

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orladeyo 150 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 150 mg de berotralstat (como dihidrocloruro).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula (19,4 mm × 6,9 mm) con cuerpo opaco de color blanco con la impresión «150» y tapa opaca de color azul claro con la impresión «BCX».

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Orladeyo está indicado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada para adultos y adolescentes de 12 años en adelante que pesen ≥ 40 kg es de 150 mg de berotralstat una vez al día.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de berotralstat, el paciente deberá tomarla lo antes posible, sin tomar más de una dosis al día.

Orladeyo no está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de AEH (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave es preferible evitar el uso de berotralstat. Si se necesita tratamiento, deberá considerarse una vigilancia adecuada (p. ej., ECG; ver sección 4.4).

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de berotralstat en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) con necesidad de hemodiálisis. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de berotralstat en pacientes con IRT (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Debe evitarse el uso de berotralstat en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del berotralstat en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Orladeyo se administra por vía oral. La cápsula puede tomarse a cualquier hora del día, con alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aspectos generales

Orladeyo no está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de AEH; debe instaurarse un tratamiento individualizado con un medicamento de rescate aprobado.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de berotralstat en pacientes con AEH que presentan una actividad normal del inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH).

No se dispone de datos sobre el uso de berotralstat en pacientes con un peso inferior a 40 kg, por lo que debe evitarse el uso de berotralstat en estos pacientes.

Prolongación del intervalo QT

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave pueden presentar concentraciones séricas elevadas de berotralstat que se asocian a un riesgo de prolongación del intervalo QT. Se debe evitar el uso de berotralstat en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave pueden correr el riesgo de prolongación del intervalo QT. Es preferible evitar el uso de berotralstat en estos pacientes. Si se necesita tratamiento, deberá considerarse una vigilancia adecuada (p. ej., ECG).

No se dispone de datos sobre el uso de berotralstat en pacientes con factores de riesgo independientes de prolongación del intervalo QT, como trastornos electrolíticos, prolongación del intervalo QT preexistente conocida (adquirida o hereditaria), edad avanzada (ver sección 4.2) o uso concomitante de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Es preferible evitar el uso de berotralstat en estos pacientes. Si se necesita tratamiento, deberá considerarse una vigilancia adecuada (p. ej., ECG).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El berotralstat es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Efectos de otros medicamentos sobre el berotralstat

Inhibidores de la P-gp y de la BCRP

La ciclosporina, un inhibidor de la P-gp y de la BCRP, aumentó la concentración máxima (C_{max}) en estado estacionario del berotralstat en un 25 % y el AUC del berotralstat en un 55 %. La exposición al berotralstat puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de la P-gp y de la BCRP, pero no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas durante el uso concomitante con inhibidores de la P-gp y de la BCRP.

Inductores de la P-gp y de la BCRP

El berotralstat es un sustrato de la P-gp y de la BCRP. Los inductores de la P-gp y de la BCRP (p. ej., rifampicina, hipérico) pueden reducir la concentración plasmática del berotralstat, con la consiguiente disminución de su eficacia. No se recomienda el uso de inductores de la P-gp con berotralstat.

Efectos del berotralstat sobre otros medicamentos

Sustratos de la CYP3A4

El berotralstat es un inhibidor moderado de la CYP3A4, de modo que aumenta la C_{max} y el AUC del midazolam oral entre un 45 % y un 124 %, respectivamente, y la C_{max} y el AUC del amlodipino entre un 45 % y un 77 %, respectivamente. La administración concomitante puede aumentar las concentraciones de otros medicamentos que sean sustratos de la CYP3A4. Consulte en la ficha técnica los medicamentos concomitantes que son metabolizados principalmente por la enzima CYP3A4, especialmente aquellos con un índice terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina o fentanilo). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos (ver sección 5.2).

