

## **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**

Orladeyo 150 mg, gélules

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

Chaque gélule contient 150 mg de bérotralstat (sous forme de dichlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule

Gélule (19,4 mm × 6,9 mm) avec un corps blanc opaque portant l'impression «150» et une coiffe bleu clair opaque portant l'impression «BCX».

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Orladeyo est indiqué pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

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

#### Posologie

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents de 12 ans et plus pesant 40 kg ou plus est de 150 mg de bérotralstat une fois par jour.

#### *Doses oubliées*

En cas d'oubli d'une dose de bérotralstat, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible, sans excéder une dose par jour.

Orladeyo n'est pas indiqué pour traiter les crises aiguës d'AOH (voir rubrique 4.4).

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique pour les personnes âgées de plus de 65 ans n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, il est préférable d'éviter l'utilisation du bérotralstat. Si un traitement est nécessaire, il convient d'envisager un suivi approprié (par ex. ECG) (voir rubrique 4.4).

Il n'existe pas de données cliniques disponibles concernant l'utilisation du bérotralstat chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du bérotralstat chez les patients atteints d'IRT (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'utilisation du bérotralstat devrait être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B ou C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du bérotralstat chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Orladeyo est destiné à une utilisation par voie orale. La gélule peut être prise à tout moment de la journée, avec de la nourriture (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**

#### Informations générales

Orladeyo n'est pas indiqué pour traiter les crises aiguës d'AOH ; il convient de commencer un traitement individualisé à l'aide de médicaments de crise approuvés.

Il n'existe pas de données cliniques disponibles concernant l'utilisation du bérotralstat chez les patients atteints d'AOH et présentant une activité normale de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH).

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'utilisation du bérotralstat chez les patients pesant moins de 40 kg et il convient donc d'éviter d'utiliser le bérotralstat chez ces patients.

#### Allongement de l'intervalle QT

Un accroissement de l'allongement de l'intervalle QT peut être observé à des concentrations élevées de bérotralstat (voir rubrique 5.1).

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère peuvent développer une hausse des concentrations sériques de bérotralstat, qui est associée à un risque d'allongement de l'intervalle QT. Il convient d'éviter d'utiliser le bérotralstat chez ces patients.

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère peuvent présenter un risque d'allongement de l'intervalle QT. Il est préférable d'éviter d'utiliser le bérotralstat chez ces patients. Si un traitement est nécessaire, il convient d'envisager un suivi approprié (par ex. ECG).

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'utilisation du bérotralstat chez les patients présentant des facteurs de risque indépendants d'allongement de l'intervalle QT, comme les troubles électrolytiques, un allongement de l'intervalle QT préexistant connu (acquis ou héréditaire), un âge avancé (voir rubrique 4.2) ou une utilisation concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Il est préférable d'éviter l'utilisation du bérotralstat chez ces patients. Si un traitement est nécessaire, il convient d'envisager un suivi approprié (par ex. ECG).

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

Le bértralstat est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

### Effets d'autres médicaments sur le bértralstat

#### *Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP*

La ciclosporine, un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP, a fait diminuer la concentration maximale ( $C_{\max}$ ) d'une dose unique de 150 mg de bértralstat de 7 % et augmenter l'ASC de 27 %. Aucun ajustement posologique du bértralstat n'est recommandé en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP.

#### *Inducteurs de la P-gp et de la BCRP*

Le bértralstat est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Les inducteurs de la P-gp et de la BCRP (par ex., rifampicine, millepertuis) peuvent faire baisser les concentrations plasmatiques de bértralstat, ce qui réduit l'efficacité du bértralstat. L'utilisation d'inducteurs de la P-gp n'est pas recommandée avec le bértralstat.

### Effets du bértralstat sur d'autres médicaments

#### *Substrats du CYP3A4*

Le bértralstat est un inhibiteur modéré du CYP3A4. Il augmente la  $C_{\max}$  et l'ASC du midazolam par voie orale de 45 % et 124 % respectivement et la  $C_{\max}$  et l'ASC de l'amlodipine de 45 % et 77 % respectivement. L'administration concomitante peut augmenter les concentrations d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP3A4. Se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments concomitants qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4, en particulier ceux à index thérapeutique étroit (par ex., ciclosporine, fentanyl). Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour ces médicaments (voir rubrique 5.2).

