

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg беротралстат (berotralstat) (като дихидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула).

Капсула (19,4 mm × 6,9 mm) с бяло непрозрачно тяло с надпис „150“ и светлосиньо непрозрачно капаче с надпис „BCX“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Orladeyo е показан за рутинна превенция на рецидивиращи пристъпи на наследствен ангиоедем (НАЕ) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза за възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло ≥ 40 kg е 150 mg Orladeyo (една капсула) веднъж дневно.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти с НАЕ с нормален инхибитор на C1 естераза (nC1-INH), при които пристъпите не са намалели в достатъчна степен след 3 месеца лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

За пациенти на възраст 12 и повече години с тегло < 40 kg трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта за Orladeyo гранули.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза Orladeyo, той трябва възможно най-скоро да приеме пропуснатата доза, без да се превишава една доза дневно.

Orladeyo не е предназначен за лечение на остри пристъпи на НАЕ (вж. точка 4.4).

Специални популации

Популация в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане е за предпочитане да се избягва употребата на беротралстат. Ако е необходимо лечение, трябва да се има предвид необходимостта от подходящо наблюдение (напр. ЕКГ) (вж. точка 4.4).

Няма налични клинични данни за употребата на беротралстат при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), изискваща хемодиализа. Като предпазна мярка се препоръчва избягване на употребата на беротралстат при пациенти с ESRD (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Трябва да се избягва употребата на беротралстат при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В или С) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на беротралстат при деца на възраст 2 до по-малко от 12 години са установени при прилагане на дози въз основа на телесното тегло. Препоръчителните дози при деца на възраст от 2 до по-малко от 12 години са посочени в Кратката характеристика на продукта на Orladeyo гранули. Orladeyo 150 mg капсули не е предназначен за употреба при деца на възраст по-малко от 12 години.

Начин на приложение

Перорално приложение. Капсулата може да се приема по всяко време на деня с храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Беротралстат не е предназначен за лечение на остри пристъпи на НАЕ, като в такъв случай трябва да се започне индивидуално лечение с разрешен за употреба лекарствен продукт за спасителна терапия.

Има ограничени клинични данни за употребата на беротралстат при пациенти с НАЕ с активност на pC1-INH.

Някои типове НАЕ с pC1-INH може да не се повлияят от лечението поради наличието на алтернативни пътища, които не включват активиране на плазмения каликреин. При тази популация се препоръчва, ако е възможно, да се извърши генетично изследване съгласно настоящите насоки за НАЕ и ако не се наблюдава клиничен отговор, лечението да се прекрати (вж. точки 4.2 и 5.1).

Удължаване на QT интервала

Повишен риск от удължаване на QT интервала може да се наблюдава при по-високи концентрации на беротралстат (вж. точка 5.1).

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане може да се стигне до повишени серумни концентрации на беротралстат, които са свързани с риск от удължен QT. Трябва да се избягва употребата на беротралстат при тези пациенти.

Пациенти с тежко бъбречно увреждане може да бъдат изложени на риск от удължен QT. За предпочитане е да се избягва употребата на беротралстат при тези пациенти. Ако се налага лечение, трябва да се има предвид необходимостта от подходящо наблюдение (напр. ЕКГ).

Няма налични данни за употребата на беротралстат при пациенти с независими рискови фактори за удължен QT, като електролитни нарушения, известно предварително съществуващо удължаване на QT (придобито или унаследено), напреднала възраст (вж. точка 4.2) или съпътстваща употреба на други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT. За предпочитане е да се избягва употребата на беротралстат при тези пациенти. Ако е необходимо лечение, трябва да се има предвид необходимостта от подходящо наблюдение (напр. ЕКГ).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Беротралстат е субстрат на Р-гликопротеина (Р-gr) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP).

Ефекти на други лекарствени продукти върху беротралстат

Инхибитори на Р-gr и BCRP

Циклоспорин, инхибитор на Р-gr и BCRP, намалява максималната концентрация (C_{max}) на единична доза 150 mg беротралстат със 7% и увеличава площта под кривата концентрация-време (AUC) с 27%. Не се препоръчва коригиране на дозата беротралстат при съпътстваща употреба с инхибитори на Р-gr и BCRP.

Индуктори на Р-gr и BCRP

Беротралстат е субстрат на Р-gr и BCRP. Индукторите на Р-gr и BCRP (напр. рифампицин, жълт кантарион) могат да понижат плазмената концентрация на беротралстат, което води до намалена ефикасност на беротралстат. Не се препоръчва употребата на Р-gr индуктори с беротралстат.

Ефекти на беротралстат върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A4

Беротралстат е умерен инхибитор на CYP3A4, повишаващ C_{max} и AUC на пероралния мидазолам съответно с 45 % и 124 %, а C_{max} и AUC на амлодипин съответно с 45 % и 77 %. Съпътстващото приложение може да повиши концентрациите на други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4. Направете справка с КХП за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP3A4, особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, фентанил). Може да се наложи коригиране на дозата на тези лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Субстрати на CYP2D6

Беротралстат е умерен инхибитор на CYP2D6, повишаващ C_{max} и AUC на декстрометорфан съответно със 196 % и 177 %, а C_{max} и AUC на дезипрамин съответно с 64 % и 87 %. Съпътстващото приложение може да повиши експозицията на други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2D6. Направете справка с КХП за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6, особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. тиоридазин, пимозид) или в чиято продуктова информация се препоръчва терапевтично лекарствено мониториране (напр. трициклични антидепресанти). Може да се наложи коригиране на дозата на тези лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Субстрати на CYP2C9

Беротралстат е слаб инхибитор на CYP2C9, повишаващ $C_{\max}$ и AUC на толбутамид съответно с 19% и 73%. Не се препоръчва коригиране на дозата при съпътстващо приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C9 (напр. толбутамид) (вж. точка 5.2).

Ефектът на беротралстат върху превръщането на дезогестрел до етоногестрел (активен метаболит) с участието на CYP2C9 е пренебрежим. Не се препоръчва коригиране на дозата при съпътстващо приложение на дезогестрел.

Субстрати на CYP2C19

Беротралстат не е инхибитор на CYP2C19, като $C_{\max}$ и AUC на омепразол се повишават съответно само с 21 % и 24 %. Не се препоръчва коригиране на дозата при съпътстващо приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C19 (напр. омепразол) (вж. точка 5.2).

Субстрати на P-гр

Беротралстат е слаб инхибитор на P-гр и повишава $C_{\max}$ и AUC на субстрата на P-гр дигоксин съответно с 58 % и 48 %. Направете справка с КХП за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които са субстрати на P-гр, особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин) или в чиято продуктова информация се препоръчва терапевтично лекарствено мониториране (напр. дабигатран етексилат). Може да се наложи коригиране на дозата на тези лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Перорални контрацептиви

Като умерен инхибитор на CYP3A4 беротралстат може да повиши концентрациите на орални контрацептиви, метаболизирани от CYP3A4. Едновременното приложение на беротралстат с дезогестрел увеличава AUC на етоногестрел (активен метаболит) с 58 %. $C_{\max}$ не се повлиява. Ефектът на беротралстат върху превръщането на дезогестрел до етоногестрел с участието на CYP2C9 е пренебрежим. Не се препоръчва коригиране на дозата при съпътстващо приложение на дезогестрел.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с беротралстат и в продължение на поне един месец след последната доза. Беротралстат не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на беротралстат при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Беротралстат не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на беротралстат в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с беротралстат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не е наблюдаван ефект върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Беротралстат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са коремна болка (с различна локализация) (съобщена от 21 % от пациентите), диария (съобщена от 15 % от пациентите) и главоболие (съобщена от 13 % от пациентите). Случаи на стомашно-чревни събития са съобщени главно през първите 1 до 3 месеца от употребата на беротралстат (медианата на времето до първа поява е 66 дни за коремна болка и 45 дни за диария) и са отзвучали без да е прилаган лекарствен продукт, докато лечението с беротралстат е продължило. Почти всички случаи (99 %) на коремна болка са били леки или умерени по степен на тежест със средна продължителност 3,5 дни (95 % ДИ 2-8 дни). Почти всички събития (98 %) на диария са били леки или умерени със средна продължителност 3,2 дни (95 % ДИ 2-8 дни).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на беротралстат е оценена в дългосрочни клинични проучвания при пациенти с НАЕ (и двете са неконтролирани, отворени и плацебо-контролирани, заслепени) при 381 възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст, и при 29 педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 12 години. Нежеланите реакции, получени от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение, са изброени по-долу според системно-органната класификация по MedDRA и по честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие ^a
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка ^b , диария ^c
	Чести	Повръщане, гастро-езофагеален рефлукс, метеоризъм
	С неизвестна честота	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на ALT, повишаване на AST

^a Включва събитията главоболие, синусово главоболие

^b Включва събитията коремна болка, коремен дискомфорт, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема, дискомфорт в епигастриума, болезненост на корема

^c Включва събитията диария, меки изпражнения, чести изхождания

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени трансаминази

При някои пациенти са наблюдавани повишени чернодробни функционални показатели (LFT), които като цяло са се подобрили със или без прекъсване на беротралстат, главно при тези, които са прекратили терапията с андроген в рамките на 14 дни след започване на лечението с беротралстат. Трябва да се избягва рязкото спиране на андрогените непосредствено преди започване на лечението с беротралстат.

Педиатрична популация

Юноши на възраст от 12 до по-малко от 18 години

Безопасността на беротралстат е оценена в клинични проучвания в подгрупа от 28 пациенти в юношеска възраст от 12 до < 18 години и с тегло най-малко 40kg. Профилът на безопасност е подобен на наблюдавания при възрастни.

Деца на възраст от 3 до по-малко от 12 години

Безопасността на беротралстат е оценена в клинично проучване при 29 пациенти на възраст от 3 до < 12 години и с тегло най-малко 14,9 kg. Профилът на безопасност е подобен на наблюдавания при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране в клиничните проучвания. Няма налична информация за идентифициране на потенциални признаци и симптоми на предозиране. Ако се появят симптоми, се препоръчва симптоматично лечение. Няма наличен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, лекарства, използвани при наследствен ангиоедем, АТС код: B06AC06

Механизъм на действие

Беротралстат е инхибитор на плазмения каликреин. Плазменият каликреин е серинова протеаза, която разцепва високомолекулния кининоген (HMWK), като освобождава брадикинин, мощен вазодилатор, който увеличава съдовата пропускливост. При пациенти с НАЕ, дължащ се на дефицит или дисфункция на C1-INH, е нарушена нормалната регулация на плазмената активност на каликреин, което води до неконтролирано повишаване на плазмената активност на каликреин и освобождаване на брадикинин, предизвикващо пристъпи на НАЕ, включващи оток (ангиоедем).

