

**ORLADEYO<sup>®</sup>**

(berotralstate)

Pint Pharma

150 mg

Cápsulas duras

**BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

Orladeyo®  
berotralstate

### **APRESENTAÇÃO:**

Orladeyo® é apresentado na forma de cápsulas duras com 150 mg de berotralstate em embalagens contendo 28 cápsulas.

### **VIA ORAL**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO (12 ANOS OU MAIS)**

### **COMPOSIÇÃO:**

150 mg – cada cápsula dura contém 150 mg de berotralstate (equivalente a 169,40 mg de cloridrato de berotralstate)

Excipientes: Conteúdo da cápsula: crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, amido pré-gelatinizado. Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, azul de indigotina, óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho. Tinta de impressão: goma laca, etanol, álcool isopropílico, butanol, propilenoglicol, água purificada, solução de amônia, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

#### **1. INDICAÇÃO:**

Orladeyo é indicado para prevenção de rotina de crises de angioedema hereditário (AEH) em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:**

A eficácia de Orladeyo para a prevenção de ataques de angioedema em pacientes com 12 anos ou mais com HAE tipo I ou II foi demonstrada na Parte 1 de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, paralelo (Estudo 302).

##### **Study 302 (NCT 03485911)**

Este estudo incluiu 120 pacientes (114 adultos e 6 crianças com idade igual ou superior a 12 anos com peso mínimo de 40kg) com AEH 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 do estudo. Nove pacientes tinham idade  $\geq 65$  anos. Os pacientes foram randomizados em 1 de 3 braços de tratamentos paralelos, estratificados pela taxa de crises no início do estudo, em uma proporção de 1:1 (berotralstate 110 mg, berotralstate 150 mg ou placebo por administração oral uma vez ao dia, com alimentos) para o período de tratamento de 24 semanas na Parte 1.

Um total de 81 pacientes recebeu pelo menos uma dose de berotralstate no período de tratamento de 24 semanas. No geral, 66% dos pacientes eram do sexo feminino e 93% dos pacientes eram caucasianos, com idade média de 41,6 anos. Histórias de crises de angioedema laríngeo foram relatadas em 74% dos pacientes e 75% relataram uso prévio de profilaxia de longa duração. A taxa mediana de crises durante o período de inclusão prospectivo (taxa de crises no início do estudo) foi de 2,9 por mês. Dos pacientes inscritos, 70% apresentaram uma taxa de crises no início do estudo de  $\geq 2$  crises por mês.

Os pacientes descontinuaram outros medicamentos profiláticos para AEH antes de entrar no estudo, no entanto, todos os pacientes foram autorizados a utilizar medicamentos de emergência para o tratamento de crises abruptas de AEH.

Nos pacientes tratados com berotralstate, as crises abruptas foram mais frequentemente tratadas com C1-INH ou icatibanto. O uso concomitante de C1-INH ou icatibanto com berotralstate não resultou em nenhuma reação adversa identificável.

Orladeyo 150 mg produziu uma redução estatisticamente significativa e clinicamente significativa na taxa de crises de AEH em comparação com placebo durante 24 semanas na população com intenção de tratar (Intent-to-Treat,ITT), conforme mostrado na Tabela 1. 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 1.** Redução na taxa de ataque de AEH na população de Orladeyo 150 mg ITT

