

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

Orladeyo 150 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 150 mg de berotralstate (na forma de dicloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula (19,4 mm × 6,9 mm) com corpo opaco branco impresso com “150” e cabeça opaca azul claro impressa com “BCX”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Orladeyo é indicado para a prevenção de rotina de crises recidivantes de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com peso ≥ 40 kg é de 150 mg de berotralstate uma vez por dia.

Doses esquecidas

Se falhar uma dose de berotralstate, o doente deve tomar a dose esquecida logo que possível, sem exceder uma dose por dia.

Orladeyo não se destina ao tratamento de crises agudas de AEH (ver secção 4.4).

Populações especiais

População idosa

Não é necessário o ajuste da dose para doentes com mais de 65 anos de idade (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave, é preferível evitar a utilização de berotralstate. Se o tratamento for necessário, devem ser consideradas medidas adequadas de monitorização (por ex., ECG) (ver secção 4.4).

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a utilização de berotralstate em doentes com doença renal terminal (DRT) a necessitarem de hemodiálise. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de berotralstate em doentes com DRT (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro. A utilização de berotralstate em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Classe B ou C de Child-Pugh) deve ser evitada (ver secção 5.2).

População pediátrica

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

Modo de administração

Orladeyo destina-se a uso oral. A cápsula pode ser tomada a qualquer hora do dia, com 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

Geral

Orladeyo não se destina ao tratamento de crises agudas de AEH, o tratamento individualizado deverá ser iniciado com um medicamento de emergência aprovado.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a utilização de berotralstate em doentes com AEH com atividade normal de inibidor da esterase C1 (C1-INH).

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de berotralstate em doentes com peso inferior a 40 kg e a utilização de berotralstate nestes doentes deve ser evitada.

Prolongamento do intervalo QT

Poderá ser observado um aumento do prolongamento do intervalo QT com concentrações mais elevadas de berotralstate (ver secção 5.1).

Os doentes com compromisso hepático moderado ou grave podem desenvolver aumento das concentrações séricas de berotralstate que estão associadas a um risco de prolongamento do intervalo QT. A utilização de berotralstate nestes doentes deve ser evitada.

Os doentes com compromisso renal grave podem estar em risco de prolongamento do intervalo QT. É preferível evitar a utilização de berotralstate nestes doentes. Se o tratamento for necessário, devem ser consideradas medidas adequadas de monitorização (por ex., ECG).

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de berotralstate em doentes com fatores de risco independentes para o prolongamento do intervalo QT, tais como perturbações eletrolíticas, prolongamento pré-existente do intervalo QT conhecido (adquirido ou familiar), idade avançada (ver secção 4.2), ou utilização concomitante de outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT. É preferível evitar a utilização de berotralstate nestes doentes. Se o tratamento for necessário, devem ser consideradas medidas adequadas de monitorização (por ex., ECG).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O berotralstate é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Efeitos de outros medicamentos no berotralstate

Inibidores da gp-P e da BCRP

A ciclosporina, um inibidor da gp-P e da BCRP, diminuiu a concentração máxima ($C_{\max}$) de uma dose única de 150 mg do berotralstate em 7 % e a AUC aumentou em 27 %. Não é recomendado nenhum ajuste da dose do berotralstate para utilização concomitante com inibidores da gp-P e da BCRP.

Indutores da gp-P e da BCRP

O berotralstate é um substrato da gp-P e da BCRP. Os indutores da gp-P e da BCRP (por ex., rifampicina, erva de São João) podem diminuir a concentração plasmática do berotralstate, levando a uma redução da eficácia do berotralstate. Não se recomenda a utilização de indutores da gp-P com berotralstate.

Efeitos do berotralstate noutros medicamentos

Substratos do CYP3A4

O berotralstate é um inibidor moderado do CYP3A4, aumentando a $C_{\max}$ e a AUC do midazolam oral em 45 % e 124 %, respetivamente, e a $C_{\max}$ e a AUC da amlodipina em 45 % e 77 %, respetivamente. A administração concomitante pode aumentar as concentrações de outros medicamentos que são substratos do CYP3A4. Consulte o RCM dos medicamentos concomitantes que são predominantemente metabolizados pelo CYP3A4, em especial aqueles com um índice terapêutico estreito (por ex., ciclosporina, fentanilo). Podem ser necessários ajustes posológicos destes medicamentos (ver secção 5.2).

