MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]ORLADEYO[MD]

Capsules de bérotralstat

Capsules, 150 mg de bérotralstat (sous forme de chlorhydrate de bérotralstat), oral

Inhibiteur de la kallicréine plasmatique

Manufacturier:
BioCryst Pharmaceuticals, Inc.
Durham, North Carolina USA

Importé par:
Innomar Strategies
Oakville, Ontario

Date d'approbation initiale:
02 juin 2022

Date de révision:
07 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation: 287743

ORLADEYO[MD] est une marque déposée de BioCryst Pharmaceuticals Inc.

©2025 BioCryst. Tous droits réservés.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE: N/A

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE: N/A 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants (≥ 12 ans ayant un poids ≥ 40kg) 4

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans) 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Dose recommandée et modification posologique 4

4.4 Administration 5

4.5 Dose oubliée 5

5 SURDOSAGE 5

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 5

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 6

7.1 Populations particulières 6

7.1.1 Femmes enceintes 6

7.1.2 Allaitement 7

7.1.3 Enfants 7

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) 7

8 EFFETS INDÉSIRABLES 7

8.1 Aperçu des effets indésirables 7

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 8

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants 8

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 8

8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 9
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 10
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 10
9.4 Interactions médicament-médicament 10
9.5 Interactions médicament-aliment 13
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 13
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 13
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 13
10.1 Mode d'action 13
10.2 Pharmacodynamie 13
10.3 Pharmacocinétique 14
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 16
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 16
PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES 17
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 17
14 ESSAIS CLINIQUES 17
14.1 Études d'efficacité et d'innocuité 17
14.2 Résultats de l'étude 18
15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 22

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ORLADEYO (bérotralstat) est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus.

Limites d'utilisation:

L'innocuité et l'efficacité d'ORLADEYO pour le traitement des crises aiguës d'AOH n'ont pas été établies. ORLADEYO ne doit pas être utilisé pour le traitement des crises aiguës d'AOH. Des doses supplémentaires ou des doses d'ORLADEYO supérieures à la dose de 150 mg une fois par jour ne sont pas recommandées en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

1.1 Enfants (≥ 12 ans ayant un poids ≥ 40kg)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ORLADEYO ont été démontrées dans la population pédiatrique de cette tranche d'âge et de poids. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique âgée de 12 ans et plus (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**).

L'innocuité et l'efficacité d'ORLADEYO n'ont pas été démontrées chez les patients de moins de 12 ans.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**). Le bérotralstat n'a pas été étudié chez les patients de 75 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

ORLADEYO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ORLADEYO n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH. Les patients ne doivent pas prendre de doses supplémentaires d'ORLADEYO pour traiter une crise aiguë d'AOH.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes et enfants (≥ 12 ans ayant un poids ≥ 40kg)

La dose recommandée d'ORLADEYO est d'une capsule de 150 mg prise par voie orale une fois par jour avec de la nourriture.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'utilisation d'ORLADEYO chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (Child-Pugh de classe B ou C) doit être évitée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique** et **10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'utilisation de bérotralstat chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère devrait être évitée. Si le traitement est nécessaire, surveiller les patients pour un allongement de l'intervalle QT (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

4.4 Administration

Une capsule d'ORLADEYO doit être prise avec de la nourriture à peu près à la même heure chaque jour (voir **10.3 Pharmacocinétique, Effets de la nourriture** et **14.1 Études d'efficacité et d'innocuité**).

4.5 Dose oubliée

Informez les patients qu'en cas d'oubli d'une dose d'ORLADEYO, la dose oubliée doit être prise dès que possible le même jour, avec un retour à l'horaire normal le jour suivant. Les patients ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas d'expérience de surdose d'ORLADEYO. Aucune information n'est disponible pour identifier les signes et symptômes potentiels d'un surdosage. Dans les essais cliniques, la dose unique la plus élevée était de 890 mg et la dose quotidienne la plus élevée était de 450 mg pendant 14 jours. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé avec ces doses plus élevées.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule de 150 mg de bérotralstat (sous forme de chlorhydrate de bérotralstat)	Oxyde de fer noir, dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, gélatine, carmin d'indigo (FD&C bleu #2), stéarate de magnésium, encre d'impression de qualité

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
		pharmaceutique, amidon prégélatinisé, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane

ORLADEYO est fourni sous forme de capsules de taille 1 avec un capuchon opaque bleu clair portant l'inscription noire « BCX » et un corps opaque blanc portant l'inscription noire « 150 ». Les capsules ORLADEYO sont fournies dans une plaquette thermoformée rigide avec un endos en pellicule d'aluminium. Un approvisionnement de 28 jours est fourni dans un emballage contenant quatre plaquettes thermoformées de 7 capsule.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ORLADEYO ne doit pas être utilisé pour le traitement des crises aiguës d'AOH. En cas de crise aiguë, un traitement individualisé doit être initié avec un médicament de secours approuvé.

Cardiovasculaire

Des doses supplémentaires ou des doses d'ORLADEYO supérieures à 150 mg une fois par jour ne sont pas recommandées. Un allongement de l'intervalle QT a été observé à des doses supérieures à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour et l'allongement était dépendant de la concentration (voir **10.2 Pharmacodynamique**). Sensibilisez les patients sur l'importance de se conformer au traitement.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère peuvent présenter une augmentation des concentrations sériques de bérotralstat. L'utilisation de bérotralstat chez ces patients doit être évitée (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique**).