#### *Substrats du CYP2D6*

Le bértralstat est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Il augmente la  $C_{\max}$  et l'ASC du dextrométhorphan de 196 % et 177 % respectivement et la  $C_{\max}$  et l'ASC de la désipramine de 64 % et 87 % respectivement. L'administration concomitante peut augmenter l'exposition à d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP2D6. Se référer au RCP des médicaments concomitants qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6, en particulier ceux à index thérapeutique étroit (par ex., thioridazine, pimozide) ou ceux dont les informations de prescription recommandent un suivi thérapeutique (par ex., antidépresseurs tricycliques). Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour ces médicaments (voir rubrique 5.2).

#### *Substrats du CYP2C9*

Le bértralstat est un inhibiteur faible du CYP2C9. Il augmente la  $C_{\max}$  et l'ASC du tolbutamide de 19 % et 73 % respectivement. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'utilisation concomitante de médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 (par ex., le tolbutamide) (voir rubrique 5.2).

L'effet du bértralstat sur la conversion du désogestrel en étonogestrel (métabolite actif) par le CYP2C9 a été négligeable. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'utilisation concomitante de désogestrel.

#### *Substrats du CYP2C19*

Le bértralstat n'est pas un inhibiteur du CYP2C19, puisque la  $C_{\max}$  et l'ASC de l'oméprazole n'ont augmenté que de 21 % et 24 % respectivement. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'utilisation concomitante de médicaments principalement métabolisés par le CYP2C19 (par ex., l'oméprazole) (voir rubrique 5.2).

### *Substrats de la P-gp*

Le bérotralstat est un inhibiteur faible de la P-gp. Il augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la digoxine, un substrat de la P-gp, de 58 % et 48 % respectivement. Se référer au RCP des médicaments concomitants qui sont des substrats de la P-gp, en particulier ceux à index thérapeutique étroit (par ex., digoxine) ou ceux dont les informations de prescription recommandent un suivi thérapeutique (par ex., dabigatran). Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour ces médicaments (voir rubrique 5.2).

### *Contraceptifs oraux*

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, le bérotralstat peut augmenter les concentrations des contraceptifs oraux métabolisés par le CYP3A4. L'administration concomitante de bérotralstat et de désogestrel a augmenté l'ASC de l'étonogestrel (métabolite actif) de 58 % ; la  $C_{max}$  n'a pas été modifiée. L'effet du bérotralstat sur la conversion du désogestrel en étonogestrel par le CYP2C9 a été négligeable. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'utilisation concomitante de désogestrel.

## **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 bérotralstat et au moins un mois après la prise de la dernière dose. Le bérotralstat n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du bérotralstat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le bérotralstat n'est pas recommandé pendant la grossesse.

### Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de bérotralstat dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

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

### Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans le cadre des études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

Orladeyo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs abdominales (toutes localisations confondues) (rapportées par 21 % des patients), la diarrhée (rapportée par 15 % des patients) et les céphalées (rapportées par 13 % des patients). Les événements gastrointestinaux ont principalement été

rapportés au cours de la première période de 1 à 3 mois d'utilisation d'Orladeyo (le jour médian d'apparition correspondait au 66<sup>e</sup> jour pour les douleurs abdominales et au 45<sup>e</sup> jour pour la diarrhée) et se sont résolus sans médicament malgré la poursuite du traitement par Orladeyo. La quasi-totalité (99 %) des événements de douleur abdominale étaient légers ou modérés, avec une durée médiane de 3,5 jours (IC à 95 % : 2-8 jours). La quasi-totalité (98 %) des événements de diarrhée étaient légers ou modérés, avec une durée médiane de 3,2 jours (IC à 95 % : 2-8 jours).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité d'Orladeyo a été évaluée dans le cadre d'études cliniques à long terme portant sur 381 patients atteints d'AOH (des études non contrôlées ouvertes et des études contrôlées contre placebo en aveugle). Les effets indésirables obtenus à partir des essais cliniques et de la surveillance après mise sur le marché sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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 ( $< 1/10\,000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

**Tableau 1 : Effets indésirables observés lors des études cliniques et de la surveillance après mise sur le marché**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées <sup>a</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale <sup>b</sup> , diarrhée <sup>c</sup>
	Fréquent	Vomissements, reflux gastro-œsophagien, flatulences
	Fréquence indéterminée	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
Investigations <sup>d</sup>	Fréquent	Élévation de l'ALAT, élévation de l'ASAT

<sup>a</sup> Inclut les événements de céphalées et de céphalées d'origine sinusale.

