

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg

BEROTRALSTAT

Registro ISP N° F-XXXXX

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.

1. INDICACIONES Y USO

ORLADEYO® está indicado para la profilaxis de los ataques de angioedema hereditario (AEH) en pacientes de 12 años o más.

ORLADEYO no está destinado para el tratamiento de los ataques agudos de AEH. Los pacientes no deben tomar dosis adicionales de ORLADEYO para tratar un ataque agudo de AEH.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**2.1. Dosis recomendada**

La dosis recomendada para pacientes de 12 años o más **y que pesen ≥ 40 Kg**, es de 150 mg de ORLADEYO una vez al día. La cápsula debe tomarse cada día, aproximadamente a la misma hora, con la comida.

2.2. Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

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

2.3. Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de ORLADEYO, el paciente debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible en el mismo día sin exceder una dosis por día.

3. FORMAS FARMACÉUTICA Y CONCENTRACION

ORLADEYO es una cápsula dura con cuerpo opaco blanco con una impresión negra "150" y una tapa opaca azul claro con una impresión negra "BCX".

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1. General**

ORLADEYO no debe utilizarse para el tratamiento de ataques agudos de AEH. En el caso de un ataque agudo, debe iniciarse un tratamiento individualizado con un medicamento de rescate aprobado.

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

5.2. Prolongación del QT

No se recomiendan dosis adicionales o dosis de ORLADEYO superiores a 150 mg una vez al día. Se observó un aumento del QT a dosis superiores a la recomendada de 150 mg una vez al día, la cual fue dependiente de la concentración.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg**

6. REACCIONES ADVERSAS

La seguridad general de ORLADEYO ha sido evaluada en estudios clínicos a largo plazo, los cuales incluyeron a 381 pacientes con AEH (estudios abiertos no controlados y ciegos controlados con placebo).

De los pacientes tratados con ORLADEYO en el estudio ciego de fase 3 controlado con placebo (Estudio 302, Parte 1), las reacciones adversas más frecuentes asociadas con berotralstat 150 mg fueron reacciones gastrointestinales que incluyeron dolor abdominal en cualquier localización (23%), vómitos (15%) y diarrea (15%) (véase la Tabla 1). Estas reacciones se produjeron generalmente al principio del tratamiento con ORLADEYO, se hicieron menos frecuentes con el tiempo y normalmente se resolvieron por sí solas. Ningún paciente del grupo de dosis de 150 mg de ORLADEYO interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa gastrointestinal. No se produjeron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento (EAT) en los pacientes que recibieron ORLADEYO 150 mg.

El perfil de seguridad global de todos los estudios fue comparable a los resultados del estudio de fase 3.

La evaluación de seguridad primaria de ORLADEYO se basó en los datos de 24 semanas (Parte 1) de un estudio de 3 partes, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo (Estudio 302) en 120 pacientes con AEH de tipo I o II aleatorizados y dosificados con ORLADEYO 110 mg, 150 mg o placebo, una vez al día con alimentos.

Un total de 81 pacientes de 12 años o más con AEH recibieron al menos una dosis de ORLADEYO en la primera parte. En general, el 66% de los pacientes eran mujeres y el 93% eran caucásicos, con una edad media de 41,6 años

La tabla 1 muestra las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron ORLADEYO 150 mg, que además se produjeron en una tasa mayor que en el grupo de placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con ORLADEYO 150 mg o placebo (Estudio 302, Parte 1)

Reacción adversa (MedDRA SOC ¹)	ORLADEYO	Placebo
	Cápsulas de 150 mg	
	(N=40)	(N=39)
	n (%)	n (%)
Trastornos gastrointestinales:		
Dolor abdominal*	9 (23)	4 (10)
Vómitos	6 (15)	1 (3)
Diarrea†	6 (15)	0
Dolor de espalda	4 (10)	1 (3)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2 (5)	0

¹ Grupo Sistémico/Grupo (clase) de Órganos y Sistemas. SOC por sus siglas en inglés: System Organ Class.

*Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar y sensibilidad abdominales

†Incluye diarrea y deposiciones frecuentes

Reacciones adversas menos comunes en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas menos frecuentes que se produjeron con una incidencia $<10\%$ incluyeron: **dolor de cabeza, fatiga y flatulencia.**

Se notificó una erupción maculopapular por el medicamento en menos del 1% de los pacientes tratados con ORLADEYO. La erupción se resolvió, incluso en los sujetos que continuaron con la dosis.

