

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orladeyo 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di berotralstat (come dicloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Capsula (19,4 mm x 6,9 mm) con corpo opaco di colore bianco su cui è impresso «150» e tappo opaco di colore azzurro su cui è impresso «BCX».

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Orladeyo è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (AEE) in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata per adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con peso ≥ 40 kg è 150 mg di berotralstat una volta al giorno.

Dosi saltate

Se si dimentica di prendere una dose di berotralstat, il paziente deve prendere la dose dimenticata non appena possibile, senza superare una dose al giorno.

Orladeyo non è indicato per il trattamento degli attacchi acuti di AEE (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione renale severa è preferibile evitare l'impiego di berotralstat. Se il trattamento è necessario, deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio (ad es. ECG) (vedere paragrafo 4.4).

Non ci sono dati clinici disponibili sull'uso di berotralstat in pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale (ESRD) che necessitano di emodialisi. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di berotralstat in pazienti con ESRD (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. Deve essere evitato l'uso di berotralstat in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (classe di Child-Pugh B o C) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di berotralstat nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Orladeyo è destinato all'uso orale. La capsula può essere assunta a qualsiasi ora del giorno, con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Informazioni di carattere generale

Orladeyo non è destinato al trattamento degli attacchi acuti di AEE e il trattamento personalizzato deve essere iniziato con una terapia di salvataggio approvata.

Non ci sono dati clinici disponibili sull'uso di berotralstat in pazienti affetti da AEE con una normale attività dell'inibitore della C1 esterasi (C1-INH).

Non ci sono dati disponibili sull'uso di berotralstat in pazienti con peso inferiore a 40 kg e l'uso di berotralstat in questi pazienti deve essere evitato.

Prolungamento dell'intervallo QT

I pazienti con compromissione epatica moderata o severa possono sviluppare un aumento delle concentrazioni sieriche di berotralstat associate a un rischio di QT prolungato. In questi pazienti l'uso di berotralstat deve essere evitato.

I pazienti con compromissione renale severa possono essere a rischio di QT prolungato. È preferibile evitare l'uso di berotralstat in questi pazienti. Se il trattamento è necessario, deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio (ad es. ECG).

Non ci sono dati disponibili sull'uso di berotralstat nei pazienti con fattori di rischio indipendenti di prolungamento del QT quali disturbi elettrolitici, noto prolungamento dell'intervallo QT preesistente (acquisito o ereditario), età avanzata (vedere paragrafo 4.2) o uso concomitante con altri medicinali di cui è noto l'effetto di prolungamento dell'intervallo QT. È preferibile evitare l'uso di berotralstat in questi pazienti. Se il trattamento è necessario, deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio (ad es. ECG).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Berotralstat è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP).

Effetti di altri medicinali su berotralstat

Inibitori della P-gp e della BCRP

Ciclosporina, un inibitore della P-gp e della BCRP, ha aumentato la concentrazione massima (C_{max}) di berotralstat allo stato stazionario del 25% e l'AUC di berotralstat del 55%. L'esposizione a berotralstat può essere aumentata con la somministrazione concomitante di inibitori della P-gp e della BCRP, ma non è necessario alcun aggiustamento della dose. Si raccomanda uno stretto monitoraggio degli eventi avversi per l'uso concomitante con gli inibitori della P-gp e della BCRP.

Induttori della P-gp e della BCRP

Berotralstat è un substrato della P-gp e della BCRP. Gli induttori della P-gp e della BCRP (ad esempio rifampicina, erba di San Giovanni) possono ridurre la concentrazione plasmatica di berotralstat, riducendone l'efficacia. Non è raccomandato l'uso concomitante di induttori della P-gp con berotralstat.

Effetti di berotralstat su altri medicinali

Substrati del CYP3A4

Berotralstat è un inibitore moderato del CYP3A4 e ha aumentato la C_{max} e l'AUC di midazolam per via orale rispettivamente del 45% e del 124%, e la C_{max} e l'AUC di amlodipina rispettivamente del 45% e del 77%. La somministrazione concomitante può aumentare le concentrazioni di altri medicinali che sono substrati del CYP3A4. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per medicinali concomitanti metabolizzati principalmente dal CYP3A4, in particolare quelli con un basso indice terapeutico (ad es. ciclosporina, fentanil). Può essere necessario aggiustare la dose di questi medicinali (vedere paragrafo 5.2).