Sustratos de la CYP2D6

El berotralstat es un inhibidor moderado de la CYP2D6, de modo que aumenta la C_{max} y el AUC del dextrometorfano un 196 % y un 177 %, respectivamente, y la C_{max} y el AUC de la desipramina un 64 % y un 87 %, respectivamente. La administración concomitante puede aumentar la exposición a otros medicamentos que sean sustratos de la CYP2D6. Consulte en la ficha técnica los medicamentos concomitantes que son metabolizados principalmente por la enzima CYP2D6, especialmente aquellos con un índice terapéutico estrecho (p. ej., tioridazina, pimozida) o cuya ficha técnica recomiende vigilancia terapéutica (p. ej., antidepresivos tricíclicos). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos (ver sección 5.2).

Sustratos de la CYP2C9

El berotralstat es un inhibidor débil de la CYP2C9 que aumenta la C_{max} y el AUC de la tolbutamida en un 19 % y un 73 %, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis durante el uso concomitante de medicamentos que son metabolizados predominantemente por la CYP2C9 (p. ej., tolbutamida; ver sección 5.2).

El efecto del berotralstat en la conversión mediada por CYP2C9 del desogestrel en etonogestrel (metabolito activo) fue insignificante. No se recomienda ajustar la dosis durante el uso concomitante con desogestrel.

Sustratos de la CYP2C19

El berotralstat no es inhibidor de la CYP2C19, ya que la C_{max} y el AUC del omeprazol aumentaron solo en un 21 % y un 24 %, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis durante el uso concomitante de medicamentos que son metabolizados predominantemente por la CYP2C19 (p. ej., omeprazol; ver sección 5.2).

Sustratos de la P-gp

El berotralstat es un inhibidor débil de la P-gp y aumentó la C_{max} y el AUC del sustrato de la P-gp digoxina en un 58 % y un 48 %, respectivamente. Consulte en la ficha técnica los medicamentos concomitantes que son sustratos de la P-gp, especialmente aquellos que tienen un índice terapéutico

estrecho (p. ej., digoxina) o cuya ficha técnica recomiende vigilancia terapéutica (p. ej., dabigatrán). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos (ver sección 5.2).

Anticonceptivos orales

Al ser un inhibidor moderado de la CYP3A4, el berotralstat puede aumentar las concentraciones de los anticonceptivos orales metabolizados por la CYP3A4. La administración concomitante de berotralstat con desogestrel aumentó el AUC del etonogestrel (metabolito activo) en un 58 %; la C_{max} no se vio afectada. El efecto del berotralstat en la conversión mediada por CYP2C9 del desogestrel en etonogestrel fue insignificante. No se recomienda ajustar la dosis durante el uso concomitante con desogestrel.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con berotralstat y durante al menos un mes después de la última dosis. No se recomienda el uso de berotralstat en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de berotralstat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar berotralstat durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el berotralstat se excreta en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Orladeyo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal (todas las localizaciones; notificado por el 21 % de los pacientes), diarrea (notificada por el 15 % de los pacientes) y cefalea (notificada por el 13 % de los pacientes). Los episodios digestivos se notificaron principalmente en los 1-3 primeros meses de tratamiento con Orladeyo (la mediana del día de aparición fue el día 66 en el caso del dolor abdominal y el día 45 en el caso de la diarrea) y se resolvieron sin tratamiento farmacológico mientras se mantuvo el tratamiento con Orladeyo. Casi todos los episodios (99 %) de dolor abdominal fueron leves o moderados, con una mediana de duración de 3,5 días (IC del 95 %, 2-8 días). Casi todos los episodios (98 %) de diarrea fueron leves o moderados, con una mediana de duración de 3,2 días (IC del 95 %, 2-8 días).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de Orladeyo se ha evaluado en estudios clínicos a largo plazo en pacientes con AEH (tanto no controlados y abiertos como controlados con placebo y con enmascaramiento) en 381 pacientes. A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos y	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^b , diarrea ^c
	Frecuentes	Vómitos, reflujo gastroesofágico, flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema
Exploraciones complementarias ^d	Frecuentes	Aumento de la ALT, aumento de la AST

^a Incluye como efectos adversos cefalea, cefalea sinusal.