Santé reproductive: Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'influence de l'utilisation du bérotralstat sur la fertilité humaine. D'après les études animales, aucun effet du bérotralstat sur la reproduction ou la fertilité n'est attendu (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les informations disponibles chez la femme enceinte sont insuffisantes pour informer sur les risques liés à l'utilisation d'ORLADEYO durant la grossesse. Les résultats d'études chez les animaux ne suggèrent pas d'effets nocifs directs ou indirects concernant la toxicité reproductive (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'ORLADEYO pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de bérotralstat dans le lait maternel. Une étude menée chez des rats a démontré que la C_{max} du bérotralstat dans le plasma des ratons au 14e jour de lactation était <5% de la C_{max} plasmatique maternelle. On ne sait pas si ORLADEYO est excrété dans le lait maternel (voir **10.3 Pharmacocinétique**, **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (≥ 12 ans ayant un poids ≥ 40kg):

L'innocuité et l'efficacité d'ORLADEYO ont été évaluées chez 6 patients pédiatriques âgés de 12 à 18 ans dans le cadre de l'étude pivot 302 partie 1 (4 de ces patients ont reçu ORLADEYO) et chez 22 autres patients pédiatriques âgés de 12 à 18 ans dans l'étude d'innocuité ouverte à long terme (étude 204). Les résultats de l'analyse des sous-groupes étaient similaires à ceux observés chez les adultes (voir **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**). Les mises en garde applicables aux adultes sont également applicables aux enfants.

Enfants (<12 ans):

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans ce groupe d'âge n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ORLADEYO ont été évaluées chez 9 patients âgés de ≥ 65 ans dans la partie 1 de l'étude 302 (6 de ces patients ayant reçu ORLADEYO) et chez 7 patients supplémentaires dans l'étude d'innocuité à long terme ouverte (étude 204). Les résultats de l'analyse par âge des sous-groupes étaient consistants avec les résultats globaux de l'étude (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité générale d'ORLADEYO a été évaluée dans plusieurs études cliniques à long terme qui ont inclus un total de 381 patients atteints d'AOH (études ouvertes non contrôlées et études contrôlées avec placebo).

Chez les patients traités par ORLADEYO dans l'étude de phase 3 contrôlée avec placebo en aveugle (étude 302, partie 1), les effets indésirables les plus courants associés à la prise de 150 mg d'ORLADEYO étaient des réactions gastro-intestinales comprenant des douleurs abdominales (23%), des vomissements (15%) et des diarrhées (15%) (voir **Tableau 2**). Ces réactions sont généralement survenues tôt après le début du traitement par ORLADEYO, sont devenues moins fréquentes avec le temps et se sont généralement résorbées d'elles-mêmes. Aucun patient du groupe recevant 150 mg d'ORLADEYO n'a arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable gastro-intestinal. Aucun effet indésirable grave lié à la prise du médicament n'a été observé chez les patients ayant reçu ORLADEYO.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'évaluation principale de l'innocuité d'ORLADEYO était basée sur les données à la semaine 24 de la partie 1 d'une étude en 3 parties, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlée avec placebo (étude 302) chez 120 patients atteints d'AOH de type I ou II randomisés et ayant reçu 110 ou 150 mg d'ORLADEYO ou un placebo, une fois par jour avec de la nourriture.

Dans l'étude 302, 81 patients âgés de 12 ans et plus atteints d'AOH ont reçu au moins une dose d'ORLADEYO dans la partie 1. La proportion de patients qui ont arrêté prématurément la prise du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables était de 7% et de 3% pour les patients traités par 110 mg et 150 mg d'ORLADEYO, respectivement, et de 3% pour les patients traités par placebo.

Le **Tableau 2** montre les effets indésirables survenus chez plus de 10% des patients recevant 150 mg d'ORLADEYO étant survenus à un taux plus élevé que dans le groupe placebo.

Tableau 2. Effets indésirables observés chez plus de 10% des patients traités avec 150 mg de bérotralstat ou un placebo (étude 302, partie 1, population d'innocuité)

Effet indésirable (SOC selon MedDRA)	Bérotralstat 150 mg (N=40) n (%)	Placebo (N=39) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale [a]	9 (23)	4 (10)
Vomissements	6 (15)	1 (3)
Diarrhée [b]	6 (15)	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Maux de dos	4 (10)	1 (3)

Abréviations: MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, SOC: Système Organe Classe
[a] Inclut les douleurs abdominales, l'inconfort abdominal et la sensibilité abdominale.
[b] Inclut la diarrhée et les selles fréquentes.

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

L'innocuité d'ORLADEYO a été évaluée dans un sous-groupe de 6 patients pédiatriques âgés de 12 à <18 ans et pesant au moins 40 kg dans le cadre de l'étude 302, et chez 28 patients pédiatriques âgés de 12 à <18 ans dans le cadre de l'étude 204, l'étude d'innocuité ouverte à long terme. Le profil d'innocuité était similaire à celui observé chez les adultes. Les effets indésirables applicables aux adultes sont également applicables à l'utilisation pédiatrique.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu courants survenus avec une incidence de moins de 10% comprenaient:

Troubles gastro-intestinaux: flatulences, reflux gastro-œsophagien

Troubles du système nerveux: céphalées

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: éruption cutanée

Une éruption maculopapuleuse médicamenteuse a été signalée chez <1% des patients traités avec ORLADEYO. L'éruption cutanée s'est résorbée, y compris chez les patients ayant continué le traitement.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Le **Tableau 3** montre les anomalies de laboratoire liées au traitement qui se sont produites chez les patients recevant ORLADEYO 150 mg et qui se sont également produites à un taux plus élevé que dans le groupe placebo.