Anomalías de laboratorioElevación de las transaminasas

Se observaron elevaciones de las transaminasas (LFT), incluyendo más de diez veces el límite superior normal [ULN], que generalmente mejoraron con o sin la interrupción de ORLADEYO, principalmente en aquellos que interrumpieron el tratamiento con andrógenos dentro de los 14 días siguientes al inicio del tratamiento con ORLADEYO. Debe evitarse la interrupción brusca de los andrógenos inmediatamente antes de iniciar ORLADEYO.

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 de Vigilancia Integrada del Instituto de Salud Pública de Chile (SVI): <https://svi.ispch.gob.cl/isp/index>.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg**

Además, es posible comunicarse directamente con Laboratorios Pint-Pharma Chile SPA., al correo: pv.cl@pint-pharma.com y/o info.cl@pint-pharma.com.

7. SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis en estudios clínicos. No se dispone de información para identificar posibles signos y síntomas de sobredosis. Si aparecen síntomas, se recomienda un tratamiento sintomático. No se dispone de antídoto.

8. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Esta sección describe las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con ORLADEYO. Los estudios de interacción con otros medicamentos se describen en otra parte del etiquetado [véase *Farmacología clínica*].

8.1. Efectos de otros medicamentos sobre ORLADEYO

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

Inhibidores de la P-gp o de la BCRP

La ciclosporina, un inhibidor de la P-gp y de la BCRP, aumentó la C_{max} de ORLADEYO en un 25% y el $AUC_{0-último}$ en un 55%. La exposición a **berotrastat** puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de la P-gp y la BCRP, pero no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda una estrecha vigilancia de los efectos adversos en caso de uso concomitante con inhibidores de la P-gp y de la BCRP.

Inductores de la P-gp

Los inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de berotrastat, dando lugar a una menor eficacia de ORLADEYO. No se recomienda el uso de inductores de la P-gp con ORLADEYO.

8.2. Efectos sobre otros medicamentosSustratos de CYP2D6 y CYP3A4

Berotrastat es un inhibidor moderado de CYP2D6 y CYP3A4. En el caso de medicamentos concomitantes con una ventana terapéutica estrecha que se metabolizan predominantemente por el CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina, pimozida) o el CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, fentanilo), puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis de estos medicamentos [véase *Farmacología clínica*].

Sustratos de la P-gp

Berotrastat es un inhibidor de la P-gp. Puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis en el caso de los sustratos de la P-gp, especialmente los que tienen una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, la digoxina) cuando se administran juntamente con ORLADEYO [véase *Farmacología clínica*].

9. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**9.1. Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con berotrastat y durante al menos 1 mes después de la última dosis. ORLADEYO no está recomendado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

9.2. Embarazo

No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas para informar sobre los riesgos relacionados con el uso de ORLADEYO durante el embarazo. Los estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la toxicidad reproductiva. **No se recomienda utilizar ORLADEYO durante el embarazo.**

9.3. Lactancia

No existen datos sobre la presencia de berotrastat en la leche humana, sus efectos en el lactante o sus efectos en la producción de leche. Sin embargo, cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que el fármaco esté presente en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de ORLADEYO en la leche. No puede excluirse un riesgo para el niño lactante.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de ORLADEYO y cualquier efecto adverso potencial en el bebé amamantado de ORLADEYO o de la condición materna subyacente.

9.4. Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de ORLADEYO fue evaluada en 28 pacientes adolescentes de 12 a <18 años, **que pesaban al menos 40 Kg.** en dos estudios (*estudio controlado 302 y estudio de seguridad abierto 204*). El perfil de seguridad y la tasa de ataques en el estudio fueron similares a los observados en adultos.

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

9.5. Uso geriátrico

La seguridad y eficacia de ORLADEYO fue evaluada en un subgrupo de pacientes (n=9) de edad ≥65 años en el Estudio 302. Los resultados del análisis de subgrupos por edad fueron coherentes con los resultados generales del estudio. El perfil de seguridad de otros 5 pacientes ancianos de edad ≥65 años inscritos en el estudio abierto de seguridad a largo plazo (Estudio 204) fue coherente con los datos del Ensayo 1 [véase *Reacciones adversas, Farmacología clínica y Estudios clínicos*].

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

9.6. Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [véase *Farmacología clínica*].

