



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-9075-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Octubre de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000703-22-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000703-22-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PINT PHARMA ARGENTINA S.A. en representación de PINT PHARMA GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 16/08/2023 14:55:01 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2022-1207000196 .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ORLADEYO y nombre/s genérico/s BEROTRALSTAT , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma PINT PHARMA ARGENTINA S.A. , representante del laboratorio PINT PHARMA GMBH .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 16/08/2023 14:55:01, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 16/08/2023 14:55:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 16/08/2023 14:55:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 16/08/2023 14:55:01 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...” , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PINT PHARMA GMBH representada por PINT PHARMA ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000703-22-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.10.27 16:09:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ORLADEYO®
Berotralstat 150 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Venta bajo receta

Industria estadounidense

ORLADEYO®

Berotralstat 150 mg

Cápsulas duras

Cada cápsula dura de ORLADEYO® contiene: Berotralstat 150 mg (como dihidrocloruro de Berotralstat 172.41mg)

Excipientes: c.s.

Estuche conteniendo 28 cápsulas duras

Vencimiento

Lote

Vía de administración oral

Conservar a temperatura entre 20°C y 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado ANMAT N°:

Mantener fuera del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Ver prospecto adjunto.

Titular del Certificado: Pint Pharma GmbH, Wipplingerstrasse 34, Top 112-119, 1010 Viena, Austria.

Elaborador: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 E Galbraith Rd, Cincinnati, OH 45237 Estados Unidos o Catalent CTS, LLC, 10245 Hickman Mills Dr, Kansas City, MO 64137 Estados Unidos (elaboración del granel). AndersonBrecon Inc. - A PCI Pharma Services Company 4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109 Estados Unidos (acondicionamiento primario). Pint Pharma Argentina S.A., Santa Rosa 3803, Florida Oeste, Vicente López, Buenos Aires, Argentina (acondicionamiento secundario) o Laboratorios Argenpack S.A. Azcuénaga N° 3.944 y en la calle Monteagudo N° 371, ambos en Villa Lynch, San Martín, Buenos Aires, Argentina (acondicionamiento secundario).

Firmado digitalmente por: CATANIA
Fecha y hora: 16.08.2023 08:37:48

Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



Director Técnico Farmacéutico Cristian Catania

FABIANO Daniel Federico
CUIL 20275936627



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

ORLADEYO®
BEROTRALSTAT 150 mg
Cápsulas duras

Venta Bajo Receta

Industria estadounidense

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

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

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es ORLADEYO® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar ORLADEYO®?
3. Como usar ORLADEYO®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ORLADEYO®
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es ORLADEYO® y para qué se utiliza?

ORLADEYO® es un medicamento de prescripción que se utiliza para prevenir los ataques de Angioedema Hereditario (AEH) en adultos y niños mayores de 12 años.

ORLADEYO® no se utiliza para tratar un ataque agudo de AEH.

No tome más de una cápsula de ORLADEYO® al día porque las dosis adicionales pueden causar problemas de ritmo cardíaco.

No se sabe si ORLADEYO® es seguro y eficaz para tratar un ataque agudo de AEH.

No se sabe si ORLADEYO® es seguro y eficaz en niños menores de 12 años

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar ORLADEYO®?

Antes de tomar ORLADEYO®, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si:

- tiene problemas hepáticos o está en diálisis renal.
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si ORLADEYO® puede dañar a su bebé en gestación.

- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si ORLADEYO® pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé mientras toma ORLADEYO®.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo otros medicamentos para el AEH, medicamentos de prescripción y de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

Tomar ORLADEYO® con algunos otros medicamentos puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa ORLADEYO®.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico cuando obtenga un nuevo medicamento.

3. Cómo usar ORLADEYO®

- Tome ORLADEYO® exactamente como se lo indique su médico.
- Tome 1 cápsula, por vía oral, 1 vez al día con comida.

4. Posibles efectos adversos

Tomar más de una cápsula de ORLADEYO® al día puede provocar efectos secundarios graves, como:

- Problemas de ritmo cardíaco. En las personas que toman más de una cápsula de ORLADEYO® al día puede producirse un problema de ritmo cardíaco llamado prolongación del QT. Esta condición puede causar un latido anormal del corazón. No tome más de una cápsula de ORLADEYO® al día.