Tableau 3. Résumé des anomalies de laboratoire apparues sous traitement (grade 3/4 ou changement de grade ≥ 2)[a] observées chez les patients traités avec bérotralstat 150 mg ou un placebo (étude 302, partie 1, population d'innocuité)

	Incidents de grade 3 or 4 n (%)		Changement de grade ≥2 n (%)	
Anomalies de laboratoire	**Bérotralstat 150 mg (N=40)**	**Placebo (N=39)**	**Bérotralstat 150 mg (N=40)**	**Placebo (N=39)**
Chimie:				
Élévation de l'ALT (U/L)	1 (2,5)[b]	0	2 (5,0)	0
Élévation de l'amylase (U/L)	1 (2,5)[c]	0	0	0
Élévation de l'AST (U/L)	1 (2,5)[b]	0	1 (2,5)[b]	0
Élévation de GGT (U/L)	1 (2,5)[b]	2 (5,1)	1 (2,5)[b]	0
Élévation de la lipase (U/L)	1 (2,5)[c]	0	0	0
Élévation du sodium (mmol/L)	0	0	1 (2,5)	0
Analyse d'urine:				
Élévation des protéines urinaires (mg/dL)	0	0	2 (5,0)	0

Abréviations: ALT = Alanine Aminotransférase, AST = Aspartate Aminotransférase, GGT = Gamma Glutamyl Transférase

[a] Grade déterminé par le tableau de toxicité pour les adultes du DMID (*Division of Microbiology and Infectious Diseases*) (novembre 2007).

[b] Le même sujet présentait des élévations des taux d'ALT (grades 3 et 4), d'AST (grade 3 et changement de grade ≥2) et de GGT (grade 3 et changement de grade ≥2) qui ont été signalés comme un événement indésirable lié au traitement (tests de la fonction hépatiques anormaux) .

[c] Le même sujet avait des élévations de l'amylase (grade 3) et de la lipase (grade 3). Aucun événement indésirable lié au traitement n'a été signalé en lien avec ces résultats.

Des tests hépatiques élevés s'étant généralement améliorés avec ou sans arrêt de la prise du bérotralstat ont été observés chez certains patients, principalement chez ceux qui ont arrêté le traitement androgénique dans les 14 jours suivant le début du traitement avec ORLADEYO lors de l'étude 204, l'étude d'innocuité ouverte à long terme. L'arrêt soudain de la prise d'androgènes immédiatement avant l'initiation du traitement avec ORLADEYO doit être évité.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'utilisation d'ORLADEYO après sa commercialisation. Comme les effets observés après la commercialisation sont signalés sur

une base volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible de bien estimer leur fréquence ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles gastro-intestinaux : nausée

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effets potentiels d'autres médicaments sur ORLADEYO

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

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 à l'état d'équilibre (C_{max}) du bérotralstat 150 mg de 7 %, tandis que l'$ASC_{0\text{-}fin}$ et l'$ASC_{0\text{-}inf}$ ont augmenté de 27 % et de 24 % respectivement. Aucun ajustement posologique du bérotralstat n'est nécessaire avec l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP. Un suivi étroit des événements indésirables 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 bérotralstat 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 bérotralstat, ce qui réduit l'efficacité du bérotralstat. L'utilisation d'inducteurs de la P-gp n'est pas recommandée avec le bérotralstat.

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'ORLADEYO sur d'autres médicaments

Substrats des cytochromes P450 (CYP)2D6 et CYP3A4

Le bérotralstat est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et du CYP3A4 à une dose de 150 mg par jour.

Pour les médicaments concomitants à index thérapeutique étroit qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6 ou le CYP3A4, un suivi approprié et une modification de la dose de ces médicaments peuvent être nécessaires.

Substrats du P-gp

Le bérotralstat est un inhibiteur modéré de la P-gp à une dose de 300 mg. Un suivi approprié et une modification de la dose peuvent être nécessaires pour les substrats de la P-gp lorsqu'administrés avec ORLADEYO.

L'effet du bérotralstat sur la pharmacocinétique de certains médicaments a été évalué dans des études d'interaction médicamenteuse et est présenté dans le **Tableau 4**, ainsi que les recommandations thérapeutiques pertinentes.

Tableau 4. Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Midazolam (substrat de CYP3A4)	EC	La co-administration de midazolam (dose orale unique de 4 mg) avec une dose orale quotidienne de 150 mg de bérotralstat a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-inf} du midazolam de 2,2 fois et de la C_{max} de 45%.	Pour les médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit (par exemple, la cyclosporine, le fentanyl), une surveillance appropriée et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires en cas de co-administration avec ORLADEYO.
Amlodipine	EC	La co-administration d'amlodipine (dose orale unique de 5 mg) avec une dose orale quotidienne de 150 mg de bérotralstat a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-inf} de l'amlodipine de 77% et de la C_{max} de 45%.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'amlodipine est co-administrée avec ORLADEYO.
Danazol	EC	La co-administration de danazol (dose orale unique de 200 mg) avec une dose orale quotidienne de 150 mg de bérotralstat a entraîné une diminution de l'ASC_{0-inf} du danazol de 22% et de la C_{max} de 24%.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le danazol est co-administré avec ORLADEYO.
Dextrométhorphane (substrat de CYP2D6)	EC	La co-administration de dextrométhorphane (dose orale unique de 30 mg) avec une dose orale quotidienne de 150 mg de bérotralstat a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-inf} du dextrométhorphane de 2,8 fois et de la C_{max} de 3,0 fois.	Pour les médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP2D6 avec un index thérapeutique étroit (par exemple, la thioridazine, le pimozide), une surveillance appropriée et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires en cas de co-administration avec ORLADEYO.
Désipramine	EC	La co-administration de désipramine (dose orale unique de 50 mg) avec une	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque la