No hay datos clínicos disponibles para el uso de ORLADEYO en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ORLADEYO en pacientes con ESRD.

9.7. Insuficiencia hepática

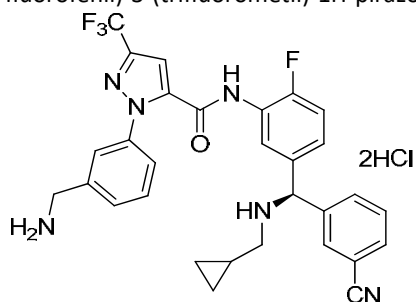
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (**clase A de Child-Pugh**). Debe evitarse el uso de ORLADEYO en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh).

10. DESCRIPCIÓN

Código ATC: B06AC06

Grupo terapéutico: Drogas usadas en el angioedema hereditario

ORLADEYO (berotralstat) cápsulas es un inhibidor de la caliceína plasmática. Berotralstat se presenta como sal dihidroclórica con el nombre químico de 1-[3-(aminometil)fenil]-N-(5-((R)-(3-cianofenil)[(ciclopropilmetil)amino]metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida dihidrocloruro. La estructura química es:



El dihidrocloruro de berotralstat es un polvo de color blanco a blanquecino que es soluble en agua a un pH ≤4. La fórmula molecular es C₃₀H₂₆F₄N₆O · 2HCl y el peso molecular es 635,49 (dihidrocloruro).

ORLADEYO se presenta en cápsulas de gelatina dura de 150 mg (equivalente a 172,4 mg de dihidrocloruro de berotralstat) para administración oral. Cada cápsula contiene el principio activo berotralstat dihidrocloruro y los ingredientes inactivos dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y almidón pregelatinizado.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg****11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA****11.1. Mecanismo de acción**

Berotalstat es un inhibidor de la calicreína plasmática que se une a la calicreína plasmática e inhibe su actividad proteolítica. La calicreína plasmática es una proteasa de serina que escinde el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) para generar HMWK escindido (cHMWK) y bradisinina, un potente vasodilatador que aumenta la permeabilidad vascular y provoca la hinchazón y el dolor asociados al AEH. En los pacientes con AEH debido a una deficiencia o disfunción del inhibidor C1 (C1-INH), no existe una regulación normal de la actividad de la calicreína plasmática, lo que provoca un aumento incontrolado de la actividad de la calicreína plasmática y da lugar a ataques de angioedema. Berotalstat disminuye la actividad de la calicreína plasmática para controlar el exceso de generación de bradisinina en los pacientes con AEH.

11.2. Farmacodinamia

Se demostró una inhibición dependiente de la concentración de la calicreína plasmática, medida como una reducción de la actividad enzimática específica con respecto al valor inicial, después de la administración oral de ORLADEYO una vez al día, en pacientes con AEH.

Electrofisiología cardíaca

En el estado estable C_{max} de ORLADEYO a la dosis recomendada de 150 mg una vez al día, la media del intervalo QT corregido aumentó en 3,4 mseg (límite del IC superior del 90% de 6,8 mseg), lo que está por debajo del umbral de 10 mseg para ser preocupante. A una dosis supratrapéutica de 450 mg una vez al día, las exposiciones en estado estable fueron 4 veces mayores que a la dosis recomendada de 150 mg, y el intervalo QT corregido aumentó una media de 21,9 mseg.

11.3. FarmacocinéticaAbsorción

Después de la administración oral de 150 mg de berotalstat una vez al día, el estado estable de C_{max} y el área bajo la curva en el intervalo de dosificación (AUC_{tau}) son 158 ng/mL (rango: 110 a 234 ng/mL) y 2770 ng*hr/mL (rango: 1880 a 3790 ng*hr/mL), respectivamente. La farmacocinética de berotalstat en pacientes con AEH es similar a la de las personas sanas. La exposición a berotalstat (C_{max} y AUC) aumenta más que proporcionalmente con la dosis y; el estado estable se alcanza entre los días 6 y 12.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias en el C_{max} y el AUC de berotalstat tras la administración con una comida rica en grasas. Sin embargo, la mediana de la T_{max} se retrasó 3 horas, de 2 horas (en ayunas) a 5 horas (alimentado, rango: 1 a 8 horas). ORLADEYO debe administrarse con alimentos para minimizar los efectos adversos gastrointestinales.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 99%. Tras una dosis única de 300 mg de berotalstat radiomarcado, la relación sangre-plasma fue de aproximadamente 0,92.