Substratos do CYP2D6

O berotralstate é um inibidor moderado do CYP2D6, aumentando a $C_{\max}$ e a AUC do dextrometorfano em 196 % e 177 %, respetivamente, e a $C_{\max}$ e a AUC da desipramina em 64 % e 87 %, respetivamente. A administração concomitante pode aumentar a exposição de outros medicamentos que são substratos do CYP2D6. Consulte o RCM dos medicamentos concomitantes que são predominantemente metabolizados pelo CYP2D6, em especial aqueles com um índice terapêutico estreito (por ex., tioridazina, pimozida) ou cuja informação de prescrição recomenda monitorização terapêutica (por ex., antidepressivos tricíclicos). Podem ser necessários ajustes de dose destes medicamentos (ver secção 5.2).

Substratos do CYP2C9

O berotralstate é um inibidor fraco do CYP2C9, aumentando a $C_{\max}$ e a AUC da tolbutamida em 19 % e 73 %, respetivamente. Não é recomendado qualquer ajuste de dose para a utilização concomitante de medicamentos que são predominantemente metabolizados pelo CYP2C9 (por ex., tolbutamida) (ver secção 5.2).

O efeito do berotralstate na conversão mediada pelo CYP2C9 do desogestrel em etonogestrel (metabolito ativo) foi negligenciável. Não é recomendado qualquer ajuste de dose para a utilização concomitante de desogestrel.

Substratos do CYP2C19

O berotralstate não é um inibidor do CYP2C19, uma vez que a $C_{\max}$ e a AUC do omeprazol aumentaram apenas 21 % e 24 %, respetivamente. Não é recomendado qualquer ajuste posológico para a utilização concomitante de medicamentos que são predominantemente metabolizados pelo CYP2C19 (por ex., omeprazol) (ver secção 5.2).

Substratos da gp-P

O berotralstate é um inibidor fraco da gp-P e aumentou a $C_{\max}$ e a AUC do substrato da gp-P, digoxina, em 58 % e 48 %, respetivamente. Consulte o RCM dos medicamentos concomitantes que são substratos da gp-P, em particular, aqueles com um índice terapêutico estreito (por ex., digoxina) ou

cuja informação de prescrição recomenda monitorização terapêutica (por ex., dabigatran). Podem ser necessários ajustes de dose destes medicamentos (ver secção 5.2).

Contraceptivos orais

Como inibidor moderado do CYP3A4, o berotralstate pode aumentar as concentrações dos contraceptivos orais metabolizados pelo CYP3A4. A coadministração de berotralstate com desogestrel aumentou a AUC do etonogestrel (metabolito ativo) em 58 %, a C_{max} não foi afetada. O efeito do berotralstate na conversão mediada pelo CYP2C9 do desogestrel em etonogestrel foi negligenciável. Não é recomendado qualquer ajuste de dose para a utilização concomitante de desogestrel.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com berotralstate e, pelo menos, por um mês após a última dose. O berotralstate não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de berotralstate em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O berotralstate não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de berotralstate no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Orladeyo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade em estudos animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Orladeyo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são dor abdominal (todos os locais) (notificada por 21 % dos doentes), diarreia (notificada por 15 % dos doentes) e cefaleia (notificada por 13 % dos doentes). Os acontecimentos gastrointestinais foram notificados principalmente nos primeiros 1-3 meses de utilização de Orladeyo (a mediana do dia de início foi o dia 66 para a dor abdominal e o dia 45 para a diarreia) e resolveram-se sem medicamentos durante a continuação do tratamento com Orladeyo. Quase todos os acontecimentos (99 %) de dor abdominal foram ligeiros ou moderados, com uma mediana de duração de 3,5 dias (IC 95 % 2-8 dias). Quase todos os acontecimentos (98 %) de diarreia foram ligeiros ou moderados, com uma mediana de duração de 3,2 dias (IC 95 % 2-8 dias).

