

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Berotralstat 150 mg, gélule**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules à corps blanc opaque (19,4 mm x 6,9 mm) portant l'inscription « 150 » et capuchon opaque bleu clair portant l'inscription « BCX ».

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Berotralstat est indiqué pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus :

- Pour lesquels les situations cliniques ne permettent pas d'utiliser les options thérapeutiques actuellement recommandées OU
- Pour lesquels un traitement préventif par androgène, acide tranexamique, progestatifs (microprogestatifs ou macroprogestatifs), inhibiteurs de la C1-estérase ou lanadelumab n'est pas approprié (contre-indication, intolérance ou manque d'efficacité du traitement), OU
- Lorsqu'aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible.

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

###### Posologie

La dose recommandée est de 150 mg de berotralstat une fois par jour pour les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) dont le poids est supérieur à 40 kg

###### *Oubli de doses*

En cas d'oubli de sa dose de berotralstat, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible, en ne dépassant pas la posologie (une fois par jour).

Berotralstat n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH (voir rubrique 4.4).

###### Populations particulières

###### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

###### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée qui ne sont pas sous dialyse. Il faut éviter d'utiliser le berotralstat chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation du berotralstat chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Par mesure de précaution, l'utilisation du berotralstat chez les patients présentant une IRT doit être évitée (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'utilisation du berotralstat chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child Pugh B ou C) doit être évitée. Voir rubrique 5.2.

### *Population pédiatrique*

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

## **Mode d'administration**

Berotralstat 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/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Généralités

Berotralstat n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH. Des traitements personnalisés doivent être réalisés avec des médicaments autorisés.

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation du berotralstat chez les patients présentant un AOH à C1-inhibiteur normal.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du berotralstat chez les patients pesant moins de 40 kg et l'utilisation du berotralstat doit être évitée.

### Intervalle QTc

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et une insuffisance rénale sévère peuvent avoir des concentrations sériques élevées de berotralstat qui sont associées un risque d'allongement de l'intervalle QTc. L'emploi de berotralstat chez ces patients doit être évité.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de berotralstat chez les patients avec des facteurs de risque indépendants d'allongement de l'intervalle QTc, tels que des troubles électrolytiques, un intervalle QTc long préexistant (acquis ou héréditaire), la vieillesse ou une utilisation concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Un suivi en bonne et due forme (avec des ECG, par exemple) doit être envisagé pour ces patients.

### Femmes en âge de procréer

Le berotralstat peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux nécessitant le CYP2C19 pour la transformation d'une prodrogue en métabolite actif, notamment le désogestrel. Par conséquent, les femmes n'utilisant que le désogestrel comme méthode de contraception doivent trouver une autre méthode efficace, par exemple, une méthode barrière, l'utilisation de progestérone injectable ou un contraceptif hormonal oral combiné (voir rubrique 4.5).

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

Le berotralstat est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

### Effets des autres médicaments sur le berotralstat

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

La ciclosporine, un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP, a augmenté l'état d'équilibre de la valeur maximale (C<sub>max</sub>) du berotralstat de 25 % et l'ASC du berotralstat de 55 % (voir rubrique 5.2).

L'exposition au berotralstat peut augmenter avec l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP, mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

## Effets du berotralstat sur les autres médicaments

### *Substrats du CYP3A4*

Le berotralstat est un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmentant respectivement la Cmax et l'ASC de midazolam (administré par voie orale) de 45 % et de 124 %, et la Cmax et l'ASC d'amlodipine de 45 % et 77 % respectivement. Une administration concomitante d'autres traitements substrats du CYP3A4 pourrait augmenter leur concentration. Reportez-vous aux RCP pour connaître les traitements concomitants principalement métabolisés par le CYP3A4, tout particulièrement ceux avec une marge thérapeutique étroite (p. ex., la ciclosporine, le fentanyl). Des ajustements posologiques de ces médicaments peuvent être nécessaires. Voir rubrique 5.2.