Los efectos secundarios más comunes de ORLADEYO® incluyen:

- dolor abdominal - vómitos - diarrea - dolor de espalda - ardor de estómago

Los efectos secundarios menos frecuentes incluyen el aumento de las pruebas de la función hepática. En raras ocasiones, algunos pacientes presentaron una breve erupción cutánea con picor.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ORLADEYO®. Para más información, consulte a su médico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

5. Conservación de ORLADEYO®

Conservar a temperatura entre 20°C y 25°C.

Mantenga ORLADEYO® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. Contenido del envase e información adicional

El principio activo es berotralstat (como dihidrocloruro de berotralstat).

ORLADEYO®
BEROTRALSTAT 150 mg
Cápsulas duras



Excipientes: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y almidón pregelatinizado.

Presentaciones

ORLADEYO® se presenta en un envase conteniendo 28 cápsulas duras.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:

- consultas.ar@pint-pharma.com
- Línea Gratuita: 0-800-777-0021
- Línea Farmacovigilancia: (11) 5160 2777

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°:

Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH

Elaborador: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 E Galbraith Rd, Cincinnati, OH 45237 Estados Unidos o Catalent CTS, LLC, 10245 Hickman Mills Dr, Kansas City, MO 64137 Estados Unidos (elaboración del granel). AndersonBrecon Inc. - A PCI Pharma Services Company 4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109 Estados Unidos (acondicionamiento primario). Pint Pharma Argentina S.A., Santa Rosa 3803, Florida Oeste, Vicente López, Buenos Aires, Argentina (acondicionamiento secundario) o Laboratorios Argenpack S.A. Azcuénaga N° 3.944 y en la calle Monteagudo N° 371, ambos en Villa Lynch, San Martín, Buenos Aires, Argentina (acondicionamiento secundario).

Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: 4730-2539

Director Técnico: Farmacéutico. Cristian Catania

Fecha de la última revisión de este prospecto: 03/2022

La marca registrada Orladeyo se usa bajo licencia de BioCryst Pharmaceuticals, Inc.

Firmado digitalmente por: CATANIA
Cristian Ariel
Fecha y hora: 15.08.2023 10:42:04



FABIANO Daniel Federico
CUIL 20275936627



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

ORLADEYO®
BEROTRALSTAT 150 mg
Cápsulas duras

Venta Bajo Receta

Industria estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de ORLADEYO® 150 mg contiene:

Berotrastat 150 mg (como dihidrocloruro de Berotrastat 172.41mg)

Intragranular

Almidón pregelatinizado 61.58 mg

Crospovidona..... 3.69 mg

Dióxido de silicio coloidal..... 0.62 mg

Estearato de magnesio..... 1.23 mg

Extragranular

Crospovidona..... 3.69 mg

Dióxido de silicio coloidal..... 0.62 mg

Estearato de magnesio..... 2.46 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Otros agentes hematológicos, fármacos usados en el angioedema Hereditario.

CÓDIGO ATC: B06AC06

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Berotrastat 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 que escinde el calinógeno de alto peso molecular (HMWK) para generar HMWK escindido (cHMWK) y bradiquinina, 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. Berotrastat disminuye la actividad de la calicreína plasmática para controlar el exceso de generación de bradisinina en los pacientes con AEH.

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, tras la administración oral de ORLADEYO® una vez al día en pacientes con AEH.

Electrofisiología cardíaca

A la dosis recomendada de 150 mg una vez al día, ORLADEYO® no prolonga el intervalo QT en ninguna medida clínicamente relevante. Con una dosis 3 veces superior a la recomendada, el aumento medio (intervalo de confianza del 90% superior) del QTcF fue de 15,9 mseg (23,5 mseg). El aumento observado en el QTcF fue dependiente de la concentración.

Farmacocinética

Tras la administración oral de 150 mg de berotralstat una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estable y el área bajo la curva durante 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. Tras la administración oral de 110 mg de berotralstat una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{tau} en estado estable son 97,8 ng/mL (rango: 63 a 235 ng/mL) y 1600 ng*hr/mL (rango: 950 a 4170 ng*hr/mL), respectivamente.

La exposición al berotralstat ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) aumenta más que proporcionalmente con la dosis y el estado estable se alcanza entre los días 6 y 12. Tras la administración de una vez al día, la exposición de berotralstat en estado estable es aproximadamente 5 veces mayor que tras una dosis única.