Substrati del CYP2D6

Berotralstat è un inibitore moderato del CYP2D6 e ha aumentato la C_{max} e l'AUC di destrometorfano rispettivamente del 196% e del 177%, e la C_{max} e l'AUC di desipramina rispettivamente del 64% e dell'87%. La somministrazione concomitante può aumentare l'esposizione di altri medicinali che sono substrati del CYP2D6. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per medicinali concomitanti metabolizzati principalmente dal CYP2D6, in particolare quelli con un basso indice terapeutico (ad esempio tioridazina, pimoziide) o le cui informazioni relative alla prescrizione raccomandano un monitoraggio terapeutico (ad esempio antidepressivi triciclici). Può essere necessario aggiustare la dose di questi medicinali (vedere paragrafo 5.2).

Substrati del CYP2C9

Berotralstat è un inibitore debole del CYP2C9, aumentando la C_{max} e l'AUC di tolbutamide rispettivamente del 19% e del 73%. Non è raccomandato un aggiustamento della dose per l'uso concomitante di medicinali che sono principalmente metabolizzati dal CYP2C9 (ad es. tolbutamide) (vedere paragrafo 5.2).

L'effetto di berotralstat sulla conversione di desogestrel in etonogestrel (metabolita attivo) da parte del CYP2C9 è risultato trascurabile. Non è raccomandato un aggiustamento della dose per l'uso concomitante di desogestrel.

Substrati del CYP2C19

Berotralstat non è un inibitore del CYP2C19, dato che la C_{max} e l'AUC di omeprazolo erano aumentati rispettivamente soltanto del 21% e del 24%. Non è raccomandato un aggiustamento della dose per l'uso concomitante di medicinali che sono principalmente metabolizzati dal CYP2C19 (ad es. omeprazolo) (vedere paragrafo 5.2).

Substrati della P-gp

Berotralstat è un inibitore debole della P-gp e ha aumentato la C_{max} e l'AUC di digossina del substrato della P-gp rispettivamente del 58% e del 48%. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per medicinali concomitanti che sono substrati della P-gp, in particolare quelli con un basso

indice terapeutico (ad esempio digossina) o le cui informazioni relative alla prescrizione raccomandano un monitoraggio terapeutico (ad esempio dabigatran). Può essere necessario aggiustare la dose di questi medicinali (vedere paragrafo 5.2).

Contraccettivi orali

In quanto inibitore moderato del CYP3A4, berotralstat può aumentare le concentrazioni di contraccettivi orali metabolizzati dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di berotralstat con desogestrel ha aumentato l'AUC di etonogestrel (metabolita attivo) del 58%, senza influire sulla C_{max} . L'effetto di berotralstat sulla conversione di desogestrel in etonogestrel da parte del CYP2C9 è risultato trascurabile. Non è raccomandato un aggiustamento della dose per l'uso concomitante di desogestrel.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con berotralstat e per almeno un mese dopo l'ultima dose. Berotralstat non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di berotralstat in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Berotralstat non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di berotralstat nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Orladeyo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità in studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Orladeyo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono dolore addominale (tutti i punti) (riferito dal 21% dei pazienti), diarrea (riferita dal 15% dei pazienti) e cefalea (riferita dal 13% dei pazienti). Gli eventi gastrointestinali sono stati segnalati principalmente nei primi 1-3 mesi di utilizzo di Orladeyo (il giorno mediano di insorgenza era il 66° giorno per il dolore addominale e il 45° giorno per la diarrea) e si sono risolti senza alcun medicinale proseguendo la terapia con Orladeyo. Quasi tutti gli eventi (99%) di dolore addominale sono stati lievi o moderati, con una durata mediana di 3,5 giorni (IC 95% 2-8 giorni). Quasi tutti gli eventi (98%) di diarrea sono stati lievi o moderati, con una durata mediana di 3,2 giorni (IC 95% 2-8 giorni).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di Orladeyo è stata valutata nell'ambito di studi clinici a lungo termine in pazienti affetti da AEE (non controllati, controllati in aperto e con placebo, in cieco) condotti su 381 pazienti. Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse osservate negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea ^a
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale ^b , diarrea ^c
	Comune	Vomito, reflusso gastroesofageo, flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
Esami diagnostici ^d	Comune	ALT aumentate, AST aumentate

^a Include gli eventi di cefalea, cefalea sinusale

^b Include gli eventi di dolore addominale, fastidio addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore, fastidio epigastrico, dolorabilità addominale

