

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ekterly 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de sebetralstat.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos amarelos, em forma oval (aproximadamente, 15 mm x 9 mm), biconvexos, com o logotipo “K” da KalVista gravado num dos lados e “300” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ekterly é indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário (AEH) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

A decisão de iniciar o tratamento com sebetralstat oral deve ser tomada por um profissional de saúde com experiência no tratamento de doentes com AEH.

Posologia

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

A dose recomendada é de um comprimido de 300 mg de Ekterly administrado logo que se reconheçam os sinais de uma crise. Poderá ser tomada uma segunda dose 3 horas após a primeira dose, se a resposta for inadequada ou se os sintomas agravarem ou recorrerem. Não devem ser administradas mais do que duas doses num período de 24 horas.

Doentes com AEH com C1-INH normal (nC1 INH)

Deve considerar-se a possibilidade de descontinuar o tratamento em doentes com AEH com C1-INH normal (nC1-INH), no caso de não se observar uma resposta clínica (ver secções 4.4 e 5.1).

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B).

Não se recomenda a utilização em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2).

Em doentes com compromisso hepático moderado que estejam a tomar um inibidor forte da CYP3A4, recomenda-se uma dose única de 300 mg para tratar uma crise de AEH (ver secção 4.5).

Doentes a tomar indutores da CYP3A4

Não é necessário qualquer ajuste posológico ao tomar indutores fracos da CYP3A4. Em doentes que estejam a tomar indutores moderados ou fortes da CYP3A4, recomenda-se uma dose única de 900 mg (3 comprimidos de 300 mg) para tratar uma crise de AEH (ver secção 4.5).

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças com menos de 12 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ekterly destina-se a ser utilizado por via oral.

Os comprimidos revestidos por película podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Crises laríngeas

Após o tratamento de crises laríngeas, os doentes devem procurar assistência médica imediata. Se os sintomas da crise laríngea agravarem após o tratamento, os doentes devem ser tratados numa instituição médica apropriada.

Inibidor da esterase C1 normal (nC1-INH)

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Ekterly em doentes com AEH com nC1-INH.

Algumas subcategorias de AEH com nC1-INH poderão não responder ao tratamento devido a vias alternativas que não incluem a ativação da calicreína plasmática. É recomendado efetuar testes genéticos, se disponíveis, de acordo com as diretrizes atuais para o AEH, e descontinuar o tratamento se não se observar uma resposta clínica (ver secções 4.2 e 5.1).

Prolongamento do intervalo QT

Num ensaio clínico dedicado à avaliação dos parâmetros cardíacos em indivíduos saudáveis, foi detetado um potencial do sebetralstat para prolongar o intervalo QT, mas apenas com concentrações elevadas, as quais não se prevê serem atingidas com a dose recomendada. Não existem dados disponíveis com a utilização de sebetralstat em doentes com fatores de risco independentes para o prolongamento do intervalo QT, tais como prolongamento do intervalo QT preexistente (adquirido ou congénito), distúrbios eletrolíticos, compromisso hepático, utilização concomitante de fármacos que interagem com o metabolismo do sebetralstat ou a utilização concomitante de outros medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QT. É necessário ter cuidado devido ao risco de prolongamento

de QT nestes doentes, especialmente em doentes que apresentam mais do que um fator de risco (ver secção 5.1).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre o sebetralstat

O sebetralstat é um substrato da CYP3A4

O itraconazol, um inibidor forte da CYP3A4, aumentou a C_{max} do sebetralstat em 135% e a AUC em 420%. O verapamilo, um inibidor moderado da CYP3A4, aumentou a C_{max} do sebetralstat em 76% e a AUC em 102%. A coadministração com a cimetidina, um inibidor fraco da CYP3A4, não causou quaisquer alterações na exposição do sebetralstat. Não é necessário qualquer ajuste posológico ao tomar inibidores da CYP3A4.

A fenitoína, um indutor forte da CYP3A4, reduziu a C_{max} do sebetralstat em 66% e a AUC em 83%. O efavirenz, um indutor moderado da CYP3A4, reduziu a C_{max} do sebetralstat em 63% e a AUC em 79%. A coadministração com o modafinil, um indutor fraco da CYP3A4, não causou qualquer alteração clinicamente relevante na exposição do sebetralstat. Não é necessário qualquer ajuste posológico ao tomar indutores fracos da CYP3A4.

Em doentes a tomar indutores fortes ou moderados da CYP3A4 (p. ex., rifampicina, efavirenz, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), recomenda-se uma dose de 900 mg (3 comprimidos de 300 mg) para tratar uma crise de AEH.

Em doentes com compromisso hepático moderado que estejam a tomar um inibidor forte da CYP3A4 (p. ex., eritromicina, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, ritonavir), recomenda-se uma dose única de 300 mg para tratar uma crise de AEH.

