PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orladeyo 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje berotralstatum 150 mg (jako berotralstati dihydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Tobolka (19,4 mm × 6,9 mm) s bílým neprůhledným tělem s potiskem „150“ a světle modrým neprůhledným víčkem s potiskem „BCX“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Orladeyo je indikován k rutinní prevenci rekurentních záchvatů hereditárního angioedému u dospělých a dospívajících pacientů ve věku od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let o tělesné hmotnosti ≥ 40 kg je 150 mg berotralstatu jednou denně.

Vynechané dávky
Pokud dojde k vynechání dávky berotralstatu, má pacient užít zapomenutou dávku co nejdříve, přičemž nesmí překročit jednu dávku denně.

Přípravek Orladeyo není určen k léčbě akutních záchvatů hereditárního angioedému (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti
U pacientů starších 65 let není úprava dávky nutná (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se podávání berotralstatu nedoporučuje. Je-li léčba nutná, je třeba zvážit náležité monitorování (například pomocí EKG) (viz bod 4.4).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání berotralstatu pacientům v terminálním stadiu onemocnění ledvin vyžadujícím hemodialýzu. Podávání berotralstatu pacientům v terminálním stadiu onemocnění ledvin se z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Berotralstat se nemá podávat pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (třídy B nebo C dle Childa-Pugha) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost berotralstatu u dětí mladších 12 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Orladeyo je určen k perorálnímu podání. Tobolku lze užít s jídlem kdykoli během dne (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Přípravek Orladeyo není určen k léčbě akutních záchvatů hereditárního angioedému. V takovém případě je nutné zahájit individualizovanou léčbu schváleným záchranným léčivým přípravkem.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání berotralstatu pacientům s hereditárním angioedémem s normální aktivitou inhibitoru C1 esterázy (C1-INH).

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání berotralstatu pacientům s tělesnou hmotností nižší než 40 kg. Těmto pacientům se berotralstat nemá podávat.

Prodloužení QT intervalu

Při vyšších koncentracích berotralstatu může dojít k prodloužení QT intervalu (viz bod 5.1).

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater se mohou objevit zvýšené koncentrace berotralstatu v séru, které jsou spojeny s rizikem prodloužení QT intervalu. Berotralstat se těmto pacientům nemá podávat.

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin mohou být vystaveni riziku prodloužení QT intervalu. Podávání berotralstatu těmto pacientům se nedoporučuje. Je-li léčba nutná, je třeba zvážit náležité monitorování (například pomocí EKG).

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání berotralstatu pacientům s nezávislými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou poruchy rovnováhy elektrolytů, známé jako preexistující prodloužení QT intervalu (buď získané, nebo dědičné), pokročilý věk (viz bod 4.2) nebo souběžné podávání dalších léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QT interval. Podávání berotralstatu těmto pacientům se nedoporučuje. Je-li léčba nutná, je třeba zvážit náležité monitorování (například pomocí EKG).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Berotralstat je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP).

Účinky jiných léčivých přípravků na berotralstat

Inhibitory P-gp a BCRP
Cyklosporin, inhibitor P-gp a BCRP, snížil maximální koncentraci (Cmax) jednorázové dávky 150 mg berotralstatu o 7 % a zvýšil AUC o 27 %. Při souběžném podávání inhibitorů P-gp a BCRP není doporučená žádná úprava dávky berotralstatu.

Induktory P-gp a BCRP
Berotralstat je substrátem P-gp a BCRP. Induktory P-gp a BCRP (například rifampicin, třezalka tečkovaná) mohou snížit koncentraci berotralstatu v plazmě, což vede ke snížené účinnosti berotralstatu. Podávání induktorů P-gp spolu s berotralstatem se nedoporučuje.

Účinky berotralstatu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A4
Berotralstat je středně silný inhibitor CYP3A4, který v případě perorálního midazolamu zvyšuje C_{max} o 45 % a AUC o 124 % a v případě amlodipinu zvyšuje C_{max} o 45 % a AUC o 77 %. Souběžné podávání může zvýšit koncentraci jiných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4. V případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány převážně CYP3A4, si přečtěte příslušný souhrn údajů o přípravku, zejména v případě přípravků s úzkým terapeutickým indexem (například cyklosporin, fentanyl). U těchto léčivých přípravků mohou být nutné úpravy dávky (viz bod 5.2).