<sup>b</sup> Inclut les événements de douleur abdominale, de gêne abdominale, de douleur abdominale haute, de douleur abdominale basse, de gêne épigastrique, d'abdomen sensible.

<sup>c</sup> Inclut les événements de diarrhée, de selles molles, de selles fréquentes.

<sup>d</sup> Des élévations des tests de la fonction hépatique, qui ont généralement connu une amélioration avec ou sans interruption du bétrotrastat, ont été observées chez certains patients, principalement ceux ayant interrompu une androgénothérapie dans les 14 jours précédant le début du traitement par Orladeyo. Il convient d'éviter l'arrêt brutal d'une androgénothérapie immédiatement avant de commencer à prendre Orladeyo.

#### Population pédiatrique

La sécurité d'Orladeyo a été évaluée dans le cadre d'études cliniques portant sur un sous-groupe de 28 patients adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg. 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 d'informations disponibles permettant d'identifier les signes et symptômes potentiels de surdosage. Si des symptômes devaient survenir, un traitement symptomatique est recommandé. Aucun antidote n'est disponible.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents hématologiques, médicaments utilisés pour l'angioedème héréditaire, code ATC : B06AC06

#### Mécanisme d'action

Le bérotralstat est un inhibiteur de la kallikréine plasmatique. La kallikréine plasmatique est une protéase à sérine qui clive le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), libérant ainsi de la bradykinine, un puissant vasodilatateur qui accroît la perméabilité vasculaire. Chez les patients atteints d'AOH en raison d'une déficience ou d'un dysfonctionnement du C1-INH, la régulation normale de l'activité de la kallikréine plasmatique est altérée, ce qui entraîne des hausses non contrôlées de l'activité de la kallikréine plasmatique et la libération de bradykinine, causant des crises d'AOH consistant en un gonflement (angioedème).

#### Électrophysiologie cardiaque

À la  $C_{\max}$  du bérotralstat à l'état d'équilibre à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour, l'intervalle QT moyen corrigé a augmenté de 3,4 ms (borne supérieure de l'IC à 90 % de 6,8 ms), ce qui est inférieur au seuil d'inquiétude de 10 ms. À une dose suprathérapeutique de 450 mg une fois par jour, les expositions à l'état d'équilibre étaient 4 fois supérieures à celles de la dose recommandée de 150 mg et l'intervalle QT corrigé a augmenté de 21,9 ms en moyenne.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du bérotralstat a été étudiée dans le cadre de l'étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et à groupes parallèles NCT 03485911.

##### *Étude NCT 03485911*

Cette étude portait sur 120 patients (114 adultes et 6 enfants âgés de 12 ans et plus) atteints d'AOH de type I ou II ayant connu au moins deux crises confirmées par l'investigateur dans les 8 premières semaines de la période de préinclusion et ayant pris au moins une dose du traitement faisant l'objet de l'étude. Neuf des patients avaient 65 ans ou plus. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes parallèles de traitement, stratifiés en fonction du taux de crise à la valeur basale selon un ratio de 1/1/1 (bérotralstat 110 mg, bérotralstat 150 mg ou placebo, par voie orale une fois par jour, avec de la nourriture) pour une durée de traitement de 24 semaines.

Au total, 81 patients ont reçu au moins une dose de bérotralstat sur la durée de traitement de 24 semaines. Globalement, 66 % des patients étaient de sexe féminin et 93 % des patients étaient caucasiens, avec un âge moyen de 41,6 ans. Chez 74 % des patients, des antécédents de crise d'angioedème laryngé ont été rapportés et 75 % ont signalé une utilisation antérieure de traitement prophylactique à long terme. Le taux médian de crises au cours de la période prospective de rodage préinclusion (valeurs basales du taux de crise) était de 2,9 par mois. Par les patients inclus, 70 % présentaient un taux de crises de référence supérieur ou égal à 2 crises par mois.

Les patients ont interrompu les autres médicaments prophylactiques contre l'AOH avant d'intégrer l'étude ; ils étaient cependant tous autorisés à utiliser des médicaments de secours pour traiter les crises d'AOH.

Chez les patients traités par bérotralstat, 51,4 % des crises ont été traitées par C1-INH (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de C1-INH et de bérotralstat n'a pas entraîné d'effet indésirable identifiable.