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		dose orale quotidienne de 150 mg de bérotralstat a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-inf} de la désipramine de 2,1 fois et de la C_{max} de 64%.	désipramine est co-administrée avec ORLADEYO.
Tolbutamide (substrat de CYP2C9)	EC	La co-administration de tolbutamide (dose orale unique de 500 mg) avec une dose orale quotidienne de 150 mg de bérotralstat a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-inf} du tolbutamide de 2,0 fois et de la C_{max} de 19%.	Aucun ajustement posologique pour les substrats du CYP2C9 comme le tolbutamide lorsqu'il est co-administré avec ORLADEYO.
Oméprazole (substrat de CYP2C19)	EC	La co-administration d'oméprazole (dose orale unique de 40 mg) avec une dose orale quotidienne de 150 mg de bérotralstat a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-inf} de l'oméprazole de 24% et de la C_{max} de 21%.	Aucun ajustement posologique pour les substrats du CYP2C19 comme l'oméprazole lorsqu'il est co-administré avec ORLADEYO.
Digoxine (substrat de P-pg)	EC	La co-administration de digoxine (dose orale unique de 0,25 mg) avec une dose orale quotidienne de 350 mg de bérotralstat a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-inf} de la digoxine de 31% et de la C_{max} de 58%.	Surveiller les concentrations sériques de digoxine et ajuster la dose au besoin en cas de co-administration avec ORLADEYO.
Rosuvastatine (substrat de BCRP)	EC	La co-administration de rosuvastatine (dose orale unique de 10 mg) avec une dose orale quotidienne de 350 mg de bérotralstat a entraîné une diminution de l'ASC_{0-inf} de la rosuvastatine de 16% et de la C_{max} de 24%.	Aucun ajustement posologique pour le substrat de la BCRP comme la rosuvastatine lorsqu'il est co-administré avec ORLADEYO.

Abréviations: ASC = Aire sous la courbe; CYP = cytochrome P450; ASC_{0-24} = ASC du temps zéro à 24 heures après l'administration; ASC_{0-inf} = ASC extrapolée à un temps infini; BCRP = protéine de résistance au cancer du sein; C_{max} = concentration maximale observée; EC = essai clinique; P-gp = glycoprotéine P.

Contraceptifs oraux

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

9.5 Interactions médicament-aliment

La nourriture n'a pas d'impact sur la biodisponibilité du bérotralstat, cependant, le bérotralstat doit être administré avec de la nourriture pour minimiser les événements gastro-intestinaux indésirables.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'interaction du bérotralstat avec le millepertuis, un inducteur de la P-gp, peut diminuer les concentrations plasmatiques de bérotralstat (voir **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**).

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le bérotralstat nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le bérotralstat est un inhibiteur de la kallicréine plasmatique qui se lie à celle-ci et inhibe son activité protéolytique. La kallicréine plasmatique est une protéase à sérine qui clive le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) pour générer du KHPM clivée (cHMWK) et de la bradykinine, un puissant vasodilatateur qui augmente la perméabilité vasculaire entraînant un gonflement et la douleur associés à l'AOH. Chez les patients atteints d'AOH causée par un déficit ou un dysfonctionnement de l'inhibiteur C1 (C1-INH), la régulation normale de l'activité de la kallicréine plasmatique est altérée, ce qui entraîne des hausses incontrôlées de l'activité de la kallicréine plasmatique et entraîne des crises d'angio-œdème. Le bérotralstat diminue l'activité de la kallicréine plasmatique et contrôle la production excessive de bradykinine chez les patients atteints d'AOH.

10.2 Pharmacodynamie

Une inhibition dépendant de la concentration de kallicréine plasmatique, mesurée par une réduction par rapport à la valeur initiale de l'activité enzymatique, a été démontrée après l'administration orale d'ORLADEYO une fois par jour chez des patients atteints d'AOH. À la dose recommandée de 150 mg une fois par jour, la réduction a été maintenue pendant 24 heures, avec un effet maximal observé 2 à 3 heures après l'administration.

Électrophysiologie cardiaque

À la C_{max} à l'état d'équilibre du bérotralstat à la dose recommandée de 150 mg une fois par jour, l'intervalle QT moyen corrigé a augmenté de 3,4 ms (limite supérieure de l'IC à 90% de 6,8 ms), ce qui est inférieur au seuil préoccupant de 10 ms. À une dose suprathérapeutique de 450 mg une fois par jour (3 fois la dose recommandée), les expositions à l'état d'équilibre

étaient 4 fois plus élevées qu'à la dose recommandée de 150 mg, et l'intervalle QT corrigé a augmenté en moyenne de 21,9 ms.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition au bérotralstat (C_{max} et ASC_{τ}) a augmenté de manière plus que proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 30 à 1000 mg (dose unique) et de 125 à 500 mg/jour (doses multiples). L'état d'équilibre est atteint entre les jours 6 à 12.

Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre à la dose thérapeutique de 150 mg une fois par jour sont présentés dans le **Tableau 5**. L'exposition au bérotralstat à l'état d'équilibre est environ 6 fois celle observée après une dose unique. La pharmacocinétique du bérotralstat est similaire entre les sujets adultes sains et les patients atteints d'AOH.