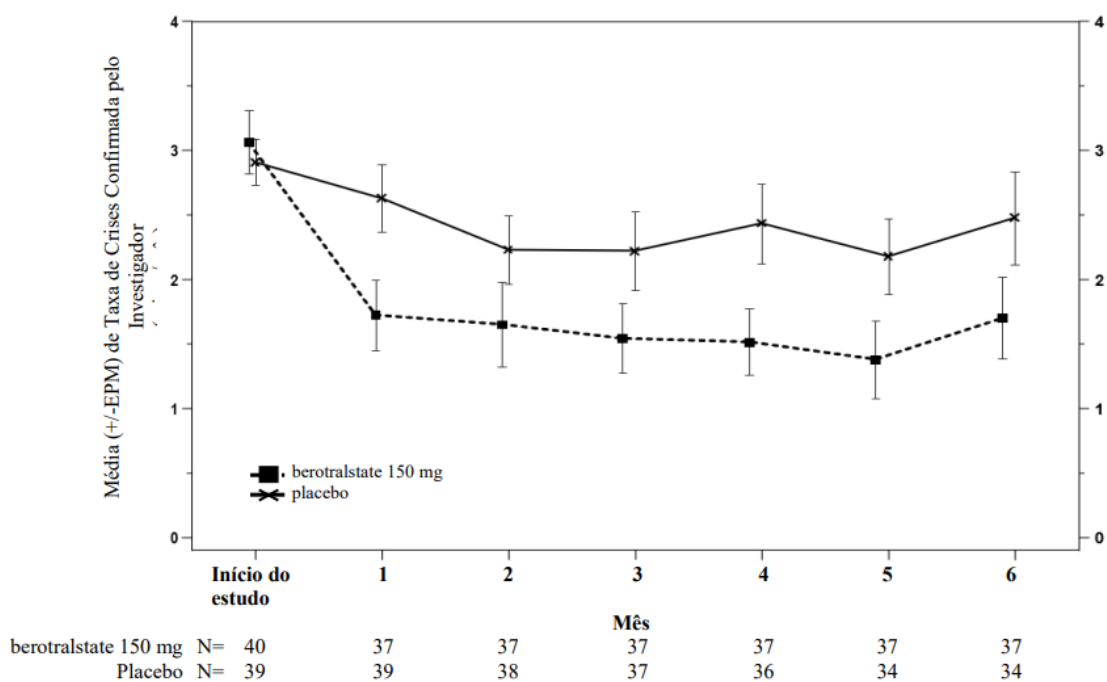
Resultado	Orladeyo 150 mg (n=40)			Placebo (n=40 <sup>a</sup> )
	Taxa por 28 dias	Redução percentual de placebo (IC 95%)	Valor p	Taxa por 28 dias
Taxa de ataque AEH <sup>b</sup>	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	<0,001	2,35

<sup>a</sup> Um paciente na análise ITT foi randomizado para receber placebo, mas não foi tratado.

<sup>b</sup> Análise estatística baseada em modelo de regressão binomial negativa; número de ataques (crises) incluídos como variável dependente, tratamento incluído como efeito fixo, taxa de ataque de linha de base incluída como covariante, e logaritmo de duração no tratamento incluído como variável offset.

A redução nas taxas de crise foi sustentada por 24 semanas, conforme mostrado na Figura 1.

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



Dos pacientes que receberam 150 mg de berotralstate, 58% tiveram uma redução de  $\geq 50\%$  nas taxas de crise de AEH em comparação com o início do estudo versus 25% dos pacientes que receberam placebo. Em análises *post-hoc*, 50% e 23% dos pacientes que receberam 150 mg de Orladeyo tiveram uma redução  $\geq 70\%$  ou  $\geq 90\%$  em suas taxas de crises de AEH em comparação com início do estudo versus 15% e 8% dos pacientes com placebo, respectivamente.

A taxa de crises avaliadas como moderadas ou graves foi reduzida em 40% em pacientes que receberam 150 mg de Orladeyo versus placebo.

Orladeyo 150 mg reduziu a taxa de crises de AEH que requerem tratamento com protocolos 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 saúde

Os pacientes que receberam berotralstate 150 mg apresentaram uma melhora nas classificações totais e de domínio (funcionamento, fadiga/humor, medo/vergonha e nutrição) do questionário de qualidade de vida de angioedema (AE-QoL), em comparação com o grupo placebo, conforme mostrado na Tabela 2. Uma redução de 6 pontos é considerada uma melhora clinicamente significativa. A melhora superior foi observada na classificação de funcionalidade.