^c Include gli eventi di diarrea, feci molli, defecazioni frequenti

^d Aumenti dell'LFT, che in genere miglioravano con o senza interruzione di berotralstat, sono stati osservati in alcuni pazienti, principalmente in soggetti che hanno interrotto la terapia con androgeni entro 14 giorni dall'inizio della terapia con Orladeyo. Deve essere evitata la brusca interruzione degli androgeni immediatamente prima di iniziare il trattamento con Orladeyo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Orladeyo è stata esaminata nell'ambito di studi clinici condotti su un sottogruppo di 28 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e <18 anni e di peso pari ad almeno 40 kg. Il profilo di sicurezza era simile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio in studi clinici. Non sono disponibili informazioni per identificare potenziali segnali e sintomi di sovradosaggio. Se dovessero presentarsi sintomi, si raccomanda un trattamento sintomatico. Non sono disponibili antidoti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario, codice ATC: B06AC06

Meccanismo d'azione

Berotalstat è un inibitore della callicreina plasmatica. La callicreina plasmatica è una proteasi serinica che scinde il chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK), rilasciando bradichinina, un potente vasodilatatore che aumenta la permeabilità vascolare. In pazienti con AEE dovuto a carenza o malfunzionamento della C1-INH, la normale regolazione dell'attività della callicreina plasmatica è compromessa, con conseguente aumento incontrollato dell'attività della callicreina plasmatica e del rilascio di bradichinina, provocando attacchi di AEE consistenti in gonfiore (angioedema).

Elettrofisiologia del cuore

Allo stato stazionario della C_{max} di berotalstat alla dose raccomandata di 150 mg una volta al giorno, l'intervallo QT corretto medio è aumentato di 3,4 msec (IC 90% superiore legato di 6,8 msec), che è al di sotto della soglia di attenzione di 10 msec. A una dose sovratrapeutica di 450 mg una volta al giorno, le esposizioni allo stato stazionario erano di 4 volte maggiori rispetto alla dose raccomandata di 150 mg, e l'intervallo QT corretto è aumentato in media di 21,9 msec.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di berotalstat è stata studiata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, NCT 03485911.

Studio NCT 03485911

Questo studio ha coinvolto 120 pazienti (114 adulti e 6 bambini dai 12 anni in su) affetti da AEE di tipo I o II che hanno subito almeno due attacchi confermati dallo sperimentatore nelle prime 8 settimane del periodo di preparazione e che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento. Nove pazienti avevano un'età ≥ 65 anni. I pazienti sono stati randomizzati in 1 dei 3 bracci di trattamento paralleli, stratificati secondo il tasso di attacchi al basale, in un rapporto 1:1:1 (berotalstat 110 mg, berotalstat 150 mg o placebo per somministrazione orale una volta al giorno, con cibo) per il periodo di trattamento di 24 settimane.

In totale, 81 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di berotalstat nel periodo di trattamento di 24 settimane. Nel complesso, il 66% dei pazienti era costituito da donne e il 93% dei pazienti era caucasico con un'età media di 41,6 anni. Nel 74% dei pazienti è stata riportata una storia di attacchi di angioedema laringeo e il 75% dei pazienti ha riferito un precedente trattamento di profilassi a lungo termine. Il tasso mediano di attacchi durante il periodo di preparazione prospettico (tasso di attacchi al basale) è stato di 2,9 al mese. Dei pazienti arruolati, il 70% aveva un tasso di attacchi al basale ≥ 2 attacchi al mese.

I pazienti hanno interrotto altri medicinali anti AEE a scopo profilattico prima di entrare nello studio; tuttavia, a tutti i pazienti è stato concesso l'uso di terapia di salvataggio per il trattamento degli attacchi gravi di AEE.

Nei pazienti trattati con berotalstat, il 51,4% degli attacchi acuti è stato trattato con C1-INH (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di C1-INH con berotalstat non ha determinato alcuna reazione avversa quantificabile.

Orladeyo 150 mg ha prodotto una riduzione statisticamente e clinicamente significativa del tasso di attacchi di AEE rispetto al placebo per 24 settimane nella popolazione da trattare (*Intent-to-Treat*, ITT) dell'endpoint primario, come mostrato nella tabella 2. La riduzione percentuale del tasso di attacchi di AEE è stata maggiore con Orladeyo 150 mg rispetto al placebo, indipendentemente dal tasso di attacchi durante il periodo di preparazione.