Orladeyo 150 mg a produit une baisse statistiquement et cliniquement significative du taux de crises d'AOH par rapport au placebo pendant 24 semaines chez la population en intention de traiter (ITT) sur laquelle se basait le critère d'évaluation principal, comme le montre le tableau 2. Le pourcentage de réduction des crises d'AOH était supérieur avec Orladeyo 150 mg par rapport au placebo, quel que soit le taux de crises au cours de la période de préinclusion.

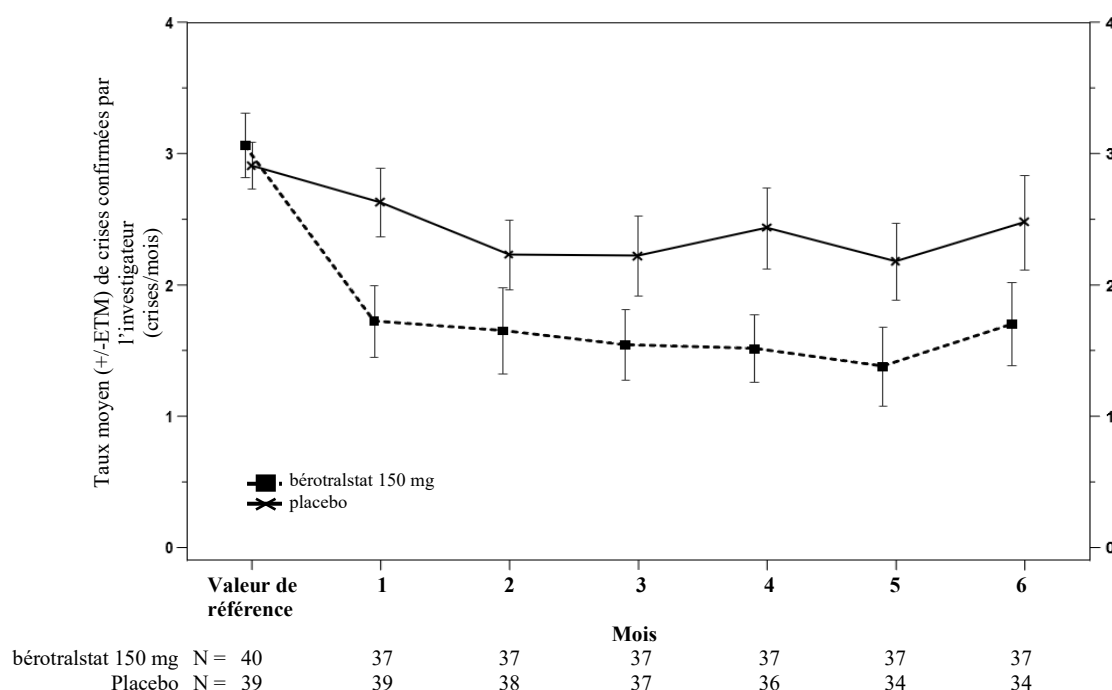
**Tableau 2 : Réduction du taux de crises d'AOH chez la population en ITT sous bérotralstat à 150 mg**

Résultat	Bérotralstat 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40 <sup>a</sup> )
	Taux sur 28 jours	Pourcentage de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur de p	Taux sur 28 jours
Taux de crises d'AOH	1,31	44,2 % (23,0 ; 59,5)	< 0,001	2,35

<sup>a</sup> L'un des patients dans l'analyse de la population en ITT a été randomisé dans le groupe placebo mais n'a pas été traité.

La réduction du taux de crises s'est maintenue pendant 24 semaines, comme le montre la figure 1.

**Figure 1 : Taux de crises d'AOH par mois au cours de la période de traitement de 24 semaines par bérotralstat à 150 mg (n = 40) ou par placebo (n = 40)**



ETM : erreur-type de la moyenne

Parmi les patients ayant reçu 150 mg de bérotralstat, 58 % ont connu une réduction supérieure ou égale à 50 % de leur taux de crises d'AOH par rapport à la valeur basale, contre 25 % des patients sous placebo.

Orladeyo 150 mg a réduit le taux de crises d'AOH nécessitant une prise en charge par des traitements standard des crises aiguës de 49,2 % (IC à 95 % : 25,5 % ; 65,4 %) par rapport au placebo (taux sur 28 jours : 1,04 contre 2,05).