Tableau 5. Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de 150 mg de bérotralstat une fois par jour chez des sujets sains[a]

Paramètre PK	Médiane à l'état d'équilibre (plage)
C_{max} (ng/mL)	155 (110, 234)
C_{min} (ng/mL)	90,7 (61,3, 136)
T_{max} (h)	2,5 (1,0, 8,1)
$t_{1/2}$ efficace (h)[b]	89,7 (64,0, 116)
ASC_{τ} (ng.h/mL)	2680 (1880, 3790)
CL/F (L/h)	56,3 (39,6, 79,9)
Vz/F (L)	3160 (1290, 6380)
AR[c]	5,91 (4,37, 7,51)

[a] Sujets traités environ 1,5 heure après avoir reçu un petit-déjeuner modérément gras (étude BCX7353-106).
[b] Calculé à l'aide de l'équation $t_{1/2eff} = \tau * \ln 2 / \ln[AR/AR-1]$; τ étant l'intervalle de dosage.
[c] Ratio d'accumulation (basé sur l'ASC).

Absorption

Lorsqu'il est administré avec de la nourriture, le délai médian jusqu'à la concentration plasmatique maximale (t_{max}) du bérotralstat est de 5 heures (plage: 1 à 8 heures).

Effet de la nourriture

Aucune différence de la C_{max} et de l'ASC du bérotralstat n'a été observée après l'administration avec un repas riche en graisses. Cependant, le t_{max} médian a été retardé de 3 heures en passant de 2 heures (à jeun) à 5 heures (nourri, plage: 1 à 8 heures). Le bérotralstat doit être administré avec de la nourriture pour minimiser les effets indésirables gastro-intestinaux.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99%. Après une dose orale unique de 300 mg de bérotralstat radiomarqué, le rapport sang/plasma était d'environ 0,92.

Métabolisme

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

Le bérotralstat à une dose de 150 mg une fois par jour est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et du CYP3A4 ainsi qu'un faible inhibiteur du CYP2C9. Le bérotralstat n'est pas un inhibiteur du CYP2C19. Le bérotralstat au double de la dose recommandée est un faible inhibiteur 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 est d'environ 93 heures (intervalle de 39 à 152 heures).

Après une dose orale unique de 300 mg de bérotralstat radiomarqué, environ 9% a été excrété dans l'urines (3,4% sous forme inchangée; de 1,8% à 4,7%) et 79% a été excrété dans les selles (50% sous forme de bérotralstat inchangé).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Selon des analyses pharmacocinétiques de populations incluant des patients pédiatriques âgés de 12 à <18 ans et pesant au moins 40 kg, l'exposition à l'état d'équilibre après administration orale de 150 mg de bérotralstat une fois par jour était environ 15% à 30% plus élevée que chez les adultes. Cependant, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients pédiatriques âgés de 12 à <18 ans et pesant au moins 40 kg.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les analyses pharmacocinétiques de populations ont montré que l'âge n'a pas influencé significativement la pharmacocinétique du bérotralstat. Le bérotralstat n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 75 ans; cependant, l'âge ne devrait pas affecter l'exposition au bérotralstat. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour cette population.
- **Sexe :** Les analyses pharmacocinétiques de populations ont montré que le sexe n'a pas influencé significativement la pharmacocinétique du bérotralstat.
- **Grossesse et allaitement :** Il n'y a pas de données pharmacocinétiques sur le bérotralstat chez la femme enceinte ou qui allaite.
- **Origine ethnique :** Les analyses pharmacocinétiques de populations ont montré que la race n'a pas influencé significativement la pharmacocinétique du bérotralstat.
- **Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique d'une dose orale unique de 150 mg de bérotralstat a été étudiée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (Child-Pugh de classe A, B ou C). La pharmacocinétique du bérotralstat était identique chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, la C_{max} a augmenté de 77%, tandis que l'$ASC_{0\text{-}inf}$ a été augmenté de 78%. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, la C_{max} a augmentée de 27%, tandis que l'$ASC_{0\text{-}inf}$ a diminué de 6%. Le pourcentage de bérotralstat non lié a été multiplié par deux, passant d'une moyenne de 1,2% chez les sujets sains à une moyenne de 2,4% chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation de bérotralstat doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh de classe B ou C) car les patients peuvent avoir des concentrations plasmatiques accrues associées à un risque d'allongement de l'intervalle QT.
- **Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique d'une dose orale unique de 200 mg de bérotralstat a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG

estimé <30 mL/min/1,73 m^2). Comparé à une cohorte concomitante avec une fonction rénale normale (DFG estimé > 90 ml/min/1,73 m^2), aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée. La C_{max} a augmenté de 39%, alors 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 atteints d'insuffisance rénale sévère peuvent présenter un risque d'allongement de l'intervalle QT. Évitez l'utilisation de bérotralstat chez ces patients.

La pharmacocinétique du bérotralstat n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (CL_{CR} <15 ml/min ou DFG estimé <15 ml/min/1,73 m^2 ou patients nécessitant une hémodialyse).

- **Poids corporel :** Le poids corporel a été identifié comme une covariable décrivant la variabilité de la clairance et du volume de distribution, entraînant ainsi une exposition plus élevée (ASC et C_{max}) chez les patients plus légers. Cependant, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservez à température ambiante (20°C à 25°C). Les capsules ORLADEYO sont stables pendant 48 mois lorsqu'elles sont conservées dans leur emballage d'origine. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne jetez aucun médicament aux égouts ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration indiquée sur la boîte et la plaquette. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

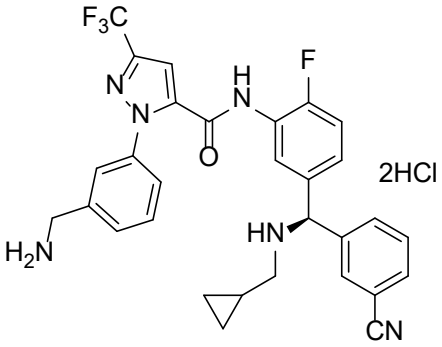
Substance pharmaceutique

Nom propre/commun: Chlorhydrate de bérotralstat

Nom chimique: Nom IUPAC: dihydrochloride de (R)-1-(3-(Aminométhyl)phényl)-N-(5-((3-cyanophényl)((cyclopropylméthyl)amino)méthyl)-2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{30}H_{26}F_4N_6O \bullet 2\ HCl$
Dihydrochloride: 635.48
Base libre: 562.56

Formule de structure:



Caractéristiques du produit

Le dihydrochloride de bérotralstat est une poudre blanche à blanc cassé soluble dans l'eau à pH ≤ 4.