Agentes redutores do ácido gástrico

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa *in vivo* específicos com agentes redutores do ácido gástrico. Como tal, desconhece-se o efeito dos agentes redutores do ácido gástrico na farmacocinética do sebetralstat. Deve ter-se cuidado ao coadministrar-se Ekterly com agentes modificadores do pH gástrico, tais como antiácidos, inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos recetores H₂ da histamina.

Efeitos do sebetralstat sobre outros medicamentos

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa para avaliar o efeito do sebetralstat sobre outros medicamentos.

Os dados *in vitro* sugerem que o sebetralstat poderá inibir a CYP2C9, UGT1A4 e UGT1A9, e os transportadores OCT2, OATP1B3, MATE1 e MATE2-K. A relevância clínica destes achados é atualmente desconhecida. Deve evitar-se a coadministração de sebetralstat com substratos destas enzimas e transportadores com um índice terapêutico estreito (p. ex., varfarina, ácido micofenólico, ciclosporina, tacrolímus), a menos que seja clinicamente justificado, dado o risco de aumento da exposição farmacocinética destes fármacos coadministrados e, por conseguinte, a sua toxicidade. Se a coadministração for inevitável, recomenda-se uma monitorização clínica cuidadosa sempre que possível.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ekterly e até um período de 24 horas após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Ekterly em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Ekterly só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto (p. ex., para o tratamento de crises laríngeas potencialmente fatais).

Amamentação

Desconhece-se se o sebetralstat ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção do sebetralstat e/ou dos seus metabolitos no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para as crianças amamentadas.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação/abstenção da terapêutica com Ekterly, ou a descontinuação da amamentação durante 24 horas após a toma de Ekterly, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Ekterly na fertilidade humana. Não se observou qualquer efeito na fertilidade em estudos em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ekterly sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Foram notificadas tonturas após a utilização de Ekterly. Este sintoma também poderá ocorrer como resultado de uma crise de AEH. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se sentirem tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Ekterly foi administrado a um total de 411 indivíduos saudáveis e a 239 doentes com angioedema hereditário. Em ensaios clínicos utilizados para registo, foram tratadas 1945 crises de AEH com Ekterly.

A reação adversa mais frequente em doentes com AEH tratados com Ekterly é a cefaleia (notificada por 9,2% dos doentes). Os acontecimentos notificados de cefaleias foram geralmente ligeiros a moderados em termos de intensidade, foram não graves e resolveram-se sem qualquer intervenção adicional.

Lista tabelada de reações adversas

A frequência de todas as reações adversas listadas na tabela abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$).

Tabela 1. Resumo das reações adversas por classes de sistemas de órgãos e frequência

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Frequentes
	Tonturas	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Vômitos	Frequentes
	Náuseas	Frequentes
	Dor abdominal*	Frequentes
	Diarreia	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia	Frequentes
Vasculopatias	Afrontamento	Frequentes

* Inclui acontecimentos de dor abdominal e dor na parte superior do abdômen.

População pediátrica

Em 32 doentes adolescentes com 12 a menos de 18 anos de idade, foram tratadas no total 390 crises de AEH com sebetralstat. O perfil de segurança foi semelhante ao que foi observado nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem nos ensaios clínicos. Não existe informação disponível para identificar potenciais sinais e sintomas de uma sobredosagem. No caso de ocorrerem sintomas, recomenda-se tratamento sintomático. Não existe qualquer antídoto disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, fármacos utilizados no angioedema hereditário, código ATC: B06AC08.

Mecanismo de ação

O sebetralstat é um inibidor competitivo, reversível, da caliceína plasmática (PKa). Ao inibir a PKa, o sebetralstat bloqueia a clivagem do quinogénio (HK) de elevado peso molecular e a geração subsequente de bradiquinina (BK), suspendendo assim a progressão da crise de AEH, a qual está associada a um aumento da permeabilidade vascular e à formação de edema. O sebetralstat também suprime a ativação do mecanismo de retroação positivo do sistema caliceína-quinina (*kallikrein-kinin system* - KKS), reduzindo assim a produção de fator XIIa (FXIIa) e a produção adicional de PKa.

Ensaio KONFIDENT

A eficácia de Ekterly no tratamento das crises de AEH em doentes adultos e adolescentes, com idade igual ou superior a 12 anos, foi estudada no ensaio KONFIDENT, de desenho aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, cruzado em três vias.

Um total de 110 doentes trataram 264 crises. A idade mediana dos doentes era de 39,5 anos e variou entre 13 a 74 anos. Isto incluiu, nomeadamente, 13 [11,8%] adolescentes e apenas 4 [3,6%] doentes idosos. Estavam representados no ensaio doentes com AEH do tipo 1 (101 doentes [91,8%]) e do tipo 2 (9 doentes [8,2%]). Os doentes entraram no ensaio a receber tratamento convencional quando necessário (86 [78,2%]) ou tratamento profilático a longo prazo (24 [21,8%]). As características das crises tratadas no início do estudo incluíram todas as intensidades das crises (113 [42,8%] ligeiras, 102 [38,6%] moderadas, 38 [14,4%] graves e 7 [2,7%] muito graves) e todas as localizações anatómicas (142 [53,8%] subcutâneas, 120 [45,5%] mucosas (das quais 8 [3%] eram laríngeas)).