^b Incluye como efectos adversos dolor abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal alto, dolor abdominal bajo, molestias epigástricas y dolor abdominal a la palpación.

^c Incluye como efectos adversos diarrea, heces blandas y deposiciones frecuentes.

^d Se observaron elevaciones de las PFH, que en general mejoraron con o sin la suspensión de berotralstat, en algunos pacientes, principalmente en los que suspendieron el tratamiento androgénico en los 14 días siguientes al inicio del tratamiento con Orladeyo. Debe evitarse la suspensión brusca de los andrógenos inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con Orladeyo.

Población pediátrica

La seguridad de Orladeyo se evaluó en estudios clínicos en un subgrupo de 28 pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 años que pesaban al menos 40 kg. El perfil de seguridad fue similar al observado en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos. No se dispone de información que permita identificar posibles signos y síntomas de sobredosis. Si aparecen síntomas, se recomienda tratamiento sintomático. No hay ningún antídoto disponible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes hematológicos, fármacos usados en el angioedema hereditario, código ATC: B06AC06

Mecanismo de acción

El berotralstat es un inhibidor de la calicreína plasmática. La calicreína plasmática es una serina proteasa que escinde el cininógeno de alto peso molecular (HMWK), liberando bradicinina, un potente vasodilatador que aumenta la permeabilidad vascular. En los pacientes con AEH por deficiencia o disfunción del C1-INH, está alterada la regulación normal de la actividad de la calicreína plasmática, lo que provoca aumentos no controlados de la actividad de la calicreína plasmática y la liberación de bradicinina, originando crisis de AEH consistentes en hinchazón (angioedema).

Electrofisiología cardíaca

A la C_{max} del berotralstat en estado estacionario alcanzada con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día, el intervalo QT corregido medio aumentó en 3,4 ms (límite superior del IC del 90 % de 6,8 ms), lo que está por debajo del umbral preocupante de 10 ms. Con una dosis supraterapéutica de 450 mg una vez al día, las exposiciones en estado estacionario fueron 4 veces mayores que con la dosis recomendada de 150 mg y el intervalo QT corregido aumentó una media de 21,9 ms.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del berotralstat se investigó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, NCT 03485911.

Estudio NCT 03485911

En este estudio participaron 120 pacientes (114 adultos y seis niños de 12 años o más) con AEH de tipo I o II, que experimentaron al menos dos crisis confirmadas por el investigador en las 8 primeras semanas del periodo de preinclusión y recibieron como mínimo una dosis del tratamiento del estudio. Nueve pacientes tenían 65 años o más. Se aleatorizó a los pacientes a 1 de 3 grupos de tratamiento paralelos, estratificados en función del rango de crisis basal, en una relación 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg o placebo por vía oral una vez al día, con alimentos) durante el periodo de tratamiento de 24 semanas.

En total 81 pacientes recibieron al menos una dosis de berotralstat en el periodo de tratamiento de 24 semanas. En conjunto, el 66 % de los pacientes eran mujeres y el 93 % eran de raza blanca, con una media de edad de 41,6 años. Se notificaron antecedentes de crisis de angioedema laríngeo en el 74 % de los pacientes y en el 75 % se indicó el uso previo de profilaxis a largo plazo. La mediana de la frecuencia de crisis durante el periodo de preinclusión prospectivo (frecuencia de crisis basal) fue de 2,9 al mes. De los pacientes incluidos, el 70 % tenía una frecuencia de crisis basal ≥ 2 crisis al mes.

Los pacientes suspendieron los demás medicamentos profilácticos para el AEH antes de incorporarse al estudio; sin embargo, se permitió que todos los pacientes utilizaran medicamentos de rescate para el tratamiento de las crisis intercurrentes de AEH.