### Qualité de vie liée à la santé

Les patients ayant reçu 150 mg de bérotralstat ont connu une amélioration du score total et des scores de domaine (fonctionnement, fatigue/humeur, peur/honte et nutrition) du questionnaire sur la qualité de vie avec un angioedème (AE-QoL) par rapport au groupe sous placebo, comme le montre le tableau 3. Une réduction de 6 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative. Le score de fonctionnement a connu l'amélioration la plus marquée.

**Tableau 3 : Modification du score AE-QoL\* – bérotralstat par rapport au placebo à la semaine 24**

	Modification de moyenne des MC (ET) par rapport à la valeur de référence à la semaine 24		Différence de moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)
	Bérotralstat 150 mg	Placebo	
Score total AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23 ; 2,43)
Score de fonctionnement	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58 ; 0,38)
Score de fatigue/humeur	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35 ; 7,03)
Score de peur/honte	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05 ; 4,13)
Score de nutrition	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27 ; 5,92)

AE-QoL = Questionnaire sur la qualité de vie avec un angioedème ; IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés ; ET = écart-type

\* Des scores plus bas indiquent une amélioration de la qualité de vie (troubles moins importants).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Orladeyo ont été évaluées chez 28 patients adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans dans le cadre des deux études. Le profil de sécurité et le taux de crises durant l'étude étaient semblables à ceux observés chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité du bérotralstat chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

À la suite de l'administration orale de 150 mg de bérotralstat une fois par jour, la  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe sur l'intervalle posologique ( $ASC_{tau}$ ) sont de 158 ng/mL (plage : 110 à 234 ng/mL) et de 2 770 ng\*h/mL (plage : 1 880 à 3 790 ng\*h/mL), respectivement. Les propriétés pharmacocinétiques du bérotralstat chez les patients atteints d'AOH sont semblables à celles chez les personnes saines.

L'exposition au bérotralstat ( $C_{max}$  et  $ASC$ ) augmente de manière plus que proportionnelle à la dose et l'état d'équilibre est atteint aux jours 6 à 12.

### Effet des aliments

Aucune différence au niveau de la  $C_{max}$  et de l' $ASC$  du bérotralstat n'a été observée suite à l'administration au cours d'un repas riche en graisses. Le  $t_{max}$  médian a cependant été retardé de

3 heures, passant de 2 heures (à jeun) à 5 heures (avec nourriture, intervalle : 1 à 8 heures). Le bérotralstat doit être administré avec des aliments afin de limiter les événements indésirables gastro-intestinaux.

### Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 %. Après une dose unique de 300 mg de bérotralstat radiomarqué, le ratio sang/plasma était d'environ 0,92. À l'état d'équilibre, la moyenne géométrique (%CV) du  $V_d/F$  était de 3 123 L (40 %) pour le bérotralstat à 150 mg une fois par jour.

### Biotransformation

Le bérotralstat est métabolisé par le CYP2D6 et par le CYP3A4 avec un faible renouvellement *in vitro*. Après une dose orale unique de 300 mg de bérotralstat radiomarqué, le bérotralstat représentait 34 % de la radioactivité plasmatique totale, avec 8 métabolites, représentant chacun entre 1,8 % et 7,8 % de la radioactivité totale. Les structures de 5 des 8 métabolites sont connues. On ne sait pas si l'un des métabolites est pharmacologiquement actif.

Le bérotralstat à la dose de 150 mg administrée une fois par jour est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et du CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP2C9. Le bérotralstat n'est pas un inhibiteur du CYP2C19. Le bérotralstat au double de la dose recommandée est un inhibiteur faible de la P-gp et n'est pas un inhibiteur de la BCRP.

### Élimination

Après une dose unique de 150 mg, la demi-vie médiane du bérotralstat était d'environ 93 heures (plage: 39 à 152 heures).

Après une dose orale unique de 300 mg de bérotralstat radiomarqué, environ 9 % ont été excrétés dans l'urine (3,4 % sous forme inchangée ; plage : 1,8 % à 4,7 %) et 79 % ont été excrétés dans les selles. Des analyses supplémentaires ont indiqué qu'environ 50 % de la fraction récupérée dans les selles correspondait à du bérotralstat sous forme inchangée.

### Populations particulières

Des analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge, le sexe et la race n'avaient pas d'incidence significative sur les caractéristiques pharmacocinétiques du bérotralstat. La masse corporelle a été identifiée comme une co-variable décrivant la variabilité de la clairance et du volume de distribution, entraînant une exposition plus élevée ( $ASC$  et  $C_{max}$ ) chez les patients au poids plus bas. Cette différence n'est cependant pas considérée comme cliniquement significative et aucun ajustement posologique n'est recommandé pour ces personnes.