**Tabela 2. Alteração na classificação AE-QoL\* - 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 AE-QoL	- 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)

AE-QoL = Angioedema Quality of Life Questionnaire; IC = intervalo de confiança; MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão

\*Classificações mais baixas indicam uma melhoria da qualidade de vida (menor comprometimento)

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de Orladeyo foi avaliada em 28 pacientes com idades entre 12 e < 18 anos em dois estudos (estudo controlado 302 e estudo de segurança aberto 204). O perfil de segurança e a taxa de crises no estudo foram semelhantes aos observados em adultos.

A segurança e eficácia de Orladeyo em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Propriedades farmacodinâmicas:**

#### Mecanismo de ação

O berotralstate é um inibidor da caliceína plasmática que se liga ao polipeptídeo e inibe sua atividade proteolítica. A caliceína plasmática é uma serina protease que cliva o cininogênio de alto peso molecular (HMWK) para gerar HMWK clivado (cHMWK) e bradicinina, um potente vasodilatador que aumenta a permeabilidade vascular, resultando em inchaço e dor associados ao angioedema hereditário (AEH). Em pacientes com AEH, devido a deficiência ou disfunção do inibidor de C1 (C1-INH), a regulação da atividade da caliceína plasmática não é efetiva, levando a aumentos descontrolados na atividade da caliceína plasmática e liberação de bradicinina, resultando em crises de angioedema. O berotralstate diminui a atividade da caliceína para controlar o excesso de geração de bradicinina em pacientes com AEH.

#### Eletrofisiologia cardíaca

Na C<sub>máx</sub> de berotralstate, no estado estacionário na dose recomendada de 150 mg uma vez ao dia, o intervalo QT corrigido médio aumentou 3,4 mseg (limite de IC superior de 90% de 6,8 mseg), o que se situa abaixo do limite para preocupação de 10 mseg. Com uma dose supra terapêutica de 450 mg uma vez ao dia, as exposições no estado estacionário foram 4 vezes maiores a dose recomendada de 150 mg, e o intervalo QT corrigido aumentou em média 21,9 mseg.

- **Propriedades farmacocinéticas:**

**Absorção**

Após administração oral de berotralstate 150 mg uma vez ao dia, a  $C_{m\acute{a}x}$  e a área sob a curva durante o intervalo de dosagem ( $AUC_{tau}$ ) é de 158 ng/mL (intervalo: 110 a 234 ng/mL) e 2770 ng\*h/mL (intervalo: 1880 a 3790ng\*h/mL), respectivamente. A farmacocinética do berotralstate em pacientes com AEH é semelhante à dos indivíduos saudáveis.

A exposição ao berotralstate ( $C_{m\acute{a}x}$  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 foi observado diferenças na  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC do berotralstate após a administração com uma refeição rica em gordura. No entanto, o  $T_{m\acute{a}x}$  médio atrasou 3 horas, de 2 horas (em jejum) para 5 horas (com alimentos, intervalo: 1 a 8 horas). Orladeyo deve ser administrado com alimentos para minimizar eventos adversos gastrointestinais.

**Distribuição**

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%. Após uma dose única de berotralstate 300mg radiomarcado, a razão sangue/plasma foi de aproximadamente 0,92. No estado estacionário, a média geométrica (%CV) do  $V_d/F$  foi de 3123 L (40%) para berotralstate 150 mg uma vez ao dia.

**Biotransformação**

Berotralstate é metabolizado pelo CYP2D6 e pelo CYP3A4 com baixo *turnover in vitro* (taxa de rotatividade-metabolismo). Após uma dose oral única de 300 mg de berotralstate radiomarcado, o berotralstate representou 34% da radioatividade plasmática total, com 8 metabólitos, cada representando entre 1,8 e 7,8% da radioatividade total. São conhecidas estruturas para 5 dos 8 metabólitos. Não é conhecido se algum dos metabólitos é farmacologicamente ativo.