Сърдечна електрофизиология

При $S_{\max}$ на беротралстат в стационарно състояние при препоръчителната доза 150 mg веднъж дневно при възрастни, средният коригиран QT интервал се увеличава с 3,4 msec (90 % горна граница на ДИ от 6,8 msec), което е под прага 10 msec, който създава безпокойство. При супратерапевтична доза 450 mg веднъж дневно, експозицията в стационарно състояние е 4 пъти по-висока от тази при препоръчителната доза 150 mg при възрастни, а коригираният QT интервал се увеличава средно с 21,9 msec.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на беротралстат е проучена в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, паралелногрупово проучване NCT03485911.

Проучване NCT03485911

Това проучване включва 120 пациенти (114 възрастни и 6 деца на възраст 12 и повече години) с НАЕ тип I или II, които са получили най-малко два потвърдени от изследователя пристъпа през първите 8 седмици от въвеждащия период и са приели най-малко една доза от проучваното лечение. Девет пациенти са на възраст ≥ 65 години. Пациентите са рандомизирани в 1 от 3 паралелни терапевтични рамена, стратифицирани по честота на пристъпите на изходното ниво, в съотношение 1:1:1 (беротралстат 110 mg, беротралстат 150 mg или плацебо чрез перорално приложение веднъж дневно с храна) за 24-седмичния период на лечение.

Общо 81 пациенти са получили най-малко една доза беротралстат през 24-седмичния период на лечение. Общо 66 % от пациентите са жени, а 93 % от пациентите са от европейската раса със средна възраст 41,6 години. Анамнеза за пристъпи на ангионевротичен оток на ларинкса се съобщава при 74 % от пациентите, а 75 % съобщават за предшестващо проведена дългосрочна профилактика. Медианата на честотата на пристъпите по време на проспективния въвеждащ период (честота на пристъпите на изходно ниво) е 2,9 на месец. От включените пациенти 70 % са имали честота на пристъпите на изходното ниво 2 или повече на месец.

Пациентите са прекратили приема на други лекарствени продукти за профилактика на НАЕ преди започване на проучването; въпреки това на всички пациенти е било позволено да използват спасителни лекарствени продукти за лечение на внезапни пристъпи на НАЕ. При пациенти, лекувани с беротралстат, 51,4 % от внезапните пристъпи са лекувани с C1-INH (вж. точка 4.4). Съпътстващата употреба на C1-INH и беротралстат не води до никакви установими нежелани реакции.

Употребата на беротралстат 150 mg води до статистически значимо и клинично значимо намаляване на честотата на пристъпите на НАЕ в сравнение с плацебо в рамките на 24 седмици в популацията с намерение за лечение (ITT), оценена по отношение на първичната крайна точка, както е показано в таблица 2. Процентното намаляване на честотата на пристъпите на НАЕ е по-голямо при беротралстат 150 mg в сравнение с плацебо, независимо от честотата на пристъпите по време на въвеждащия период.

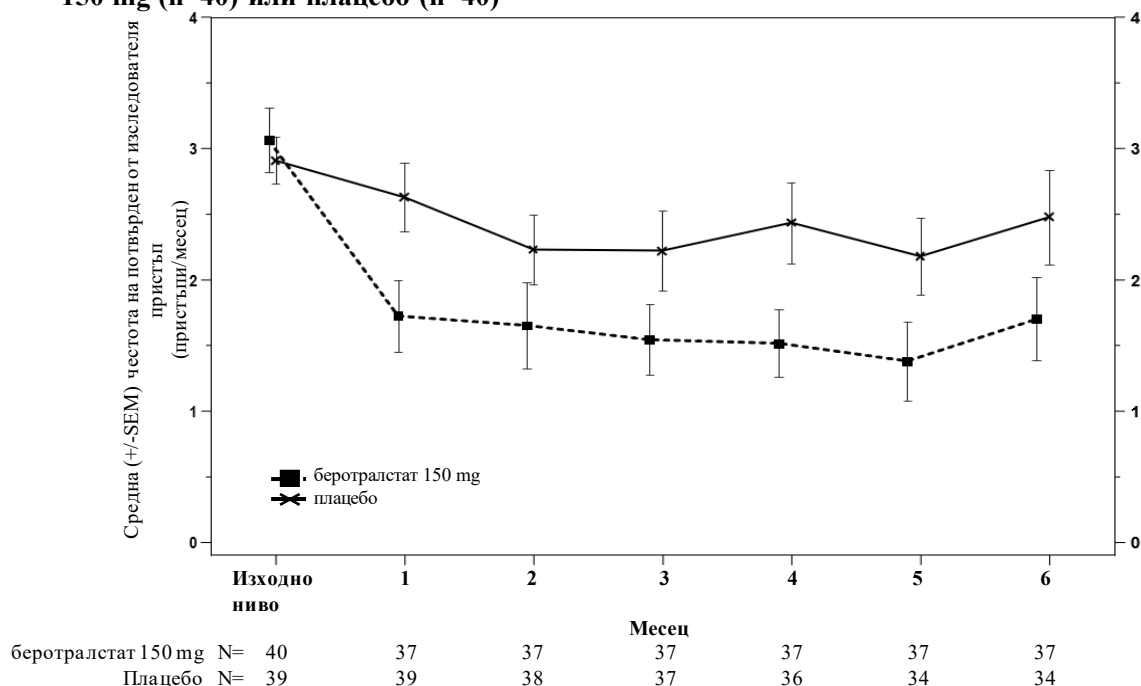
Таблица 2: Намаляване на честотата на пристъпите на НАЕ в популацията с намерение за лечение (ITT) с беротралстат 150 mg

Изход	Беротралстат 150 mg (n=40)			Плацебо (n=40 ^a)
	Честота за 28 дни	Процентно намаляване спрямо плацебо (95% ДИ)	р- стойност	Честота за 28 дни
Честота на пристъпи на НАЕ	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a Един пациент в ITT анализа е рандомизиран на плацебо, но не е третиран.

Намаляването на честотата на пристъпите се задържа в продължение на 24 седмици, както е показано на фигура 1.

Фигура 1: Честота на пристъпи на НАЕ на месец до 24 седмици лечение с беротралстат 150 mg (n=40) или плацебо (n=40)



SEM: стандартна грешка на средна аритметична

От пациентите, получаващи 150 mg беротралстат, 58 % са имали $\geq 50\%$ намаление на честота на пристъпи на НАЕ в сравнение с изходното ниво спрямо 25 % от пациентите на плацебо.

Приемът на беротралстат 150 mg води до намаляване на честотата на пристъпите на НАЕ, изискващи терапия със стандартно лечение за остри пристъпи с 49,2 % (95% ДИ: 25,5%; 65,4%) в сравнение с плацебо (честота за 28 дни: 1,04 спрямо 2,05).

Качество на живот, свързано със здравето

Пациентите, получаващи беротралстат 150 mg, са имали подобрене на общия скор по Въпросника за качеството на живот при ангиоедем (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL) и резултатите за домейн (функциониране, умора/настроение, страх/срам и хранене) в сравнение с плацебо групата, както е показано в таблица 3. Намаляване с 6 точки се счита за клинично значимо подобрене. Най-голямо подобрене се наблюдава в скор за функциониране.

Таблица 3: Промяна в скор по АЕ-QoL * - беротралстат в сравнение с плацебо в седмица 24

	Средна промяна на LS (SE) спрямо изходното ниво в седмица 24		Средна разлика на LS от плацебо (95% ДИ)
	Беротралстат 150 mg	Плацебо	
Общ скор по АЕ-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Скор за функциониране	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Скор за умора/настроение	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Скор за страх/срам	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Скор за хранене	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

АЕ-QoL = въпросник за качеството на живот при ангиоедем (Angioedema Quality of Life Questionnaire); ДИ = доверителен интервал; LS = метод на най-малките квадрати; SE = стандартна грешка

*По-ниските скорове показват подобро качество на живот (по-малко увреждане)

Популация с НАЕ с нормален C1-INH

Анализ на обсервационни клинични данни е проведен при 311 възрастни пациенти с НАЕ с nC1-INH, лекувани с беротралстат за период до 18 месеца. Типът НАЕ е определен съобразно нивата на C1-INH, функцията на C1-INH и нивата на C4, без да се прави генетично изследване. Това обсервационно проучване предполага подобна тенденция по отношение на ефикасността при пациенти с НАЕ с nC1-INH.

Педиатрична популация

Юноши на възраст от 12 до по-малко от 18 години (проучване NCT03485911, проучване NCT03472040)

Безопасността и ефективността на беротралстат са оценени при 28 пациенти в юношеска възраст от 12 до < 18 години и в двете проучвания. Профилът на безопасност и честотата на пристъпите в проучването са подобни на наблюдаваните при възрастни.