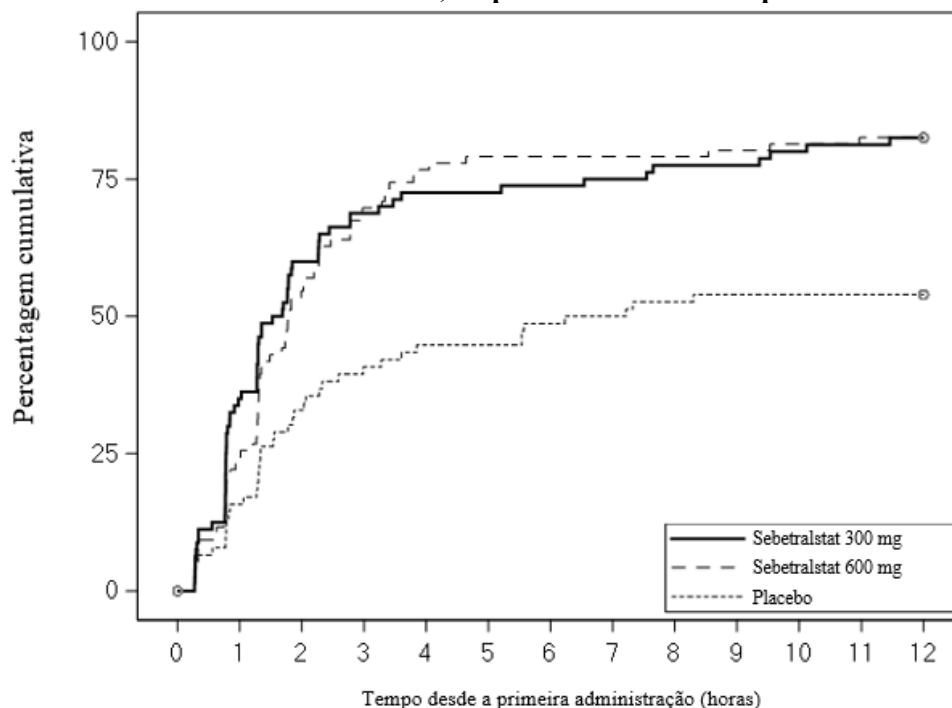
O tempo mediano até ao tratamento (IQR) foi de 41 (6 a 140) minutos.

Das 264 crises tratadas, 87 foram tratadas com 300 mg de sebetralstat, 93 foram tratadas com 600 mg de sebetralstat e 84 foram tratadas com placebo. Após o tratamento de cada crise, depois de pelo menos 3 horas, caso fosse necessário, e com base nos sintomas, poderia ser tomada uma dose adicional conforme determinado pelo doente.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi o tempo até ao início do alívio dos sintomas, definido como pelo menos “um pouco melhor” (dois pontos temporais consecutivos), no período de 12 horas após a primeira administração de sebetralstat, conforme avaliado utilizando a Impressão Global de Alteração Comunicada pelo Doente (*Patient Reported Global Impression of Change – PGI-C*). A PGI-C exigia que os doentes avaliassem os seus sintomas de crise utilizando uma escala de sete pontos (“muito pior” a “muito melhor”). Para atingir o parâmetro de avaliação primário, o doente tinha de notificar uma resposta positiva e sustida de, pelo menos, dois pontos temporais consecutivos de “um pouco melhor” na PGI-C, no período de 12 horas.

Observou-se um tempo mais rápido, e estatisticamente significativo, até ao início do alívio dos sintomas com 300 mg de sebetralstat (valor de p ajustado em função de Bonferroni $< 0,0001$) e 600 mg de sebetralstat (valor de p ajustado em função de Bonferroni $< 0,0013$) em comparação com o placebo (Figura 1).

Figura 1. Ensaio KONFIDENT – Diagrama de Kaplan-Meier do tempo até ao início do alívio dos sintomas, no período de 12 horas após a administração da dose