Berotralstate 150 mg uma vez ao dia é um inibidor moderado de CYP2D6 e CYP3A4, e um inibidor fraco de CYP2C9. O berotralstate não é um inibidor do CYP2C19. O Berotralstate com o 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 meia-vida média de 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% foram excretados na urina (3,4% inalterado; intervalo de 1,8 a 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 mostraram que idade, sexo e raça não influenciaram significativamente a farmacocinética de berotralstate. O peso corporal foi identificado como uma covariável que descreve a variabilidade da depuração e do volume de distribuição, resultando em maior exposição (AUC e  $C_{m\acute{a}x}$ ) em pacientes com peso inferior. No entanto, essa diferença não é considerada clinicamente relevante e nenhum ajuste de dose é recomendado para qualquer um desses dados demográficos.

**População pediátrica**

Com base em análises farmacocinéticas populacionais que incluíram pacientes pediátricos com idades entre 12 e < 18 anos e com um peso mínimo de 40 kg, a exposição no estado estacionário após administração oral de berotralstate 150 mg uma vez ao dia foi ligeiramente maior (29% maior) a exposição dos adultos, com média geométrica estimada (CV%)  $AUC_{tau}$  de 2515 (38,6) ng\*h/mL. No entanto, essa diferença não é considerada clinicamente relevante e não são recomendados ajustes de dose em pacientes pediátricos com idade entre 12 e < 18 anos de idade.

### **Pacientes com insuficiência renal**

A farmacocinética de uma dose oral única de 200 mg de berotralstate foi estudada em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe inferior a 30mL/min). Quando comparado a uma coorte concorrente com função renal normal (TFGe superior a 90 mL/min); a  $C_{m\acute{a}x}$  aumentou 39%, enquanto nenhuma diferença foi observada na AUC. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave.

A farmacocinética de berotralstate em pacientes com insuficiência renal que necessitam de hemodiálise não foi estudada. Dada a alta ligação do berotralstate as proteínas plasmáticas, é improvável que seja eliminado por hemodiálise.

### **Pacientes com insuficiência hepática**

A farmacocinética de uma dose oral única de 150 mg de berotralstate foi estudada em indivíduos com disfunção hepática leve, moderada e grave (Classe A, B ou C de Child-Pugh). A farmacocinética do berotralstate permaneceu inalterada em indivíduos com insuficiência hepática leve em comparação com pacientes com função hepática normal. Em pacientes com insuficiência moderada, a  $C_{m\acute{a}x}$  foi aumentada 77%, enquanto a  $AUC_{0-inf}$  aumentou 78%. Em indivíduos com insuficiência hepática grave, a  $C_{m\acute{a}x}$  aumentou 27%, enquanto a  $AUC_{0-inf}$  diminuiu 6%. O uso de berotralstate deve ser evitado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Classe B ou C Child-Pugh).

### **Idosos**

As análises farmacocinéticas da população mostraram que a idade (>65 anos) não influenciou significativamente a farmacocinética de berotralstate e nenhum ajuste de dose é recomendado para este grupo demográfico. Orladeyo não foi estudado em pacientes com idade superior a 75 anos, no entanto, não é esperado que a idade afete a exposição ao berotralstate.

### **-Dados de segurança pré-clínica**

Em um estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses avaliando a administração oral uma vez ao dia em ratos, berotralstate foi bem tolerado em doses até e incluindo 20mg/kg (dose mais alta testada). No nível de efeito adverso não observado (NOAEL) de 20mg/kg (exposição [AUC] 3,8 vezes a exposição humana adulta a 150 mg, QD), foi observada toxicidade hepática mínima.

Em um estudo de toxicidade de dose repetida de 9 meses avaliando a administração oral uma vez ao dia em macacos cynomolgus, berotralstate foi bem tolerado em 30 mg/kg (dose mais baixa testada). No NOAEL de 30 mg/kg, a exposição (AUC) foi 1,5 vezes a exposição do adulto humano a 150 mg, QD. Em doses mais altas, foi observada toxicidade hepática e renal.