Tabela de reações adversas

A segurança de Orladeyo foi avaliada em estudos clínicos de longo prazo em doentes com AEH (não controlados, de extensão aberta e controlados com placebo, em ocultação) em 381 doentes. As reações adversas obtidas de estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização encontram-se indicadas abaixo segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e segundo a frequência. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecidas (as frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas observadas em estudos clínicos e em vigilância pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia ^a
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal ^b , diarreia ^c
	Frequentes	Vómitos, refluxo gastroesofágico, flatulência
	Desconhecida	Náuseas
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção na pele
Exames complementares de diagnóstico ^d	Frequentes	ALT aumentada, AST aumentada

^a Inclui os acontecimentos de cefaleia, cefaleia sinusal

^b Inclui os acontecimentos de dor abdominal, desconforto abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior, desconforto epigástrico, sensibilidade abdominal

^c Inclui os acontecimentos de diarreia, fezes moles, movimentos intestinais frequentes

^d Em alguns doentes, observaram-se elevações nos testes da função hepática, que geralmente melhoraram com ou sem interrupção do tratamento com berotralstate, principalmente nos doentes que interromperam a terapêutica androgénica nos 14 dias seguintes ao início do tratamento com Orladeyo. Deve evitar-se a interrupção abrupta dos androgénios imediatamente antes de iniciar Orladeyo.

População pediátrica

A segurança de Orladeyo foi avaliada em estudos clínicos num subgrupo de 28 doentes adolescentes com idades compreendidas entre 12 e <18 anos de idade e com um peso mínimo de 40 kg. O perfil de segurança foi semelhante ao 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 estudos clínicos. Não existem informações disponíveis para identificar possíveis sinais e sintomas de sobredosagem. Caso ocorram sintomas, recomenda-se o tratamento sintomático. Não existe antídoto disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, medicamentos utilizados no angioedema hereditário, Código ATC: B06AC06

Mecanismo de ação

O berotralstate é um inibidor da calicreína plasmática. A calicreína plasmática é uma serina protease que cliva o quinogênio de elevado peso molecular (HMWK), libertando bradicinina, um potente vasodilatador que aumenta a permeabilidade vascular. Em doentes com AEH devido a deficiência ou disfunção de C1-INH, a regulação normal da atividade plasmática da calicreína está alterada, o que leva a aumentos não controlados da atividade da calicreína plasmática e libertação de bradicinina, resultando em crises de AEH constituídas por inchaço (angioedema).

Eletrofisiologia cardíaca

Na C_{max} de berotralstate no estado estacionário na dose recomendada de 150 mg uma vez por dia, o intervalo QT corrigido médio aumentou 3,4 mseg (limite superior do IC 90 % de 6,8 mseg), o que se situa abaixo do limite para preocupação de 10 mseg. Com uma dose supraterapêutica de 450 mg uma vez por dia, as exposições no estado estacionário foram 4 vezes superiores à dose recomendada de 150 mg, e o intervalo QT corrigido aumentou em média 21,9 mseg.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do berotralstate foi estudada no estudo NCT 03485911, um estudo de grupos paralelos, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo.

Estudo NCT 03485911

Este estudo incluiu 120 doentes (114 adultos e 6 crianças com idade igual ou superior a 12 anos) com AEH do tipo I ou II que sofreram pelo menos duas crises confirmadas pelo investigador nas primeiras 8 semanas do período de inclusão e tomaram pelo menos uma dose do tratamento em estudo. Nove doentes tinham idade ≥ 65 anos. Os doentes foram aleatorizados para 1 de 3 braços de tratamento paralelos, estratificados por taxa de crises no início do estudo, numa relação 1:1 (berotralstate 110 mg, berotralstate 150 mg ou placebo por administração oral uma vez por dia, com alimentos) para o período de tratamento de 24 semanas.

Um total de 81 doentes recebeu pelo menos uma dose de berotralstate no período de tratamento de 24 semanas. No global, 66 % dos doentes eram do sexo feminino e 93 % dos doentes eram caucasianos, com uma idade média de 41,6 anos. Foram notificados antecedentes de crises de angioedema laríngeo em 74 % dos doentes e 75 % dos doentes notificaram utilização anterior de profilaxia de longa duração. A taxa mediana de crises durante o período de inclusão prospetivo (taxa de crises no início do estudo) foi de 2,9 por mês. Dos doentes inscritos, 70 % apresentaram uma taxa de crises no início do estudo de ≥ 2 crises por mês.