La farmacocinética de berotralstat es similar en sujetos adultos sanos y en pacientes con AEH.

Absorción

La mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de berotralstat cuando se administra con alimentos es de 5 horas (rango: 1 a 8 horas).

Efecto del alimento

No se observaron diferencias en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de berotralstat tras la administración con una comida rica en grasas; sin embargo, la mediana de la $T_{m\acute{a}x}$ se retrasó 3 horas, de 2 horas (en ayunas) a 5 horas (alimentado).

Distribución

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

Eliminación

La vida media de eliminación de berotralstat fue de aproximadamente 93 horas (rango: 39 a 152 horas).

Metabolismo

El berotralstat es metabolizado por el CYP2D6 y por el CYP3A4 con un bajo recambio *in vitro*. Después de una dosis única de 300 mg de berotralstat radiomarcado por vía oral, el berotralstat representó el 34% de la radiactividad plasmática total, con 8 metabolitos, cada uno de los cuales representó entre el 1,8 y el 7,8% de la radiactividad total.

Excreción

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

Poblaciones específicas

El peso corporal, la edad, el sexo y la raza no tuvieron una influencia clínicamente significativa en la exposición sistémica de berotralstat.

Pacientes geriátricos

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales que incluyeron pacientes de edad avanzada (≥ 65 a 74 años, N=25), la edad no tiene un impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica de berotralstat.

Pacientes pediátricos

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales que incluyeron pacientes pediátricos de 12 a <18 años, la exposición en estado estable tras la administración oral de berotralstat 150 mg una vez al día fue aproximadamente un 20% mayor en comparación con los adultos. La mayor exposición en adolescentes no se considera clínicamente significativa.

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 concurrente con función renal normal (CLCR superior a 90 mL/min), no se observaron diferencias clínicamente relevantes; la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó un 47%, mientras que la $AUC_{0-\acute{u}ltima}$ aumentó un 14%.

La farmacocinética de berotralstat no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal (CLCR inferior a 15 mL/min o eGFR inferior a 15 mL/min/1,73 m² o pacientes que requieren 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 (clases A, B y C de Child-Pugh, 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, la $C_{m\acute{a}x}$ se incrementó en un 77%, mientras que el AUC_{0-inf} se incrementó en un 78%. En los sujetos con insuficiencia hepática grave, la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó en un 27%, mientras que el $AUC_{0-\acute{u}ltimo}$ disminuyó en un 5%. La vida media media de berotralstat aumentó un 37% y un 22% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. El porcentaje de berotralstat no unido se multiplicó por 2, pasando de una media del 1,2% en sujetos sanos a una media del 2,4% en sujetos con insuficiencia hepática grave.

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 la $C_{m\acute{a}x}$ de berotralstat en un 25%, el $AUC_{0-\acute{u}ltimo}$ en un 55% y el AUC_{0-inf} en un 69%.

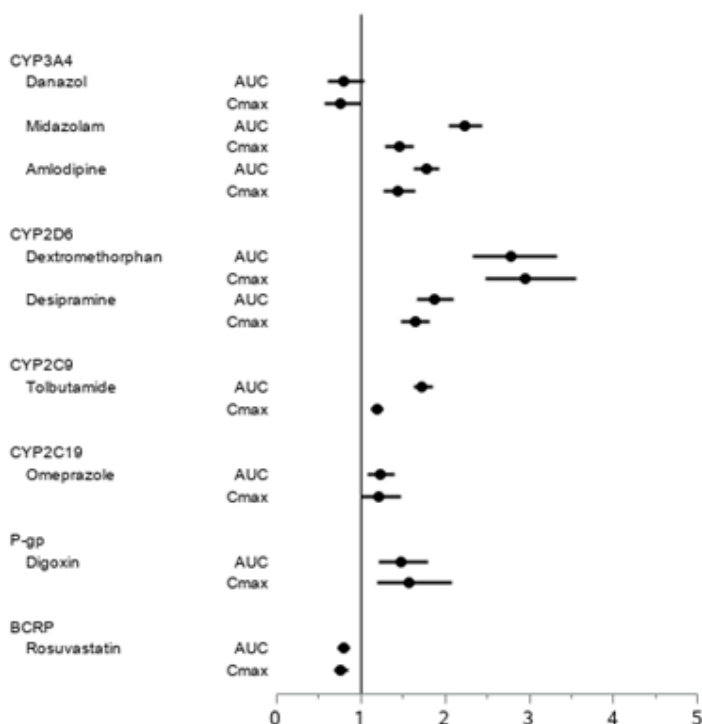
Efecto de ORLADEYO® sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Berotralstat 150 mg una vez al día es un inhibidor moderado de CYP2D6 y CYP3A4, y un inhibidor débil de CYP2C9 y CYP2C19.