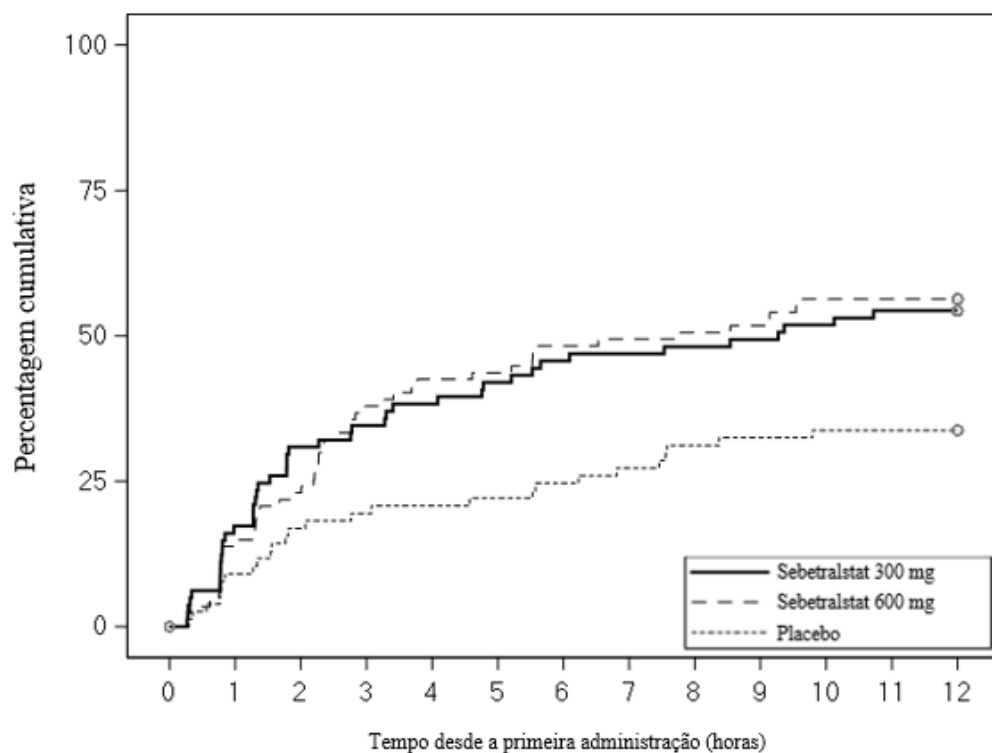


A proporção de doentes que tomaram uma segunda dose, no período de 12 horas, foi de 29,9% e 37,6% para os 300 mg de sebetralstat e 600 mg de sebetralstat, respetivamente, o que foi mais baixo do que o valor do placebo de 48,8%. A proporção de doentes que atingiram o parâmetro de avaliação primário sem uma segunda administração ou antes de uma segunda administração de 300 mg de sebetralstat ou 600 mg de sebetralstat foi de 93,9% e 95,8%, respetivamente.

O primeiro parâmetro de avaliação secundário chave foi o tempo até à primeira incidência de diminuição da intensidade (dois pontos temporais consecutivos) na Impressão Global de Intensidade do Doente (*Patient Global Impression of Severity* - PGI-S), desde o início do estudo, no período de 12 horas após a primeira administração de sebetralstat. A PGI-S exigia que os doentes avaliassem os seus sintomas de crise utilizando uma escala de cinco pontos (“nenhum” a “muito grave”). Para atingir o primeiro parâmetro de avaliação secundário chave, o doente tinha de notificar uma redução positiva e sustida de, pelo menos, um nível na PGI-S, no período de 12 horas.

Observou-se um tempo mais rápido, e estatisticamente significativo, até à redução da intensidade com 300 mg de sebetralstat (valor de p ajustado em função de Bonferroni = 0,0036) e 600 mg de sebetralstat (valor de p ajustado em função de Bonferroni = 0,0032), em comparação com o placebo (Figura 2).

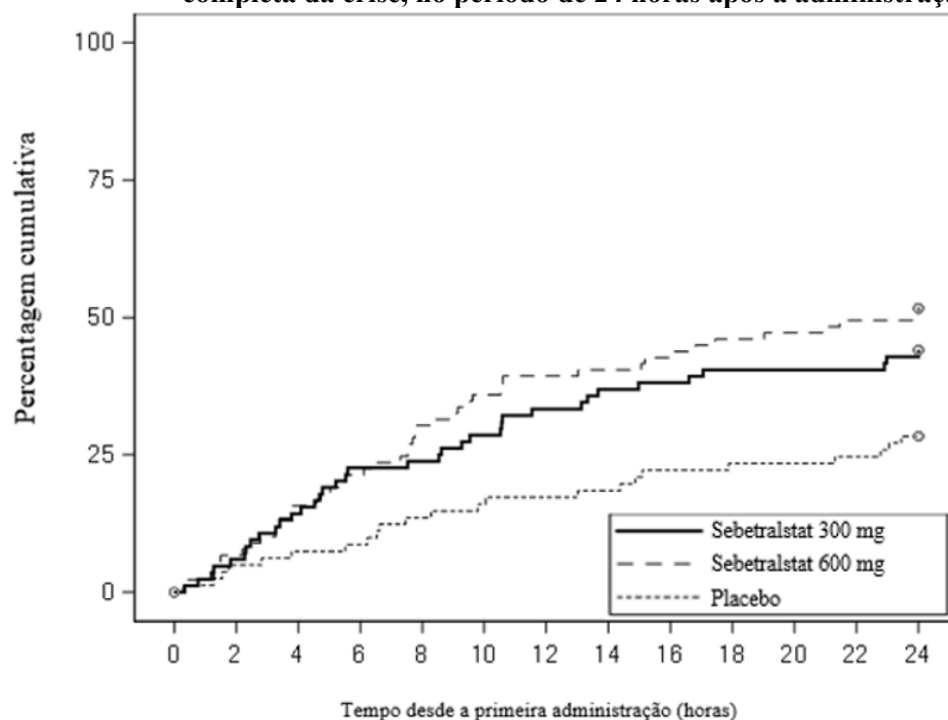
Figura 2. Ensaio KONFIDENT – Diagrama de Kaplan-Meier do tempo até à redução da intensidade, no período de 12 horas após a administração da dose