Os doentes interromperam o tratamento com outros medicamentos para profilaxia do AEH antes de entrarem no estudo; no entanto, todos os doentes foram autorizados a utilizar medicamentos de emergência para o tratamento de crises abruptas de AEH.

Nos doentes tratados com berotralstate, 51,4 % das crises abruptas foram tratadas com C1-INH (ver secção 4.4). A utilização concomitante de C1-INH e berotralstate não resultou em quaisquer reações adversas identificáveis.

Orladeyo 150 mg produziu uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante da taxa de crises de AEH em comparação com o placebo durante 24 semanas no parâmetro de avaliação primário de população com intenção de tratar (*Intent-to-Treat*, ITT), como apresentado na Tabela 2. A redução percentual na taxa de crises de AEH foi superior com Orladeyo 150 mg em comparação com o placebo, independentemente da taxa de crises durante o período de inclusão.

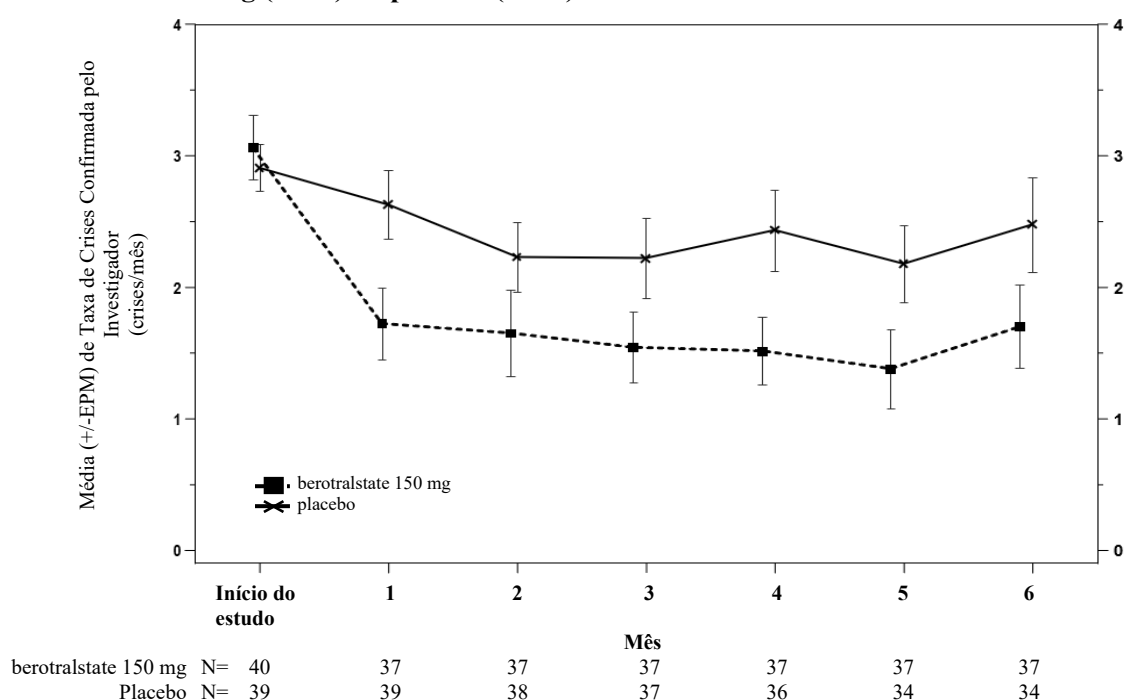
Tabela 2: Redução na taxa de crises de AEH na população ITT com berotralstate 150 mg

Resultado	Berotralstate 150 mg (n=40)			Placebo (n=40 ^a)
	Taxa por 28 dias	Redução percentual em relação ao placebo (IC 95 %)	valor de p	Taxa por 28 dias
Taxa de crises de AEH	1,31	44,2 % (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

^a Um doente na análise ITT foi aleatorizado para receber placebo, mas não foi tratado.

A redução das taxas de crises manteve-se durante 24 semanas, como apresentado na Figura 1.

Figura 1: Taxa de crises de AEH por mês durante 24 semanas de tratamento com berotralstate 150 mg (n=40) ou placebo (n=40)



EPM: erro-padrão da média

Dos doentes que receberam 150 mg de berotralstate, 58 % apresentaram uma redução ≥ 50 % nas taxas de crises de AEH comparativamente ao início do estudo *versus* 25 % dos doentes que receberam placebo.