### *Substrats du CYP2D6*

Le berotralstat est un inhibiteur modéré du CYP2D6, augmentant respectivement la Cmax et l'ASC du dextrométhorphan de 196 % et 177 %, et la Cmax et l'ASC de la désipramine de 64 % et 87 % respectivement. Une administration concomitante d'autres traitements substrats du CYP2D6 pourrait augmenter leur exposition. Reportez-vous aux RCP pour connaître les traitements concomitants étant principalement métabolisés par le CYP2D6, tout particulièrement ceux avec une marge thérapeutique étroite (p. ex., la thioridazine, le pimozide) ou ceux nécessitant une surveillance thérapeutique (p. ex., les antidépresseurs tricycliques). Des ajustements posologiques de ces médicaments peuvent être nécessaires. Voir rubrique 5.2.

### *Substrats du CYP2C9*

Le berotralstat est un inhibiteur faible du CYP2C9, augmentant respectivement la Cmax et l'ASC du tolbutamide de 19 % et 73 %. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour l'utilisation concomitante de médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 (p. ex., le tolbutamide). Voir rubrique 5.2.

### *Substrats du CYP2C19*

Le berotralstat n'est pas un inhibiteur du CYP2C19, car la Cmax et l'ASC de l'oméprazole n'ont été respectivement augmentées que de 21 % et 24 %. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour l'utilisation concomitante de médicaments principalement métabolisés par le CYP2C19 (p. ex., l'oméprazole). Voir rubrique 5.2.

### *Substrats de la P-gp*

Le berotralstat est un inhibiteur faible de la P-gp, augmentant respectivement la Cmax et l'ASC de la digoxine de 58 % et 48 %. Reportez-vous aux RCP pour connaître les traitements concomitants qui sont des substrats de la P-gp, tout particulièrement ceux avec une marge thérapeutique étroite (p. ex., la digoxine) ou ceux nécessitant une surveillance thérapeutique (p. ex., le dabigatran). Des ajustements posologiques de ces médicaments peuvent être nécessaires. Voir rubrique 5.2.

### *Contraceptifs oraux*

L'administration de berotralstat pendant l'utilisation de contraceptifs oraux n'a pas été étudiée. En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, le berotralstat peut augmenter les concentrations des contraceptifs oraux métabolisés par le CYP3A4. En tant qu'inhibiteur léger du CYP2C9, le berotralstat peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux nécessitant le CYP2C9 pour la conversion d'une prodrogue en métabolites actifs (le désogestrel, par exemple). Par conséquent, les femmes n'utilisant que le désogestrel comme méthode de contraception doivent trouver une autre méthode efficace, par exemple, une méthode barrière, l'utilisation de progestérone injectable ou un contraceptif hormonal oral combiné (voir rubrique 4.4).

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du berotralstat chez les femmes enceintes.

L'utilisation du berotralstat est déconseillée pendant la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraceptif.

### **Allaitement**

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

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne saurait être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Berotralstat 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 les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

Berotralstat 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) (21 %) et les diarrhées (15 %). Ces événements se produisent le plus souvent rapidement après l'instauration du traitement et leur fréquence diminue lors de l'utilisation continue du berotralstat. Ces événements se sont résolus sans traitement tandis que le traitement avec Berotralstat était maintenu.

### **Tableau résumant les effets indésirables**

La sécurité de Berotralstat chez plus de 380 patients atteints d'AOH (études non contrôlées en ouvert et études contrôlées par placebo en aveugle). Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous en fonction de la classification par discipline médicale du MedDRA et de leur fréquence. La fréquence d'un effet indésirable est définie de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ), indéterminé (la fréquence de l'effet indésirable ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre croissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales*, Diarrhée^
	Fréquent	Vomissements, Reflux gastro-œsophagien, Flatulences
Investigations	Fréquent	Augmentation des taux de transaminases (ASAT, ALAT)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption cutanée

\* comprend les événements de gêne abdominale, d'inconfort abdominal, de douleur abdominale haute, de douleur abdominale basse, d'inconfort épigastrique et de sensibilité abdominale

^ comprend l'événement de diarrhées, selles molles, selles trop fréquentes

### **Population pédiatrique**

La sécurité de Berotralstat a été évaluée lors d'études cliniques au sein d'un sous-groupe de 28 patients adolescents âgés de 12 à < 18 ans pesant au moins 40 kg. Le profil de sécurité était similaire à celui observé chez les adultes.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe C du PUT).