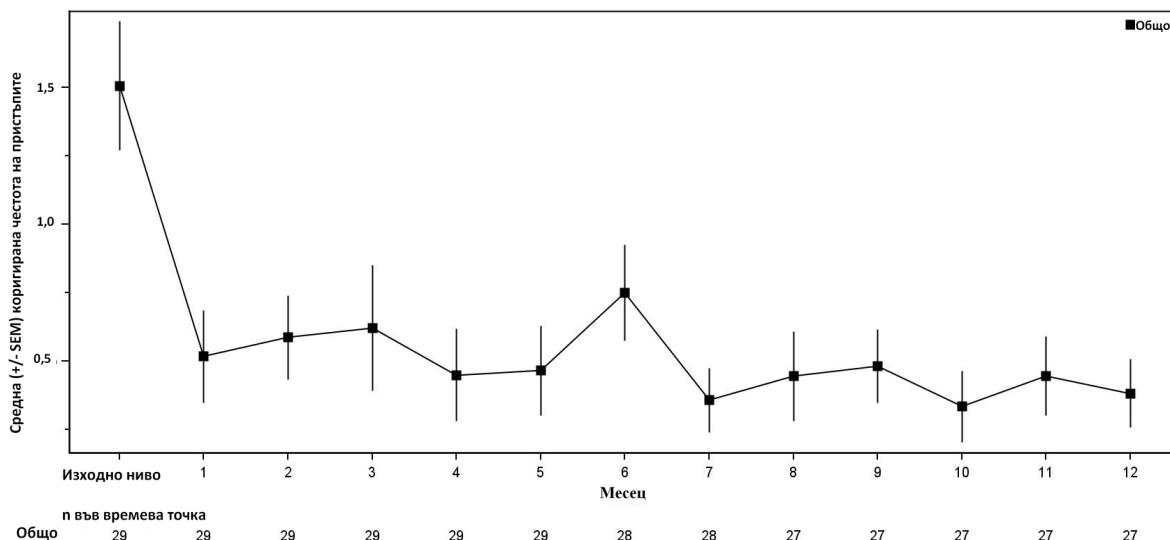
Деца на възраст от 2 до по-малко от 12 години

Безопасността и ефективността на беротралстат са оценени в многоцентрово, открито, последователно проучване с едно рамо, при което са оценени 29 педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 12 години с НАЕ, получаващи Orladeyo гранули веднъж дневно с храна (проучване NCT05453968). Медианата на честотата на пристъпите, съобщена на изходно ниво (период на стандартно лечение), е 0,96 пристъпа/месец (диапазон: 0 до 5 пристъпа/месец). За постигане на експозиция на лекарството, подобна на наблюдаваната при възрастни, лекувани при доза 150 mg, пациентите са били разпределени в една от 4-те групи на лечение при доза въз основа на телесното им тегло на изходно ниво: ≥ 40 kg (n = 7), 32 до < 40 kg (n = 9), 24 до < 32 kg (n = 9) и 12 до < 24 kg (n = 4).

Всичките 29 пациенти завършват 12 седмици лечение с беротралстат, като 27 пациенти завършват 48 седмици лечение.

Намалението на средната честота на пристъпите на месец спрямо изходното ниво се поддържа до седмица 48 (Фигура 2).

Фигура 2: Коригирана средна честота на пристъпите на НАЕ на месец^a до 48 седмици лечение с беротралстат при дозиране въз основа на телесното тегло



^a Коригираната средна честота на пристъпите на НАЕ на месец не е първична крайна точка на проучването.

Безопасността и ефикасността на беротралстат при педиатрични пациенти на възраст под 2 години не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на беротралстат 150 mg веднъж дневно, C_{max} и AUC плазмена концентрация/време през дозовия интервал (AUC_{tau}) са 158 ng/ml (диапазон: 110 до 234 ng/ml) и 2770 ng*h/ml (диапазон: 1880 до 3790 ng*h/ml) съответно. Фармакокинетиката на беротралстат при пациенти с НАЕ е подобна на тази при здрави хора.

Експозицията на беротралстат (C_{max} и AUC) се увеличава повече от пропорционално на дозата и стационарно състояние се достига от 6-ти до 12-ти ден.

Ефект на храната

Не са наблюдавани разлики в C_{max} и AUC на беротралстат след приложение с храна с високо съдържание на мазнини. Медианата на t_{max} обаче се увеличава с 3 часа, от 2 часа (на гладно) до 5 часа (след хранене, диапазон: от 1 до 8 часа). Беротралстат трябва да се прилага с храна, за да се сведат до минимум събитията на стомашно-чревни нежелани реакции.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е приблизително 99 %. След единична доза радиоизотопно маркиран беротралстат 300 mg, съотношението кръв към плазма е приблизително 0,92. В стационарно състояние средната геометрична (%CV) Vd/F е 3123 l (40 %) за беротралстат 150 mg веднъж дневно.

Биотрансформация

Беротралстат се метаболизира от CYP2D6 и от CYP3A4 с нисък капацитет *in vitro*. След единична перорална доза радиоизотопно маркиран беротралстат 300 mg, беротралстат представлява 34 % от общата плазмена радиоактивност с 8 метаболита, като всеки представлява между 1,8 и 7,8% от общата радиоактивност. Известни са структурите на 5 от 8-те метаболита. Не е известно дали някои от метаболитите са фармакологично активни.

Беротралстат 150 mg, при прием веднъж дневно, е умерен инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2C9. Беротралстат не е инхибитор на CYP2C19.

Беротралстат, при прием на двойна на препоръчителната доза, е слаб инхибитор на P-gp и не е инхибитор на BCRP.

Елиминиране

След единична доза 150 mg, медианата на плазмения полуживот на беротралстат е приблизително 93 часа (диапазон: от 39 до 152 часа).

След единична перорална доза 300 mg радиомаркиран беротралстат, приблизително 9 % се екскретират в урината (3,4 % непроменени; диапазон от 1,8 до 4,7 %), а 79 % се екскретират в изпражненията. Допълнителните анализи показват, че приблизително 50 % от фракцията, която се открива в изпражненията, е непроменен беротралстат.

Специални популации

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта, полът и расата не оказват значимо влияние върху фармакокинетиката на беротралстат. Телесното тегло е определено като ковариата, описваща вариабилността на клирънса и обема на разпределение, което води до по-висока експозиция (AUC и C_{max}) при пациенти с по-ниско тегло. Въпреки това тази разлика не се счита за клинично значима и не се препоръчва коригиране на дозата за нито една от тези демографски характеристики.

Педиатрична популация

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи, които включват педиатрични пациенти от 12 до < 18 години и тежачи най-малко 40 kg, е установено, че експозицията в стационарно състояние след перорално приложение на беротралстат 150 mg веднъж дневно е малко по-висока (29 % по-висока) от експозицията при възрастни, с изчислена средна геометрична ($CV\%$) AUC_{tau} 2515 (38,6) ng*h/ml. Въпреки това тази разлика не се счита за клинично значима и не се препоръчва коригиране на дозата при педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години с тегло 40 kg или повече.

Експозицията на беротралстат при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години е дадена в Кратката характеристика на продукта за Orladeyo гранули. Orladeyo 150 mg капсули не е предназначен за употреба при деца на възраст < 12 години.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единична перорална доза 200 mg беротралстат е проучена при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR по-малко от 30 ml/min). В сравнение със съпътстваща кохорта с нормална бъбречна функция (eGFR над 90 ml/min); C_{max} се увеличава с 39 %, докато не се наблюдава разлика в AUC . Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Пациентите с тежко бъбречно увреждане може да бъдат изложени на риск от удължаване на QT. За предпочитане е да се избягва употребата на беротралстат при тези пациенти.

Фармакокинетиката на беротралстат при пациенти с бъбречна недостатъчност, при която се налага хемодиализа, не е проучена. Като се има предвид високата степен на свързване на беротралстат с плазмените протеини, малко вероятно е той да бъде очистен чрез хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на единична перорална доза от 150 mg беротралстат е проучена при възрастни пациенти с лека, умерена и тежка чернодробна дисфункция (Child-Pugh клас A, B или C). Фармакокинетиката на беротралстат е непроменена при пациенти с леко чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. При пациенти с умерено чернодробно увреждане C_{max} се повишава със 77 %, докато AUC_{0-inf} се повишава със 78 %. При лица с тежко чернодробно увреждане C_{max} се повишава с 27 %, докато AUC_{0-inf} се понижава с 6 %. Очакваното повишение на средните QTcF при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция е до 8,8 msec (2-странно 90 % UB 13,1 msec). Трябва да се избягва употребата на беротралстат при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B или C).

Старческа възраст

Беротралстат не е проучван при пациенти над 75-годишна възраст; не се очаква обаче възрастта да повлияе върху експозицията на беротралстат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за хронична токсичност при многократно прилагане е наблюдавана фосфолипидоза (наличие на пенести вакуолизирани макрофаги) в черния дроб на плъхове (установена чрез електронна микроскопия) и е подозирана такава в черния дроб, тънките черва, белия дроб, далака и лимфоидната тъкан при плъхове и маймуни при клинично значими експозиции. Клиничното значение на тези находки е неизвестно.

В двегодишното (доживотно) проучване при плъхове е наблюдавана дегенерация/некроза на скелетните мускулни влакна. Експозицията при ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) по отношение на тези находки при плъхове е 4,5 пъти по-висока от постигнатата експозиция (на базата на AUC) при клиничната доза 150 mg беротралстат.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за генотоксичност.

При 6-месечно проучване при Tg rasH2 трансгенни мишки не се наблюдава увеличение на туморите. Експозицията при това проучване за канцерогенност при мишки е 10 пъти по-висока от експозицията, постигната (на базата на AUC) при клиничната доза 150 mg беротралстат.

Редки стромални саркоми на ендометриума и недиференцирани саркоми на кожата са открити в 2-годишно (доживотно) проучване при плъхове, на които е прилаган беротралстат при експозиция, която е 4,5 пъти по-висока от постигнатата експозиция (на базата на AUC) при клинична доза 150 mg беротралстат. Тези находки са неубедителни, с честота малко по-висока, отколкото в контролните групи. Клиничното значение на тези находки е неизвестно.

Беротралстат преминава плацентарната бариера при плъхове и зайци. Проучване на ембриофеталното развитие, проведено при бременни плъхове, на които е прилаган беротралстат при експозиции 9,7 пъти по-високи от постигнатата експозиция (на базата на AUC) при клиничната доза 150 mg беротралстат, не дава никакви данни за увреждане на развиващия се фетус. Не е провеждано второ проучване за ембрио-феталното развитие при съответни видове, които не са гризачи.

Беротралстат е открит в плазмата на малките на плъхове на 14-ия ден от периода на лактация при концентрация, приблизително 5 % от плазмената концентрация при майката.

Беротралстат няма ефекти върху чифтосването или фертилитета при мъжки и женски плъхове в доза 2,9 пъти клиничната доза 150 mg беротралстат на база mg/m².

В окончателното токсикологично проучване при ювенилни мъжки и женски плъхове не се наблюдават нови находки. Не се наблюдават нежелани реакции при дози до 50 mg/kg/ден, при експозиции (AUC₀₋₂₄) 5,8 до 6,5 пъти по-високи от препоръчителните терапевтични експозиции при педиатрични пациенти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Кросповидон (Тип А)
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Нишесте, прежелатинизирано

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (Е 171)
Индиго кармин (Е 132)
Черен железен оксид (172)
Червен железен оксид (Е 172)

Печатно мастило

Черен железен оксид (172)
Калиев хидроксид
Шеллак
Пропиленгликол (Е 1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PCTFE/PVC-Al в картонена кутия със 7 капсули в блистер

Вид опаковка: 28 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 април 2021 г.
Дата на последно подновяване: 12 февруари 2026 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 72 mg филмирани гранули в саше

Orladeyo 96 mg филмирани гранули в саше

Orladeyo 108 mg филмирани гранули в саше

Orladeyo 132 mg филмирани гранули в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Orladeyo 72 mg филмирани гранули в саше

Всяко саше съдържа 72 mg беротралстат (berotralstat) (като дихидрохлорид).