Eliminación

Después de una dosis única de 150 mg, la vida media de eliminación de berotalstat fue de aproximadamente 93 horas (rango: 39 a 152 horas).

Metabolismo

El berotalstat es metabolizado por el CYP2D6 y por el CYP3A4 con un bajo recambio *in vitro*. Después de una dosis única oral de 300 mg de berotalstat radiomarcada, el berotalstat 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.

Excreción

Tras una dosis única oral de 300 mg de berotalstat radiomarcado, aproximadamente el 9% se excretó en la orina (3,4% inalterado; rango: 1,8 a 4,7%) y el 79% se excretó en las heces.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg***Poblaciones específicas*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que la edad, el sexo y la raza no influyeron significativamente en la farmacocinética de berotralstat. El peso corporal se identificó como una covariable que describe la variabilidad del aclaramiento y el volumen de distribución, resultando una mayor exposición (AUC y C_{max}) en los pacientes que pesan menos. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante, y no se recomiendan ajustes de dosis para ninguno de estos grupos demográficos.

Pacientes geriátricos

Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad (>65 años) no influyó significativamente en la farmacocinética de berotralstat y no se recomiendan ajustes de dosis para este grupo demográfico.

Pacientes pediátricos

Basados en los análisis farmacocinéticos poblacionales que incluyeron pacientes pediátricos de 12 a <18 años, la exposición en estado estable después de la administración oral de berotralstat 150 mg una vez al día fue ligeramente superior (29% superior) a la exposición en adultos, con una media geométrica estimada (CV%) del AUC_{tau} de 2515 (38,6) ng*h/mL. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante, y no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes pediátricos de 12 a <18 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de una dosis oral única de 200 mg de berotralstat en sujetos con insuficiencia renal grave (CLCR inferior a 30 mL/min). Cuando se comparó con una cohorte simultánea con función renal normal (CLCR superior a 90 mL/min), el C_{max} aumentó en un 39%, mientras que no se observaron diferencias en el AUC. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Se estudió la farmacocinética de una dosis oral única de 150 mg de berotralstat en sujetos con función hepática leve, moderada y grave (Child-Pugh Clase A, B y C, respectivamente). La farmacocinética de berotralstat no varió en los sujetos con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos con función hepática normal. En los sujetos con insuficiencia hepática moderada, el C_{max} aumentó en un 77%, mientras que el AUC_{0-inf} aumentó en un 78%. En sujetos con insuficiencia hepática grave, el C_{max} aumentó un 27%, mientras que el AUC_{0-inf} disminuyó un 6%. Debe evitarse el uso de ORLADEYO en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh).

Estudios de Interacción con Medicamentos*Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de ORLADEYO*

Berotralstat es un sustrato de la P-gp y la BCRP. La ciclosporina, un inhibidor de la P-gp y la BCRP, aumentó el berotralstat C_{max} en un 25%, el $AUC_{0-ultimo}$ en un 55% [véase *Interacciones con otros medicamentos*].