Substráty CYP2D6
Berotralstat je středně silný inhibitor CYP2D6, který v případě dextrometorfanu zvyšuje C_{max} o 196 % a AUC o 177 % a v případě desipraminu zvyšuje C_{max} o 64 % a AUC o 87 %. Souběžné podávání může zvýšit expozici jiných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2D6. V případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány převážně CYP2D6, si přečtěte příslušný souhrn údajů o přípravku, zejména v případě přípravků s úzkým terapeutickým indexem (například thioridazin, pimozid) nebo přípravků, u kterých preskripční informace doporučují monitorování léčby (například tricyklická antidepresiva). U těchto léčivých přípravků mohou být nutné úpravy dávky (viz bod 5.2).

Substráty CYP2C9
Berotralstat je slabý inhibitor CYP2C9, který v případě tolbutamidu zvyšuje C_{max} o 19 % a AUC o 73 %. Při souběžném podávání léčivých přípravků, které jsou metabolizovány převážně CYP2C9 (například tolbutamid), se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Účinek berotralstatu na přeměnu desogestrelu na etonogestrel (aktivní metabolit) prostřednictvím CYP2C9 byl zanedbatelný. Při souběžném podávání desogestrelu se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Substráty CYP2C19
Berotralstat není inhibitorem CYP2C19 – v případě omeprazolu se C_{max} zvýšila pouze o 21 % a AUC pouze o 24 %. Při souběžném podávání léčivých přípravků, které jsou metabolizovány převážně CYP2C19 (například omeprazol), se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Substráty P-gp
Berotralstat je slabý inhibitor P-gp a v případě digoxinu (substrát P-gp) se C_{max} zvýšila o 58 % a AUC o 48 %. V případě souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty P-gp, si přečtěte příslušný souhrn údajů o přípravku, zejména v případě přípravků s úzkým terapeutickým indexem

(například digoxin) nebo přípravků, u kterých preskripční informace doporučují monitorování léčby (například dabigatran). U těchto léčivých přípravků mohou být nutné úpravy dávky (viz bod 5.2).

Perorální antikoncepce
Jakožto středně silný inhibitor CYP3A4 může berotralstat zvýšit koncentraci perorálních antikoncepčních přípravků metabolizovaných CYP3A4. Souběžné podávání berotralstatu s desogestrelem zvyšovalo AUC etonogestrelu (aktivního metabolitu) o 58 %, hodnota C_{max} nebyla dotčena. Účinek berotralstatu na přeměnu desogestrelu na etonogestrel prostřednictvím CYP2C9 byl zanedbatelný. Při souběžném podávání desogestrelu se nedoporučuje žádná úprava dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby berotralstatem a ještě alespoň 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Podávání berotralstatu se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání berotralstatu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou dostatečné (viz bod 5.3).
Podávání berotralstatu se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování berotralstatu do mléka (viz bod 5.3).
Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.
Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Orladeyo.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Orladeyo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bolest břicha (všechna místa) (hlášená u 21 % pacientů), průjem (hlášen u 15 % pacientů) a bolest hlavy (hlášena u 13 % pacientů). Gastrointestinální příhody byly hlášeny především během prvních 1–3 měsících podávání přípravku Orladeyo (medián dne do nástupu byl 66. den u bolesti břicha a 45. den u průjmu) a odezněly bez podání léčivého přípravku, zatímco se pokračovalo v léčbě přípravkem Orladeyo. Téměř všechny příhody (99 %) bolesti břicha byly mírné nebo středně závažné, přičemž medián doby trvání činil 3,5 dne (95% CI, 2–8 dnů). Téměř všechny příhody (98 %) průjmu byly mírné nebo středně závažné, přičemž medián doby trvání činil 3,2 dny (95% CI, 2–8 dnů).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Orladeyo byla hodnocena v dlouhodobých klinických studiích u 381 pacientů s hereditárním angioedémem (jak v nekontrolovaných, otevřených, tak v placebem kontrolovaných,