En los pacientes tratados con berotralstat, el 51,4 % de las crisis intercurrentes se trataron con C1-INH (ver sección 4.4). El uso concomitante de C1-INH y berotralstat no produjo ninguna reacción adversa identificable.

Orladeyo 150 mg indujo una reducción estadística y clínicamente significativa de la frecuencia de crisis de AEH en comparación con el placebo durante 24 semanas en la población por intención de tratar (IT), el criterio de valoración principal, tal como se muestra en la Tabla 2. La reducción porcentual de la frecuencia de crisis de AEH fue mayor con Orladeyo 150 mg que con el placebo, con independencia de la frecuencia de crisis durante el periodo de preinclusión.

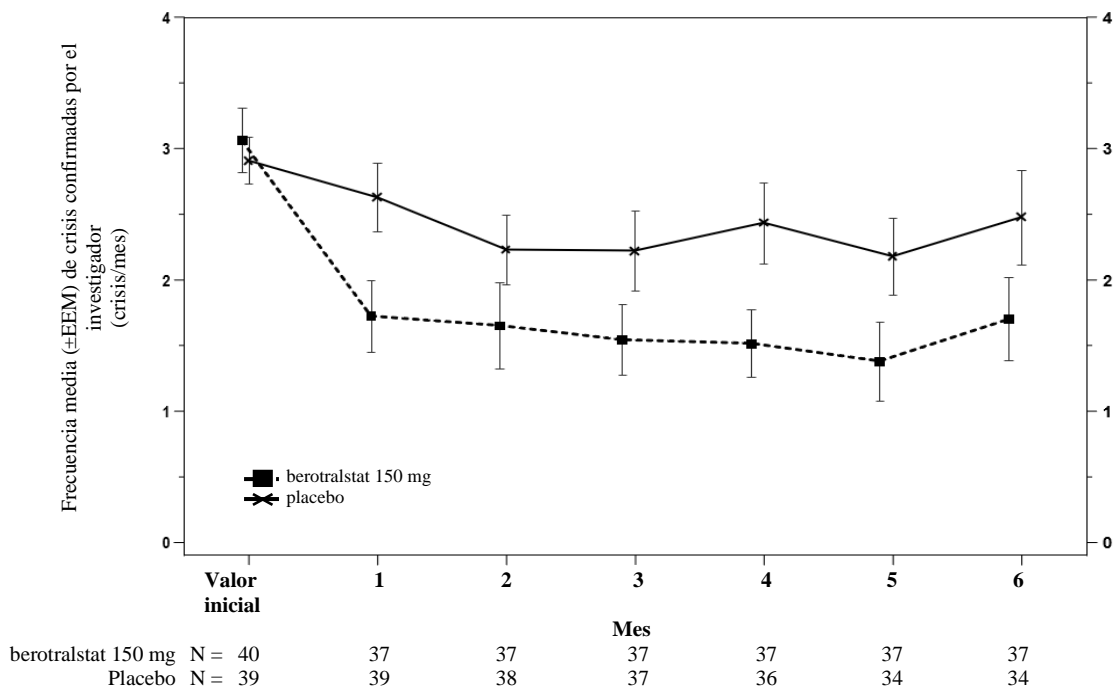
Tabla 2: Reducción de la frecuencia de crisis de AEH en la población por IT tratada con berotralstat 150 mg

Resultado	Berotralstat 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40 ^a)
	Frecuencia en 28 días	Reducción porcentual con respecto al placebo (IC del 95 %)	Valor de p	Frecuencia en 28 días
Frecuencia de crisis de AEH	1,31	44,2 % (23,0, 59,5)	<0,001	2,35

^a Un paciente del análisis IT fue aleatorizado al grupo del placebo, pero no recibió tratamiento.

La reducción de la frecuencia de las crisis se mantuvo durante 24 semanas, como se muestra en la Figura 1.