### **Mutagênese**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionados de genotoxicidade. Berotralstate testou negativo no ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* (teste de Ames), no ensaio de aberração cromossômica *in vitro* em linfócitos de sangue periférico humano e no ensaio *in vivo* de micronúcleo de rato.

### **Carcinogênese**

A carcinogenicidade de berotralstate foi avaliada em um estudo de 2 anos em ratos Wistar e um estudo de 26 semanas em camundongos transgênicos Tg. *rash2*. As doses de berotralstate foram de até 20 e 50 mg/kg/dia em ratos e camundongos (aproximadamente 5 e 10 vezes a dose diária humana máxima recomendada (MRHDD) com base na AUC plasmática, respectivamente). Nenhuma evidência de tumorigenicidade foi observada em nenhuma das espécies.

O berotralstate atravessou a barreira placentária em ratos e coelhos. Em estudos de desenvolvimento embriofetal conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas aos quais se administrou berotralstate a exposições 9,7 e 2 vezes, respectivamente, a exposição obtida (com base na AUC) com a dose clínica de 150 mg de berotralstate não revelou qualquer evidência de dano ao feto em desenvolvimento. O berotralstate foi detectado no plasma de filhotes de ratos no dia 14 da lactação em aproximadamente 5% da concentração plasmática materna.

**Fertilidade**

Berotrastate não teve efeitos no acasalamento ou na fertilidade em ratos machos e fêmeas, em uma dose 2,9 vezes superior a dose clínica de 150 mg de berotrastate, em um mg/m<sup>2</sup>.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na composição.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES****Gerais**

Orladeyo não deve ser usado para o tratamento de crises agudas de AEH. No caso de uma crise aguda, o tratamento individualizado deve ser iniciado com um medicamento de emergência aprovado.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o uso de Orladeyo em pacientes com AEH com atividade normal do inibidor de C1 esterase (C1-INH).

**Prolongamento do intervalo QT**

Doses adicionais ou doses de Orladeyo superiores a 150 mg uma vez ao dia não são recomendadas. Um aumento no QT foi observado em dosagens superiores a dose recomendada de 150 mg uma vez ao dia e foi dependente da concentração.

**Fertilidade, gravidez e amamentação****Mulheres com potencial para engravidar**

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com berotrastate e durante pelo menos 1 mês após a última dose. Orladeyo não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

**Gravidez**

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Orladeyo em mulheres grávidas para informar os riscos relacionados ao medicamento. Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação a toxicidade reprodutiva.

**Amamentação**

Não existem dados sobre a presença de Orladeyo no leite humano, seus efeitos no lactente ou seus efeitos na produção de leite. No entanto, quando um medicamento está presente no leite animal, é provável que o medicamento esteja presente no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram a excreção de berotrastate no leite. Um risco para o lactente não pode ser excluído.

Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e para saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente ou da condição materna subjacente.

**Fertilidade**

Nenhum efeito sobre a fertilidade foi observado em estudos com animais.

**Categoria de gravidez – B - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

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

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Orladeyo é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP).

## **- Efeitos de outros medicamentos no Orladeyo**

### **Inibidores da gp-P e da BCRP**

A ciclosporina, um inibidor da gp-P e da BCRP, reduziu a concentração máxima ( $C_{max}$ ) de Orladeyo 150 mg em 7% e aumentou a  $AUC_{0-last}$  em 27%. Não é necessário ajustar a dose de Orladeyo.

### **Indutores da gp-P e da BCRP**

Os indutores de P-gp e da BCRP (por exemplo, rifampicina, erva de São João) podem diminuir a concentração plasmática do Orladeyo, levando a redução da eficácia do berotralstate. O uso de indutores da gp-P não é recomendado com Orladeyo.