zaslepených studiích). Nežádoucí účinky získané v klinických studiích a sledování po uvedení na trh jsou uvedeny níže v klasifikaci podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a sledování po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy[a]
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha[b], průjem[c]
	Časté	Zvracení, gastroezofageální reflux, flatulence
	Není známo	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka
Vyšetření[d]	Časté	Zvýšení hladiny ALT, zvýšení hladiny AST

[a] Zahrnuje tyto příhody: bolest hlavy a bolest vedlejších nosních dutin.
[b] Zahrnuje tyto příhody: bolest břicha, břišní diskomfort, bolest v epigastriu, bolest v hypogastriu, diskomfort v oblasti epigastria a citlivost břicha.
[c] Zahrnuje tyto příhody: průjem, měkká stolice a časté vyprazdňování střev.
[d] Zvýšené výsledky testů jaterních funkcí. Tyto výsledky se obvykle zlepšily ať již byl berotralstat vysazen, nebo ne a byly pozorovány u určitých pacientů, převážně u těch, kteří přestali užívat androgeny během 14 dnů před zahájením léčby přípravkem Orladeyo. Náhlého vysazení androgenů těsně před zahájením léčby přípravkem Orladeyo je třeba se vyvarovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Orladeyo byla hodnocena v klinických studiích u podskupiny 28 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 18 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyl hlášen žádný případ předávkování. Nejsou k dispozici žádné informace týkající se identifikace případných známek a příznaků předávkování. Objeví-li se příznaky, doporučuje se symptomatická léčba. Neexistuje žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné hematologické látky, léčiva používaná u hereditárního angioedému, ATC kód: B06AC06

Mechanismus účinku

Berotralstat je inhibitor plazmatického kallikreinu. Plazmatický kallikrein je serinová proteáza, která štěpí vysokomolekulární kininogen (high-molecular-weight-kininogen, HMWK), přičemž se uvolňuje bradykinin, což je silný vazodilatátor, který zvyšuje cévní permeabilitu. U pacientů s hereditárním

angioedémem je v důsledku deficience nebo dysfunkce C1-INH narušena normální regulace aktivity plazmatického kallikreinu, což vede k nekontrolovanému zvýšení aktivity plazmatického kallikreinu a uvolnění bradykininu a následně k záchvatům hereditárního angioedému ve formě otoku (angioedém).

Elektrofyziologie srdce

Při C_{max} berotralstatu v ustáleném stavu podávaného v doporučené dávce 150 mg jednou denně se průměrný korigovaný QT interval zvýšil o 3,4 ms (90% horní hranice CI 6,8 ms), což je hodnota nacházející se pod prahovou hodnotou vedoucí k obavám (10 ms). Při supraterapeutické dávce 450 mg jednou denně byly expozice v ustáleném stavu 4násobně vyšší než při doporučené dávce 150 mg a korigovaný QT interval se zvýšil v průměru o 21,9 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost berotralstatu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami NCT 03485911.

Studie NCT 03485911
Tato studie zahrnovala 120 pacientů (114 dospělých a 6 dětí ve věku od 12 let) s hereditárním angioedémem I. nebo II. typu, u kterých došlo k nejméně dvěma záchvatům potvrzeným výzkumným pracovníkem během prvních osmi týdnů přípravného období a kteří užili alespoň jednu dávku hodnocené léčby. Devět pacientů bylo ve věku ≥ 65 let. Pacienti byli randomizováni do 1 ze 3 paralelních léčebných skupin a stratifikováni podle výchozí míry záchvatů v poměru 1 : 1 : 1 (berotralstat v dávce 110 mg, berotralstat v dávce 150 mg, nebo placebo perorálně podávané jednou denně s jídlem) po dobu 24týdenního období léčby.