#### *Population pédiatrique*

Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population qui incluaient des patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg, l'exposition à l'état d'équilibre suite à une administration orale de 150 mg de bérotralstat une fois par jour était légèrement supérieure (29 % plus élevée) à l'exposition des adultes, avec une moyenne géométrique estimée (CV%) de l' $ASC_{tau}$  de 2 515 (38,6) ng\*h/mL. Cette différence n'est cependant pas considérée comme cliniquement significative et aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg.

#### *Insuffisance rénale*

Les propriétés pharmacocinétiques d'une dose orale unique de 200 mg de bérotralstat ont été étudiées chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 30 mL/min). Par rapport à une cohorte concurrente présentant une fonction rénale normale (DFGe supérieur à 90 mL/min), la  $C_{max}$  était 39 % plus élevée, tandis qu'aucune différence n'a été observée pour l' $ASC$ . Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou

modérée. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère risquent un allongement de l'intervalle QT. Il est préférable d'éviter l'utilisation du bérotralstat chez ces patients.

Les propriétés pharmacocinétiques du bérotralstat chez les patients atteints d'une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse n'ont pas été étudiées. Compte tenu du taux de liaison élevé du bérotralstat avec les protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé par une hémodialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

Les propriétés pharmacocinétiques d'une dose orale unique de 150 mg de bérotralstat ont été étudiées chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classes A, B ou C de Child-Pugh). Les propriétés pharmacocinétiques du bérotralstat sont restées inchangées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, la  $C_{\max}$  a augmenté de 77 %, tandis que l' $ASC_{0-\infty}$  a augmenté de 78 %. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, la  $C_{\max}$  a augmenté de 27 %, tandis que l' $ASC_{0-\infty}$  a diminué de 6 %. L'augmentation estimée de l'intervalle QTcF moyen chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère allait jusqu'à 8,8 ms (borne supérieure de l'IC bilatéral à 90 % : 13,1 ms). L'utilisation du bérotralstat devrait être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B ou C de Child-Pugh).

#### *Patients âgés*

Le bérotralstat n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 75 ans ; cependant, l'âge ne devrait pas avoir d'incidence sur l'exposition au bérotralstat.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études non cliniques de toxicologie chronique en administration répétée, une phospholipidose (présence de macrophages vacuolisés spumeux) a été observée dans le foie de rats (par microscopie électronique) et a été suspectée dans le foie, l'intestin grêle, les poumons, la rate et les tissus lymphoïdes de rats et de singes, à des expositions cliniquement pertinentes. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Une dégénérescence/nécrose des myofibrilles squelettiques a été observée dans l'étude de 2 ans (sur toute la durée de la vie) chez les rats. L'exposition à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour ces observations chez les rats correspondait à 4,5 fois l'exposition obtenue (sur la base de l'ASC) avec la dose clinique de 150 mg de bérotralstat.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune augmentation des tumeurs n'a été observée dans le cadre d'une étude de 6 mois sur les souris transgéniques Tg rasH2. Dans le cadre de cette étude de carcinogénicité sur des souris, l'exposition correspondait à 10 fois l'exposition obtenue (sur la base de l'ASC) avec la dose clinique de 150 mg de bérotralstat.

De rares cas de sarcomes du stroma endométrial et de sarcomes indifférenciés de la peau ont été observés au cours d'une étude de 2 ans (sur toute la durée de vie) chez des rats auxquels du bérotralstat a été administré à une exposition correspondant à 4,5 fois l'exposition obtenue (sur la base de l'ASC) avec la dose clinique de 150 mg de bérotralstat. Ces observations ne sont pas concluantes, avec une incidence légèrement plus élevée que dans les groupes témoins. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Le bérotralstat a traversé la barrière placentaire chez le rat et le lapin. Une étude sur le développement embryo-fœtal menée sur des rates gestantes, avec administration du bérotralstat à des expositions correspondant à 9,7 fois l'exposition obtenue (sur la base de l'ASC) avec la dose clinique de 150 mg de bérotralstat, n'a mis en évidence aucun effet délétère sur le fœtus en développement. Il n'a pas été

réalisé de deuxième étude sur le développement embryo-fœtal sur une espèce pertinente n'appartenant pas aux rongeurs.