Orladeyo 150 mg reduziu a taxa de crises de AEH que exigiram tratamento com tratamentos padrão para crises agudas em 49,2 % (IC 95 %: 25,5 %, 65,4 %), em comparação com o placebo (taxa por 28 dias: 1,04 vs. 2,05).

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Os doentes que receberam berotralstate 150 mg apresentaram uma melhoria nas classificações totais e de domínios do Questionário de Qualidade de Vida com Angioedema (QdV-AE) e (funcionalidade, fadiga/humor, medo/vergonha e nutrição), em comparação com o grupo do placebo, como apresentado na Tabela 3. Uma redução de 6 pontos é considerada uma melhoria clinicamente significativa. A maior melhoria foi observada na classificação de funcionalidade.

Tabela 3: Alteração na classificação de QdV-AE* – berotralstate em comparação com placebo na semana 24

	Alteração média MQ (EP) em relação ao início do estudo na semana 24		Diferença média MQ em relação ao placebo (IC 95 %)
	Berotralstate 150 mg	Placebo	
Classificação total de QdV-AE	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Classificação de funcionalidade	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Classificação de fadiga/humor	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Classificação de medo/vergonha	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Classificação de nutrição	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

QdV-AE = Questionário de Qualidade de Vida com Angioedema; IC= Intervalo de Confiança; MQ = Mínimos quadrados; EP = erro-padrão

*Classificações mais baixas indicam uma melhoria da qualidade de vida (compromisso mais baixo)

População pediátrica

A segurança e eficácia de Orladeyo foram avaliadas em 28 doentes adolescentes com idades entre 12 e < 18 anos em ambos os estudos. O perfil de segurança e a taxa de crises no estudo foram semelhantes aos observados em adultos.

A segurança e a eficácia de berotralstate em doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de berotralstate 150 mg uma vez por dia, a C_{max} e a área sob a curva ao longo do intervalo entre doses (AUC_{tau}) são de 158 ng/ml (intervalo: 110 a 234 ng/ml) e 2770 ng*h/ml (intervalo: 1880 a 3790 ng*h/ml), respetivamente. A farmacocinética do berotralstate em doentes com AEH é semelhante à dos indivíduos saudáveis.

A exposição ao berotralstate (C_{max} e AUC) aumenta mais do que proporcionalmente com a dose e o estado estacionário é atingido nos dias 6 a 12.

Efeito dos alimentos

Não se observaram diferenças na C_{max} e na AUC do berotralstate após a administração com uma refeição rica em gorduras. No entanto, o t_{max} médio foi atrasado em 3 horas, de 2 horas (em jejum) para 5 horas (com alimentos, intervalo: 1 a 8 horas). O berotralstate deve ser administrado com alimentos para minimizar os acontecimentos adversos gastrointestinais.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99 %. Após uma dose única de 300 mg de berotralstate marcado radioativamente, a razão sangue/plasma foi de aproximadamente 0,92. No

estado estacionário, a média geométrica (%CV) do Vd/F foi de 3123 l (40 %) para berotralstate 150 mg uma vez por dia.

Biotransformação

O berotralstate é metabolizado pelo CYP2D6 e pelo CYP3A4 com baixo *turnover in vitro*. Após uma dose oral única de 300 mg de berotralstate marcado radioativamente, o berotralstate representou 34 % da radioatividade plasmática total, com 8 metabolitos, cada representando entre 1,8 e 7,8 % da radioatividade total. São conhecidas estruturas para 5 dos 8 metabolitos. Desconhece-se se algum dos metabolitos é farmacologicamente ativo.

Berotralstate 150 mg uma vez por dia é um inibidor moderado do CYP2D6 e do CYP3A4, e um inibidor fraco do CYP2C9. O berotralstate não é um inibidor do CYP2C19. O berotralstate no dobro da dose recomendada é um inibidor fraco da gp-P e não é um inibidor da BCRP.

Eliminação

Após uma dose única de 150 mg, a semivida mediana do berotralstate foi de aproximadamente 93 horas (intervalo: 39 a 152 horas).