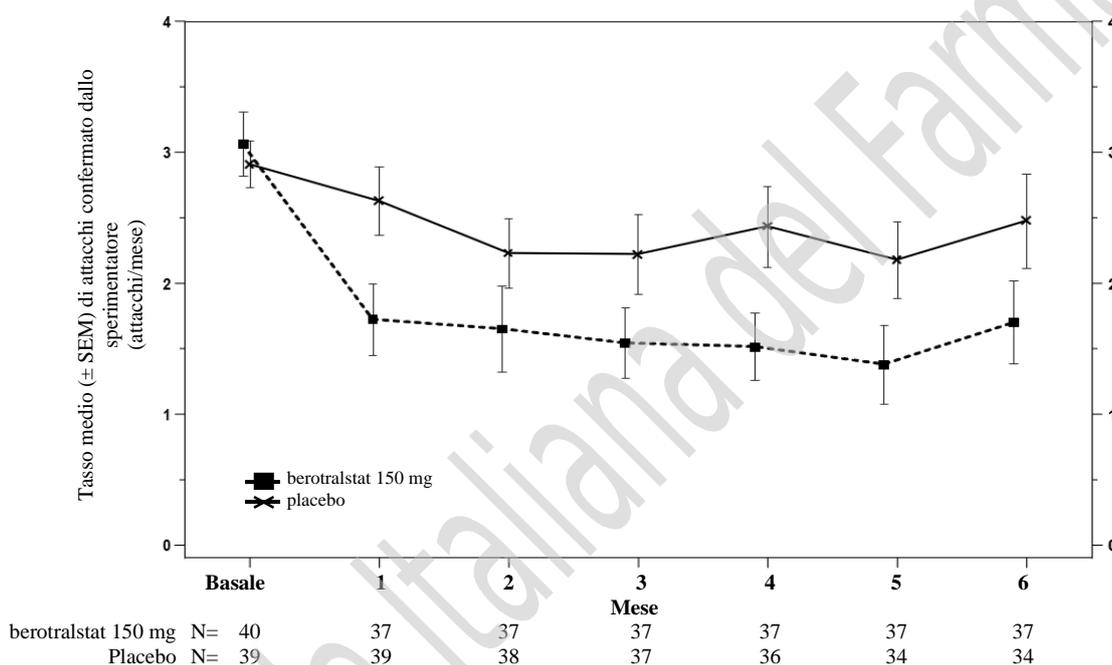
Tabella 2. Riduzione del tasso di attacchi di AEE nella popolazione ITT con berotralstat 150 mg

Esito	Berotralstat 150 mg (n=40)			Placebo (n=40 ^a)
	Tasso per 28 giorni	Riduzione percentuale rispetto al placebo (IC 95%)	Valore p	Tasso per 28 giorni
Tasso di attacchi di AEE	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a Un paziente nell'analisi ITT è stato randomizzato al placebo ma non è stato trattato.

La riduzione del tasso di attacchi è stata mantenuta per 24 settimane, come mostrato nella Figura 1.

Figura 1. Tasso di attacchi di AEE al mese durante 24 settimane di trattamento con berotralstat 150 mg (n=40) o placebo (n=40)



SEM: errore standard della media

Dei pazienti trattati con 150 mg di berotralstat, il 58% presentava una riduzione $\geq 50\%$ delle percentuali di attacchi di AEE rispetto al basale, contro il 25% dei pazienti trattati con placebo.

Orladeyo 150 mg ha ridotto il tasso di attacchi di AEE che richiedono un trattamento con cure standard per gli attacchi acuti del 49,2% (IC 95%: 25,5%, 65,4%) rispetto al placebo (tasso ogni 28 giorni: 1,04 vs. 2,05).

Qualità della vita correlata alla salute

I pazienti trattati con berotralstat 150 mg hanno manifestato un miglioramento del punteggio totale del questionario sulla qualità della vita con l'angioedema (AE-QoL) e dei punteggi di settore (operatività, stanchezza/umore, paura/vergogna e alimentazione) rispetto al gruppo placebo, come mostra la Tabella 3. Una riduzione di 6 punti è considerata un miglioramento clinicamente significativo. Il miglioramento più rilevante è stato osservato nel punteggio relativo all'operatività.