Figura 1: Frecuencia de crisis de AEH al mes durante 24 semanas de tratamiento con berotralstat 150 mg (n = 40) o placebo (n = 40)



EEM: error estándar de la media

De los pacientes tratados con 150 mg de berotralstat, el 58 % presentó una reducción ≥ 50 % de la frecuencia de crisis de AEH en comparación con el valor inicial, frente al 25 % de los pacientes tratados con el placebo.

Orladeyo 150 mg redujo la frecuencia de crisis de AEH que precisaron un tratamiento habitual para las crisis agudas en un 49,2 % (IC del 95 %: 25,5 %, 65,4 %) en comparación con el placebo (frecuencia en 28 días: 1,04 frente a 2,05).

Calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes que recibieron 150 mg de berotralstat mostraron una mejora en la puntuación total del Cuestionario de calidad de vida en pacientes con angioedema (AE-QoL) y en las puntuaciones de los dominios (funcionamiento, fatiga/estado de ánimo, miedo/vergüenza y nutrición) en comparación con el grupo del placebo, como se muestra en la Tabla 3. Una reducción de 6 puntos se considera una

mejora clínicamente significativa. La mejora más pronunciada se observó en la puntuación del dominio de funcionamiento.

Tabla 3: Variación de la puntuación en el AE-QoL* – berotralstat en comparación con el placebo en la semana 24

	Variación media de MC (EE) entre el momento inicial y la semana 24		Diferencia media de MC con respecto al placebo (IC del 95 %)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Puntuación total en el AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Puntuación en el dominio del funcionamiento	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Puntuación en el dominio del cansancio/estado de ánimo	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Puntuación en el dominio del miedo/vergüenza	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Puntuación en el dominio de la nutrición	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

AE-QoL = Cuestionario de calidad de vida en pacientes con angioedema; IC = intervalo de confianza; MC = mínimos cuadrados; EE = error estándar.

*Las puntuaciones más bajas indican una mejor calidad de vida (menor deterioro).

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Orladeyo se evaluaron en 28 pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 años en ambos estudios. El perfil de seguridad y la frecuencia de crisis durante el estudio fueron similares a los observados en adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del berotralstat en pacientes pediátricos menores de 12 años.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Orladeyo en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del angioedema hereditario para la prevención de las crisis en pacientes con angioedema hereditario (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de 150 mg de berotralstat una vez al día, la C_{max} y el área bajo la curva durante el intervalo de administración (AUC_{tau}) son de 158 ng/ml (intervalo: de 110 a 234 ng/ml) y 2.770 ng*h/ml (intervalo: de 1.880 a 3.790 ng*h/ml), respectivamente. La farmacocinética del berotralstat en pacientes con AEH es similar a la observada en las personas sanas.

La exposición al berotralstat (C_{max} y AUC) aumenta de forma más que proporcional a la dosis y el estado estacionario se alcanza al cabo de 6 a 12 días.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias en la C_{max} y el AUC del berotralstat tras su administración con una comida rica en grasas. Sin embargo, la mediana del t_{max} se retrasó 3 horas, de 2 horas (en ayunas) a 5 horas (con alimentos; intervalo: entre 1 y 8 horas). El berotralstat se debe administrar con alimentos para reducir al mínimo las reacciones adversas gastrointestinales.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 99 %. Tras una dosis única de 300 mg de berotralstat radiomarcado, el cociente entre sangre y plasma fue de 0,92 aproximadamente. En estado estacionario, la media geométrica (% CV) del Vd/F fue de 3.123 l (40 %) con 150 mg de berotralstat una vez al día.

Biotransformación

El berotralstat es metabolizado por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 con un bajo recambio *in vitro*. Después de una dosis única de 300 mg de berotralstat radiomarcado por vía oral, el berotralstat representó el 34 % de la radiactividad plasmática total, con 8 metabolitos, cada uno de los cuales representó entre el 1,8 y el 7,8 % de la radiactividad total. Se conoce la estructura de 5 de los 8 metabolitos. Se desconoce si algún metabolito es farmacológicamente activo.