## 4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des études cliniques. Il n'existe pas d'informations permettant d'identifier les signes potentiels et les symptômes d'un surdosage. Si des symptômes apparaissent, un traitement symptomatique est recommandé. Aucun antidote n'est disponible.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué**

#### Mécanisme d'action

Le berotralstat est un inhibiteur de la kallikréine plasmatique. La kallikréine plasmatique est une protéase à sérine qui clive le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et libère la bradykinine, un puissant vasodilatateur qui augmente la perméabilité vasculaire. Chez les patients présentant un AOH dû à une carence ou un dysfonctionnement du C1-inhibiteur (C1-INH), la régulation normale de l'activité de la kallikréine plasmatique est altérée, ce qui entraîne une augmentation non contrôlée de l'activité de la kallikréine plasmatique et la libération de bradykinine et provoque des crises d'AOH caractérisées par un gonflement (angio-œdème).

#### Électrophysiologie cardiaque

À l'état d'équilibre  $C_{max}$  du berotralstat 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 de 10 ms. À une dose supra-thérapeutique de 450 mg une fois par jour, les expositions étaient 4 fois supérieures à celles obtenues à la dose recommandée de 150 mg et l'intervalle QT corrigé avait augmenté de 21,9 ms en moyenne.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du berotralstat a été étudiée dans l'étude NCT 03485911 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et à groupes parallèles.

#### Étude NCT 03485911

L'étude d'efficacité a porté sur 120 adultes et enfants âgés de 12 ans et plus présentant un AOH de type I ou II ayant fait l'objet d'au moins deux crises confirmées par l'investigateur au cours des 8 premières semaines de la période de pré-inclusion et ayant pris au moins une dose du traitement à l'étude. Neuf patients étaient âgés de 65 ans et plus. Les patients ont été randomisés dans l'un des 3 bras de traitement parallèles et stratifiés par taux d'attaque de référence, selon un rapport 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg ou placebo par administration orale une fois par jour avec des aliments) pour la période de traitement de 24 semaines (partie 1).

Les patients ont pu poursuivre le traitement actif par berotralstat, en aveugle concernant la posologie, et intégrer la partie 2 pendant 48 semaines. Les patients sous placebo dans la partie 1 ont ensuite été randomisés dans la partie 2 au traitement actif à 110 mg ou 150 mg. Tous les patients ont pu par la suite passer au traitement en ouvert par berotralstat 150 mg dans la partie 3.

Les patients ont interrompu la prise d'autres médicaments prophylactiques contre l'AOH avant de participer à l'étude ; cependant, tous les patients ont été autorisés à utiliser des médicaments de secours pour le traitement des crises d'AOH.

Au total, 81 patients ont reçu au moins une dose de berotralstat dans la partie 1. Dans l'ensemble, 66 % des patients étaient des femmes et 93 % des patients étaient de type caucasien, avec un âge moyen de 41,6 ans.

Des antécédents de crises d'angio-œdème laryngé ont été signalés chez 74 % des patients et 75 % ont rapporté avoir déjà eu recours à une prophylaxie à long terme. Le taux d'attaque médian au cours de la période de pré-inclusion prospective (taux d'attaque de référence) était de 2,9 par mois. Parmi les patients inclus, 70 % présentaient un taux d'attaque de référence de  $\geq 2$  crises par mois.

Berotralstat 150 mg a permis une réduction statistiquement et cliniquement significative du taux d'attaque d'AOH par rapport au placebo pendant 24 semaines dans la population en intention de traiter (Intent-to-Treat, ITT) principale, comme indiqué dans le tableau 2. La réduction en pourcentage du taux d'attaque d'AOH était supérieure avec Berotralstat 150 mg par rapport au placebo, indépendamment du taux d'attaque pendant la période de pré-inclusion.