O segundo parâmetro de avaliação secundário chave foi o tempo até à resolução completa da crise definida na PGI-S, no período de 24 horas após a administração da dose. Para atingir o segundo parâmetro de avaliação secundário chave, o doente tinha de notificar “nenhum” na PGI-S, no período de 24 horas.

Observou-se um tempo mais rápido, e estatisticamente significativo, até à resolução completa da crise com 300 mg de sebetralstat (valor de p ajustado em função de Bonferroni = 0,0022) e 600 mg de sebetralstat (valor de p ajustado em função de Bonferroni < 0,0001), em comparação com o placebo (Figura 3).

Figura 3. Ensaio KONFIDENT – Diagrama de Kaplan-Meier do tempo até à resolução completa da crise, no período de 24 horas após a administração da dose



A avaliação dos resultados do parâmetro de avaliação primário e secundário chave da eficácia em todos os subgrupos pré-definidos, no ensaio KONFIDENT, incluindo a utilização de tratamento apenas quando necessário ou tratamento profilático a longo prazo, foi consistente com os resultados na população global.

Ensaio KONFIDENT-S

No ensaio aberto KONFIDENT-S, os doentes trataram múltiplas crises com 600 mg de sebetralstat durante um máximo de 2 anos. Um total de 134 doentes (incluindo 23 adolescentes) trataram 1706 crises. O número mediano de crises tratadas por doente foi de 8 e variou entre 1-61 crises. O número mediano de crises tratadas variou entre 0 e 2 crises por mês. O tempo mediano desde o início da crise até ao seu tratamento foi de 10 minutos. No caso dos doentes adolescentes, o tempo mediano desde o início da crise até ao seu tratamento foi de 4 minutos. Os resultados da eficácia foram consistentes com os resultados do ensaio KONFIDENT. A eficácia manteve-se com tratamentos repetidos.

Crises de AEH laríngeas

Foram tratadas um total de 36 crises laríngeas em ensaios clínicos.

No ensaio KONFIDENT, trataram-se 4 crises de AEH laríngeas (2 com 300 mg de sebetralstat e 2 com 600 mg de sebetralstat). No ensaio aberto KONFIDENT-S, foram tratadas 32 crises laríngeas com 600 mg de sebetralstat. Os resultados foram semelhantes aos dos doentes com crises não laríngeas, no que diz respeito ao tempo até ao início do alívio dos sintomas. Não foram notificados quaisquer acontecimentos de dificuldade em engolir os comprimidos de Ekterly.

População com AEH com C1-INH normal

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Ekterly em doentes com AEH com nC1-INH (ver secções 4.2 e 4.4).

Eletrofisiologia cardíaca

No ensaio clínico dedicado à avaliação da eletrofisiologia cardíaca, detetou-se um potencial do sebetralstat para prolongar o intervalo QT, mas apenas com concentrações elevadas, as quais não se prevê serem atingidas com a dose recomendada. O maior aumento médio do intervalo QTc foi de 10,4 ms (intervalo de confiança superior = 15,3 ms) após a administração de Ekterly (5 vezes a dose máxima recomendada) em indivíduos saudáveis. O aumento do intervalo QTc foi dependente da concentração (ver secção 4.4).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ekterly em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento do angioedema hereditário (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma dose de 300 mg, o sebetralstat foi rapidamente absorvido com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem ao fim de, aproximadamente, 1 hora.

Efeito dos alimentos

Numa avaliação do efeito dos alimentos, não se observou qualquer diferença na AUC do sebetralstat após a administração de uma dose de 600 mg com uma refeição com elevado teor de gordura. Houve uma redução de, aproximadamente, 29% na C_{max} e o T_{max} mediano sofreu um atraso de 2 horas. Ekterly foi administrado nos ensaios de segurança e eficácia clínicas sem se ter em consideração o efeito dos alimentos e pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

A ligação às proteínas do plasma no ser humano é de, aproximadamente, 77%. Após uma dose de 600 mg de sebetralstat radiomarcado, a razão de radioatividade no sangue em relação ao plasma foi de, aproximadamente, 0,65. A média geométrica do volume de distribuição aparente (V_z/F) foi de 208 l após uma dose de 300 mg.

Eliminação

Após uma dose de 300 mg, a média geométrica da semivida de eliminação do sebetralstat foi de 3,7 horas. A média geométrica da depuração aparente (CL/F) foi de 38,5 l/h.