Orladeyo 96 mg филмирани гранули в саше

Всяко саше съдържа 96 mg беротралстат (berotralstat) (като дихидрохлорид).

Orladeyo 108 mg филмирани гранули в саше

Всяко саше съдържа 108 mg беротралстат (berotralstat) (като дихидрохлорид).

Orladeyo 132 mg филмирани гранули в саше

Всяко саше съдържа 132 mg беротралстат (berotralstat) (като дихидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани гранули в саше

Бели до почти бели, гладки, кръгли филмирани гранули, с диаметър приблизително 2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Orladeyo е показан за рутинна превенция на рецидивиращи пристъпи на наследствен ангиоедем (НАЕ) при:

- деца на възраст от 2 до по-малко от 12 години с тегло най-малко 15 kg
- юноши на възраст 12 и повече години с тегло по-малко от 40 kg

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза за деца на възраст от 2 до по-малко от 12 години е въз основа на телесното тегло и е представена в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна доза при деца на възраст от 2 до по-малко от 12 години

Телесно тегло (kg)	Препоръчителна доза Orladeyo филмирани гранули
15 kg до по-малко от 24 kg	Едно саше 72 mg веднъж дневно
24 kg до по-малко от 32 kg	Едно саше 96 mg веднъж дневно
32 kg до по-малко от 40 kg	Едно саше 108 mg веднъж дневно
40 kg или повече	Едно саше 132 mg веднъж дневно

Препоръчителната доза при и юноши на възраст 12 и повече години с телесно тегло по-малко от 40 kg е едно саше Orladeyo гранули 108 mg веднъж дневно.

За юноши на възраст 12 и повече години с телесно тегло ≥ 40 kg трябва да се направи справка с Кратката характеристика на продукта на Orladeyo капсули.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти с НАЕ с нормален инхибитор на C1 естераза (nC1-INH), при които пристъпите не са намалели в достатъчна степен след 3 месеца лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза Orladeyo, той трябва възможно най-скоро да приеме пропуснатата доза, без да се превишава една доза дневно.

Orladeyo не е предназначен за лечение на остри пристъпи на НАЕ (вж. точка 4.4).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане е за предпочитане да се избягва употребата на беротралстат. Ако е необходимо лечение, трябва да се има предвид необходимостта от подходящо наблюдение (напр. ЕКГ) (вж. точка 4.4).

Няма налични клинични данни за употребата на беротралстат при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), изискваща хемодиализа. Като предпазна мярка се препоръчва избягване на употребата на беротралстат при пациенти с ESRD (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Трябва да се избягва употребата на беротралстат при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В или С) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Orladeyo при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Всяко саше е само за еднократна употреба.

Всяко саше с филмирани гранули трябва да се приема приблизително по едно и също време всеки ден с храна (вж. точка 5.2).

Филмираните гранули трябва да се поглъщат цели. За да се избегне горчив послевкус, пациентите не трябва да дъвчат или разтрошават гранулите.

Orladeyo филмирани гранули може да се приема по един от следните начини:

- Цялото съдържание на едно саше трябва да се изсипе директно в устата и да се погълне незабавно с некисела течност (вода или мляко).
- Цялото съдържание на едно саше трябва да се поръси върху приблизително една супена лъжица (15 ml) мека, некисела храна и да се консумира незабавно. Храната трябва да бъде със стайна или по-ниска температура. Примери за меки, некисели храни са шоколадов пудинг, картофено пюре, царевича в млечен сос и пюре от грах или банани. Кисели храни като кисело мляко и ябълково пюре не трябва да се използват, защото могат да разтворят маскиращото вкуса покритие и храната да загорчи. Всички гранули трябва да се приемат в рамките на 10 минути след поръсването им върху храната, за да не се стигне до разтварянето на маскиращото вкуса покритие.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Беротралстат не е предназначен за лечение на остри пристъпи на НАЕ, като в такъв случай трябва да се започне индивидуално лечение с разрешен за употреба лекарствен продукт за спасителна терапия.

Има ограничени клинични данни за употребата на беротралстат при пациенти с НАЕ с активност на nC1-INH.

Някои типове НАЕ с nC1-INH може да не се повлияят от лечението поради наличието на алтернативни пътища, които не включват активиране на плазмения каликреин. При тази популация се препоръчва, ако е възможно, да се извърши генетично изследване съгласно настоящите насоки за НАЕ и ако не се наблюдава клиничен отговор, лечението да се прекрати (вж. точки 4.2 и 5.1).

Удължаване на QT интервала

Повишен риск от удължаване на QT интервала може да се наблюдава при по-високи концентрации на беротралстат (вж. точка 5.1). Децата не трябва да приемат по-високи дози беротралстат от посочените за тяхното тегло.

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане може да се стигне до повишени серумни концентрации на беротралстат, които са свързани с риск от удължен QT. Трябва да се избягва употребата на беротралстат при тези пациенти.

Пациенти с тежко бъбречно увреждане може да бъдат изложени на риск от удължен QT. За предпочитане е да се избягва употребата на беротралстат при тези пациенти. Ако се налага лечение, трябва да се има предвид необходимостта от подходящо наблюдение (напр. ЕКГ).

Няма налични данни за употребата на беротралстат при пациенти с независими рискови фактори за удължен QT, като електролитни нарушения, известно предварително съществуващо удължаване на QT (придобито или унаследено), напреднала възраст или съпътстваща употреба на други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT. За предпочитане е да се избягва употребата на беротралстат при тези пациенти. Ако е необходимо лечение, трябва да се има предвид необходимостта от подходящо наблюдение (напр. ЕКГ).

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Беротралстат е субстрат на Р-гликопротеина (Р-гр) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP).

Ефекти на други лекарствени продукти върху беротралстат

Инхибитори на Р-гр и BCRP

Циклоспорин, инхибитор на Р-гр и BCRP, намалява максималната концентрация (C_{max}) на единична доза 150 mg беротралстат със 7% и увеличава площта под кривата концентрация-време (AUC) с 27%. Не се препоръчва коригиране на дозата беротралстат при съпътстваща употреба с инхибитори на Р-гр и BCRP.

Индуктори на Р-гр и BCRP

Беротралстат е субстрат на Р-гр и BCRP. Индукторите на Р-гр и BCRP (напр. рифампицин, жълт кантарион) могат да понижат плазмената концентрация на беротралстат, което води до намалена ефикасност на беротралстат. Не се препоръчва употребата на Р-гр индуктори с беротралстат.

Ефекти на беротралстат върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A4

Беротралстат е умерен инхибитор на CYP3A4, повишаващ C_{max} и AUC на пероралния мидазолам съответно с 45 % и 124 %, а C_{max} и AUC на амлодипин съответно с 45 % и 77 %. Съпътстващото приложение може да повиши концентрациите на други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4. Направете справка с КХП за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP3A4, особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, фентанил). Може да се наложи коригиране на дозата на тези лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Субстрати на CYP2D6

Беротралстат е умерен инхибитор на CYP2D6, повишаващ C_{max} и AUC на декстрометорфан съответно със 196 % и 177 %, а C_{max} и AUC на дезипрамин съответно с 64 % и 87 %. Съпътстващото приложение може да повиши експозицията на други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2D6. Направете справка с КХП за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6, особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. тиоридазин, пимозид) или в чиято продуктова информация се препоръчва терапевтично лекарство мониториране (напр. трициклични антидепресанти). Може да се наложи коригиране на дозата на тези лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Субстрати на CYP2C9

Беротралстат е слаб инхибитор на CYP2C9, повишаващ C_{max} и AUC на толбутамид съответно с 19% и 73%. Не се препоръчва коригиране на дозата при съпътстващо приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C9 (напр. толбутамид) (вж. точка 5.2).

Ефектът на беротралстат върху превръщането на дезогестрел до етоногестрел (активен метаболит) с участието на CYP2C9 е пренебрежим. Не се препоръчва коригиране на дозата при съпътстващо приложение на дезогестрел.

Субстрати на CYP2C19

Беротралстат не е инхибитор на CYP2C19, като C_{max} и AUC на омепразол се повишават съответно само с 21 % и 24 %. Не се препоръчва коригиране на дозата при съпътстващо приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C19 (напр. омепразол) (вж. точка 5.2).

Субстрати на P-gp

Беротралстат е слаб инхибитор на P-gp и повишава C_{max} и AUC на субстрата на P-gp дигоксин съответно с 58 % и 48 %. Направете справка с КХП за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp, особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин) или в чиято продуктова информация се препоръчва терапевтично лекарствено мониториране (напр. дабигатран етексилат). Може да се наложи коригиране на дозата на тези лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Перорални контрацептиви

Като умерен инхибитор на CYP3A4 беротралстат може да повиши концентрациите на орални контрацептиви, метаболизирани от CYP3A4. Едновременното приложение на беротралстат с дезогестрел увеличава AUC на етоногестрел (активен метаболит) с 58 %. C_{max} не се повлиява. Ефектът на беротралстат върху превръщането на дезогестрел до етоногестрел с участието на CYP2C9 е пренебрежим. Не се препоръчва коригиране на дозата при съпътстващо приложение на дезогестрел.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с беротралстат и в продължение на поне един месец след последната доза. Беротралстат не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на беротралстат при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Беротралстат не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на беротралстат в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с беротралстат, като се вземат предвид ползата от кърменето за новороденото/кърмачето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не е наблюдаван ефект върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Беротралстат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Не се очаква беротралстат да повлияе на бдителността на децата или способността им да участват в дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациенти на възраст 12 и повече години са коремна болка (с различна локализация) (съобщена от 21 % от пациентите), диария (съобщена от 15 % от пациентите) и главоболие (съобщена от 13 % от пациентите). Случаи на стомашно-чревни събития са съобщени главно през първите 1 до 3 месеца от употребата на беротралстат (медианата на деня на първа поява е 66 дни за коремна болка и 45 дни за диария) и са отзвучали без да е прилаган лекарствен продукт, докато лечението с беротралстат е продължило. Почти всички случаи (99 %) на коремна болка са били леки или умерени по степен на тежест със средна продължителност 3,5 дни (95 % ДИ 2-8 дни). Почти всички събития (98 %) на диария са били леки или умерени със средна продължителност 3,2 дни (95 % ДИ 2-8 дни).