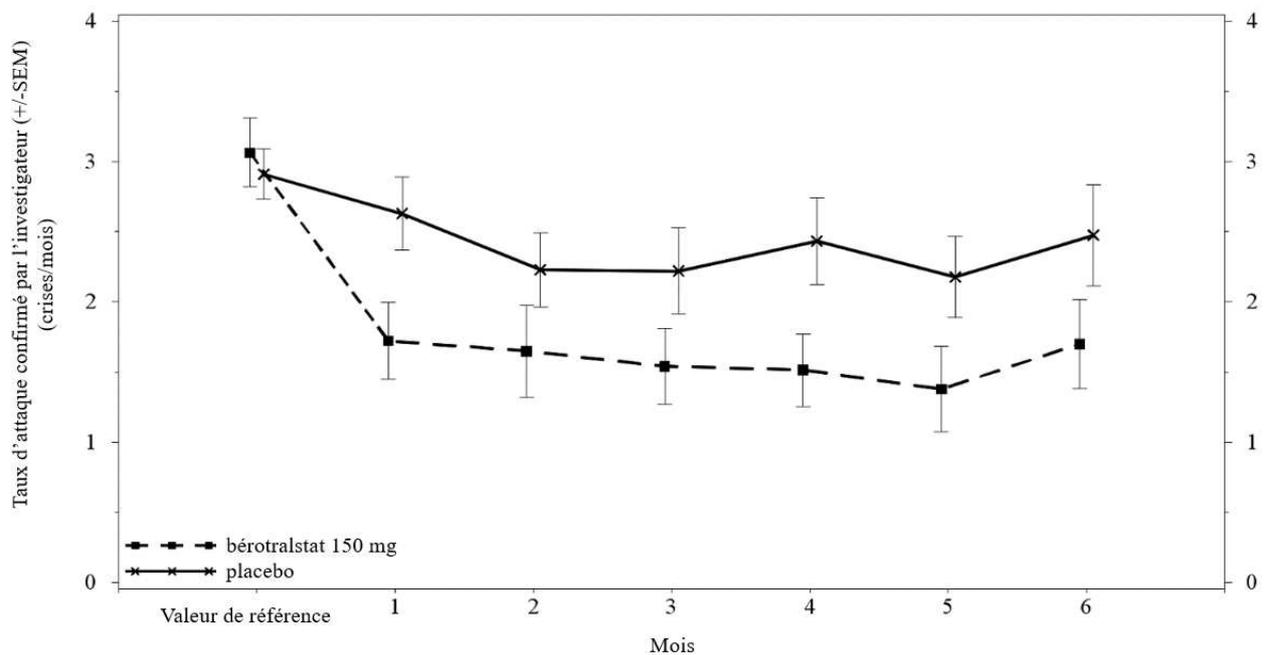
**Tableau 2 : Réduction du taux d'attaque d'AOH dans la population en ITT recevant Berotralstat 150 mg**

Résultat	Berotralstat 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40*)
	Taux par 28 jours	Pourcentage de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %)	valeur p	Taux par 28 jours
Taux d'attaque d'AOH	1,31	-44,2 % (-59,5, -23,0)	< 0,001	2,35

\* Un patient de l'analyse ITT a été randomisé pour recevoir le placebo, mais n'a pas été traité.

La réduction des taux d'attaque a été maintenue pendant 24 semaines, comme le montre la figure 1.

**Figure 1 : Taux d'attaque d'AOH par mois au cours d'un traitement de 24 semaines par Berotralstat 150 mg (n = 40) ou le placebo (n = 40)**



SEM : erreur type de la moyenne

Parmi les patients recevant 150 mg de berotralstat, 58 % présentaient une réduction  $\geq 50$  % du taux d'attaque d'AOH par rapport à la valeur de référence, contre 25 % des patients sous placebo. Dans les analyses post-hoc, 50 % et 23 % des patients recevant 150 mg de berotralstat présentaient une réduction  $\geq 70$  % ou  $\geq 90$  % du taux d'attaque d'AOH par rapport à la référence, contre 15 % ou 8 % des patients sous placebo.