Metabolismo

O sebetralstat é primariamente metabolizado *in vitro* pela CYP3A4. O sebetralstat é um substrato *in vitro* da glicoproteína P e da BCRP. Após uma dose de 600 mg de sebetralstat, o sebetralstat representava 64,1% da radioatividade plasmática total da AUC_{0-24} , com 11 metabolitos, sendo cada um responsável por 0,39% a 7,1% da radioatividade total da AUC_{0-24} . O metabolito mais prevalente no plasma não é farmacologicamente ativo.

O sebetralstat é um inibidor *in vitro* das CYP 3A4 e 2C9 e dos transportadores OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 e OATP1B3.

O sebetralstat é um indutor *in vitro* da CYP3A4. Dada a sua utilização intermitente e a sua rápida absorção e eliminação, o risco de indução pela CYP3A4 não é considerado clinicamente significativo.

Excreção

Após a administração de uma dose de 600 mg de sebetralstat radiomarcado a indivíduos saudáveis do sexo masculino, aproximadamente, 32% da radioatividade foi excretada na urina e 63% foi excretada nas fezes. Aproximadamente, 8,7% e 12,5% da dose foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente, na forma de sebetralstat inalterado. O sebetralstat é eliminado, principalmente, por metabolismo hepático através das fezes.

Linearidade/não linearidade

A C_{max} do sebetralstat foi proporcional à dose num intervalo de doses que variou entre 5 mg e 600 mg. A AUC foi superior à proporcionalidade da dose, provavelmente devido à emergência de uma fase de eliminação terminal mais prolongada com doses mais elevadas.

Populações especiais

Compromisso hepático

Estudou-se a farmacocinética de 600 mg de sebetralstat em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (Classe A ou B de Child-Pugh). Em doentes com compromisso hepático ligeiro, a C_{max} aumentou 7% e a AUC aumentou 16% em comparação com os doentes com função hepática normal. Em doentes com compromisso hepático moderado, a C_{max} aumentou 63% e a AUC aumentou 100%. Em doentes com compromisso hepático moderado que estejam a tomar um inibidor forte da CYP3A4, recomenda-se uma dose única de 300 mg para tratar uma crise de AEH (ver secções 4.2 e 4.5).

Compromisso renal

O sebetralstat não é eliminado primariamente por via renal e não é administrado como tratamento crónico.

A farmacocinética do sebetralstat não foi estudada em doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

Idosos

KONFIDENT não incluiu um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para se determinar se estes respondem de modo diferente em relação aos doentes adultos mais jovens (ver secção 4.2).

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Demonstrou-se que a inibição da caliceína plasmática, dependente da concentração, medida como uma redução da atividade enzimática específica em relação ao início do estudo, é rápida, havendo uma supressão quase completa ($\geq 95\%$) da caliceína plasmática logo aos 15 minutos após a administração da dose com 300 mg de Ekterly, em doentes com AEH.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

A carcinogenicidade do sebetralstat foi avaliada num estudo de 26 semanas em ratinhos transgénicos rasH2-Tg e num estudo de 104 semanas em ratos. Não se observou um aumento de tumores malignos e não houve evidência de carcinogenicidade em nenhuma das espécies, com qualquer nível de dose. A exposição com as doses mais elevadas (na base de uma AUC plasmática não ligada) foi 0,2 e 0,4 vezes a dose máxima recomendada no ser humano (*maximum recommended human dose* - MRHD), em ratinhos machos e fêmeas, respetivamente, e 5,7 vezes a MRHD no rato.

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, não houve qualquer efeito no acasalamento ou na fertilidade com qualquer nível de dose, tendo sido observado, contudo, um aumento da perda pré-implantação com o nível de dose mais elevado de 600 mg/kg/dia (7,7 vezes a exposição no ser

humano com a MRHD com base em níveis de AUC não ligada). Foram realizados estudos de desenvolvimento embriofetal no rato e no coelho. Foi demonstrado no rato que o sebetralstat e/ou os seus metabolitos atravessam a placenta; foram notificadas malformações (fenda palatina, defeito do septo ventricular) e letalidade embriofetal com 600 mg/kg/dia (12 vezes a exposição no ser humano com a MRHD, com base em níveis de AUC não ligada); o nível sem efeitos adversos observados (*no observed adverse effect level* - NOAEL) para o desenvolvimento embriofetal foi de 300 mg/kg/dia (3,0 vezes a exposição no ser humano com a MRHD, com base em níveis de AUC não ligada). Não foram observadas quaisquer malformações ou letalidade embriofetal com doses até 300 mg/kg/dia (6,8 vezes a exposição no ser humano com a MRHD, com base em níveis de AUC não ligada) no coelho; os potenciais efeitos no desenvolvimento associados à inibição da PKa poderão não ter sido totalmente evidenciados no coelho devido às diferenças inter-espécies na atividade farmacológica do sebetralstat. Não foram observados quaisquer efeitos adversos no desenvolvimento num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal no rato com doses até 450 mg/kg/dia.