Berotralstat en 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 medicamentos se presenta en la Figura 1.

Figura 1: Efecto de ORLADEYO® sobre los medicamentos concomitantes



Recomendación

Para medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, ciclosporina, fentanilo), se recomienda una monitorización adecuada y una titulación de la dosis

Para medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., tioridazina, pimizida), se recomienda una monitorización adecuada y una titulación de la dosis

Sin ajuste de dosis para el sustrato de CYP2C9 tolbutamida

Sin ajuste de dosis para el sustrato de CYP2C19 omeprazol

Controle las concentraciones séricas de digoxina y ajuste la dosis según sea necesario

Sin ajuste de dosis para el sustrato de BCRP rosuvastatina

Relación media geométrica e intervalo de confianza del 90%

La dosis de ORLADEYO® administrada en los estudios de Digoxina y rosuvastatina fue de 300 mg. Todas las demás dosis de ORLADEYO® eran de 150 mg.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada de ORLADEYO® es de una cápsula dura de 150 mg por vía oral una vez al día con la comida.

No se recomiendan dosis adicionales o dosis de ORLADEYO superiores a 150 mg una vez al día.

Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de ORLADEYO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

Debe evitarse el uso de ORLADEYO® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh).

CONTRAINDICACIONES

No se han descrito hasta el momento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Limitaciones de uso:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ORLADEYO® para el tratamiento de los ataques agudos de AEH. ORLADEYO® no debe utilizarse para el tratamiento de ataques agudos de AEH. No se recomiendan dosis adicionales o dosis de ORLADEYO® superiores a 150 mg una vez al día debido al potencial de prolongación del QT.

Riesgo de prolongación del QT con dosis superiores a las recomendadas

ORLADEYO® no debe utilizarse para el tratamiento de ataques agudos de AEH. 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 y fue dependiente de la concentración.

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA

Esta sección describe las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con ORLADEYO®. Los estudios de interacción de medicamentos se describen en otra parte de la etiqueta.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a ORLADEYO®

ORLADEYO® es sustrato de P-gp y BCRP.

Inhibidores de P-gp y BCRP

La exposición de ORLADEYO® puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de P-gp y BCRP, pero no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda una estrecha vigilancia de los eventos adversos para el uso concomitante con inhibidores de P-gp y BCRP.

Inductores de la P-gp

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

Posibilidad de que ORLADEYO® afecte a otros medicamentos

Sustratos CYP2D6 y CYP3A4

ORLADEYO® a una dosis de 150 mg es un inhibidor moderado de CYP2D6 y CYP3A4. En el caso de medicamentos concomitantes con un índice terapéutico estrecho que se metabolizan predominantemente por el CYP2D6 (p. ej., tioridazina, pimozida) o el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, fentanilo), se recomienda una monitorización y un ajuste de dosis adecuados.

Sustratos de la P-gp

ORLADEYO® a una dosis de 300 mg es un inhibidor de la P-gp. Se recomienda un control adecuado y un ajuste de la dosis para los sustratos de la P-gp (por ejemplo, digoxina) cuando se coadministre con ORLADEYO®.

Firmado digitalmente por: CATANIA
Cristian Ariel
Fecha y hora: 15.08.2023 10:42:10

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas para informar de los riesgos relacionados con el fármaco con el uso de ORLADEYO® en el embarazo. Basándose en estudios de

reproducción animal, no se observaron evidencias de alteraciones estructurales cuando se administró berotralstat por vía oral a ratas y conejos preñados durante la organogénesis a dosis de hasta aproximadamente 10 y 2 veces, respectivamente, la dosis máxima diaria recomendada en humanos (MRHDD) en adultos en base al AUC.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos sobre animales

En estudios de reproducción animal, la administración oral de berotralstat a ratas y conejos preñados durante el periodo de organogénesis no causó alteraciones estructurales fetales. La dosis de berotralstat en ratas y conejos fue hasta aproximadamente 10 y 2 veces, respectivamente, la MRHDD en adultos (en base al AUC a dosis maternas de 75 y 100 mg/kg/día, respectivamente). En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la administración oral de berotralstat a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis y hasta el parto a dosis de hasta 45 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la MRHDD en base a mg/m²) tampoco causó alteraciones estructurales fetales. Las concentraciones de berotralstat en la sangre del feto fueron aproximadamente del 5 al 11% de la sangre materna.

Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos sobre la presencia de berotralstat 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. Se detectaron niveles bajos de berotralstat en el plasma de las crías de rata cuando las madres recibieron la dosis del fármaco por vía oral durante el periodo de lactancia. La concentración de berotralstat en el plasma de las crías fue aproximadamente el 2% del plasma materno.

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.

Datos

Datos sobre animales

En el estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, se administró berotralstat a las madres durante los periodos de gestación y lactancia en dosis de hasta 45 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la MRHDD en base a mg/m²). Se detectó berotralstat en el plasma de las crías durante el periodo de lactancia. La concentración de berotralstat en el plasma de los cachorros fue aproximadamente el 2% del plasma materno. Tanto las madres como los cachorros con 45 mg/kg/día mostraron una disminución estadísticamente significativa en el aumento de peso corporal (p<0,05). No se observaron efectos relacionados con el tratamiento a 25 mg/kg/día (aproximadamente igual a la MRHDD en base a mg/m²).

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de ORLADEYO® para la profilaxis de los ataques de angioedema hereditario se ha establecido en pacientes pediátricos de 12 años o más. El uso de ORLADEYO® en esta población está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado (Estudio 1 que

incluyó adultos y un total de 6 pacientes adolescentes de 12 a <18 años. El perfil de seguridad y la tasa de ataques en el estudio fueron similares a los observados en adultos. Se inscribieron otros 10 pacientes adolescentes de 12 a <18 años en el estudio abierto (ensayo 2).

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

Uso geriátrico

La seguridad y eficacia de ORLADEYO® se evaluó en un subgrupo de pacientes (N=9) de edad ≥65 años en el estudio 1. 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 2) fue coherente con los datos del Estudio 1.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis de ORLADEYO® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

ORLADEYO® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal (CLCR <15 mL/min o eGFR <15 mL/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de ORLADEYO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

Debe evitarse el uso de ORLADEYO® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C).

TOXICOLOGÍA NO- CLÍNICA

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 en base al AUC plasmático, respectivamente). No se observaron indicios de tumorigenicidad en ninguna de las dos especies.

Mutagénesis

El berotralstat resultó negativo 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 en ratas *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratas, el berotralstat en dosis orales de hasta 45 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la MRHDD en base a mg/m²) no mostró ningún efecto sobre la fertilidad en machos o hembras.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio clínico 1 (NCT3485911)

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 (estudio clínico 1).

El estudio incluyó a 120 pacientes adultos y adolescentes que experimentaron al menos dos ataques confirmados por el investigador en las primeras 8 semanas del período de rodaje y tomaron al menos una dosis del tratamiento del estudio. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en 1 de los 3 brazos 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 periodo 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.

El 74% de los pacientes informó de un historial 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 rodaje prospectivo (tasa de ataques inicial) fue de 2,9 al mes. El setenta por ciento de los pacientes inscritos tenía una tasa de ataques inicial de ≥ 2 ataques/mes.

ORLADEYO® 150 mg y 110 mg produjeron reducciones estadísticamente significativas en la tasa de ataques de AEH en comparación con el placebo para el criterio de valoración principal en la población por intención de tratar (ITT), como se muestra en la Tabla 1. Las reducciones porcentuales de la tasa de ataques de AEH fueron mayores con ORLADEYO® 150 mg y 110 mg en relación con el placebo, independientemente de la tasa de ataques durante el período de rodaje.