Профилът на безопасност при пациенти на възраст от 2 до < 12 години е подобен на наблюдавания при възрастни.

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на беротралстат е оценена в дългосрочни клинични проучвания при пациенти с НАЕ (и двете са неконтролирани, отворени и плацебо-контролирани, заслепени) при 381 възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст, и при 29 педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 12 години. Нежеланите реакции, получени от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение, са изброени по-долу според системно-органната класификация по MedDRA и по честота.

Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие ^a
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка ^b , диария ^c
	Чести	Повръщане, гастро-езофагеален рефлукс, метеоризъм
	С неизвестна честота	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на ALT, повишаване на AST

^a Включва събитията главоболие, синусово главоболие

^b Включва събитията коремна болка, коремен дискомфорт, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема, дискомфорт в епигастриума, болезненост на корема

^c Включва събитията диария, меки изпражнения, чести изхождания

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени трансаминази

При някои пациенти са наблюдавани повишени чернодробни функционални показатели (LFT), които като цяло са се подобрили със или без прекъсване на беротралстат, главно при тези, които са прекратили терапията с андроген в рамките на 14 дни след започване на лечението с беротралстат. Трябва да се избягва рязкото спиране на андрогените непосредствено преди започване на лечението с беротралстат.

Педиатрична популация

Юноши на възраст от 12 до по-малко от 18 години

Безопасността на беротралстат е оценена в клинични проучвания в подгрупа от 28 пациенти в юношеска възраст от 12 до < 18 години и с тегло най-малко 40 kg. Профилът на безопасност е подобен на наблюдавания при възрастни.

Деца на възраст от 3 до по-малко от 12 години

Безопасността на беротралстат е оценена в клинично проучване при 29 пациенти на възраст от 3 до < 12 години и с тегло най-малко 14,9 kg. Профилът на безопасност е подобен на наблюдавания при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране в клиничните проучвания. Няма налична информация за идентифициране на потенциални признаци и симптоми на предозиране. Ако се появят симптоми, се препоръчва симптоматично лечение. Няма наличен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, лекарства, използвани при наследствен ангиоедем, АТС код: B06AC06

Механизъм на действие

Беротралстат е инхибитор на плазмения каликреин. Плазменият каликреин е серинова протеаза, която разцепва високомолекулярния кининоген (НМWK), като освобождава брадикинин, мощен вазодилатор, който увеличава съдовата пропускливост. При пациенти с НАЕ, дължащ се на дефицит или дисфункция на C1-INH, е нарушена нормалната регулация на плазмената активност на каликреин, което води до неконтролирано повишаване на плазмената активност на каликреин и освобождаване на брадикинин, предизвикващо пристъпи на НАЕ, включващи оток (ангиоедем).

Сърдечна електрофизиология

При C_{max} на беротралстат в стационарно състояние при препоръчителната доза 150 mg веднъж дневно при възрастни, средният коригиран QT интервал се увеличава с 3,4 msec (90 % горна граница на ДИ от 6,8 msec), което е под прага 10 msec, който създава безпокойство. При супратерапевтична доза 450 mg веднъж дневно, експозицията в стационарно състояние е 4 пъти по-висока от тази при препоръчителната доза 150 mg при възрастни, а коригираният QT интервал се увеличава средно с 21,9 msec.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на беротралстат е проучена в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, паралелногрупово проучване NCT03485911.

Проучване NCT03485911

Това проучване включва 120 пациенти (114 възрастни и 6 деца на възраст 12 и повече години) с НАЕ тип I или II, които са получили най-малко два потвърдени от изследователя пристъпа през първите 8 седмици от въвеждащия период и са приели най-малко една доза от проучваното лечение. Девет пациенти са на възраст ≥ 65 години. Пациентите са рандомизирани в 1 от 3 паралелни терапевтични рамена, стратифицирани по честота на пристъпите на изходното ниво, в съотношение 1:1:1 (беротралстат 110 mg, беротралстат 150 mg или плацебо чрез перорално приложение веднъж дневно с храна) за 24-седмичния период на лечение.

Общо 81 пациенти са получили най-малко една доза беротралстат през 24-седмичния период на лечение. Общо 66 % от пациентите са жени, а 93 % от пациентите са от европейската раса със средна възраст 41,6 години. Анамнеза за пристъпи на ангионевротичен оток на ларинкса се съобщава при 74 % от пациентите, а 75 % съобщават за предшестващо проведена дългосрочна профилактика. Медианата на честотата на пристъпите по време на проспективния въвеждащ период (честота на пристъпите на изходно ниво) е 2,9 на месец. От включените пациенти 70 % са имали честота на пристъпите на изходното ниво 2 или повече на месец.

Пациентите са прекратили приема на други лекарствени продукти за профилактика на НАЕ преди започване на проучването; въпреки това на всички пациенти е било позволено да използват спасителни лекарствени продукти за лечение на внезапни пристъпи на НАЕ. При пациенти, лекувани с беротралстат, 51,4 % от внезапните пристъпи са лекувани с C1-INH (вж. точка 4.4). Съпътстващата употреба на C1-INH и беротралстат не води до никакви установими нежелани реакции.

Употребата на беротралстат 150 mg води до статистически значимо и клинично значимо намаляване на честотата на пристъпите на НАЕ в сравнение с плацебо в рамките на 24 седмици

в популацията с намерение за лечение (ITT), оценена по отношение на първичната крайна точка, както е показано в таблица 3. Процентното намаление на честотата на пристъпите на НАЕ е по-голямо при беротралстат 150 mg в сравнение с плацебо, независимо от честотата на пристъпите по време на въвеждащия период.

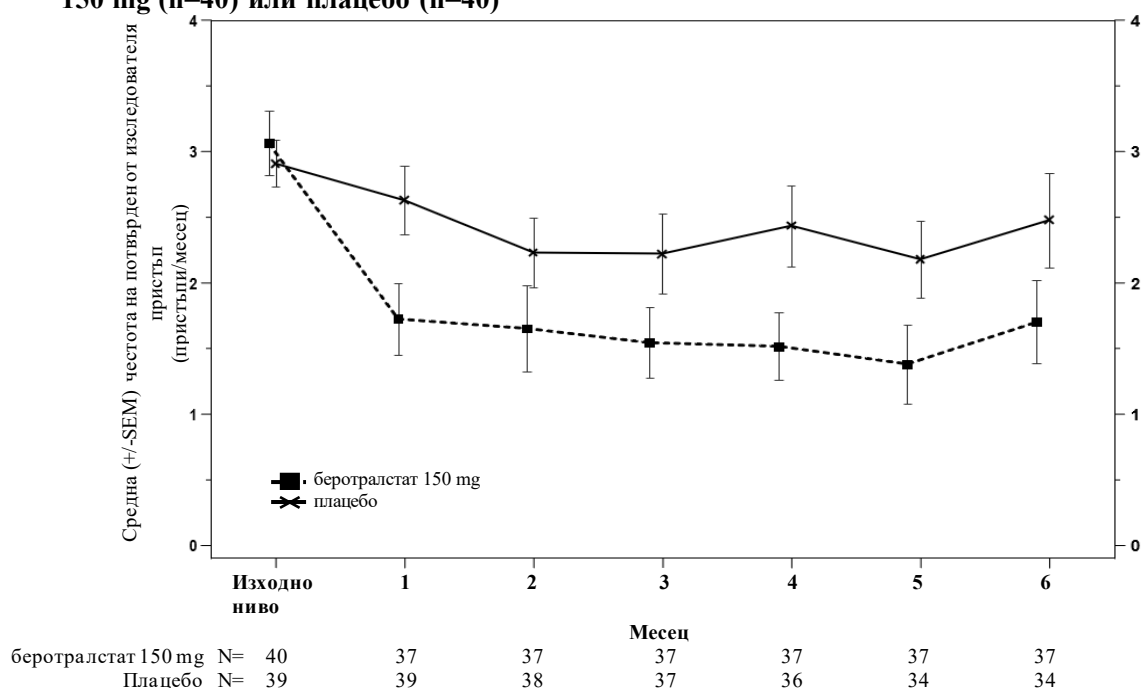
Таблица 3: Намаляване на честотата на пристъпите на НАЕ в популацията с намерение за лечение (ITT) с беротралстат 150 mg

Исход	Беротралстат 150 mg (n=40)			Плацебо (n=40 ^a)
	Честота за 28 дни	Процентно намаление спрямо плацебо (95% ДИ)	р-стойност	Честота за 28 дни
Честота на пристъпи на НАЕ	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a Един пациент в ITT анализа е рандомизиран на плацебо, но не е третиран.

Намаляването на честотата на пристъпите се задържа в продължение на 24 седмици, както е показано на фигура 1.

Фигура 1: Честота на пристъпи на НАЕ на месец до 24 седмици лечение с беротралстат 150 mg (n=40) или плацебо (n=40)



SEM: стандартна грешка на средна аритметична

От пациентите, получаващи 150 mg беротралстат, 58 % са имали $\geq 50\%$ намаление на честота на пристъпи на НАЕ в сравнение с изходното ниво спрямо 25 % от пациентите на плацебо.

Приемът на беротралстат 150 mg води до намаляване на честотата на пристъпите на НАЕ, изискващи терапия със стандартно лечение за остри пристъпи с 49,2 % (95% ДИ: 25,5%; 65,4%) в сравнение с плацебо (честота за 28 дни: 1,04 спрямо 2,05).

Качество на живот, свързано със здравето

Пациентите, получаващи беротралстат 150 mg, са имали подобрене на общия скор по Въпросника за качеството на живот при ангиоедем (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL) и резултатите за домейн (функциониране, умора/настроение, страх/срам и хранене) в сравнение с плацебо групата, както е показано в таблица 4. Намаляване с 6 точки се счита за

клинично значимо подобрене. Най-голямо подобрене се наблюдава в скор за функциониране.

Таблица 4: Промяна в скор по AE-QoL* - беротралстат в сравнение с плацебо в седмица 24

	Средна промяна на LS (SE) спрямо изходното ниво в седмица 24		Средна разлика на LS от плацебо (95% ДИ)
	Беротралстат 150 mg	Плацебо	
Общ скор по AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Скор за функциониране	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Скор за умора/настроение	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Скор за страх/срам	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Скор за хранене	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

AE-QoL = въпросник за качеството на живот при ангиоедем; ДИ = доверителен интервал; LS = най-малките квадрати; SE = стандартна грешка

*По-ниските скорове показват подобро качество на живот (по-малко увреждане)

Популация с НАЕ с нормален C1-INH

Анализ на обсервационни клинични данни е проведен при 311 възрастни пациенти с НАЕ с nC1-INH, лекувани с беротралстат за период до 18 месеца. Типът НАЕ е определен съобразно нивата на C1-INH, функцията на C1-INH и нивата на C4, без да се прави генетично изследване. Това обсервационно проучване предполага подобна тенденция по отношение на ефикасността при пациенти с НАЕ с nC1-INH.