Berotralstat 150 mg una vez al día es un inhibidor moderado de la CYP2D6 y la CYP3A4, y un inhibidor débil de la CYP2C9. El berotralstat no es inhibidor de la CYP2C19.

El berotralstat, al doble de la dosis recomendada, es un inhibidor débil de la P-gp y no es inhibidor de la BCRP.

Eliminación

Tras una dosis única de 150 mg, la mediana de la semivida del berotralstat fue de aproximadamente 93 horas (intervalo: entre 39 y 152 horas).

Después de una dosis única de 300 mg de berotralstat radiomarcado por vía oral, aproximadamente el 9 % se excretó en la orina (el 3,4 % inalterado; intervalo entre el 1,8 y el 4,7 %) y el 79 % se excretó en las heces. Análisis adicionales indicaron que alrededor del 50 % de la fracción recuperada en las heces era berotralstat inalterado.

Poblaciones especiales

Los análisis de farmacocinética poblacional demostraron que la edad, el sexo y la raza no influían significativamente en la farmacocinética del berotralstat. El peso corporal se identificó como una covariable que describía la variabilidad del aclaramiento y el volumen de distribución, de modo que la exposición (AUC y C_{max}) es mayor en los pacientes que pesan menos. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante y no se recomienda ajustar la dosis en función de ninguna de estas características demográficas.

Población pediátrica

Según los análisis de farmacocinética poblacional que incluyeron pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años y con un peso de al menos 40 kg, la exposición en estado estacionario después de la administración oral de 150 mg de berotralstat una vez al día fue ligeramente mayor (29 % mayor) que la exposición en adultos, con una media geométrica estimada (CV %) del AUC_{tau} de 2.515 (38,6) ng*h/ml. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante y no se recomienda ajustar la dosis en pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años que pesen 40 kg o más.

Insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de una dosis oral única de 200 mg de berotralstat en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe inferior a 30 ml/min). En comparación con una cohorte concomitante con función renal normal (FGe superior a 90 ml/min), la C_{max} aumentó un 39 %, mientras que no se observaron diferencias en el AUC. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave pueden correr el riesgo de prolongación del intervalo QT. Es preferible evitar el uso de berotralstat en estos pacientes.

No se ha estudiado la farmacocinética del berotralstat en pacientes con insuficiencia renal con necesidad de hemodiálisis. Dada la elevada unión del berotralstat a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine mediante hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de una dosis oral única de 150 mg de berotralstat se estudió en pacientes con disfunción hepática leve, moderada y grave (clase A, B o C de Child-Pugh). La farmacocinética del berotralstat no se modificó en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los que tenían una función hepática normal. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, la C_{max} aumentó un 77 %, mientras que el AUC_{0-inf} se incrementó un 78 %. En los sujetos con insuficiencia hepática grave, la C_{max} aumentó un 27 %, mientras que el AUC_{0-inf} disminuyó un 6 %. El aumento estimado del intervalo QTcF medio en pacientes con disfunción hepática moderada o grave fue de hasta 8,8 ms (límite superior del 90 % bilateral, 13,1 ms). Debe evitarse el uso de berotralstat en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh).

Pacientes de edad avanzada

El berotralstat no se ha estudiado en pacientes mayores de 75 años; sin embargo, no se espera que la edad afecte a la exposición al berotralstat.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos de toxicidad tras la administración prolongada de dosis repetidas se observó fosfolipidosis (presencia de macrófagos vacuolados espumosos) en el hígado de ratas (mediante microscopía electrónica) y se sospechó su presencia en hígado, intestino delgado, pulmón, bazo y tejido linfático en ratas y monos, con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

En el estudio de dos años (durante toda la vida) en ratas se observó degeneración/necrosis de miofibras esqueléticas. La exposición al nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para estos hallazgos en las ratas fue 4,5 veces la exposición alcanzada (sobre la base del AUC) con la dosis clínica de 150 mg de berotralstat.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de genotoxicidad.