Solubilité dans l'eau	
pH 1,2	≈ 38,0 mg/mL à température ambiante (soluble)
pH 4,0	≈ 47,0 mg/mL à température ambiante (soluble)
pH 7,0	≈ 1,09 mg/mL à température ambiante (légèrement soluble)

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études d'efficacité et d'innocuité

L'efficacité d'ORLADEYO pour la prévention des crises d'angio-œdème chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'AOH de type I ou II a été démontrée dans la partie 1 d'une étude de phase 3 en 3 parties, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles (étude 302).

Tableau 6. Résumé de la conception de l'essai clinique pivot et des caractéristiques démographiques des patients (Étude 302; population ITT)

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) (Tranche)	Sexe (%)
Étude 302 Partie 1	Randomisée, double-insu, groupes parallèles, contrôlée par placebo	Capsule de 150 mg, capsule de 110 mg[a] ou capsule placebo. Oral, une fois par jour avec de la nourriture. Durée: 24 semaines	Bérotralstat 150 mg: 40 Bérotralstat 110 mg[b]: 41 Placebo[b]: 40	41.6 (12-74)	Hommes: 34% Femmes[b]: 66%

Abréviation: ITT – Intention de Traiter
[a] La moitié des patients traités au bérotralstat ont reçu une capsule de 110 mg, un dosage non disponible au Canada.
[b] Une patiente de la population ITT a été randomisée pour recevoir le placebo mais n'a pas été traitée.

Cette étude incluait 120 patients (114 adultes et 6 adolescents ≥ 12 ans et plus pesant ≥ 40 kg) ayant subi au moins deux crises investiguées et confirmées au cours des 8 premières semaines de la période de rodage et qui ont pris au moins une dose du traitement à l'étude. Neuf patients étaient âgés de ≥ 65 ans. Les patients ont été séparés aléatoirement dans l'un des trois bras de traitement en parallèle, puis stratifiés selon le taux de crises de référence (<2 or ≥2 crises/mois), suivant un rapport 1:1:1 (110 mg de bérotralstat 110 mg, 150 mg de bérotralstat, ou placebo, par administration orale une fois par jour avec de la nourriture) pour une période de traitement de 24 semaines (partie 1).

Les patients ont interrompu la prise d'autres médicaments prophylactiques contre l'AOH avant de commencer l'étude. Cependant, tous les patients étaient autorisés à utiliser des médicaments de secours pour le traitement de crises aiguës d'AOH.

Quatre-vingt-un patients ont reçu au moins une dose de bérotralstat au cours de la période de 24 semaines (40 patients ont reçu la dose de 150 mg). Dans l'ensemble, 66% des patients étaient des femmes et 93% des patients étaient caucasiens. Des antécédents de crises d'angio-œdème laryngé ont été signalés chez 74% des patients et 75% ont signalé avoir déjà utilisé une prophylaxie à long terme. Le taux médian de crises au cours de la période de rodage (taux de crises de référence) était de 2,9/mois. Soixante-dix pourcents des patients inclus avaient un taux de crise de référence de ≥ 2 crises/mois.

14.2 Résultats de l'étude

Le traitement avec 150 mg d'ORLADEYO a produit une réduction statistiquement et cliniquement significative du taux de crises d'AOH par rapport au placebo sur 24 semaines selon le critère principal d'évaluation de la population avec intention de traiter, comme indiqué dans le **Tableau 7**. Le pourcentage de réduction du taux de crises d'AOH a été supérieur avec le traitement avec 150 mg d'ORELADEYO par rapport au placebo, sans considération pour le taux de crise de référence.

Tableau 7. Réduction du taux de crises d'AOH (Étude 302; population ITT)

Paramètre primaire	ORLADEYO 150 mg N=40	PLACEBO N=40[a]	Valeur p
Taux de crises investigués et confirmés sur 28 jours[b]	1,31	2,35	<0,001
Taux de réduction par rapport au placebo (95% IC)	44,2% (23,0, 59,5)		-