Celkem 81 pacientů dostalo v 24týdenním období léčby alespoň jednu dávku berotralstatu. Celkově bylo 66 % pacientů ženského pohlaví a 93 % pacientů byli běloši v průměrném věku 41,6 let. Laryngeální angioedém mělo v anamnéze 74 % pacientů a u 75 % bylo v anamnéze uvedeno předchozí dlouhodobé užívání profylaktických přípravků. Medián míry záchvatů během prospektivního přípravného období (výchozí míra záchvatů) činil 2,9 za měsíc. Z pacientů zařazených do studie mělo 70 % výchozí míru záchvatů (≥ 2 záchvaty za měsíc).

Pacienti před vstupem do studie ukončili léčbu jinými profylaktickými přípravky k terapii hereditárního angioedému, všichni pacienti nicméně směli užívat záchranné léčivé přípravky k léčbě průlomových záchvatů hereditárního angioedému.
U pacientů léčených berotralstatem bylo 51,4 % průlomových záchvatů léčeno pomocí C1-INH (viz bod 4.4). Souběžné podávání C1-INH a berotralstatu nevedlo k žádným identifikovatelným nežádoucím účinkům.

Jak ukazuje tabulka 2, přípravek Orladeyo v dávce 150 mg vedl v porovnání s placebem ke statisticky i klinicky významnému snížení míry záchvatů hereditárního angioedému v průběhu 24 týdnů v primárním cílovém parametru u populace s léčebným záměrem (intent-to-treat, ITT). Procentuální pokles míry záchvatů hereditárního angioedému byl při podávání přípravku Orladeyo v dávce 150 mg větší než při podávání placeba, a to bez ohledu na míru záchvatů během přípravného období.

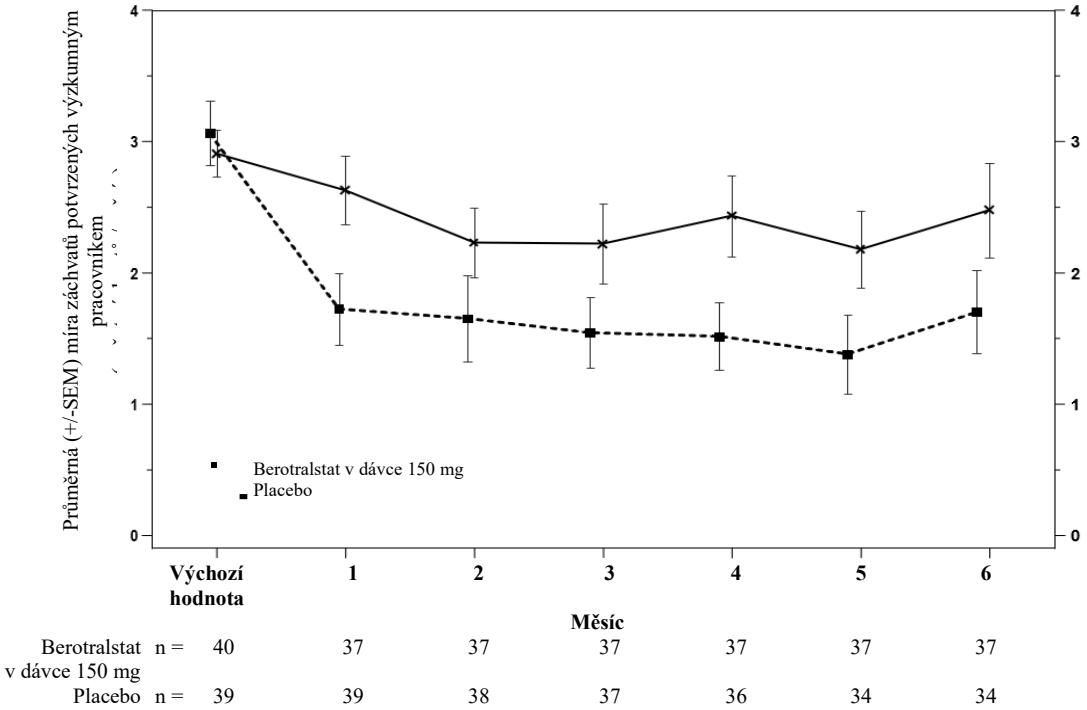
Tabulka 2: Snížení míry záchvatů hereditárního angioedému u populace ITT léčené berotralstatem v dávce 150 mg