No se observó aumento de los tumores en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos Tg rasH2. En este estudio de carcinogenicidad en ratones, la exposición fue 10 veces la exposición alcanzada (sobre la base del AUC) con la dosis clínica de 150 mg de berotralstat.

Se observaron sarcomas estromales raros del endometrio y sarcomas indiferenciados de la piel en un estudio de 2 años (durante toda la vida) en ratas a las que se administró berotralstat con una exposición que era 4,5 veces la exposición alcanzada (sobre la base del AUC) con la dosis clínica de 150 mg de berotralstat. Estos hallazgos no son concluyentes, con una incidencia ligeramente superior a la de los grupos de control. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

El berotralstat atravesó la barrera placentaria en ratas y conejos. Un estudio de desarrollo embrionario fetal realizado en ratas gestantes a las que se administró berotralstat con exposiciones 9,7 veces la exposición alcanzada (sobre la base del AUC) con la dosis clínica de 150 mg de berotralstat no mostró indicios de daño para el feto en desarrollo. No se realizó un segundo estudio del desarrollo embrionario fetal en especies no roedoras de interés.

Se detectó berotralstat en el plasma de crías de rata el día 14 de lactancia al 5 % de la concentración plasmática materna aproximadamente.

El berotralstat no tuvo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas de ambos sexos a una dosis 2,9 veces superior a la dosis clínica de 150 mg de berotralstat en una base de mg/m².

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Crospovidona (tipo A)
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Almidón pregelatinizado

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E 171)
Carmín de índigo (E 132)
Óxido de hierro negro (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E 172)
Hidróxido de potasio
Goma laca
Propilenglicol (E 1520)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PCTFE/PVC-Al en una caja con 7 cápsulas por blíster

Tamaño del envase: 28 o 98 cápsulas duras

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/abril/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orladeyo 150 mg cápsulas duras
berotralstat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 150 mg de berotralstat (como dihidrocloruro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

cápsula dura
28 cápsulas duras
98 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Orladeyo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orladeyo 150 mg cápsulas
berotralstat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioCryst Ireland Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Orladeyo 150 mg cápsulas duras berotralstat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Orladeyo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orladeyo
3. Cómo tomar Orladeyo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Orladeyo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Orladeyo y para qué se utiliza

Orladeyo es un medicamento que contiene el principio activo berotralstat. Se utiliza para **prevenir las crisis de angioedema** en adultos y adolescentes a partir de 12 años con angioedema hereditario.

Qué es el angioedema hereditario

El angioedema hereditario es una enfermedad que suele ser hereditaria. Puede limitar su actividad diaria al provocar episodios de hinchazón y dolor en diferentes partes del cuerpo, entre otras:

- manos y pies
- cara, párpados, labios o lengua
- laringe, lo que puede dificultar la respiración
- genitales
- estómago e intestino

Cómo actúa Orladeyo

En el angioedema hereditario, la sangre no tiene una cantidad suficiente de una proteína llamada inhibidor de C1 o esta proteína no funciona correctamente. Esto da lugar a una cantidad excesiva de la enzima calicreína en el plasma, lo que a su vez aumenta los niveles de bradicinina en el torrente sanguíneo. Una cantidad excesiva de bradicinina provoca síntomas de angioedema hereditario. El berotralstat, el principio activo de Orladeyo, bloquea la actividad de la calicreína plasmática y, por tanto, reduce la bradicinina. Esto previene la hinchazón y el dolor que puede causar el angioedema hereditario.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orladeyo

No tome Orladeyo

- si es alérgico al berotralstat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Orladeyo:

- si tiene insuficiencia hepática moderada o grave que pueda aumentar las concentraciones sanguíneas de berotralstat
- si tiene insuficiencia renal grave
- si corre el riesgo de sufrir una cierta anomalía del latido cardíaco, conocida como prolongación del intervalo QT

Trate las crisis de angioedema hereditario con su medicación de rescate habitual sin tomar dosis adicionales de Orladeyo. Se desconoce si Orladeyo es eficaz para el tratamiento inmediato de las crisis de angioedema hereditario.