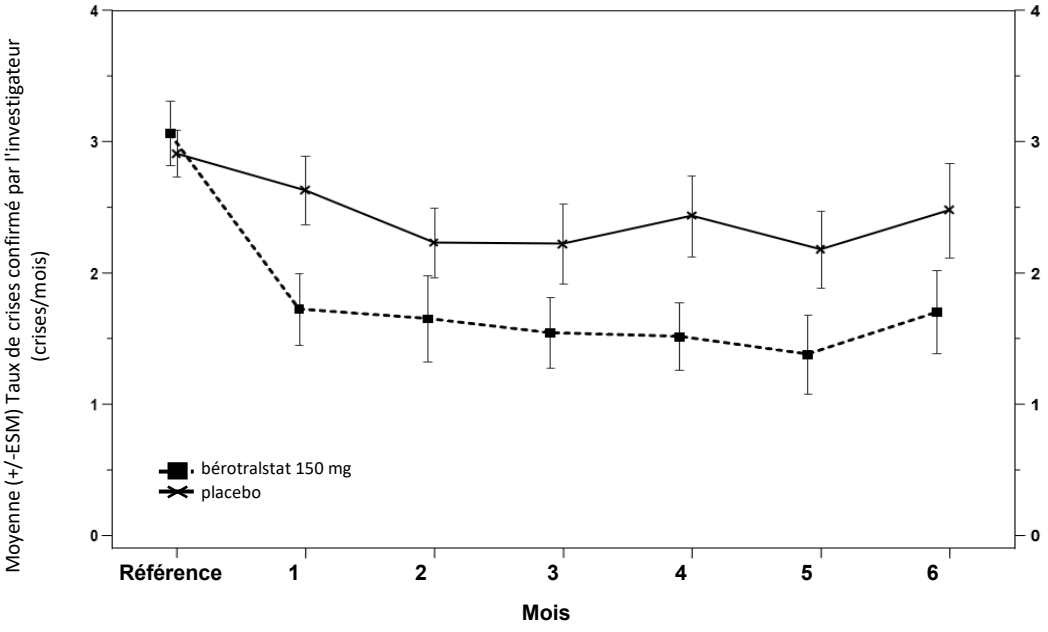
Abréviation: ITT = intention de traiter

[a] Un patient de la population ITT a été randomisé pour recevoir le placebo mais n'a pas été traité.

[b] Analyse statistique basée sur un modèle de régression binomiale négative; le nombre d'attaques inclus comme variable dépendante, le traitement inclus comme effet fixe, le taux d'attaque de base inclus comme covariable et le logarithme de la durée du traitement inclus comme variable de compensation.

La réduction des taux de crises a été maintenue jusqu'à la semaine 24 (6 mois) de l'étude (**Figure 1**).

Figure 1: Taux de crises d'AOH par mois pendant 6 mois de traitement avec 150 mg d'ORLADEYO



		Référence	1	2	3	4	5	6
Bérotralstat 150 mg	N=	40	37	37	37	37	37	37
Placebo	N=	39[a]	39	38	37	36	34	34

Abréviation: ESM = erreur standard de la moyenne

[a] Un patient de la population ITT a été randomisé pour recevoir un placebo mais n'a pas été traité et n'a donc pas été inclus dans l'analyse initiale.

Les critères d'évaluations exploratoires prédéfinis incluaient la proportion de répondeurs au médicament à l'étude. Les répondeurs sont les sujets ayant présenté une réduction relative d'au moins 50% des crises d'AOH pendant le traitement par rapport au taux de crise de référence; 58% des patients qui ont reçu 150 mg d'ORLADEYO ont obtenu une réduction de plus de 50% du taux de crises d'AOH par rapport au taux de crises de référence, versus 25% chez les patients ayant reçu le placebo. Dans les analyses post-hoc, 50% et 23% des patients

ayant reçu 150 mg d'ORLADEYO ont présenté une diminution de plus de 70% et de plus 90% de leurs taux de crises d'AOH par rapport au taux de référence, respectivement, versus 15% et 8% chez les patients ayant reçu le placebo, respectivement.

Le taux des crises rapportées comme modérées ou sévères a été réduit de 40% chez les patients recevant 150 mg d'ORLADEYO par rapport au placebo.

Le traitement avec 150 mg d'ORLADEYO a réduit de 49,2% (95% IC: 25,5%, 65,4%) le taux de crises d'AOH nécessitant un traitement avec des traitements standards de soins pour crises aiguës par rapport au placebo (taux au 28 jours: 1,04 versus 2,05).

Qualité de vie liée à la santé

Le questionnaire sur la qualité de vie de l'œdème de Quincke (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL) a été administré aux patients de l'Étude 302 comme premier critère d'évaluation secondaire. Une réduction du score total AE-QoL de 6 points a été considérée comme une amélioration cliniquement significative. Les patients recevant 150 mg de bérotralstat ont présenté une amélioration cliniquement significative par rapport au niveau de référence dans le score total (changement moyen des moindres carrés [MC] [SE] -14,6 [2,6]), cependant, l'amélioration n'était pas statistiquement significative par rapport au placebo (-9,7 [2,6]). La plus grande amélioration a été observée dans le score du domaine de fonctionnement individuel avec un changement moyen MC par rapport au placebo de -9,10 (-18,58, 0,38) (intervalle de confiance à 95%).

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 6 mois évaluant l'administration orale une fois par jour chez le rat, le bérotralstat a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg inclus (dose la plus élevée testée). À la dose sans effet nocif observé (NOAEL) de 20 mg/kg (exposition [ASC] 3,8 fois l'exposition humaine adulte à 150 mg, une fois par jour), une toxicité hépatique minimale a été notée.

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 9 mois évaluant l'administration orale une fois par jour chez des singes cynomolgus, le bérotralstat a été bien toléré à 30 mg/kg (dose testée la plus faible). À la NOAEL de 30 mg/kg, l'exposition (ASC) était de 1,5 fois l'exposition humaine adulte à 150 mg, une fois par jour. À des doses plus élevées, une toxicité hépatique et rénale a été observée.

Cancérogénicité

Le pouvoir carcinogène du bérotralstat a été évalué dans une étude de 2 ans sur des rats Wistar et une étude de 26 semaines chez des souris transgéniques Tg.rasH2. Les doses de bérotralstat (gavage orale) ont atteint 20 et 50 mg/kg/jour chez les rats et les souris (environ 5 à 10 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain (DQMRH) selon l'ASC plasmatique, respectivement). Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé chez les deux espèces.