Výsledek	Berotralstat v dávce 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40[a])
	Míra za 28 dnů	**Procentuální snížení oproti placebu** (95% CI)	**Hodnota p**	**Míra za 28 dnů**
Míra záchvatů hereditárního angioedému	1,31	44,2 % (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

[a] Jeden pacient v analýze ITT byl randomizován do skupiny užívající placebo, avšak nebyl léčen.

Jak ukazuje obrázek 1, snížení míry záchvatů se zachovalo po dobu 24 týdnů.

Obrázek 1: Míra záchvatů hereditárního angioedému za měsíc během 24 týdnů léčby berotralstatem v dávce 150 mg (n = 40) nebo placebem (n = 40)



SEM: standardní chyba průměru

U pacientů užívajících berotralstat v dávce 150 mg bylo u 58 % z nich zaznamenáno ≥ 50% snížení míry záchvatů hereditárního angioedému v porovnání s výchozí hodnotou, zatímco u pacientů užívajících placebo byl tento výsledek pozorován u 25 % pacientů.

Přípravek Orladeyo v dávce 150 mg snížil míru záchvatů hereditárního angioedému, které vyžadovaly léčbu standardními léčivými přípravky k terapii akutních záchvatů, o 49,2 % (95% CI: 25,5 %; 65,4 %) v porovnání s placebem (míra za 28 dnů: 1,04 oproti 2,05).

Kvalita života v souvislosti se zdravím
Jak ukazuje tabulka 3, u pacientů užívajících berotralstat v dávce 150 mg došlo v porovnání se skupinou užívající placebo ke zlepšení celkového skóre podle dotazníku týkajícího se kvality života s angioedémem (AE-QoL) i skóre jednotlivých domén (funkční, únava/nálada, strach/stud a výživa). Za klinicky významné zlepšení se považuje snížení o 6 bodů. Nejvýraznější zlepšení bylo pozorováno u funkčního skóre.

Tabulka 3: Změna skóre podle dotazníku AE-QoL* – berotralstat v porovnání s placebem ve 24. týdnu léčby

	Průměrná změna LS (SE) oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu léčby		Průměrný rozdíl LS oproti placebu (95% CI)
	Berotralstat v dávce 150 mg	Placebo	
Celkové skóre podle dotazníku AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Funkční skóre	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Skóre únavy/nálady	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Skóre strachu/studu	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Skóre výživy	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL = dotazník týkající se kvality života s angioedémem; CI = interval spolehlivosti;
LS = nejmenší čtverce; SE = standardní chyba.
*Nižší skóre naznačují zlepšenou kvalitu života (nižší zhoršení).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Orladeyo byla v rámci obou studií hodnocena u 28 dospívajících pacientů ve věku od 12 do 18 let. Bezpečnostní profil a míra záchvatů ve studii byly podobné jako u dospělých.
Bezpečnost a účinnost berotralstatu u pediatrických pacientů mladších 12 let nebyla stanovena.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Orladeyo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v rámci léčby hereditárního angioedému za účelem prevence záchvatů u pacientů s hereditárním angioedémem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podávání berotralstatu v dávce 150 mg jednou denně činí C_{max} 158 ng/ml (rozmezí: 110 až 234 ng/ml) a plocha pod křivkou v dávkovacím intervalu (AUC_{tau}) činí 2 770 ng*h/ml (rozmezí: 1 880 až 3 790 ng*h/ml). Farmakokinetika berotralstatu u pacientů s hereditárním angioedémem je podobná jako u zdravých osob.

Expozice berotralstatu (C_{max} a AUC) se zvyšuje více než úměrně s dávkou a ustáleného stavu je dosaženo do 6. až 12. dne.