Tabla 1. Criterio de valoración principal de eficacia (estudio clínico 1): Reducción de la tasa de ataques de AEH - Población ITT

Resultado	ORLADEYO®		Placebo
	110 mg QD	150 mg QD	
	N = 41	N = 40	N = 40*
Tasa de ataques de AEH, tasa por 28 días †	1.65	1.31	2.35
% de reducción de la tasa ‡ (95% CI)	30.0% (4.6, 48.7)	44.2% (23.0, 59.5)	-
Valor p	0.024	<0.001	-

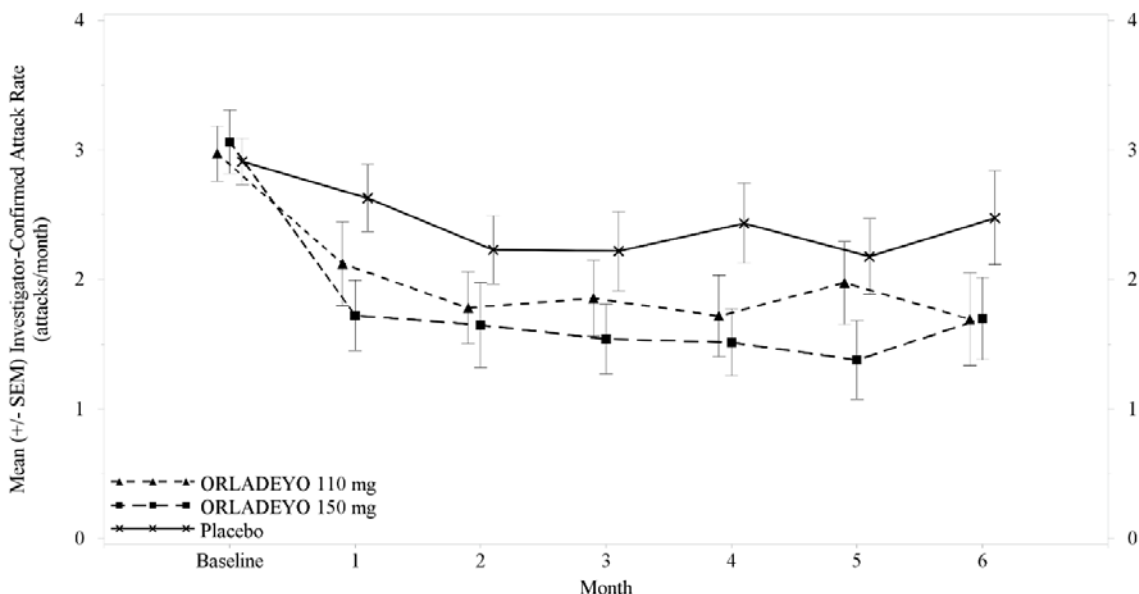
* Un paciente del análisis ITT fue aleatorizado a placebo, pero no fue tratado.

† Análisis estadístico basado en un modelo de regresión binomial negativa; el número de ataques incluido como variable dependiente, el tratamiento incluido como efecto fijo, la tasa de ataques basal incluida como covariable y el logaritmo de la duración en el tratamiento incluido como variable de compensación.

‡ Porcentaje de reducción en relación con el placebo.

Se observaron reducciones en las tasas de ataque en el primer mes de tratamiento con ORLADEYO® 150 mg y 110 mg y se mantuvieron durante 24 semanas, como se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Tasa media (+/- SEM) de ataques de AEH/mes a las 24 semanas (ensayo 1)- Población ITT



Los criterios de valoración exploratorios predefinidos incluían la proporción de respondedores al fármaco del estudio, definida como una reducción relativa de al menos el 50% de los ataques de AEH durante el tratamiento en comparación con la tasa de ataques inicial; el 58% de los pacientes que recibieron 150 mg de ORLADEYO® y el 51% de los pacientes que recibieron 110 mg de ORLADEYO® tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en sus tasas de ataques de AEH en comparación con la tasa inicial, frente al 25% de los pacientes con placebo. En los análisis post-hoc, el 50% y el 23% de los pacientes que recibieron 150 mg de ORLADEYO®, y el 27% y el 10% de los pacientes que recibieron 110 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 calificados como moderados o graves se redujo en un 40% y un 10% en los pacientes que recibieron 150 mg de ORLADEYO® y 110 mg de ORLADEYO®, respectivamente, frente al placebo.

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente reacción adversa clínicamente significativa se describe en otra parte del etiquetado:

- Prolongación del QT.