Génotoxicité

Le bérotralstat s'est révélé négatif dans le test de mutation inverse bactérienne in vitro (test d'Ames), le test d'aberration chromosomique in vitro sur les lymphocytes du sang périphériques humains et le test in vivo du micronoyau chez le rat. Aucun effet génotoxique n'a été identifié.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Dans une étude de fertilité chez le rat, le bérotralstat à des doses orales allant jusqu'à 45 mg/kg/jour (environ 2 fois la DQMRH en mg/m^2) n'a montré aucun effet sur la fertilité chez les mâles ou les femelles. La NOAEL pour la toxicité parentale était de 25 mg/kg/jour sur la base d'un gain de poids inférieur indésirable à 45 mg/kg/jour chez les mâles.

Toxicologie spéciale

Des résultats cohérents dans les études de toxicité subchronique et chronique ont indiqué que le bérotralstat peut provoquer une phospholipidose chez les rats et les singes.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ORLADEYO[MD]

Capsules de bérotralstat

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ORLADEYO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ORLADEYO.**

Pour quoi ORLADEYO est-il utilisé?

ORLADEYO est un médicament utilisé pour prévenir les crises d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus).

ORLADEYO ne devrait **pas** être utilisé pour traiter une crise **aigüe** d'AOH. En cas de crise aigüe, obtenez de l'aide médicale.

Comment ORLADEYO agit-il?

Si vous souffrez d'AOH, votre sang ne contient pas assez d'une protéine appelé inhibiteur de C1, ou l'inhibiteur de C1 ne fonctionne pas correctement. Cela provoque l'hyperactivité d'une enzyme appelée kallicréine plasmatique, qui augmente les taux de bradykinine dans votre circulation sanguine. Trop de bradykinine cause des symptômes comme l'enflure et la douleur.

ORLADEYO appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de kallicréine plasmatique. Il fonctionne en bloquant l'activité de la kallicréine plasmatique et diminue les taux de bradykinine. Ceci prévient l'enflure et la douleur que l'AOH peut causer.

Quels sont les ingrédients d'ORLADEYO?

Ingrédients médicinaux: chlorhydrate de bérotralstat

Ingrédients non médicinaux: oxyde de fer noir, dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, gélatine, carmin d'indigo (FD&C bleu #2), stéarate de magnésium, encre d'impression de qualité pharmaceutique, amidon prégélatinisé, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane.

ORLADEYO est disponible sous les formes posologiques suivantes:

Capsules: 150 mg de bérotralstat (sous forme de chlorhydrate de bérotralstat)

Ne prenez pas ORLADEYO si:

- vous êtes allergique au bérotralstat, ou à tout autre ingrédient de ce médicament ou au contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ORLADEYO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment:

- avez des problèmes de foie modérés ou sévères. Cela peut augmenter les niveaux de médicament dans votre sang.
- avez des problèmes de reins sévères.
- vous êtes à risque de souffrir d'un type d'anomalie du rythme cardiaque nommé allongement de l'intervalle QT.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si ORLADEYO pourrait nuire à la santé du bébé à naître.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si ORLADEYO se retrouve dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé tout en prenant ORLADEYO.

Enfants et adolescents:

- ORLADEYO n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. On ne sait pas si ORLADEYO est sécuritaire et efficace dans ce groupe d'âge.
- ORLADEYO n'a pas été étudié chez les adolescents pesant moins de 40 kg.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ORLADEYO:

- Thioridazine ou pimozide (médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux)
- Midazolam (un médicament utilisé pour traiter les troubles du sommeil)
- Dextrométhorphane (un médicament utilisé pour traiter la toux, dans certains médicaments contre le rhume)
- Fentanyl (un opioïde utilisé pour soulager la douleur)
- Cyclosporine (un médicament souvent utilisé pour empêcher le rejet d'un organe transplanté)
- Digoxine (un médicament utilisé pour traiter les troubles cardiaques)
- Rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter divers types d'infections bactériennes)
- Millepertuis (un produit de santé naturel utilisé pour les troubles de l'humeur)
- Contraceptifs oraux (médicaments utilisés pour prévenir la grossesse)

Comment prendre ORLADEYO:

- Prendre exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- Prendre avec de la nourriture à peu près à la même heure chaque jour.
- **Ne prenez** pas plus de 150 mg (une capsule) d'ORLADEYO par jour. Prendre des doses supplémentaires peut causer des problèmes de rythme cardiaque.

Dose habituelle:

Adultes et adolescents (12 ans et plus et pesant 40 kg ou plus):
150 mg (une capsule), une fois par jour.

Surdosage:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ORLADEYO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous oubliez une dose d'ORLADEYO, prenez la dose oubliée aussitôt que vous vous en souvenez. Vous pouvez prendre votre prochaine dose le jour suivant à l'heure habituelle.

Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser une dose que vous avez oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ORLADEYO?

Ce ne sont pas les seuls effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ORLADEYO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- inconfort abdominal
- nausée
- vomissements
- diarrhée
- maux de dos
- maux de tête
- brûlements d'estomac
- flatulences
- éruption cutanée
- hausses des tests de la fonction hépatique (observées lors de tests sanguins)

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Conserver à la température de la pièce (entre 20°C et 25°C).

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

Pour en savoir davantage au sujet d'ORLADEYO:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), sur le site Web du fabricant https://www.biocryst.ca, ou en téléphonant au 1-877-339-3043.

Le présent dépliant a été rédigé par BioCryst Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision: 07 mai 2025

ORLADEYO[MD] est une marque déposée de BioCryst Pharmaceutical, Inc.

©2025 BioCryst. Tous droits réservés.