Efecto de ORLADEYO en la farmacocinética de otros medicamentos

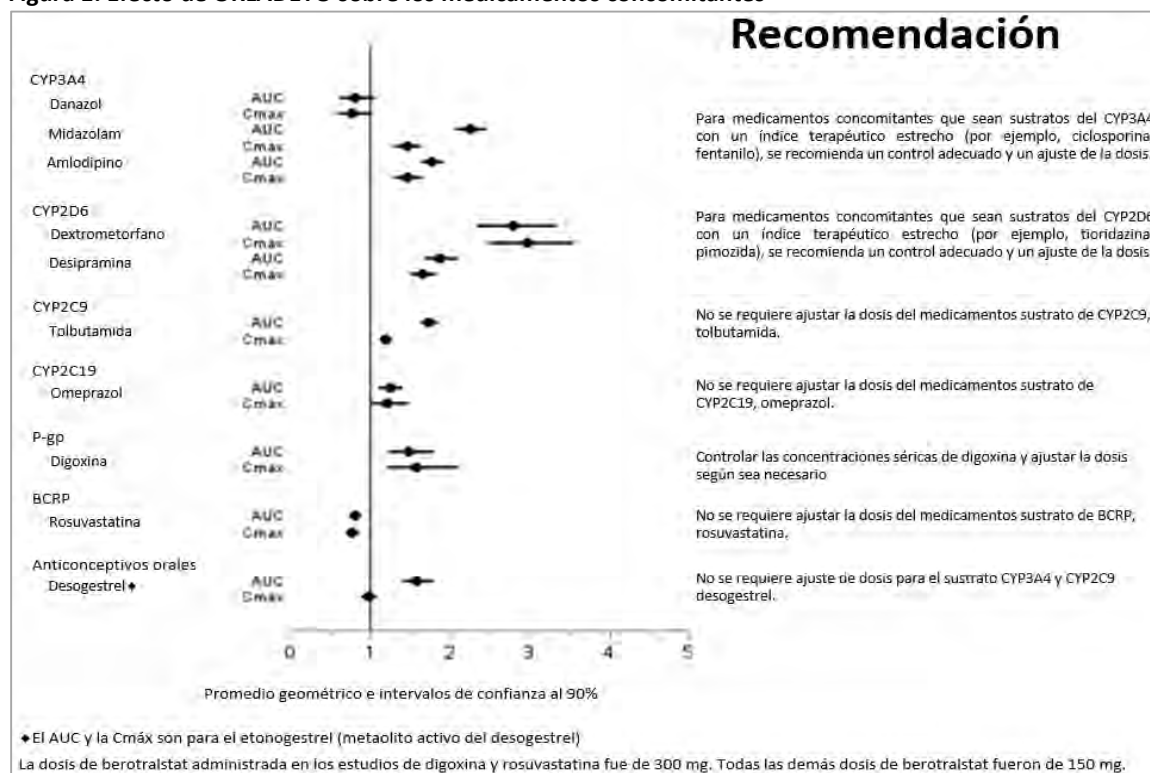
Berotralstat 150 mg una vez al día es un inhibidor moderado de CYP2D6 y CYP3A4, y un inhibidor débil de CYP2C9. Berotralstat no es un inhibidor del CYP2C19.

Berotralstat a una dosis de 300 mg es un inhibidor de la P-gp y no es un inhibidor de la BCRP (la exposición a la rosuvastatina disminuyó aproximadamente un 20%).

El efecto de berotralstat sobre la farmacocinética de otros fármacos se presenta en la Figura 1 [ver *Interacciones medicamentosas*].

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg

Figura 1: Efecto de ORLADEYO sobre los medicamentos concomitantes



12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1. Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La carcinogenicidad del berotralstat se evaluó en un estudio de 2 años en ratas Wistar y en un estudio de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.rasH2. Las dosis de berotralstat (por vía oral) fueron de hasta 20 y 50 mg/kg/día en ratas y ratones (aproximadamente 5 y 10 veces la MRHDD basados en el AUC plasmático, respectivamente). No se observaron indicios de tumorigenicidad en ninguna de las dos especies.

Mutagénesis

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad. El berotralstat dio resultados negativos en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames), en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana y en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas.

Deterioro de la fertilidad

El berotralstat no tuvo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad en ratas macho y hembra a una dosis 2,9 veces superior a la dosis clínica de 150 mg de berotralstat basados en mg/m².

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio 302 (NCT 03485911)

La eficacia de ORLADEYO para la prevención de las crisis de angioedema en pacientes de 12 años o más con AEH de tipo I o II quedó demostrada en la primera parte de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg**

En el estudio participaron 120 pacientes (114 adultos y 6 niños de 12 años o más que pesaban al menos 40 kg) con AEH de tipo I o II que experimentaron al menos dos ataques confirmados por el investigador en las primeras 8 semanas del periodo de evaluación y tomaron al menos una dosis del tratamiento del estudio. Nueve pacientes tenían una edad ≥ 65 años. Los pacientes fueron aleatorizados en 1 de los 3 grupos de tratamiento paralelos, estratificados según la tasa de ataques inicial, en una proporción de 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg o placebo por administración oral una vez al día, con alimentos) durante el período de tratamiento de 24 semanas (Parte 1).

Los pacientes dejaron de tomar otros medicamentos profilácticos para el AEH antes de entrar en el estudio; sin embargo, todos los pacientes podían utilizar medicamentos de rescate para el tratamiento de las crisis de AEH.