Experiencia con estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de ORLADEYO® se basa principalmente en los datos de 24 semanas (Parte 1) de un estudio de 3 partes, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo (Ensayo 1) 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. Después de la semana 24, los pacientes que continuaron en el estudio recibieron el tratamiento activo durante 48 semanas.

En el ensayo 1, 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 proporción de pacientes que interrumpieron el fármaco del estudio prematuramente debido a reacciones adversas fue del 7% y del 3% para los pacientes tratados con 110 mg y 150 mg de ORLADEYO®, respectivamente, y del 3% para los pacientes tratados con placebo. No se produjo ninguna muerte en el ensayo.

El perfil de seguridad de ORLADEYO® fue generalmente similar en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo el análisis por edad, sexo y región geográfica.

La tabla 2 muestra las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento con ORLADEYO® y que también se produjeron en una tasa mayor que en el grupo de tratamiento con placebo en el estudio 1.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento con ORLADEYO® (estudio 1)

Reacción adversa	Placebo (N=39)	ORLADEYO®		
		110 mg (N=41)	150 mg (N=40)	Total (N=81)
		n (%)	n (%)	n (%)
Dolor abdominal*	4 (10)	4 (10)	9 (23)	13 (16)
Vómito	1 (3)	4 (10)	6 (15)	10 (12)
Diarrea†	0	4 (10)	6 (15)	10 (12)
Dolor de espalda	1 (3)	1 (2)	4 (10)	5 (6)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0	4 (10)	2 (5)	6 (7)

* incluye dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal;

† incluye diarrea y deposiciones frecuentes

Las reacciones gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, vómitos y diarrea, se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron ORLADEYO® 150 mg frente a ORLADEYO® 110 mg o placebo. Estas reacciones generalmente se produjeron 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 ORLADEYO® 150 mg y 1 paciente del grupo de dosis de ORLADEYO® 110 mg interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa gastrointestinal.

Reacciones adversas menos comunes

Otras reacciones adversas que se produjeron en la Parte 1 del Ensayo 1 con una incidencia entre el 5% y el $<10\%$ con una incidencia mayor en los pacientes tratados con ORLADEYO® en comparación con el placebo incluyeron dolor de cabeza (9% frente al 5%), fatiga (6% frente al 3%) y flatulencia (6% frente al 3%).

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.

También se dispone de datos de seguridad de 227 pacientes inscritos en un estudio de seguridad a largo plazo, abierto y en curso (Ensayo 2) que recibieron ORLADEYO® 110 mg (N=100) o 150 mg (N=127) una vez al día con alimentos y son consistentes con los datos de seguridad controlados de 24 semanas del Ensayo 1 (Parte 1).

Anomalías de laboratorio

En algunos pacientes se observaron elevaciones de las transaminasas, incluso >10 veces el límite superior de la normalidad (LSN, por sus siglas en inglés), que generalmente mejoraron con o sin la suspensión de ORLADEYO®, principalmente en aquellos que interrumpieron la terapia con andrógenos dentro de los 14 días posteriores al inicio del tratamiento con ORLADEYO®. Debe evitarse la interrupción brusca de los andrógenos inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con ORLADEYO®.

Elevaciones de las transaminasas

En la Parte 1 del ensayo 1, un solo paciente tratado con 150 mg de ORLADEYO® interrumpió el tratamiento debido a una elevación asintomática de las transaminasas (ALT >8 veces el límite superior de la normalidad [ULN] y AST >3 veces el ULN). La bilirrubina total fue normal. Ningún sujeto que recibiera 110 mg o placebo desarrolló niveles de transaminasas >3x ULN. Además de este paciente, 2 pacientes tratados con ORLADEYO® desarrollaron efectos adversos hepáticos relacionados con el laboratorio, en comparación con 1 paciente tratado con placebo. Ningún paciente informó de reacciones adversas graves de transaminasas elevadas.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Línea Directa Nacional: 0-800-333-0160

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

Aconsejar a los pacientes que ORLADEYO® puede interactuar con otros medicamentos. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento con o sin receta o productos herbales.

No es para el tratamiento agudo de los ataques de AEH

Aconsejar 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. Aconsejar 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.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

Cápsulas:

ORLADEYO®
BEROTRALSTAT 150 mg
Cápsulas duras



- 150 mg: cuerpo opaco blanco con la imprenta negra "150" y tapón opaco azul claro con la imprenta negra "BCX".