Étude NCT 03472040

Berotralstat a été étudié dans le cadre de l'étude de sécurité en ouvert et non randomisée sur 266 patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu 110 mg ou 150 mg de berotralstat par voie orale une fois par jour avec des aliments. Chez 89 patients ayant reçu du berotralstat 150 mg et terminé 48 semaines d'administration, l'analyse intermédiaire a montré que les taux d'attaques d'AOH étaient comparables à ceux de l'étude contrôlée et ont été maintenus pendant 1 an avec le traitement.

**Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de Berotralstat ont été évaluées chez 28 patients adolescents âgés de 12 à < 18 ans dans les deux études. Le profil de sécurité et le taux d'attaque dans l'étude étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

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

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Berotralstat dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'angio-œdème héréditaire pour la prévention des crises chez les patients présentant un angio-œdème héréditaire (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Après l'administration orale de berotralstat 150 mg une fois par jour, la  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe sur l'intervalle de dosage ( $ASC_{tau}$ ) sont respectivement de 158 ng/ml (intervalle : 110 à 234 ng/ml) et 2 770 ng\*h/ml (intervalle : 1 880 à 3 790 ng\*h/ml). La pharmacocinétique du berotralstat chez les patients présentant un AOH est similaire à celle des personnes en bonne santé.

L'exposition au berotralstat ( $C_{max}$  et  $ASC$ ) augmente plus que proportionnellement avec la dose et l'état d'équilibre est atteint entre le 6<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour.

Le délai médian jusqu'à la concentration plasmatique maximale ( $t_{max}$ ) du berotralstat lorsqu'il est administré avec des aliments est de 5 heures (intervalle : 1 à 8 heures).

### **Effet des aliments**

Aucune différence dans la  $C_{max}$  et l' $ASC$  du berotralstat n'a été observée après l'administration d'un repas riche en graisses, mais la  $t_{max}$  médiane a été retardée de 3 heures, passant de 2 heures (à jeun) à 5 heures (après l'absorption d'aliments).

### **Distribution**

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

### **Biotransformation**

Le berotralstat est métabolisé par le CYP2D6 et par le CYP3A4 avec un faible renouvellement *in vitro*. Après une dose orale unique de 300 mg de berotralstat radiomarqué, le berotralstat représentait 34 % de la radioactivité totale du plasma, avec 8 métabolites, chacun représentant entre 1,8 et 7,8 % de la radioactivité totale. Les structures de 5 des 8 métabolites sont connues. On ignore si des métabolites sont pharmacologiquement actifs.

Le berotralstat administré à une dose de 150 mg une fois par jour est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et du CYP3A4, et un inhibiteur faible du CYP2C9. Le berotralstat n'est pas un inhibiteur du CYP2C19.

Le berotralstat administré à deux fois 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 berotralstat était d'environ 93 heures.

Après une dose orale unique de 300 mg de berotralstat radiomarqué, environ 9 % ont été excrétés dans les urines (3,4 % sous forme inchangée ; intervalle de 1,8 à 4,7 %) et 79 % dans les selles.

### **Populations particulières**

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge, le sexe et l'appartenance ethnique n'affectaient pas significativement la pharmacocinétique du berotralstat. Le poids corporel a été identifié comme une covariable décrivant la variabilité de la clairance et du volume de distribution, entraînant une exposition plus élevée ( $ASC$  et  $C_{max}$ ) chez les patients avec un poids plus faible. Cependant, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et aucun ajustement posologique n'est recommandé pour l'une de ces données démographiques.

### **Population pédiatrique**

D'après les analyses pharmacocinétiques de population ayant porté sur des patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 40 kg, l'exposition à l'état d'équilibre après l'administration orale d'une dose de 150 mg de berotralstat une fois par jour était légèrement supérieure à l'exposition chez l'adulte, avec une  $ASC_{tau}$  moyenne géométrique estimée (CV %) de 2 515 (38,6) ng\*h/ml. 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.

