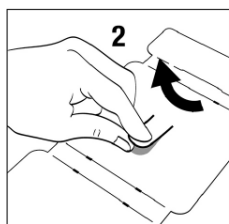
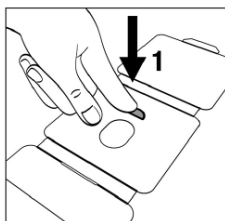
EU/1/25/1975/002 6 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION



1. Appuyer sur le demi-cercle.
2. Détacher la languette en la tirant vers l'arrière.
3. Pousser le comprimé à travers la pellicule.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[L'information en Braille figurera sur la boîte extérieure.]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

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

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ekterly 300 mg comprimés pelliculés
sébétralstat

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

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ekterly 300 mg comprimés pelliculés sébétralstat

▼ 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.

Veuillez 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 ou votre pharmacien.
- 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 ou votre pharmacien. 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 qu'Ekterly et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ekterly
3. Comment prendre Ekterly
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ekterly
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ekterly et dans quels cas est-il utilisé

Ekterly est un médicament contenant la substance active sébétralstat.

Ekterly est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

L'AOH est une maladie qui se transmet souvent au sein des familles, mais certaines personnes n'ont pas d'antécédents familiaux. Il existe trois types connus d'AOH, définis en fonction du type d'anomalie génétique et de l'effet de l'anomalie sur une protéine présente dans la circulation sanguine appelée inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH). Une personne peut avoir un taux faible de C1-INH dans l'organisme (AOH de type 1), un C1-INH ne fonctionnant pas correctement (« dysfonctionnel ») (AOH de type 2) ou être atteinte d'AOH avec C1-INH normal (type 3). Ce dernier type est extrêmement rare. Les trois types peuvent provoquer des crises et entraîner les mêmes symptômes, consistant en un gonflement localisé et des douleurs dans différentes parties du corps, notamment :

- les mains et les pieds ;
- le visage, les paupières, les lèvres ou la langue ;
- le larynx, ce qui peut entraîner des difficultés pour respirer ;
- les organes génitaux.

Lorsque le C1-INH ne fonctionne pas correctement, cela entraîne la production d'une quantité excessive de l'enzyme appelée « kallikréine plasmatique », qui à son tour, conduit à une augmentation du taux de « bradykinine » dans la circulation sanguine. La production excessive de bradykinine provoque un gonflement et une inflammation.

La substance active contenue dans Ekterly, le sébétralstat, agit en inhibant (« bloquant ») l'activité de la kallikréine plasmatique contribuant ainsi à diminuer le taux de bradykinine. Lorsque le médicament est pris au début d'une crise ou pendant la crise, cela empêche la crise de progresser et fait cesser le gonflement et la douleur.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ekterly

Ne prenez jamais Ekterly

- si vous êtes allergique au sébétralstat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ekterly si :

- vous présentez une diminution modérée ou sévère de la fonction hépatique, ce qui pourrait entraîner une augmentation de la concentration de sébétralstat dans le sang ;
- vous présentez un risque d'une anomalie du rythme cardiaque appelée allongement de l'intervalle QT ou vous prenez un médicament connu pour entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Après la prise d'Ekterly pour traiter une crise avec atteinte laryngée (touchant la gorge), **il est important de consulter immédiatement un médecin, en particulier en cas d'aggravation des symptômes laryngés après le traitement.**

Le traitement par Ekterly peut ne pas être efficace en cas d'angioedème héréditaire avec un inhibiteur de la C1 estérase normal.

Pour toutes préoccupations à propos de ce médicament, adressez-vous à votre médecin.

Enfants

Ekterly n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans, car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Ekterly

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Ekterly agit.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous.

- Ces médicaments peuvent augmenter la concentration d'Ekterly dans le sang et donc augmenter le risque d'effets indésirables :
 - antibiotiques (par exemple érythromycine, clarithromycine) ;
 - certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple itraconazole, kétoconazole) ;
 - antiviraux (par exemple ritonavir).
- Ces médicaments peuvent diminuer la concentration d'Ekterly dans le sang et un ajustement de la dose peut donc être nécessaire :
 - antibiotiques (par exemple rifampicine) ;
 - antiviraux (par exemple éfavirenz) ;
 - certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (par exemple carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ekterly.

Ekterly avec des aliments et boissons

Ce médicament peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 3).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Les informations

concernant la sécurité d'Ekterly en cas d'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement sont limitées. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Ekterly pendant la grossesse et de ne pas allaiter pendant 24 heures après la prise d'Ekterly. Votre médecin parlera avec vous des bénéfices et des risques du traitement par Ekterly pendant la grossesse et l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines si vous ressentez des sensations vertigineuses en raison de votre crise d'AOH ou après avoir pris Ekterly.

Ekterly contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Ekterly

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

La dose recommandée est d'un comprimé de 300 mg d'Ekterly, qui doit être pris dès les premiers signes d'une crise. Une dose supplémentaire de 300 mg d'Ekterly (un comprimé) peut être prise trois heures plus tard si les symptômes persistent. Vous ne devez pas prendre plus de deux comprimés de 300 mg d'Ekterly en 24 heures.

Le comprimé doit être avalé entier, avec un peu d'eau si nécessaire. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous présentez des troubles hépatiques (diminution modérée de la fonction hépatique) **et que vous prenez également** des médicaments appelés inhibiteurs puissants du CYP3A4, par exemple l'itraconazole utilisé pour traiter les infections fongiques, votre médecin prescrira un seul comprimé de 300 mg d'Ekterly pour traiter une crise.

Si vous prenez des médicaments appelés inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4, par exemple phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie) ou éfavirenz (un antiviral), votre médecin prescrira trois comprimés de 300 mg d'Ekterly à prendre en même temps pour traiter une crise.

Si vous avez pris plus d'Ekterly que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés d'Ekterly, contactez immédiatement votre médecin.

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.

Effets indésirables **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Maux de tête
- Vomissements
- Nausées (envie de vomir)
- Douleur abdominale
- Sensations vertigineuses
- Douleurs dorsales
- Bouffées de chaleur
- Diarrhée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Ekterly

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 la boîte et l'étui des plaquettes après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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 Ekterly

- La substance active est le sébétralstat.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K30, stéarate de magnésium (voir « Ekterly contient du sodium » à la rubrique 2).
Pelliculage : Copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de macrogol, talc, dioxyde de titane (E 171), monocaprylocaprate de glycérol (type 1), alcool polyvinylique, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer noir (E 172), maltodextrine, gomme de guar, hypromellose, triglycérides à chaîne moyenne.

Comment se présente Ekterly et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Ekterly 300 mg sont des comprimés biconvexes ovales (environ 15 mm × 9 mm) de couleur jaune portant le logo « K » de KalVista gravé en creux sur une face et la mention « 300 » sur l'autre face. Les comprimés pelliculés sont conditionnés en plaquettes emballées dans un étui en carton avec fermeture de sécurité enfant. Les étuis sont emballés dans une boîte en carton. Les instructions pour ouvrir la plaquette figurent sur la boîte et l'étui. La boîte contient 4 ou 6 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place
Block C
Dublin 2
D02 FK76
Irlande

Fabricant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Irlande du Nord

BT63 5UA
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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