Após uma dose oral única de 300 mg de berotralstate marcado radioativamente, aproximadamente 9 % foi excretado na urina (3,4 % inalterado; intervalo entre 1,8 e 4,7 %) e 79 % foi excretado nas fezes. As análises adicionais indicaram que aproximadamente 50 % da fração recuperada nas fezes era berotralstate inalterado.

Populações especiais

As análises farmacocinéticas da população demonstraram que a idade, o sexo e a raça não influenciaram de forma significativa a farmacocinética do berotralstate. O peso corporal foi identificado como uma covariante que descreve a variabilidade da depuração e do volume de distribuição, resultando numa exposição mais elevada (AUC e C_{max}) em doentes com peso inferior. No entanto, esta diferença não é considerada clinicamente relevante e não são recomendados ajustes da dose para qualquer uma destas demografias.

População pediátrica

Com base em análises farmacocinéticas da população que incluíram doentes pediátricos com idades entre 12 e <18 anos e com um peso mínimo de 40 kg, a exposição no estado estacionário após a administração oral de berotralstate 150 mg uma vez por dia foi ligeiramente superior (29 % mais elevada) à exposição dos adultos, com uma média geométrica estimada da AUC_{tau} de 2515 (38,6) ng*h/ml. No entanto, esta diferença não é considerada clinicamente relevante, e não são recomendados ajustes da dose em doentes pediátricos com idade entre 12 e <18 anos com um peso igual ou superior a 40 kg.

Compromisso renal

A farmacocinética de uma dose oral única de 200 mg de berotralstate foi estudada em doentes com compromisso renal grave (TFG inferior a 30 ml/min). Quando comparado com uma coorte concorrente com função renal normal (TFGe superior a 90 ml/min); a C_{max} aumentou 39 %, enquanto não se observou diferença na AUC. Não é necessário o ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os doentes com compromisso renal grave podem estar em risco de prolongamento do intervalo QT. É preferível evitar a utilização de berotralstate nestes doentes.

A farmacocinética do berotralstate não foi estudada em doentes com insuficiência renal a necessitarem de hemodiálise. Dada a elevada ligação do berotralstate às proteínas plasmáticas, é improvável que seja eliminado por hemodiálise.

Compromisso hepático

A farmacocinética de uma dose oral única de 150 mg de berotralstate foi estudada em doentes com disfunção hepática ligeira, moderada e grave (Classe A, B ou C de Child-Pugh). A farmacocinética do berotralstate não foi alterada em doentes com compromisso hepático ligeiro em comparação com doentes com função hepática normal. Em doentes com compromisso hepático moderado, a $C_{\max}$ aumentou 77 %, enquanto a $AUC_{0-\infty}$ aumentou 78 %. Em indivíduos com compromisso hepático grave, a $C_{\max}$ aumentou 27 %, enquanto a $AUC_{0-\infty}$ diminuiu 6 %. O aumento estimado do QTcF médio em doentes com disfunção hepática moderada a grave foi de até 8,8 msec (limite superior 90 % bilateral 13,1 msec). A utilização de berotralstate deve ser evitada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Classe B ou C de Child-Pugh).

Idosos

O berotralstate não foi estudado em doentes com mais de 75 anos de idade; no entanto, não se espera que a idade afete a exposição ao berotralstate.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos não clínicos de toxicidade de dose repetida crónica, observou-se fosfolipidose (presença de macrófagos vacuolizados espumosos) no fígado de ratos (por microscopia eletrónica) e suspeita no fígado, no intestino delgado, no pulmão, no baço e no tecido linfóide em ratos e macacos, em exposições clinicamente relevantes. A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

Foi observada necrose/degeneração da miofibrilha esquelética no estudo de 2 anos (tempo de vida) em ratos. A exposição ao nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para estes resultados em ratos foi 4,5 vezes a exposição obtida (numa base AUC) com a dose clínica de 150 mg de berotralstate.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de genotoxicidade.

Não houve aumento de tumores num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos Tg rasH2. A exposição neste estudo de carcinogenicidade em ratinhos foi 10 vezes a exposição obtida (numa base AUC) com a dose clínica de 150 mg de berotralstate.