Un total de 81 pacientes recibieron al menos una dosis de berotralstat en el periodo de tratamiento de 24 semanas. En general, el 66% de los pacientes eran mujeres y el 93% eran caucásicos, con una edad media de 41,6 años. El 74% de los pacientes tenía antecedentes de ataques de angioedema laríngeo y el 75% informó del uso previo de profilaxis a largo plazo. La mediana de la tasa de ataques durante el periodo de evaluación prospectivo (tasa de ataques inicial) fue de 2,9/mes. El setenta por ciento de los pacientes inscritos tenía una tasa de ataques inicial de ≥ 2 ataques/mes.

ORLADEYO 150 mg produjo una reducción estadística y clínicamente significativa de la tasa de ataques de AEH en comparación con el placebo durante 24 semanas en la población primaria con intención de tratar (ITT), como se muestra en la Tabla 2. El porcentaje de reducción de la tasa de ataques de AEH fue mayor con ORLADEYO 150 mg en relación con el placebo, independientemente de la tasa de ataques durante el período de evaluación.

Tabla 2. Reducción de la tasa de ataques de AEH en la población de ORLADEYO 150 mg ITT

Resultado	ORLADEYO 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40 ^a)
	Tasa por 28 días	Porcentaje de reducción del placebo (IC 95%)	Valor p	Tasa por 28 días
Tasa de ataques de AEH ^b	1,31	44,2 % (23,0; 59,5)	<0,001	2,35

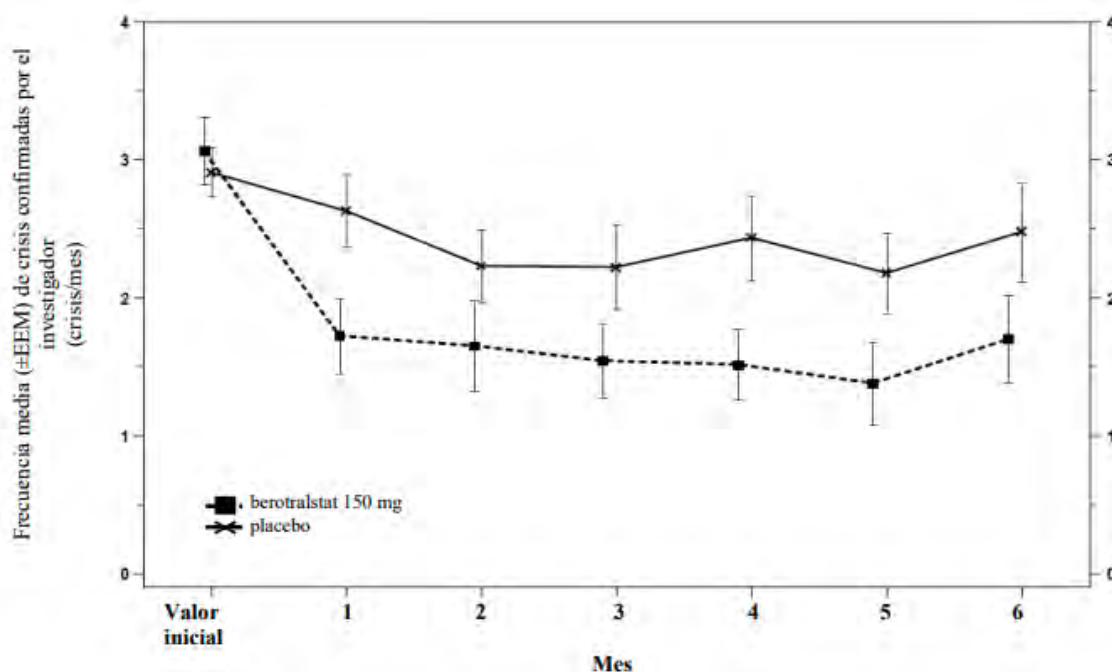
^aUn paciente del análisis ITT fue aleatorizado a placebo pero no fue tratado.

^bEl análisis estadístico se basó en un modelo de regresión binomial negativa; el número de ataques se incluyó como variable dependiente, el tratamiento se incluyó como efecto fijo, la tasa de ataques de referencia se incluyó como covariable y el logaritmo de la duración del tratamiento se incluyó como variable de compensación.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg

La reducción de las tasas de ataque se mantuvo durante 24 semanas, como se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Tasa de ataques de AEH por mes durante 24 semanas de tratamiento con ORLADEYO 150 mg (n=40) o placebo (n=40)



berotralstat 150 mg	N= 40	37	37	37	37	37	37
Placebo	N= 39 ^a	39	38	37	36	34	34

EEM error estándar de la media

De los pacientes que recibieron 150 mg de ORLADEYO, el 58% tuvo una reducción de $\geq 50\%$ en sus tasas de ataques de AEH en comparación con el nivel inicial, frente al 25% de los pacientes que recibieron placebo. En los análisis *post-hoc*, el 50% y el 23% de los pacientes que recibieron 150 mg de ORLADEYO tuvieron una reducción $\geq 70\%$ o $\geq 90\%$ en sus tasas de ataques de AEH en comparación con el valor inicial, frente al 15% y el 8% de los pacientes que recibieron placebo, respectivamente. La tasa de ataques evaluados como moderados o graves se redujo en un 40% en los pacientes que recibieron 150 mg de ORLADEYO frente a placebo.

ORLADEYO 150 mg redujo la tasa de ataques de AEH que requirieron tratamiento con el estándar de atención de ataques agudos en un 49,2% (IC del 95%: 25,5%; 65,4%) en comparación con el placebo (tasa por 28 días: 1,04 vs. 2,05).

Calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes que recibieron ORLADEYO 150 mg experimentaron una mejora en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida del angioedema (AE-QoL) y en las puntuaciones de los aspectos (funcionamiento, fatiga/estado de ánimo, miedo/vergüenza y nutrición) en comparación con el grupo de placebo, como se muestra en la Tabla 3. Una reducción de 6 puntos se considera una mejora clínicamente significativa. La mayor mejora se observó en la puntuación de funcionamiento.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg**

Tabla 3. Cambio en la puntuación AE-QoL* - ORLADEYO comparado con placebo en la semana 24

	Cambio medio de LS (SE) respecto al valor inicial en la semana 24		Diferencia media LS con respecto al placebo (IC 95%)
	berotralstat 150 mg	Placebo	
Puntuación total de AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Puntuación de funcionamiento	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Puntuación de fatiga/estado de ánimo	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Puntuación de miedo/vergüenza	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Puntuación de nutrición	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

14. LISTA DE EXCIPIENTES

Almidón de maíz pregelatinizado, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Gelatina, Dióxido de titanio, Colorante FD&C azul N°1, Goma laca, Propilenglicol, Óxido de hierro negro, Solución de amonio concentrada, Hidróxido de potasio.

15. CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Conservar las cápsulas a una temperatura inferior a 25 °C.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

16. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Informar a los pacientes de los riesgos y beneficios de ORLADEYO antes de prescribirlo o administrarlo al paciente.

Interacciones con otros medicamentos

Recomendar a los pacientes que ORLADEYO puede interactuar con otros medicamentos [ver *Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica*]. Aconseje a los pacientes que informen a su médico o farmacéutico sobre el uso de cualquier otro medicamento con o sin receta o productos fitoterapéuticos.

Este medicamento no es para el tratamiento de los ataques agudos de AEH

Recomendar a los pacientes que tomen su medicación de rescate habitual para tratar un ataque agudo de AEH. Informar a los pacientes que no se ha establecido la seguridad y eficacia de ORLADEYO como tratamiento agudo de los ataques de AEH. Recomendar a los pacientes que no deben tomar dosis diarias superiores a 150 mg una vez al día ni dosis adicionales de ORLADEYO para tratar un ataque agudo de AEH debido al riesgo de prolongación del QT [véase *Advertencias y precauciones*]. ORLADEYO está disponible en un blíster de XX cápsulas.

16. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por:

Catalent CTS, LLC

10245 Hickman Mills Dr, Kansas City, Missouri 64137, USA

Acondicionado por:

AndersonBrecon Inc.

A PCI Pharma Services Company

4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109, USA

y

DHL Global Forwarding

Cr 106 No. 15 A 25 In 116 Mz, 18 Zf Bogotá, Colombia

Importado por:

Laboratorios Pint-Pharma Chile SpA.

Avda. Providencia 1208, piso 3, oficina 302, Providencia, Santiago, Chile

REF. RF 1976417/23

REG. ISP N° F-27461/23

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
ORLADEYO CÁPSULAS 150 mg**

Acondicionado local por:

Inversiones Perilogistics Ltda.

Calle Obispo Arturo Espinoza Campos 3280, Macul, Santiago, Chile

Distribuido por:

Inversiones Perilogistics Ltda.

Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile

Última revisión: Versión 1.0 - Diciembre, 2022

La marca ORLADEYO se utiliza bajo licencia de BioCryst Pharmaceuticals, Inc.