## **- Efeitos do Orladeyo em outros medicamentos**

### **Substratos do CYP2D6 e CYP3A4**

Orladeyo 150 mg uma vez ao dia é um inibidor moderado de CYP2D6 e CYP3A4. Para medicamentos concomitantes com um índice terapêutico estreito que são predominantemente metabolizados por CYP2D6 (por exemplo, tioridazina, pimozida) ou CYP3A (por exemplo, ciclosporina, fentanil), recomenda-se monitoramento adequado e ajuste de dose desses medicamentos podem ser necessários.

Berotrastate na dose de 300 mg é um inibidor da gp-P. Monitoramento apropriado e ajuste de dose podem ser necessários para substratos de gp-P, particularmente aqueles com índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina) quando coadministrados com Orladeyo.

### **Substratos CYP2C9**

Orladeyo é um inibidor fraco de CYP2C9 aumentando a  $C_{máx}$  e a AUC da tolbutamida em 19% e 73%, respectivamente. Nenhum ajuste de dose é recomendado para uso concomitante de medicamentos que são predominantemente metabolizados pelo CYP2C9 (por exemplo, tolbutamida).

O efeito do berotrastate na conversão CYP2C9 de desogestrel em etonogestrel (metabólito ativo) foi insignificante. Nenhum ajuste de dose é recomendado para o uso concomitante de desogestrel.

### **Substratos CYP2C19**

Orladeyo não é um inibidor de CYP2C19, pois  $C_{máx}$  e a AUC do omeprazol aumentaram apenas 21% e 24%, respectivamente. Nenhum ajuste de dose é recomendado para uso concomitante de medicamentos que são predominantemente metabolizados pelo CYP2C19 (por exemplo, omeprazol).

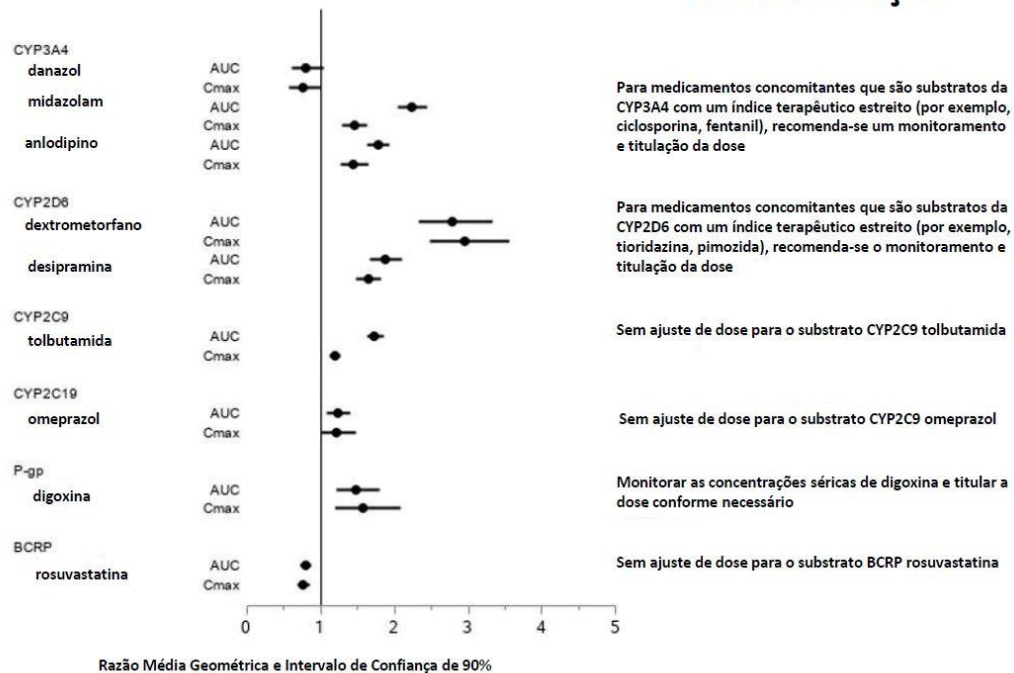
### **Contraceptivos orais**

Como um inibidor moderado do CYP3A4, o Orladeyo pode aumentar as concentrações dos contraceptivos orais metabolizados pelo CYP3A4. A coadministração de berotrastate com desogestrel aumentou a AUC do etonogestrel (metabólito ativo) em 58%,  $C_{máx}$  não foi afetado. O efeito de Orladeyo na conversão CYP2C9 de desogestrel em etonogestrel foi insignificante. Nenhum ajuste de dose é recomendado para o uso concomitante de desogestrel.