Педиатрична популация

Юноши на възраст от 12 до по-малко от 18 години

Безопасността и ефективността на беротралстат са оценени при 28 пациенти в юношеска възраст от 12 до < 18 години и в двете проучвания (*проучване NCT03485911*, *проучване NCT03472040*). Профилът на безопасност и честотата на пристъпите в проучването са подобни на наблюдаваните при възрастни.

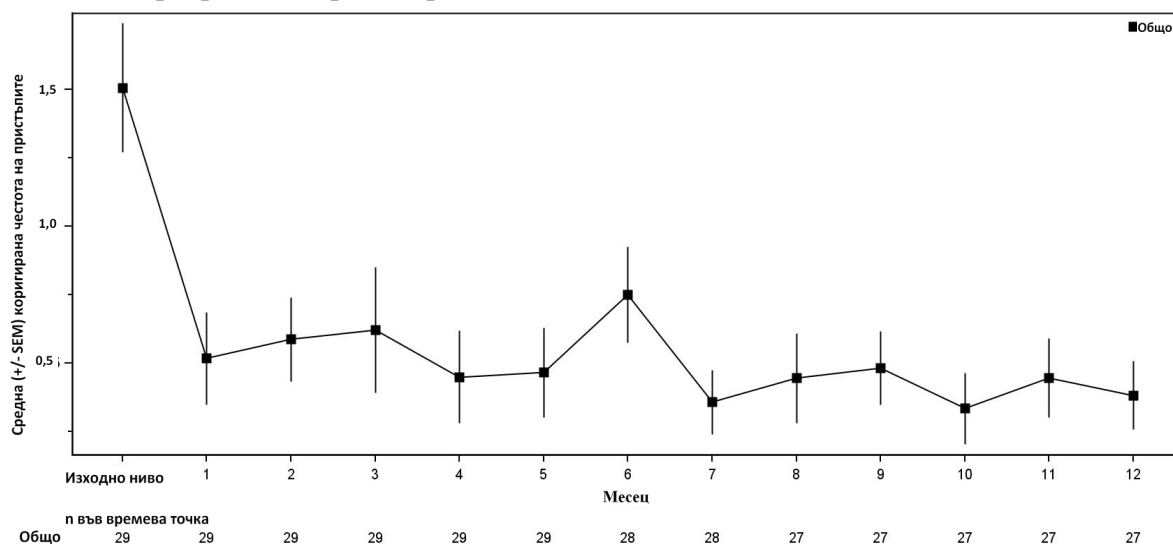
Деца на възраст от 2 до по-малко от 12 години

Безопасността и ефективността на беротралстат са оценени в многоцентрово, открито, последователно проучване с едно рамо, при което са оценени 29 педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 12 години с НАЕ, получавали Orladeyo гранули веднъж дневно с храна (*проучване NCT05453968*). Медианата на честотата на пристъпите, съобщена на изходно ниво (период на стандартно лечение), е 0,96 пристъпа/месец (диапазон: 0 до 5 пристъпа/месец). За постигане на експозиция на лекарството, подобна на наблюдаваната при възрастни, лекувани при доза 150 mg, пациентите са били разпределени в една от 4-те групи на лечение при доза въз основа на телесното им тегло на изходно ниво: ≥ 40 kg (n = 7), 32 до < 40 kg (n = 9), 24 до < 32 kg (n = 9) и 12 до < 24 kg (n = 4).

Всичките 29 пациенти завършват 12 седмици лечение с беротралстат, като 27 пациенти завършват 48 седмици лечение.

Намалението на средната честота на пристъпите на месец спрямо изходното ниво се поддържа до седмица 48 (Фигура 2).

Фигура 2: Коригирана средна честота на пристъпите на НАЕ на месец^a до 48 седмици лечение с беротралстат при дозиране въз основа на телесното тегло



^a Коригираната средна честота на пристъпите на НАЕ на месец не е първична крайна точка на проучването

Безопасността и ефикасността на беротралстат при педиатрични пациенти на възраст под 2 години не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на беротралстат 150 mg веднъж дневно, C_{max} и AUC през дозовия интервал (AUC_{tau}) са 158 ng/ml (диапазон: 110 до 234 ng/ml) и 2 770 ng*h/ml (диапазон: 1 880 до 3 790 ng*h/ml) съответно. Фармакокинетиката на беротралстат при пациенти с НАЕ е подобна на тази при здрави хора.

Експозицията на беротралстат (C_{max} и AUC) се увеличава повече от пропорционално на дозата и стационарно състояние се достига от 6-ти до 12-ти ден.

Лекарствените форми на Orladeyo - филмирани гранули и твърди капсули, осигуряват сравнима експозиция след приложение в течение на 7 дни.

Ефект на храната

Не са наблюдавани разлики в C_{max} и AUC на беротралстат след приложение с храна с високо съдържание на мазнини. Медианата на t_{max} обаче се увеличава с 3 часа, от 2 часа (на гладно) до 5 часа (след хранене, диапазон: от 1 до 8 часа). Беротралстат трябва да се прилага с храна, за да се сведат до минимум събитията на стомашно-чревни нежелани реакции.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е приблизително 99 %. След единична доза радиоизотопно маркиран беротралстат 300 mg, съотношението кръв към плазма е приблизително 0,92. В стационарно състояние средната геометрична (%CV) Vd/F е 3 123 l (40 %) за беротралстат 150 mg веднъж дневно.

Биотрансформация

Беротралстат се метаболизира от CYP2D6 и от CYP3A4 с нисък капацитет *in vitro*. След единична перорална доза радиоизотопно маркиран беротралстат 300 mg, беротралстат представлява 34 % от общата плазмена радиоактивност с 8 метаболита, като всеки представлява между 1,8 и 7,8% от общата радиоактивност. Известни са структурите на 5 от 8-те метаболита. Не е известно дали някои от метаболитите са фармакологично активни.

Беротралстат 150 mg, при прием веднъж дневно, е умерен инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2C9. Беротралстат не е инхибитор на CYP2C19.

Беротралстат, при прием на двойна на препоръчителната доза, е слаб инхибитор на P-gp и не е инхибитор на BCRP.

Елиминиране

След единична доза 150 mg, медианата на плазмения полуживот на беротралстат е приблизително 93 часа (диапазон: от 39 до 152 часа).

След единична перорална доза 300 mg радиомаркиран беротралстат, приблизително 9 % се екскретират в урината (3,4 % непроменени; диапазон от 1,8 до 4,7 %), а 79 % се екскретират в изпражненията. Допълнителните анализи показват, че приблизително 50 % от фракцията, която се открива в изпражненията, е непроменен беротралстат.

Специални популации

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта, полът и расата не оказват значимо влияние върху фармакокинетиката на беротралстат. Телесното тегло е определено като ковариата, описваща вариабилността на клирънса и обема на разпределение, което води до по-висока експозиция (AUC и C_{max}) при пациенти с по-ниско тегло. Въпреки това тази разлика не се счита за клинично значима при възрастни и не се препоръчва коригиране на дозата за нито една от тези демографски характеристики.

Педиатрична популация

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи, които включват педиатрични пациенти от 12 до < 18 години и тежачи най-малко 40 kg, е установено, че експозицията в стационарно състояние след перорално приложение на беротралстат 150 mg веднъж дневно е малко по-висока (29 % по-висока) от експозицията при възрастни, с изчислена средна геометрична (CV%) AUC_{tau} 2 515 (38,6) ng*h/ml. Въпреки това тази разлика не се счита за клинично значима и не се препоръчва коригиране на дозата при педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години с тегло 40 kg или повече.

Необходима е схема на прилагане въз основа на телесното тегло, за да се постигнат експозиции на беротралстат при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години, подобни на наблюдаваните при възрастни, лекувани с беротралстат при препоръчителната доза 150 mg. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ препоръчителните дози въз основа на телесното теглото при пациенти от 2 до < 12 години осигуряват експозиция, подобна на експозицията при ефективната доза при възрастни; C_{max} в стационарно състояние е малко по-висока (до 24 % по-висока) от тази при възрастни, но тази разлика не се счита за клинично значима.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на единична перорална доза 200 mg беротралстат е проучена при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR по-малко от 30 ml/min). В сравнение със съпътстваща кохорта с нормална бъбречна функция (eGFR над 90 ml/min); C_{max} се увеличава с 39 %, докато не се наблюдава разлика в AUC. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Пациентите с тежко бъбречно увреждане може да бъдат изложени на риск от удължаване на QT. За предпочитане е да се избягва употребата на беротралстат при тези пациенти.

Фармакокинетиката на беротралстат при пациенти с бъбречна недостатъчност, при която се налага хемодиализа, не е проучена. Като се има предвид високата степен на свързване на беротралстат с плазмените протеини, малко вероятно е той да бъде очистен чрез хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на единична перорална доза от 150 mg беротралстат е проучена при възрастни пациенти с лека, умерена и тежка чернодробна дисфункция (Child-Pugh клас A, B или C). Фармакокинетиката на беротралстат е непроменена при пациенти с леко чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. При пациенти с умерено чернодробно увреждане C_{max} се повишава със 77 %, докато AUC_{0-inf} се повишава със 78 %. При лица с тежко чернодробно увреждане C_{max} се повишава с 27 %, докато AUC_{0-inf} се понижава с 6 %. Очакваното повишение на средните QTcF при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция е до 8,8 msec (2-странно 90 % UB 13,1 msec). Трябва да се избягва употребата на беротралстат при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B или C).

Старческа възраст

Беротралстат не е проучван при пациенти над 75-годишна възраст; не се очаква обаче възрастта да повлияе върху експозицията на беротралстат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за хронична токсичност при многократно прилагане е наблюдавана фосфолипидоза (наличие на пенести вакуолизирани макрофаги) в черния дроб на плъхове (установена чрез електронна микроскопия) и е подозирана такава в черния дроб, тънките черва, белия дроб, далака и лимфоидната тъкан при плъхове и маймуни при клинично значими експозиции. Клиничното значение на тези находки е неизвестно.