A administração de uma dose única de sebetralstat radiomarcado em ratos lactantes resultou em concentrações semelhantes de radioatividade total no leite e no plasma, tendo-se observado a concentração máxima 1 hora após a administração da dose. Às 24 horas após a administração da dose, os níveis médios de radioatividade no leite e no plasma eram próximos dos da radioatividade de fundo.

Estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o sebetralstat tem o potencial para acumular e poderá persistir em alguns sistemas de sedimentos aquáticos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)
Croscarmellose sódica (E468)
Povidona K30 (E1201)
Estearato de magnésio (E470b)

Película de revestimento

Copolímero enxertado de macrogol e álcool polivinílico (E1209)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Monocaprilocaprato de glicerol (Tipo 1) (E471)
Álcool polivinílico (E1203)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Maltodextrina (E1400)
Guar galactomanano (E412)
Hipromelose (E464)
Triglicéridos, de cadeia média

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

oPA/Al/PVC com blisters de alumínio em tampa (1 comprimido revestido por película por blister).

Os comprimidos revestidos por película são acondicionados num blister embalado numa carteira de cartão à prova de crianças. As carteiras estão contidas numa caixa de cartão.

Apresentação: 4 ou 6 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1975/001

EU/1/25/1975/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ekterly 300 mg comprimidos revestidos por película
sebetralstat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de sebetralstat.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

4 comprimidos revestidos por película.

6 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

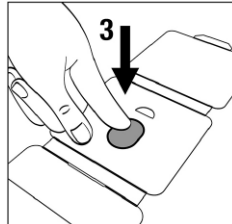
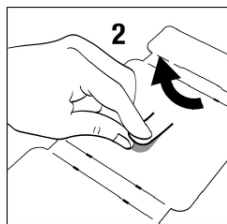
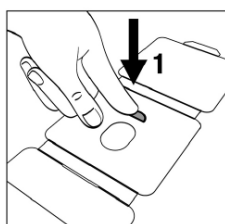
EU/1/25/1975/001 4 comprimidos revestidos por película
EU/1/25/1975/002 6 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO



1. Pressione através do semicírculo.
2. Vire e descole a aba.
3. Pressione o comprimido através da folha de alumínio.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ekterly

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTEIRA À PROVA DE CRIANÇAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ekterly 300 mg comprimidos revestidos por película
sebetralstat

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de sebetralstat.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

1 comprimido revestido por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KalVista Pharmaceuticals [Logotipo]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1975/001 4 comprimidos revestidos por película

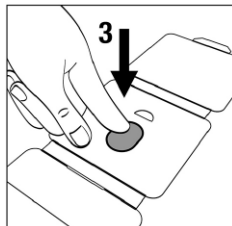
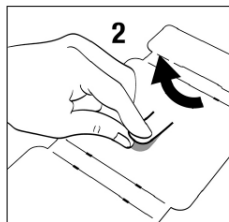
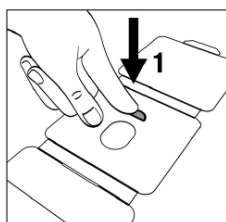
EU/1/25/1975/002 6 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO



1. Pressione através do semicírculo.
2. Vire e descole a aba.
3. Pressione o comprimido através da folha de alumínio.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[O Braille irá aparecer na embalagem exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ekterly 300 mg comprimidos revestidos por película
sebetralstat

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KalVista Pharmaceuticals [Logotipo]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ekterly 300 mg comprimidos revestidos por película sebetralstat

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ekterly e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ekterly
3. Como tomar Ekterly
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ekterly
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ekterly e para que é utilizado

Ekterly é um medicamento que contém a substância ativa sebetralstat.

Ekterly é indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário (AEH) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

É frequente o AEH ocorrer nas famílias, mas algumas pessoas poderão não ter uma história familiar de AEH. Conhecem-se três tipos de AEH, com base no tipo de defeito genético e o seu efeito numa proteína que circula no seu sangue, chamada inibidor da esterase C1 (C1-INH). Uma pessoa pode apresentar níveis baixos de C1-INH no corpo (AEH do tipo 1), uma C1-INH que funciona mal (AEH do tipo 2) ou AEH com inibidor da esterase C1 normal (AEH nC1-INH). O último tipo é extremamente raro. Os três tipos podem causar crises e produzem os mesmos sintomas clínicos de inchaço e dor localizada em zonas diferentes do corpo, incluindo:

- mãos e pés
- face, pálpebras, lábios ou língua
- laringe, o que poderá dificultar a respiração
- órgãos genitais

Quando o C1-INH não funciona bem, passa a haver uma quantidade excessiva da enzima “calicreína plasmática”, a qual, por sua vez, faz aumentar os níveis de “bradiquinina” na sua corrente sanguínea. A sobreprodução de bradiquinina causa inchaço e inflamação.