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 20°C y 25°C.

PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 28 cápsulas duras.

FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:

- consultas.ar@pint-pharma.com
- Línea Gratuita: 0-800-777-0021
- Línea Farmacovigilancia: (11) 5160 2777

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° :

Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH

Elaborador: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 E Galbraith Rd, Cincinnati, OH 45237 Estados Unidos o Catalent CTS, LLC, 10245 Hickman Mills Dr, Kansas City, MO 64137 Estados Unidos (elaboración del granel). AndersonBrecon Inc. - A PCI Pharma Services Company 4545 Assembly Drive Rockford, Illinois 61109 Estados Unidos (acondicionamiento primario). Pint Pharma Argentina S.A., Santa Rosa 3803, Florida Oeste, Vicente López, Buenos Aires, Argentina (acondicionamiento secundario) o Laboratorios Argenpack S.A. Azcuénaga N° 3.944 y en la calle Monteagudo N° 371, ambos en Villa Lynch, San Martín, Buenos Aires, Argentina (acondicionamiento secundario).

Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: 4730-2539

Director Técnico: Farmacéutico. Cristian Catania

Fecha de la última revisión de este prospecto: 03/2022

La marca registrada Orladeyo se usa bajo licencia de BioCryst Pharmaceuticals, Inc.



FABIANO Daniel Federico
CUIL 20275936627



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

ORLADEYO®
Berotralstat 150 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ORLADEYO®

Berotralstat 150 mg

Cápsulas duras

Vencimiento:

Lote:

Pint Pharma

Certificado ANMAT XXXXX

Firmado digitalmente por: CATANIA
Cristian Ariel
Fecha y hora: 16.08.2023 08:37:54



FABIANO Daniel Federico
CUIL 20275936627



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

14 de noviembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 9075

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59997

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000703-22-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BEROTRALSTAT 150 mg COMO BEROTRALSTAT DICLORHIDRATO 172,41 mg - CAPSULA DURA

675600



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 14 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 9075

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59997

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PINT PHARMA GMBH

Representante en el país: PINT PHARMA ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7298

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ORLADEYO

Nombre Genérico (IFA/s): BEROTRALSTAT

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

BEROTRALSTAT 150 mg COMO BEROTRALSTAT DICLORHIDRATO 172,41 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE TITANIO 2,9079 % CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
GELATINA CSP 100 % CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
GELATINA CSP 100 % CUBIERTA CAPSULA DURA CUERPO
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,0313 % CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
DIOXIDO DE TITANIO 2,6722 % CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 0,1984 % CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
COLORANTE AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0,0974 % CUBIERTA CAPSULA DURA CABEZA
CROSPVIDONA 7,38 mg GRANULADO
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,69 mg GRANULADO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,24 mg GRANULADO
ALMIDON PREGELATINIZADO 61,58 mg GRANULADO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: CADA BLISTER CONTIENE 7 CAPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: 4 BLISTERS CONTENIENDO 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 48 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: - CADA CAJA CONTIENE UN PRECINTO A PRUEBA DE MANIPULACIONES.

- NO UTILIZAR SI EL PRECINTO DE SEGURIDAD ESTÁ ROTO O FALTA. - --
ALMACENAR DE 20°C A 25°C. SE PERMITEN EXCURSIONES ENTRE 15°C Y 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B06AC06

Acción terapéutica: Otros agentes hematológicos, fármacos usados en el angioedema Hereditario.

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT CTS, LLC	10245 HICKMAN MILLS DRIVE, KANSAS CITY, MISSOURI 64137		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
PATHEON PHARMACEUTICALS INC	2110 E GALBRAITH ROAD, CINCINNATI, OHIO 45237		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ANDERSONBRECON INC.	4545 ASSEMBLY DRIVE, ROCKFORD, ILLINOIS 61109		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.	AZCUÉNAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71 VILLA LYNCH,	CORONEL FRANCISCO LYNCH - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

PINT PHARMA ARGENTINA	SANTA ROSA 3803, FLORIDA OESTE, VICENTE LOPEZ	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------	--	-------------------------	---------------------

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALYSIS ARGENTINA S.A.	2798/12	SANTA ROSA 3803 FLORIDA OESTE	ARISTOBULO DEL VALLE - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - COLOMBIA (REPÚBLICA DE COLOMBIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000703-22-3



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932