O efeito de Orladeyo na farmacocinética de certos medicamentos é apresentado na Figura 2, juntamente com as recomendações terapêuticas relevantes.

**Figura 2.** Efeito de Orladeyo na farmacocinética de certos medicamentos concomitantes

## Recomendação



A dose de Orladeyo administrada nos estudos com digoxina e rosuvastatina foi de 300mg. Todas as outras doses de Orladeyo administradas foram 150mg

\*AUC e Cmax são para etonogestrel (metabólito ativo do desogestrel)

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas:

Orladeyo é uma cápsula de gelatina dura, com corpo opaco branco, com uma impressão em tinta preta “150” e uma tampa opaca azul claro com uma impressão em tinta preta “BCX”, conteúdo um pó branco ou quase branco.ou off-white

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de Orladeyo para adultos e pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos é de 150 mg por via oral uma vez por dia aproximadamente no mesmo horário, com alimentos.

### Doses esquecidas

Se uma dose de Orladeyo for esquecida, o paciente deve tomar a dose esquecida o mais rápido possível, no mesmo dia, mas sem exceder uma dose por dia.

Orladeyo não se destina ao tratamento de crises agudas de AEH. Os pacientes não devem tomar doses adicionais de Orladeyo para tratar uma crise aguda de AEH.

### População idosa

Não é necessário ajuste de dose para pacientes acima de 65 anos de idade.

### Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave. Não

existem dados clínicos disponíveis para a utilização de Orladeyo em indivíduos com doença renal terminal que necessitem de hemodiálise. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Orladeyo em pacientes com insuficiência renal terminal.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A). O uso de Orladeyo em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh Classe B ou C) deve ser evitado.

#### **População pediátrica**

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

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A segurança geral de Orladeyo foi avaliada em estudos clínicos de longo prazo que incluíram 381 pacientes com AEH (estudo não controlado, aberto e controlados por placebo).

Dos pacientes tratados com Orladeyo no estudo de fase 3 cego controlado por placebo (Estudo 302, parte 1) as reações adversas mais comuns associadas a Orladeyo 150 mg foram reações gastrointestinais que incluíam dor abdominal em qualquer local (23%), vômitos (15%) e diarreia (15%) (consulte a tabela 3). Essas reações geralmente ocorreram logo após o início do tratamento com Orladeyo, tornando-se menos frequentes com o tempo e geralmente se auto resolveram. Nenhum paciente no grupo de dose de Orladeyo 150 mg descontinuou o tratamento devido a uma reação adversa gastrointestinal. Não houveram eventos adversos graves emergentes do tratamento em pacientes que receberam Orladeyo 150 mg.

O perfil de segurança geral de todos os estudos foi comparado aos resultados do estudo de fase 3.

A avaliação de segurança primária de Orladeyo foi baseada em dados de 24 semanas (parte 1) de um estudo de 3 partes, duplo-cego, de grupos paralelos e controlados por placebo (Estudo 302) em 120 pacientes com Tipo I ou II AEH randomizado e administrado com Orladeyo 110 mg, 150 mg ou placebo, uma vez ao dia com alimentos.

Um total de 81 pacientes com 12 anos ou mais com AEH receberam pelo menos uma dose de Orladeyo em Parte 1. No geral, 66% dos pacientes eram do sexo feminino e 93% dos pacientes eram caucasianos com idade média de 41,6 anos.

A Tabela 3 mostra as reações adversas que ocorreram em  $\geq 10\%$  dos pacientes que receberam Orladeyo 150 mg que também ocorreu em uma taxa mais alta do que no grupo placebo.