Le bérotralstat a été détecté dans le plasma des rats au jour 14 de lactation à une concentration correspondant à environ 5 % de la concentration plasmatique maternelle.

Le bérotralstat n'a eu aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité des rats mâles et femelles à une dose correspondant à 2,9 fois la dose clinique de 150 mg de bérotralstat, sur une base de mg/m<sup>2</sup>.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Crospovidone (type A)  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Amidon prégélatinisé

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Carmin d'indigo (E 132)  
Oxyde de fer noir (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

#### Encre d'impression

Oxyde de fer noir (E 172)  
Hydroxyde de potassium  
Gomme-laque  
Propylène glycol (E 1520)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 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 PCTFE/PVC-aluminium dans une boîte en carton avec 7 gélules par plaquette

Présentation: 28 ou 98 gélules

#### **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**

BioCryst Ireland Limited  
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77  
Irlande

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

EU/1/21/1544/001  
EU/1/21/1544/002

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

Date de première autorisation: 30 avril 2021

#### **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(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen,  
Co. Meath, K32 YD60  
Irlande

## **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****BOITE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Orladeyo 150 mg, gélule  
bérotralstat

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

Chaque gélule contient 150 mg de bérotralstat (sous forme de dichlorhydrate).

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

gélule  
28 gélules  
98 gélules

**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**

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

BioCryst Ireland Limited  
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77  
Irlande

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/21/1544/001  
EU/1/21/1544/002

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

Orladeyo

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

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

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

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

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Orladeyo 150 mg, gélule  
bérotralstat

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

BioCryst Ireland Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Orladeyo 150 mg, gélule bérotralstat

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

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin 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. Cela 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'Orladeyo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orladeyo
3. Comment prendre Orladeyo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Orladeyo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Orladeyo et dans quels cas est-il utilisé**

Orladeyo est un médicament qui contient la substance active bérotralstat. Il est utilisé pour la **prévention des crises d'angioedème** chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans présentant un angioedème héréditaire.

#### **Qu'est-ce qu'un angioedème héréditaire ?**

Un angioedème héréditaire est une maladie qui se manifeste dans certaines familles. Elle peut limiter vos activités quotidiennes en causant des crises de gonflement et de douleur dans différentes parties de votre corps, y compris :

- vos mains et vos pieds
- votre visage, vos paupières ou votre langue
- votre larynx, ce qui rend la respiration difficile
- vos organes génitaux
- votre estomac et vos intestins

#### **Comment Orladeyo agit-il ?**

En cas d'angioedème héréditaire, le sang présente un déficit de la protéine appelée C1-inhibiteur, ou cette protéine ne fonctionne pas correctement, ce qui entraîne un surplus de l'enzyme plasmatique kallikréine, causant une hausse des taux de bradykinine dans la circulation sanguine. Le surplus de bradykinine cause les symptômes de l'angioedème héréditaire. Le bérotralstat, la substance active d'Orladeyo, bloque l'activité de la kallikréine plasmatique et réduit ainsi la bradykinine. Cela permet de prévenir les gonflements et la douleur causés par l'angioedème héréditaire.

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

### **Ne prenez jamais Orladeyo**

- si vous êtes allergique au bérotralstat 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 Orladeyo si :

- vous êtes atteint(e) d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère, ce qui peut augmenter les taux de bérotralstat dans le sang
- vous êtes atteint(e) d'une insuffisance rénale sévère
- vous êtes à risque de présenter une certaine anomalie du rythme cardiaque, connue sous le nom d'allongement de l'intervalle QT

Traitez vos crises d'angioedème héréditaire à l'aide de vos médicaments de secours habituels sans prendre de dose supplémentaire d'Orladeyo. On ne sait pas si Orladeyo fonctionne pour le traitement immédiat des crises d'angioedème héréditaire.

### **Enfants et adolescents**

Orladeyo n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans. En effet, Orladeyo n'a pas fait l'objet d'études dans cette tranche d'âge.

Orladeyo n'a pas fait l'objet d'études chez les adolescents pesant moins de 40 kg.