### **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique d'une dose orale unique de 200 mg de berotralstat a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par rapport à une cohorte concomitante ayant une fonction rénale normale (DFGe supérieur à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la C<sub>max</sub> a augmenté de 39 % alors qu'aucune différence n'a été observée au niveau de l'ASC. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'utilisation de berotralstat chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère doit être évitée. La pharmacocinétique du berotralstat chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse n'a pas été étudiée. Compte tenu de la forte liaison aux protéines plasmatiques du berotralstat, son élimination par hémodialyse ne semble pas envisageable.

### **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique d'une dose orale unique de 150 mg de berotralstat a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (score de Child-Pugh de A, B ou C). La pharmacocinétique du berotralstat était inchangée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère par rapport aux patients dont la fonction hépatique était normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la C<sub>max</sub> a augmenté de 50 % et l'ASC de 38 %. L'allongement moyen de l'intervalle QTcF à cette exposition de berotralstat est de 7,0 msec (limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % : 10,9 msec). Le berotralstat doit être employé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh B ou C) et une surveillance thérapeutique appropriée est recommandée. L'utilisation de berotralstat chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère doit être évitée.

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

Selon des données non cliniques issues d'études conventionnelles de la génotoxicité, aucun danger particulier pour l'humain n'a été mis en évidence.

Dans le cadre d'études non cliniques de toxicité chronique en doses répétées, une phospholipidose a été observée (au microscope électronique) dans le foie de rats et est suspectée dans le foie, l'intestin grêle, les poumons, la rate et les tissus lymphoïdes de rats et de singes (présence de macrophages vacuolaires mousseux), à des expositions cliniquement pertinentes. La pertinence clinique de ces découvertes est inconnue.

Dans le cadre d'une étude de 6 mois sur des souris transgéniques Tg\_rasH2, aucune augmentation des tumeurs n'a été constatée lorsque le berotralstat a été administré par gavage oral quotidien à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg, ce qui équivaut à une exposition 10 fois supérieure à la dose humaine de 150 mg de berotralstat en fonction de l'ASC.

Dans le cadre une étude de 2 ans chez le rat, le berotralstat a été administré par gavage oral quotidien à des doses de 3, 8 et 20 mg/kg/jour. Aucune augmentation des tumeurs n'a été constatée chez les rats à une dose de 20 mg/kg/jour, ce qui équivaut à une exposition 4,5 fois supérieure à la dose humaine de 150 mg de berotralstat en fonction de l'ASC.

Le berotralstat a franchi la barrière placentaire chez les rates et les lapines. Une étude sur le développement embryo-fœtal menée chez des rates gravides à une dose équivalant à 9,7 fois l'exposition obtenue (en fonction de l'ASC) à la dose humaine de 150 mg de berotralstat n'a révélé aucune preuve de nocivité pour le fœtus en développement.

Le berotralstat a été détecté dans le plasma des ratons au 14<sup>e</sup> jour de l'allaitement, à environ 5 % de la concentration plasmatique maternelle.

Le berotralstat n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fertilité des rats mâles et femelles à une dose équivalant à 2,9 fois la dose humaine de 150 mg de berotralstat en mg/m<sup>2</sup>.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Contenu des gélules

amidon prégélatinisé,  
crospovidone,  
silice colloïdale anhydre,  
stéarate de magnésium

### Enveloppe des gélules

gélatine,  
dioxyde de titane (E171),  
carmin d'indigo (E132),  
oxyde de fer noir (E172),  
oxyde de fer rouge (E172)

### Encre d'impression

oxyde de fer noir (E172),  
solution d'ammoniac concentrée,  
hydroxyde de potassium,  
gomme-laque,  
propylène glycol (E 1520),  
alcool isopropylique,  
alcool butylique,  
alcool déshydraté,  
eau purifiée.

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en PET.

Présentation : 30 gélules.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

BioCryst Ireland Limited

Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77, Irlande

Tél. :+353 (0) 1 963 1067

E-mail :safety@biocryst.com

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

- 34009 589 027 9 6 : 30 gélules dans un flacon

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation :{JJ mois AAAA}>

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes du diagnostic et de la prise en charge de l'AOH.