**Tabela 3. Reações adversas observadas em  $\geq 10\%$  dos pacientes tratados com Orladeyo 150 mg ou placebo (Estudo 302, parte 1)**

Reação adversa (MedDRA SOC <sub>1</sub> )	Orladeyo	Placebo
	Cápsula de 150 mg	
	(N=40)	(N=39)
	n (%)	n (%)
Problemas gastrointestinais		
Dor abdominal*	9 (23)	4 (10)
Vômito	6 (15)	1 (3)
Diarreia †	6 (15)	0

<sup>1</sup>SOC = Classe de sistema de órgãos

\*Inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal e sensibilidade abdominal

†Inclui diarreia e evacuações frequentes

#### **Reações adversas de ensaios clínicos menos comuns**

As reações adversas menos frequentes que ocorreram com uma incidência  $< 10\%$  incluíram:

- **Problemas gastrointestinais:** doença do refluxo gastroesofágico

- **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:** irritação na pele

Uma erupção maculopapular foi relatada em menos de 1% dos pacientes tratados com Orladeyo. A erupção foi resolvida, inclusive em indivíduos que continuaram a dosagem.

#### **População pediátrica**

A segurança de Orladeyo foi avaliada em um subgrupo de 6 pacientes com idade entre 12 e < 18 anos como parte do Estudo 302, e em 22 pacientes pediátricos com idade entre 12 e < 18 anos como parte do Estudo 204, o estudo de segurança aberto. O perfil de segurança foi semelhante ao observado em adultos.

#### **Achados laboratoriais anormais**

##### **Elevações da função hepática**

Elevações da função hepática, incluindo >10x o limite superior do normal [LSN], que geralmente melhoram com ou sem descontinuação de Orladeyo, foram observadas em alguns pacientes, principalmente naqueles que descontinuaram a terapia androgênica dentro de 14 dias após o início do tratamento com Orladeyo. A descontinuação abrupta de andrógenos imediatamente antes de iniciar Orladeyo deve ser evitada.

Na parte 1 do ensaio 1, um único paciente tratado com 150 mg de Orladeyo descontinuou o tratamento devido a transaminases elevadas assintomáticas (TGP > 8x LSN e TGO > 3x LSN). A bilirrubina total estava normal. Nenhum paciente relatou reações adversas graves de transaminases elevadas.

##### **Experiência pós-comercialização**

A seguinte reação adversa adicional foi identificada durante o uso de Orladeyo após a aprovação. Como as reações pós-comercialização são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável ou estabelecer uma relação causal.

Distúrbio gastrointestinal: **Náusea**

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Nenhum caso de superdosagem foi relatado nos estudos clínicos. Não existe informação disponível para identificar potenciais sinais e sintomas relacionados a superdosagem. Caso ocorram sintomas, o tratamento sintomático é recomendado. Não há um antídoto disponível. Nos ensaios clínicos, a dose única mais elevada foi de 890 mg e a dose diária mais elevada foi de 450 mg durante 14 dias. Não foram relatadas reações adversas graves com essas doses mais altas.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

Registro n°: 1.3900.0005

Produzido por:

**Catalent CTS**

Kansas, Estados Unidos

Importado e registrado por:

**Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda**

Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03, Jardim Margarida

CEP 06739-024, Vargem Grande Paulista – SP

CNPJ n° 21.896.000/0001-91

**SAC 0800 306 0686**

[sac.brasil@pint-pharma.com](mailto:sac.brasil@pint-pharma.com)

**Venda Sob Prescrição**



A marca Orladeyo é usada sob licença da BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

**ORL\_BR02\_FDA\_OCTOBER\_2024**

### Histórico De Alteração Da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
15/05/2024	0648666/24-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2022	5034332/22-7	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	16/04/2024	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	150 mg CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28
-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Item 8. <u>Quais os males este medicamento pode me causar?</u>	<b>VP</b>	150 mg CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28
							Item 6. Interações medicamentosas Item 9. Reações adversas.	<b>VPS</b>	