### **Autres médicaments et Orladeyo**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Plus particulièrement, avant de prendre Orladeyo, informez votre médecin si vous prenez :

- de la thioridazine ou du pimozide, des médicaments utilisés dans le traitement de troubles mentaux
- de l'amlodipine, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ou un certain type de douleur thoracique appelé angine de poitrine
- de la ciclosporine, un immunosuppresseur utilisé pour traiter des maladies graves de la peau et les inflammations oculaires ou articulaires sévères
- du dabigatran, un médicament anticoagulant
- de la rifampicine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose ou d'autres infections
- de la désipramine, du millepertuis et d'autres médicaments utilisés pour traiter la dépression appelés antidépresseurs tricycliques
- du dextrométhorphan, un médicament utilisé contre la toux
- de la digoxine, un médicament utilisé pour traiter des problèmes cardiaques et les irrégularités du rythme cardiaque
- du fentanyl, un puissant antidouleur
- du midazolam, un médicament utilisé pour traiter les troubles du sommeil et pour l'anesthésie
- du tolbutamide, un médicament utilisé pour réduire la glycémie
- des contraceptifs oraux, des médicaments utilisés pour éviter une grossesse

### **Grossesse et allaitement**

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.

Il n'existe que peu d'informations sur l'utilisation d'Orladeyo pendant la grossesse et l'allaitement. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Orladeyo pendant la grossesse et l'allaitement. Votre médecin vous parlera des bénéfices et des risques de la prise de ce médicament.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins un mois après la prise de la dernière dose. Orladeyo n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

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

Orladeyo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **3. Comment prendre Orladeyo**

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 pour les adultes et les adolescents de 12 ans et plus pesant 40 kg ou plus est d'une gélule une fois par jour.

Orladeyo n'est pas recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Si votre fonction rénale est fortement diminuée, un traitement par Orladeyo doit être évité. Cependant, si votre médecin considère qu'un traitement par Orladeyo est indispensable, une surveillance supplémentaire, notamment un contrôle de votre rythme cardiaque avec des tests comme un électrocardiogramme (ECG, une mesure de l'activité électrique du cœur), peut être nécessaire. Si vous êtes sous dialyse à cause d'une maladie des reins, un traitement par Orladeyo doit être évité.

### **Mode d'administration**

Prenez la gélule avec de la nourriture et un verre d'eau à la même heure chaque jour, à tout moment de la journée.

### **Si vous avez pris plus d'Orladeyo que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Orladeyo**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez, mais ne prenez pas plus d'une dose par jour.

### **Si vous arrêtez de prendre Orladeyo**

Il est important de **prendre** ce médicament de façon régulière, **aussi longtemps que votre médecin le prescrit**. N'arrêtez pas de le prendre sans l'accord de votre médecin.

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

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

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



Des effets indésirables peuvent apparaître aux fréquences suivantes :

**Très fréquent**, pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- maux de tête
- maux d'estomac, y compris gêne abdominale (au ventre), abdomen sensible
- diarrhée et selles fréquentes

**Fréquent**, pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10

- vomissements
- brûlures d'estomac
- flatulences
- les analyses de sang peuvent montrer une élévation des enzymes hépatiques appelées ALAT et ASAT
- éruption cutanée

**Fréquence indéterminée** (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- nausées

### 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 Orladeyo

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette 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 Orladeyo

- La substance active est le bérotralstat. Chaque gélule contient 150 mg de bérotralstat (sous forme de dichlorhydrate).
- Les autres composants sont :
  - amidon pré-gélatinisé, croscopovidone (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane (E 171)
  - colorants : carmin d'indigo (E 132), oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer rouge (E 172)
  - encre d'impression comestible : oxyde de fer noir (E 172), hydroxyde de potassium, gomme-laque, propylène glycol (E 1520)

## **Comment se présente Orladeyo et contenu de l’emballage extérieur**

Les gélules d’Orladeyo présentent un corps blanc opaque portant l’impression «150» et une coiffe bleu clair opaque portant l’impression «BCX» (19,4 mm × 6,9 mm). Elles sont conditionnées dans des plaquettes en plastique/aluminium dans une boîte en carton, avec 7 gélules par plaquette.

Présentation : 28 ou 98 gélules

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

- **Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**  
BioCryst Ireland Limited  
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77  
Irlande
- **Fabricant**  
Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus,  
Stamullen,  
Co. Meath, K32 YD60  
Irlande

## **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>.

#### **ANNEXE IV**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le bérotralstat, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les nausées issues de signalements spontanés indiquant, dans certains cas, une relation temporelle proche et une épreuve de suppression et/ou de réexposition positive et au vu du mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le bérotralstat et les nausées constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des produits contenant du bérotralstat doit être modifié en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

## **Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au bérotralstat, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du bérotralstat demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.