Foram encontrados sarcomas raros do estroma do endométrio e sarcomas indiferenciados da pele num estudo de 2 anos (tempo de vida) em ratos aos quais se administrou berotralstate numa exposição que foi 4,5 vezes a exposição obtida (numa base AUC) com a dose clínica de 150 mg de berotralstate. Estes resultados são inconclusivos, com uma incidência ligeiramente superior à dos grupos de controlo. A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

O berotralstate atravessou a barreira placentária em ratos e coelhos. Um estudo de desenvolvimento embriofetal realizado em ratos fêmea prenhas aos quais se administrou berotralstate a exposições 9,7 vezes a exposição obtida (numa base AUC) com a dose clínica de 150 mg de berotralstate não revelou qualquer evidência de dano no feto em desenvolvimento. Não foi realizado um segundo estudo de desenvolvimento embriofetal numa espécie não roedora relevante.

O berotralstate foi detetado no plasma de crias de rato no dia 14 de lactação em aproximadamente 5 % da concentração plasmática materna.

O berotralstate não teve efeitos no acasalamento ou na fertilidade em ratos macho e fêmea numa dose 2,9 vezes superior à dose clínica de 150 mg de berotralstate, numa base de mg/m^2 .

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Enchimento da cápsula

Crospovidona (tipo A)
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra
Amido pré-gelatinizado

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E 171)
Indigotina (E 132)
Óxido de ferro negro (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)

Tinta de impressão

Óxido de ferro negro (E 172)
Hidróxido de potássio
Goma laca
Propilenoglicol (E 1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PCTFE/PVC-Alumínio numa embalagem com 7 cápsulas por blister

Apresentação: 28 ou 98 cápsulas

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

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

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

EU/1/21/1544/001

EU/1/21/1544/002

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

Data da primeira autorização: 30 de abril de 2021

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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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**

Orladeyo 150 mg cápsulas
berotralstate

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

Cada cápsula contém 150 mg de berotralstate (na forma de dicloridrato).

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

cápsula
28 cápsulas
98 cápsulas

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**

VAL.

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Orladeyo

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 MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER**BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orladeyo 150 mg cápsulas
berotralstate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioCryst Ireland Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Orladeyo 150 mg cápsulas berotralstate

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

1. O que é Orladeyo e para que é utilizado

Orladeyo é um medicamento que contém a substância ativa berotralstate. É utilizado para **prevenção das crises de angioedema** em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com angioedema hereditário.

O que é o angioedema hereditário

O angioedema hereditário é uma doença que ocorre frequentemente em famílias. Pode limitar a sua atividade diária ao provocar crises de inchaço e dor em diferentes partes do seu corpo, incluindo:

- mãos e pés
- face, pálpebras, lábios ou língua
- cordas vocais (laringe), o que pode resultar em dificuldade em respirar
- órgãos genitais
- estômago e intestinos

Como funciona Orladeyo

No angioedema hereditário, o seu sangue não tem uma proteína chamada inibidor de C1 em quantidade suficiente, ou a proteína não funciona adequadamente. Isto resulta numa quantidade excessiva da enzima plasmática calicreína, o que, por sua vez, aumenta os níveis de bradicinina na sua corrente sanguínea. Uma quantidade excessiva de bradicinina leva a sintomas de angioedema hereditário. O berotralstate, a substância ativa de Orladeyo, bloqueia a atividade da calicreína plasmática, reduzindo assim a bradicinina. Esta ação previne o inchaço e a dor que o angioedema hereditário pode causar.

2. O que precisa de saber antes de tomar Orladeyo

Não tome Orladeyo

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

Advertências e precauções

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

- tem uma função hepática moderada ou gravemente reduzida, o que pode aumentar os níveis sanguíneos de berotralstate
- tem função renal gravemente reduzida
- está em risco de sofrer de uma certa anomalia no batimento cardíaco, conhecida como prolongamento do intervalo QT

Trate uma crise de angioedema hereditário com o seu medicamento de emergência regular sem tomar doses adicionais de Orladeyo. Desconhece-se se Orladeyo atua no tratamento imediato de crises de angioedema hereditário.

Crianças e adolescentes

Orladeyo não é recomendado em crianças com menos de 12 anos de idade. Tal deve-se ao facto de o medicamento não ter sido estudado neste grupo etário.

Orladeyo não foi estudado em adolescentes com peso inferior a 40 kg.