Niños y adolescentes

Orladeyo no está recomendado en niños menores de 12 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Orladeyo no se ha estudiado en adolescentes que pesen menos de 40 kg.

Otros medicamentos y Orladeyo

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico antes de tomar Orladeyo si está utilizando:

- tioridazina o pimozida, medicamentos para tratar trastornos mentales
- amlodipino, un medicamento para tratar la hipertensión arterial o un tipo de dolor de pecho llamado angina
- ciclosporina, un medicamento para suprimir el sistema inmunitario, tratar enfermedades graves de la piel e inflamaciones graves de los ojos o las articulaciones
- dabigatrán, un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre
- rifampicina, un medicamento para tratar la tuberculosis u otras infecciones
- desipramina, hipérico y otros medicamentos para tratar la depresión denominados antidepresivos tricíclicos
- dextrometorfano, un medicamento para aliviar la tos
- digoxina, un medicamento para tratar problemas de corazón y el ritmo cardíaco irregular
- fentanilo, un analgésico potente
- midazolam, un medicamento para tratar los trastornos del sueño y usado como anestésico
- tolbutamida, un medicamento para reducir el azúcar en sangre
- anticonceptivos orales, medicamentos utilizados para controlar la natalidad

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se dispone de información limitada sobre el uso de Orladeyo durante el embarazo y la lactancia. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Orladeyo durante el embarazo y la lactancia. Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos un mes después de la última dosis. No se recomienda utilizar Orladeyo en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Orladeyo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3. Cómo tomar Orladeyo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es

La dosis recomendada para adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesen ≥ 40 kg es de una cápsula una vez al día.

No se recomienda el uso de Orladeyo en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Como medida de precaución, esto también se aplica a los pacientes en diálisis.

Forma de administración

Tome la cápsula con alimentos y con un vaso de agua a la misma hora todos los días. Puede tomarla en cualquier momento del día.

Si toma más Orladeyo del que debe

Póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Orladeyo

No tome una dosis doble para compensar una cápsula olvidada. Tome la dosis olvidada en cuanto se acuerde; sin embargo, no tome más de una dosis al día.

Si interrumpe el tratamiento con Orladeyo

Es importante que **tome** este medicamento con regularidad **mientras su médico se lo recete**. No deje de tomarlo sin la aprobación de su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden aparecer con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza
- dolor de estómago, incluidas molestias abdominales (de tripa), dolor abdominal a la palpación
- diarrea y deposiciones frecuentes

Frecuentes, pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- vómitos
- ardor de estómago
- gases
- análisis de sangre que muestran un aumento de unas enzimas hepáticas llamadas ALT y AST
- erupción cutánea

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Orladeyo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Orladeyo

- El principio activo es el berotralstat. Cada cápsula contiene 150 mg de berotralstat (como dihidrocloruro).
- Los demás componentes son:
 - almidón pregelatinizado, crospovidona (tipo A), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio (E 171)
 - colorantes: carmín de índigo (E 132), óxido de hierro negro (E 172), óxido de hierro rojo (E 172)
 - tinta de impresión comestible: óxido de hierro negro (E 172), hidróxido de potasio, goma laca, propilenglicol (E 1520)

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas de Orladeyo tienen un cuerpo opaco de color blanco con la impresión «150» y una tapa opaca de color azul claro con la impresión «BCX» (19,4 mm × 6,9 mm). Se presentan en blísteres de plástico/aluminio en una caja con 7 cápsulas por blíster.

Tamaño del envase: 28 o 98 cápsulas duras

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

- **Titular de la autorización de comercialización**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77

Irlanda

- **Responsable de la fabricación**
Millmont Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.