В двегодишното (доживотно) проучване при плъхове е наблюдавана дегенерация/некроза на скелетните мускулни влакна. Експозицията при ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) по отношение на тези находки при плъхове е 4,5 пъти по-висока от постигнатата експозиция (на базата на AUC) при клиничната доза 150 mg беротралстат.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за генотоксичност.

При 6-месечно проучване при Tg rasH2 трансгенни мишки не се наблюдава увеличение на туморите. Експозицията при това проучване за канцерогенност при мишки е 10 пъти по-висока от експозицията, постигната (на базата на AUC) при клиничната доза 150 mg беротралстат.

Редки стромални саркоми на ендометриума и недиференцирани саркоми на кожата са открити в 2-годишно (доживотно) проучване при плъхове, на които е прилаган беротралстат при експозиция, която е 4,5 пъти по-висока от постигнатата експозиция (на базата на AUC) при клинична доза 150 mg беротралстат. Тези находки са неубедителни, с честота малко по-висока, отколкото в контролните групи. Клиничното значение на тези находки е неизвестно.

Беротралстат преминава плацентарната бариера при плъхове и зайци. Проучване на ембрио-феталното развитие, проведено при бременни плъхове, на които е прилаган беротралстат при експозиции 9,7 пъти по-високи от постигнатата експозиция (на базата на AUC) при клиничната доза 150 mg беротралстат, не дава никакви данни за увреждане на развиващия се фетус. Не е провеждано второ проучване за ембрио-феталното развитие при съответни видове, които не са гризачи.

Беротралстат е открит в плазмата на малките плъхове на 14-ия ден от периода на лактация при концентрация приблизително 5 % от плазмената концентрация при майката.

Беротралстат няма ефекти върху чифтосването или фертилитета при мъжки и женски плъхове в доза 2,9 пъти клиничната доза 150 mg беротралстат на база mg/m².

В окончателното токсикологично проучване при ювенилни мъжки и женски плъхове не се наблюдават нови находки. Не се наблюдават нежелани реакции при дози до 50 mg/kg/ден, при експозиции (AUC₀₋₂₄), 5,8 до 6,5 пъти по-високи от препоръчителните терапевтични експозиции при педиатрични пациенти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на гранулите

Кросповидон (Тип А)
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Нишесте, прежелатинизирано

Обвивка на гранулите

Основен бутилметакрилатен съполимер (Е 1205)
Натриев лаурилсулфат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Стеаринова киселина
Талк (Е 553b)
Титанов диоксид (Е 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сашета от PET/Al/PE ламинирано фолио.

Вид опаковка: 28 сашета (всяка картонена опаковка съдържа 4 опаковки тип „портфейл“ по 7 сашета).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/003
EU/1/21/1544/004
EU/1/21/1544/005
EU/1/21/1544/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 април 2021 г.
Дата на последно подновяване: 12 февруари 2026 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 150 mg твърди капсули
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

твърда капсула

28 твърди капсули

98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Orladeyo капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 150 mg капсули
беротралстат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

BioCryst Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 72 mg филмирани гранули в саше
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 72 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани гранули в саше

28 сашета
4 опаковки тип „портфейл“ по 7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Orladeyo 72 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 72 mg филмирани гранули в саше
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 72 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани гранули в саше
7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Orladeyo 72 mg филмирани гранули
беротралстат
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 96 mg филмирани гранули в саше
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 96 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани гранули в саше

28 сашета
4 опаковки тип „портфейл“ по 7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Orladeyo 96 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 96 mg филмирани гранули в саше
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 96 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани гранули в саше
7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Orladeyo 96 mg филмирани гранули
беротралстат
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 108 mg филмирани гранули в саше
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 108 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани гранули в саше

28 сашета
4 опаковки тип „портфейл“ по 7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКАВИ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Orladeyo 108 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 108 mg филмирани гранули в саше
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 108 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани гранули в саше
7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Orladeyo 108 mg филмирани гранули
беротралстат
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 132 mg филмирани гранули в саше
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 132 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани гранули в саше

28 сашета
4 опаковки тип „портфейл“ по 7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Orladeyo 132 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orladeyo 132 mg филмирани гранули в саше
беротралстат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 132 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирани гранули в саше
7 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1544/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Orladeyo 132 mg филмирани гранули
беротралстат
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Orladeyo 150 mg твърди капсули беротралстат (berotralstat)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Orladeyo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orladeyo
3. Как да приемате Orladeyo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Orladeyo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Orladeyo и за какво се използва

Orladeyo е лекарство, съдържащо активното вещество беротралстат. Използва се за **профилактика на пристъпи на ангиоедем** при възрастни и юноши на възраст от 12 години с тегло най-малко 40 kg с наследствен ангиоедем.

Какво е наследствен ангиоедем

Наследственият ангиоедем е заболяване, което често се предава по наследство. Известни са три типа НАЕ въз основа на вида на генетичния дефект и неговия ефект върху белтъка, който циркулира в кръвта Ви, наречен инхибитор на C1 естераза (C1-INH). Човек може да има ниски нива на C1-INH в организма (НАЕ тип 1), слабо функциониращ C1-INH (НАЕ тип 2) или НАЕ с нормален инхибитор на C1 естераза (НАЕ nC1-INH). Последният тип се среща изключително рядко. И трите типа могат да причиняват пристъпи и да предизвикват едни и същи клинични симптоми на локализирано подуване и болка в различни части на тялото, включително:

- ръце и крака
- лице, клепачи, устни или език
- гласова кутия (ларинкс), което може да затрудни дишането
- гениталиите
- стомаха и червата

Как действа Orladeyo

Когато белтък, наречен C1 инхибитор, не функционира добре, това води до натрупване на прекалено много ензим, наречен „плазмен каликреин“, който от своя страна увеличава нивата на брадикинин в кръвта Ви. Наличието на твърде много брадикинин води до развитие на симптоми на наследствен ангиоедем. Беротралстат, активното вещество в Orladeyo, блокира активността на плазмения каликреин и така намалява количеството на брадикинина. Това предотвратява подуването и болката, които наследственият ангиоедем може да причини.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orladeyo

Не приемайте Orladeyo

- ако сте алергични към беротралстат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Orladeyo, ако:

- имате умерено или силно намалена функция на черния дроб, което може да увеличи кръвните нива на беротралстат
- имате силно намалена функция на бъбреците
- сте изложени на риск от определена сърдечна аномалия, известна като удължаване на QT интервала

Лекувайте пристъп на наследствен ангиоедем с Вашето обичайно за този случай лекарство, без да приемате допълнителни дози Orladeyo. Не е известно дали Orladeyo може да се използва за незабавно овладяване на пристъпи на наследствен ангиоедем.

Наследственият ангиоедем с нормален инхибитор на C1 може да не се повлияе на лечението с Orladeyo.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви притеснения във връзка с това лекарство.

Деца и юноши

Не се препоръчва употреба на Orladeyo капсули при пациенти в юношеска възраст с тегло по-малко от 40 kg или при деца на възраст под 12 години. Налични са други форми на това лекарство (гранули в саше) с подходящо количество на активното вещество в дозова единица; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Други лекарства и Orladeyo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По конкретно, кажете на Вашия лекар, преди да приемете Orladeyo, ако използвате:

- тиоридазин или пимозид, лекарства за лечение на психични разстройства
- амлодипин, лекарство за лечение на високо кръвно налягане или вид гръдна болка, наречена стенокардия
- циклоспорин, лекарство за потискане на имунната система, лечение на тежки кожни заболявания и тежко възпаление на очите или ставите
- дабигатран етексилат, лекарство за предотвратяване образуването на тромби
- рифампицин: лекарство за лечение на туберкулоза или някои други инфекции
- дезипрамин, жълт кантарион и други лекарства за лечение на депресия, наречени трициклически антидепресанти
- декстрометорфан, лекарство за облекчаване на кашлица
- дигоксин, лекарство за лечение на проблеми със сърцето и неправилен сърдечен ритъм
- фентанил, силно болкоуспокояващо
- мидазолам, лекарство за лечение на нарушения на съня и за анестезия
- толбутамид, лекарство за понижаване на кръвната захар
- перорални контрацептиви, лекарства, използвани за предпазване от бременност

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Има ограничена информация за употребата на Orladeyo по време на бременност и кърмене. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Orladeyo по време на бременност и кърмене. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете и ползите от приемането на това лекарство.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 1 месец след последната доза. Orladeyo не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Шофиране и работа с машини

Orladeyo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Orladeyo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло ≥ 40 kg е една капсула веднъж дневно.

Orladeyo не се препоръчва при пациенти с умерено или силно намалена функция на черния дроб.

При силно отслабена бъбречна функция трябва да се избягва лечение с Orladeyo. Въпреки това, ако Вашият лекар счита, че лечението с Orladeyo е необходимо, тогава може да се изисква извършването на допълнително наблюдение, включително проследяване на Вашия сърдечен ритъм с изследвания, като електрокардиограма (ЕКГ, изследване на електрическата активност на сърцето). Ако сте на диализа поради бъбречно заболяване, лечението с Orladeyo трябва да се избягва.

Начин на приложение

Приемайте капсулата с храна и една чаша вода по едно и също време всеки ден. Това може да бъде по всяко време на деня.

Ако сте приели повече от необходимата доза Orladeyo

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако това се случи.

Ако сте пропуснали да приемете Orladeyo

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата капсула. Вземете пропуснатата доза веднага щом се сетите; не вземайте повече от една доза дневно.

Ако сте спрели приема на Orladeyo

Важно е да **приемате** това лекарство редовно и толкова дълго, колкото **Ви е предписал Вашият лекар**. Не спирайте приема без одобрение от Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции се наблюдават със следната честота:

Много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души

- главоболие
- болка в стомаха, включително корем (стомашен) дискомфорт, болезненост в корема
- диария и чести изхождания

Чести, възможно е да засегнат не повече от 1 на 10 души

- повръщане
- киселини
- газове
- кръвни изследвания, показващи повишени нива на чернодробните ензими, наречени ALT и AST
- обрив

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- гадене

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Orladeyo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Orladeyo

- Активното вещество е беротралстат. Всяка твърда капсула съдържа 150 mg беротралстат (като дихидрохлорид).
- Другите съставки са:
 - прежелатинизирано нишесте, кросповидон (тип А); колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат; желатин; титанов диоксид (Е 171)
 - оцветители: индиго кармин (Е 132), черен железен оксид (Е 172), червен железен оксид (Е 172)
 - подходящо за консумация печатно мастило: черен железен оксид (Е 172), калиев хидроксид, шеллак, пропиленгликол (Е 1520)

Как изглежда Orladeyo и какво съдържа опаковката

Orladeyo твърди капсули (капсула) имат бяло непрозрачно тяло с надпис „150“ и светлосиньо непрозрачно капаче с надпис „BCX“ (19,4 mm × 6,9 mm). Опаковани са в блистери от пластмаса/алуминий в картонена кутия, със 7 капсули в блистер.