A substância ativa de Ekterly, o sebetralstat, funciona ao bloquear a atividade da calicreína plasmática e ajuda a reduzir os níveis de bradiquinina. Quando tomado no início de uma crise ou durante a mesma, este irá impedir a crise de progredir e parar o inchaço e a dor.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ekterly

Não tome Ekterly

- se tem alergia ao sebetralstat ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ekterly, se:

- a função do seu fígado está moderada ou gravemente reduzida, o que poderá aumentar os níveis de sebetralstat no sangue
- apresenta um risco de uma certa anomalia do batimento cardíaco, conhecida como prolongamento do intervalo QT ou toma um medicamento conhecido por prolongar o intervalo QT.

Depois de tomar Ekterly para tratar uma crise laríngea (que afeta as suas cordas vocais), é importante **procurar cuidados médicos imediatos, em particular, se os sintomas da crise laríngea piorarem após o tratamento.**

O angioedema hereditário com inibidor da C1 normal poderá não responder ao tratamento com Ekterly. Fale com o seu médico se tiver quaisquer preocupações sobre este medicamento.

Crianças

Ekterly não é recomendado em crianças com menos de 12 anos. Isto porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Ekterly

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamento. Isto porque alguns medicamentos podem afetar a forma como Ekterly atua.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar os seguintes medicamentos.

- Estes medicamentos poderão aumentar os níveis de Ekterly no sangue e, por conseguinte, aumentar o risco de efeitos indesejáveis:
 - medicamentos antibióticos (p. ex., eritromicina, claritromicina)
 - alguns medicamentos para infeções fúngicas (p. ex., itraconazol, cetoconazol)
 - medicamentos antivirais (p. ex., ritonavir)
- Estes medicamentos poderão diminuir os níveis de Ekterly no sangue e, por conseguinte, poderão precisar de um ajuste da dose:
 - medicamentos antibióticos (p. ex., rifampicina)
 - medicamentos antivirais (p. ex., efavirenz)
 - alguns medicamentos utilizados para a epilepsia (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ekterly.

Ekterly com alimentos e bebidas

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 3).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. A informação existente sobre a segurança de Ekterly durante a gravidez e a amamentação é limitada. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ekterly durante a gravidez e evitar amamentar até 24 horas após a toma de Ekterly. O seu médico irá conversar consigo sobre os benefícios e riscos de tomar Ekterly durante a gravidez e a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza ou utilize máquinas se sentir tonturas como resultado da sua crise de AEH ou após a utilização de Ekterly.

Ekterly contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Ekterly

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 300 mg de Ekterly, o qual tem de ser tomado assim que aparecerem os primeiros sinais de que vai ter uma crise. Se os sintomas persistirem, poderá ser tomada uma dose adicional de um comprimido de 300 mg de Ekterly 3 horas após a primeira dose. Não devem ser tomados mais do que dois comprimidos de 300 mg de Ekterly num período de 24 horas.

Engula o comprimido inteiro com um pouco de água, se necessário. O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

O seu médico irá prescrever a toma de apenas um único comprimido de 300 mg de Ekterly ao tratar uma crise, se tiver problemas com o seu fígado (função hepática moderadamente reduzida) **e se estiver também** a tomar medicamentos conhecidos por serem inibidores fortes da CYP3A4, tais como o itraconazol, o qual é utilizado para tratar infeções fúngicas.

Se estiver a tomar medicamentos conhecidos por serem indutores fortes ou moderados da CYP3A4, tais como a fenitoína (utilizada para tratar a epilepsia) ou o efavirenz (um medicamento antiviral), o seu médico irá prescrever três comprimidos de 300 mg de Ekterly, para serem tomados ao mesmo tempo, para tratar uma crise.

Se tomar mais Ekterly do que deveria

Informe o seu médico imediatamente se tiver tomado demasiados comprimidos de Ekterly.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis **frequentes** (poderão afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dores de cabeça
- Vômitos
- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Dor abdominal
- Tonturas
- Dores nas costas
- Afrontamentos
- Diarreia

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ekterly

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na carteira do blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ekterly

- A substância ativa é o sebetralstat.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina; croscarmelose sódica; povidona K30; estearato de magnésio (ver secção 2 “Ekterly contém sódio”).
Película de revestimento: copolímero enxertado de macrogol e álcool polivinílico; talco; dióxido de titânio (E171); monocaprilocaprato de glicerol (Tipo 1); álcool polivinílico; óxido de ferro amarelo (E172); óxido de ferro preto (E172); maltodextrina; guar galactomanano; hipromelose; triglicéridos, de cadeia média.

Qual o aspeto de Ekterly e conteúdo da embalagem

Ekterly 300 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos amarelos, em forma oval (aproximadamente, 15 mm x 9 mm), biconvexos, com o logotipo “K” da KalVista gravado num dos lados e “300” no outro lado. Os comprimidos revestidos por película são acondicionados num blister embalado numa carteira de cartão resistente à abertura por crianças. As carteiras estão contidas numa caixa de cartão. Consulte a embalagem para ver as instruções de abertura. A embalagem contém 4 ou 6 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.