Tabella 3. Variazione del punteggio AE-QoL * - berotralstat rispetto al placebo alla settimana 24

	Variazione media (SE) dei minimi quadrati rispetto al basale alla settimana 24		Differenza media dei minimi quadrati rispetto al placebo (IC 95%)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Punteggio totale AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Punteggio operatività	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Punteggio stanchezza/umore	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Punteggio paura/vergogna	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Punteggio alimentazione	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL=Questionario Qualità della vita con l'angioedema; IC=intervallo di confidenza; LS=minimi quadrati; SE=errore standard

*I punteggi più bassi indicano un miglioramento della qualità della vita (compromissione inferiore)

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Orladeyo sono state studiate in 28 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e <18 anni in entrambi gli studi. Il profilo di sicurezza e il tasso di attacchi nel corso dello studio erano simili a quelli osservati negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di berotralstat in pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Orladeyo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'angioedema ereditario per la prevenzione degli attacchi in pazienti affetti da angioedema ereditario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale di berotralstat 150 mg una volta al giorno, la C_{max} e l'area sotto la curva nell'intervallo di dosaggio (AUC_{tau}) sono rispettivamente di 158 ng/mL (intervallo: da 110 a 234 ng/mL) e di 2770 ng*h/mL (intervallo: da 1880 a 3790 ng*h/mL). La farmacocinetica di berotralstat nei pazienti affetti da AEE è simile a quella delle persone sane.

L'esposizione a berotralstat (C_{max} e AUC) aumenta più che proporzionalmente con la dose e lo stato stazionario è raggiunto nei giorni da 6 a 12.

Effetto del cibo

Dopo la somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi non sono state osservate differenze nella C_{max} e nell'AUC di berotralstat. Tuttavia, il t_{max} mediano è stato ritardato di 3 ore, da 2 ore (a digiuno) a 5 ore (dopo l'assunzione di cibo, intervallo: da 1 a 8 ore). Berotralstat deve essere somministrato insieme al cibo per ridurre al minimo gli eventi avversi gastrointestinali.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è all'incirca del 99%. Dopo una dose singola di 300 mg di berotralstat radiomarcato, il rapporto sangue/plasma era di circa 0,92. Allo stato stazionario, la media geometrica (% CV) V_d/F era di 3123 L (40%) per berotralstat 150 mg una volta al giorno.

Biotrasformazione

Berotralstat è metabolizzato dal CYP2D6 e dal CYP3A4 con basso turnover *in vitro*. Dopo una dose singola di 300 mg di berotralstat radiomarcato per via orale, berotralstat rappresentava il 34% della radioattività plasmatica totale, con 8 metaboliti, ognuno tra l'1,8 e il 7,8% della radioattività totale. Sono note le strutture di 5 degli 8 metaboliti. Non è noto se eventuali metaboliti siano farmacologicamente attivi.

Berotralstat 150 mg una volta al giorno è un inibitore moderato del CYP2D6 e del CYP3A4 e un inibitore debole del CYP2C9. Berotralstat non è un inibitore del CYP2C19.

Berotralstat alla dose doppia rispetto a quella raccomandata è un inibitore debole della P-gp e non è un inibitore della BCRP.

Eliminazione

Dopo una dose singola di 150 mg, l'emivita mediana di berotralstat era di circa 93 ore (intervallo: da 39 a 152 ore).

Dopo una dose singola di 300 mg di berotralstat radiomarcata per via orale, circa il 9% è stato escreto nelle urine (il 3,4% invariato; intervallo compreso tra 1,8 e 4,7%) e il 79% è stato escreto nelle feci. Analisi supplementari hanno indicato che circa il 50% della frazione recuperata nelle feci era berotralstat invariato.

Popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno dimostrato che età, sesso e razza non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di berotralstat. Il peso corporeo è stato identificato come una covariata che descrive la variabilità della clearance e del volume di distribuzione, con conseguente maggiore esposizione (AUC e C_{max}) nei pazienti di peso inferiore. Tuttavia, questa differenza non è considerata clinicamente rilevante e non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per nessuno di questi dati demografici.

Popolazione pediatrica

In base alle analisi farmacocinetiche della popolazione che includevano pazienti pediatrici da 12 a <18 anni e con un peso di almeno 40 kg, l'esposizione allo stato stazionario in seguito a somministrazione orale di berotralstat 150 mg una volta al giorno era leggermente superiore (29% più alta) rispetto all'esposizione negli adulti, con una media geometrica stimata (CV%) della AUC_{tau} di 2515 (38,6) ng*h/mL. Questa differenza, tuttavia, non è considerata clinicamente rilevante e non vengono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e <18 anni con un peso pari o superiore a 40 kg.