Outros medicamentos e Orladeyo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico antes de tomar Orladeyo se estiver a utilizar:

- tioridazina ou pimozida, medicamentos para tratar perturbações mentais
- amlodipina, um medicamento para tratar a tensão arterial elevada ou um tipo de dor no peito chamado angina
- ciclosporina, um medicamento para suprimir o sistema imunitário, tratar doenças graves da pele e inflamação grave dos olhos ou das articulações
- dabigatran, um medicamento para prevenir a coagulação do sangue
- rifampicina, um medicamento para tratar a tuberculose ou certas outras infeções
- desipramina, hipericão e outros medicamentos para tratar a depressão chamados antidepressivos tricíclicos
- dextrometorfano, um medicamento para o alívio da tosse
- digoxina, um medicamento para tratar problemas cardíacos e batimento cardíaco irregular
- fentanilo, um analgésico forte
- midazolam, um medicamento para tratar perturbações do sono e para anestesia
- tolbutamida, um medicamento para reduzir o açúcar no sangue
- contraceptivos orais, medicamentos utilizados no controlo da natalidade

Gravidez e amamentação

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 sobre a utilização de Orladeyo durante a gravidez e a amamentação é limitada. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Orladeyo durante a gravidez e a amamentação. O seu médico irá discutir consigo os riscos e os benefícios de tomar este medicamento.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, por um mês após a última dose. Orladeyo não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Orladeyo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

3. Como tomar Orladeyo

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

A dose recomendada para adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com peso ≥ 40 kg é uma cápsula, uma vez por dia.

Orladeyo não é recomendado em doentes com função hepática moderada ou gravemente reduzida.

Caso a sua função renal esteja gravemente reduzida, o tratamento com Orladeyo deve ser evitado. No entanto, se o seu médico considerar que o tratamento com Orladeyo é necessário, pode ser necessária uma monitorização adicional, incluindo a monitorização do seu ritmo cardíaco com testes como um eletrocardiograma (ECG, um teste da atividade elétrica do coração). Se estiver a fazer diálise devido a doença renal, o tratamento com Orladeyo deve ser evitado.

Modo de administração

Tome a cápsula com alimentos e um copo de água à mesma hora todos os dias. Pode ser a qualquer hora do dia.

Se tomar mais Orladeyo do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico se isto ocorrer.

Caso se tenha esquecido de tomar Orladeyo

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma cápsula que se esqueceu de tomar. Tome uma dose esquecida assim que se lembrar; no entanto, não tome mais do que uma dose por dia.

Se parar de tomar Orladeyo

É importante **tomar** este medicamento regularmente e **durante o tempo que o seu médico lhe indicar**. Não deixe de tomar Orladeyo sem a aprovação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dor de cabeça

- dor de estômago, incluindo desconforto abdominal (barriga), sensibilidade abdominal
- diarreia e movimentos intestinais frequentes

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- vômitos
- azia
- gases
- análises ao sangue que mostram níveis aumentados de enzimas hepáticas chamadas ALT e AST
- erupção na pele

Desconhecida, a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- náuseas (sensação de enjoo)

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 Orladeyo

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 no blister, após VAL. 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 Orladeyo

- A substância ativa é o berotralstate. Cada cápsula contém 150 mg de berotralstate (na forma de dicloridrato).
- Os outros componentes são:
 - amido pré-gelatinizado, crospovidona (tipo A), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio (E 171)
 - corantes: indigotina (E 132), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172)
 - tinta de impressão comestível: óxido de ferro negro (E 172), hidróxido de potássio, goma laca, propilenoglicol (E 1520)

Qual o aspeto de Orladeyo e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Orladeyo têm um corpo opaco branco impresso com «150» e uma cabeça opaca azul claro impressa com «BCX» (19,4 mm × 6,9 mm). São embaladas em blisters de plástico/alumínio numa embalagem com 7 cápsulas por blister.

Apresentação: 28 ou 98 cápsulas

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

- **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Irlanda
- **Fabricante**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

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>

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para berotralstat, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

À luz dos dados disponíveis relativos a náuseas provenientes de notificações espontâneas incluindo, em alguns, casos, uma relação temporal próxima, uma retirada e/ou reintrodução positivas e à luz de um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o berotralstat e as náuseas é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação de medicamentos contendo berotralstat deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a berotralstat, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) berotralstat se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.