Вид опаковка: 28 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

Orladeyo 72 mg филмирани гранули в саше
Orladeyo 96 mg филмирани гранули в саше
Orladeyo 108 mg филмирани гранули в саше
Orladeyo 132 mg филмирани гранули в саше
беротралстат (berotralstat)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като тези на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Orladeyo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Orladeyo
3. Как да приемате Orladeyo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Orladeyo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Orladeyo и за какво се използва

Orladeyo е лекарство, съдържащо активното вещество беротралстат. Orladeyo се използва за **профилактика на пристъпи на наследствен ангиоедем** при:

- деца на възраст от 2 до по-малко от 12 години с тегло най-малко 15 kg
- юноши на възраст 12 и повече години с тегло по-малко от 40 kg

Какво е наследствен ангиоедем

Наследственият ангиоедем е заболяване, което често се предава по наследство. Известни са три типа НАЕ въз основа на вида на генетичния дефект и неговия ефект върху белтъка, който циркулира в кръвта Ви, наречен инхибитор на C1 естераза (C1-INH). Човек може да има ниски нива на C1-INH в тялото (НАЕ тип 1), слабо функциониращ C1-INH (НАЕ тип 2) или НАЕ с нормален инхибитор на C1 естераза (НАЕ nC1-INH). Последният тип се среща изключително рядко. И трите типа могат да причинят пристъпи и да предизвикат едни и същи клинични симптоми на локализирано подуване и болка в различни части на тялото, включително:

- ръце и крака
- лице, клепачи, устни или език
- гласова кутия (ларинкса), което може да затрудни дишането
- гениталиите
- стомаха и червата

Как действа Orladeyo

Когато белтък, наречен C1 инхибитор, не функционира добре, това води до натрупване на прекалено много ензим, наречен „плазмен каликреин“, който от своя страна увеличава нивата

на брадикинин в кръвта. Наличието на твърде много брадикинин води до развитие на симптоми на наследствен ангиоедем. Беротралстат, активното вещество в Orladeyo, блокира активността на плазмения каликреин и така намалява количеството на брадикинина. Това предотвратява подуването и болката, които наследственият ангиоедем може да причини.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Orladeyo

Не давайте Orladeyo

- ако Вашето дете е алергично към беротралстат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевта, преди то да приеме Orladeyo, ако:

- има умерено или силно намалена функция на черния дроб, което може да увеличи кръвните нива на беротралстат
- има силно намалена функция на бъбреците
- е изложено на риск от някои сърдечни аномалии, известни като удължаване на QT интервала

Лекувайте пристъп на наследствен ангиоедем с обичайното за този случай лекарство на Вашето дете, без да приемате допълнителни дози Orladeyo. Не е известно дали Orladeyo може да се използва за незабавно овладяване на пристъпи на наследствен ангиоедем.

Наследственият ангиоедем с нормален инхибитор на C1 може да не се повлияе на лечението с Orladeyo.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви притеснения във връзка с това лекарство.

Деца

Не се препоръчва употреба на Orladeyo при деца на възраст под 2 години. Причината за това е, че в тази възрастова група Orladeyo не е проучван.

Други лекарства и Orladeyo

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете или фармацевта, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

По конкретно, кажете на лекаря на Вашето дете, преди то да приеме Orladeyo, ако Вашето дете използва:

- тиоридазин или пимозид, лекарства за лечение на психични разстройства
- амлодипин, лекарство за лечение на високо кръвно налягане или вид гръдна болка, наречена стенокардия
- циклоспорин, лекарство за потискане на имунната система, лечение на тежки кожни заболявания и тежко възпаление на очите или ставите
- дабигатран етексилат, лекарство за предотвратяване образуването на тромби
- рифампицин, лекарство за лечение на туберкулоза или някои други инфекции
- дезипрамин, жълт кантарион и други лекарства за лечение на депресия, наречени трициклически антидепресанти
- декстрометорфан, лекарство за облекчаване на кашлица
- дигоксин, лекарство за лечение на проблеми със сърцето и неправилен сърдечен ритъм
- фентанил, силно болкоуспокояващо
- мидазолам, лекарство за лечение на нарушения на съня и за анестезия
- толбутамид, лекарство за понижаване на кръвната захар

- перорални контрацептиви, лекарства, използвани за предпазване от бременност

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Има ограничена информация за употребата на Orladeyo по време на бременност и кърмене. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Orladeyo по време на бременност и кърмене. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете и ползите от употребата на това лекарство.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 1 месец след последната доза. Orladeyo не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Шофиране и работа с машини

Orladeyo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за управление на превозно средство (напр. колело). Не оказва влияние върху бдителността или способността на детето Ви да участва в различни дейности.

Orladeyo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Orladeyo

Винаги давайте това лекарство на Вашето дете точно както Ви е казал лекарят или фармацевтът. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

За деца на възраст от 2 до по-малко от 12 години препоръчителната доза е въз основа на телесното тегло:

Телесно тегло (kg)	Препоръчителна доза Orladeyo гранули
15 kg до по-малко от 24 kg	Едно саше 72 mg веднъж дневно
24 kg до по-малко от 32 kg	Едно саше 96 mg веднъж дневно
32 kg до по-малко от 40 kg	Едно саше 108 mg веднъж дневно
40 kg или повече	Едно саше 132 mg веднъж дневно

За дете на 12 и повече години с телесно тегло по-малко от 40 kg препоръчителната доза е едно саше беротралстат гранули 108 mg веднъж дневно.

Orladeyo гранули не се препоръчва при пациенти на възраст 12 или повече години с тегло над 40 kg. Налични са други форми на това лекарство (капсули) с подходящо количество на активното вещество в дозова единица; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Orladeyo не се препоръчва при пациенти с умерено или силно намалена функция на черния дроб.

При силно отслабена бъбречна функция на Вашето дете лечението с Orladeyo трябва да се избягва. Ако обаче лекарят на Вашето дете прецени, че е необходимо лечение с Orladeyo,

тогава може да се наложи допълнително наблюдение, включително наблюдение на сърдечния ритъм на Вашето дете с изследвания, като електрокардиограма (ЕКГ, изследване на електрическата активност на сърцето). Ако Вашето дете е на диализа поради бъбречно заболяване, лечението с Orladeyo трябва да се избягва.

Начин на приложение

Всяко саше е за еднократна употреба.

Давайте Orladeyo филмирани гранули приблизително по едно и също време всеки ден с храна.

Прием на Orladeyo филмирани гранули:

- Хванете сашето, така че пунктираната линия да е отгоре.
- Разклатете леко сашето, за да падне съдържанието на дъното.
- Отворете сашето по пунктираната линия.
- Дайте гранулите по един от следните начини:
 - Изсипете всички гранули от сашето директно в устата на Вашето дете, за да ги погълне веднага с некисела течност като вода или мляко.
 - или**
 - Поръсете всички гранули от сашето върху приблизително една супена лъжица (15 ml) мека, некисела храна и я дайте веднага на детето си. Храната трябва да бъде със стайна или по-ниска температура. Примери за некисели храни са шоколадов пудинг, картофено пюре, царевица в млечен сос, пюре от грах или банани.
- За да не се стигне до разтварянето на маскиращото вкуса покритие и да не загорчи:
 - Гранулите трябва да се погълнат в рамките на 10 минути след поръсването им върху храната.
 - Не поръсвайте гранули върху кисели храни като кисело мляко и ябълково пюре.
 - Гранулите трябва да се поглъщат цели. Не трябва да се дъвчат или разтрошават.

Ако Вашето дете е приело повече от необходимата доза Orladeyo

Незабавно се свържете с лекаря на Вашето дете, ако това се случи.

Ако сте пропуснали да дадете Orladeyo на Вашето дете

Не давайте двойна доза на Вашето дете, за да компенсирате пропуснатата доза. Дайте пропуснатата доза веднага щом се сетите, но не давайте на Вашето дете повече от една доза дневно.

Ако сте спрели да давате Orladeyo на Вашето дете

Важно е да давате това лекарство на Вашето дете редовно и толкова дълго, колкото му е предписал неговият лекар. Не спирайте приема без одобрение от лекаря на Вашето дете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт или тези на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции се наблюдават със следната честота:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- болка в стомаха, включително корем (стомашен) дискомфорт, болезненост в корема
- диария и чести изхождания

Чести (може да засегнат не повече от 1 на 10 души)

- повръщане
- киселини
- газове
- кръвни изследвания, показващи повишени нива на чернодробните ензими, наречени ALT и AST
- обрив

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- гадене

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Orladeyo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка/опаковката тип „портфейл“/сашето след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Orladeyo

Активно вещество: беротралстат.

Orladeyo 72 mg филмирани гранули в саше

Всяко саше съдържа 72 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

Orladeyo 96 mg филмирани гранули в саше

Всяко саше съдържа 96 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

Orladeyo 108 mg филмирани гранули в саше

Всяко саше съдържа 108 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

Orladeyo 132 mg филмирани гранули в саше

Всяко саше съдържа 132 mg беротралстат (като дихидрохлорид).

Други съставки:

- Ядро на гранулите: прежелатинизирано нишесте, кросповидон (тип А); колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат.
- Обвивка на гранулите: основен бутилметакрилатен съполимер (Е 1205), натриев лаурилсулфат, колоиден безводен силициев диоксид, стеаринова киселина, талк (Е 553b), титанов диоксид (Е 171) (вижте точка 2 „Orladeyo съдържа натрий“).

Как изглежда Orladeyo и какво съдържа опаковката

Orladeyo филмирани гранули представляват бели до почти бели, гладки, кръгли филмирани гранули.

Филмираните гранули се доставят в сашета.

Опаковка от 28 сашета (всяка картонена опаковка съдържа 4 опаковки тип „портфейл“ по 7 сашета).

Притежател на разрешението за употреба

BioCryst Ireland Limited

Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77

Ирландия

Производител

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus,

Stamullen,

Co. Meath, K32 YD60

Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>