Compromissione renale

La farmacocinetica di una dose singola orale di 200 mg di berotralstat è stata studiata in pazienti con grave compromissione renale (eGFR inferiore a 30 mL/min). Se comparata a una coorte concorrente con funzionalità renale normale (eGFR superiore a 90 mL/min); la C_{max} è aumentata del 39% mentre non è stata osservata alcuna differenza nell'AUC. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. I pazienti con compromissione renale grave possono essere a rischio di QT prolungato. È preferibile evitare l'uso di berotralstat in questi pazienti.

Non è stata studiata la farmacocinetica di berotralstat nei pazienti con insufficienza renale che necessitano di emodialisi. Dato l'elevato legame di berotralstat con le proteine plasmatiche, è improbabile che venga eliminato mediante l'emodialisi.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di una singola dose orale di 150 mg di berotralstat è stata studiata in pazienti con disfunzione epatica lieve, moderata e severa (classe di Child-Pugh A, B o C). La farmacocinetica di berotralstat era invariata nei pazienti con compromissione epatica lieve rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la C_{max} è aumentata del 77%, mentre l' AUC_{0-inf} è aumentata del 78%. Nei soggetti con compromissione epatica severa, la C_{max} è aumentata del 27%, mentre l' AUC_{0-inf} è diminuita del 6%. L'aumento stimato medio del QTcF nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a severa arrivava fino a 8,8 msec (limite superiore bilaterale 90% 13,1 msec). L'uso di berotralstat nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (classe di Child-Pugh B o C) deve essere evitato.

Anziani

Berotralstat non è stato studiato in pazienti di età superiore a 75 anni; tuttavia, non si prevede che l'età influisca sull'esposizione a berotralstat.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi preclinici sulla tossicità cronica a dose ripetuta, si è osservata fosfolipidosi (presenza di macrofagi vacuolati schiumosi) nel fegato dei ratti (mediante microscopia elettronica) e sospettata nel fegato, nell'intestino tenue, nei polmoni, nella milza e nel tessuto linfoide nei ratti e nelle scimmie, a esposizioni clinicamente rilevanti. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

La degenerazione/necrosi della miofibra scheletrica è stata osservata nello studio di 2 anni (arco di vita) nei ratti. L'esposizione al livello senza effetti indesiderati osservabili (NOAEL) per questi risultati nei ratti era di 4,5 volte superiore a quella ottenuta (su base AUC) con la dose clinica di 150 mg di berotralstat.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità.

In uno studio della durata di 6 mesi su topi transgenici Tg rasH2 non è emerso un aumento dei tumori. L'esposizione in questo studio sulla cancerogenicità nel topo era di 10 volte superiore a quella ottenuta (su base AUC) con la dose clinica di 150 mg di berotralstat.

Sarcomi stromali rari dell'endometrio e sarcomi non differenziati della cute sono stati riscontrati in uno studio di 2 anni (arco di vita) su ratti che avevano ricevuto berotralstat a un'esposizione di 4,5 volte superiore a quella ottenuta (su base AUC) con la dose clinica di 150 mg di berotralstat. Questi risultati non sono conclusivi, con un'incidenza leggermente superiore rispetto ai gruppi di controllo. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Berotralstat supera la barriera placentare nei ratti e nei conigli. Uno studio dello sviluppo embrio-fetale condotto in ratti gravidi trattati con berotralstat a esposizioni di 9,7 volte superiori all'esposizione ottenuta (sulla base AUC) con la dose clinica di 150 mg di berotralstat non ha rivelato alcuna evidenza di danno per il feto in via di sviluppo. Non è stato condotto un secondo studio dello sviluppo embrio-fetale in una specie rilevante di non-roditori.

Berotralstat è stato rilevato nel plasma dei neonati di ratti al 14° giorno di lattazione al 5% circa della concentrazione plasmatica materna.

Berotralstat non ha avuto effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità in ratti maschi e femmine a una dose di 2,9 volte superiore alla dose clinica di 150 mg di berotralstat, su base mg/m^2 .

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Riempitivo della capsula

Crospovidone (tipo A)
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Amido pregelatinizzato

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E 171)
Carminio d'indaco (E 132)
Ferro ossido nero (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)

Inchiostro da stampa

Ferro ossido nero (E 172)
Potassio idrossido
Gommalacca
Glicole propilenico (E 1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blistri in PCTFE/PVC-Alu in una scatola con 7 capsule per blister

Confezione: 28 o 98 capsule rigide

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1544/001

EU/1/21/1544/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 aprile 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).