Účinek jídla
Nebyly pozorovány žádné rozdíly v C_{max} a AUC berotralstatu po podání s jídlem s vysokým obsahem tuků. Medián t_{max} se nicméně zpozdil o 3 hodiny, a sice ze 2 hodin (nalačno) na 5 hodin (s jídlem, rozmezí: 1 až 8 hodin). Berotralstat se má podávat s jídlem, aby se minimalizovaly nežádoucí gastrointestinální účinky.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 99%. Po podání jednorázové dávky 300 mg radioaktivně značeného berotralstatu byl poměr koncentrace v krvi ku koncentraci v plazmě přibližně 0,92.
V ustáleném stavu činil u berotralstatu v dávce 150 mg jednou denně geometrický průměr (variační koeficient v %) Vd/F 3 123 l (40 %).

Biotransformace

Berotralstat je metabolizován CYP2D6 a CYP3A4 s nízkým obratem *in vitro*. Po podání jednorázové perorální dávky 300 mg radioaktivně značeného berotralstatu představoval berotralstat 34 % celkové plazmatické radioaktivity, přičemž se jednalo o 8 metabolitů, z nichž každý představoval od 1,8 do 7,8 % celkové radioaktivity. Je známa struktura 5 z těchto 8 metabolitů. Není známo, zda jsou nějaké metabolity farmakologicky aktivní.

Berotralstat v dávce 150 mg jednou denně je středně silný inhibitor CYP2D6 a CYP3A4 a slabý inhibitor CYP2C9. Berotralstat není inhibitorem CYP2C19.
Berotralstat je při dvojnásobku doporučené dávky slabým inhibitorem P-gp a není inhibitorem BCRP.

Eliminace

Po jednorázové dávce 150 mg byl medián poločasu berotralstatu přibližně 93 hodin (rozmezí: 39 až 152 hodin).

Po jednorázové perorální dávce 300 mg radioaktivně značeného berotralstatu bylo přibližně 9 % vyloučeno močí (3,4 %v nezměněné podobě, rozmezí 1,8 až 4,7 %) a 79 % bylo vyloučeno stolicí. Z dalších analýz vyplynulo, že přibližně 50 % frakce získané ze stolice představoval berotralstat v nezměněné podobě.

Zvláštní populace

Z populačních farmakokinetických analýz vyplynulo, že věk, pohlaví a rasa nemají na farmakokinetiku berotralstatu významný vliv. Tělesná hmotnost byla identifikována jako kovariát popisující variabilitu clearance a distribučního objemu, což vede k vyšší expozici (AUC a C_{max}) u pacientů s nižší tělesnou hmotností. Tento rozdíl se však nepovažoval za klinicky významný a u žádné z uvedených demografických charakteristik se nedoporučují žádné úpravy dávky.

Pediatrická populace
Na základě populačních farmakokinetických analýz, které zahrnovaly pediatrické pacienty ve věku od 12 do 18 let o tělesné hmotnosti nejméně 40 kg, byla expozice v ustáleném stavu po perorálním podávání berotralstatu v dávce 150 mg jednou denně mírně vyšší (o 29 % vyšší) než expozice u dospělých, přičemž odhadovaný geometrický průměr (variační koeficient v %) AUC_{tau} činil 2 515 (38,6) ng.h/ml. Tento rozdíl se však nepovažoval za klinicky významný a u pediatrických pacientů ve věku od 12 do 18 let s tělesnou hmotností 40 kg a větší se nedoporučují žádné úpravy dávky.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR méně než 30 ml/min) byla hodnocena farmakokinetika jednorázové 200mg perorální dávky berotralstatu. V porovnání se souběžnou kohortou s normální funkcí ledvin (eGFR větší než 90 ml/min) byla C_{max} zvýšena o 39 %, zatímco u AUC nebyl pozorován žádný rozdíl. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin mohou být vystaveni riziku prodloužení QT intervalu. Podávání berotralstatu těmto pacientům se nedoporučuje.

U pacientů se selháním ledvin vyžadujících hemodialýzu nebyla farmakokinetika berotralstatu hodnocena. Vzhledem k tomu, že se berotralstat ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by se odstranil hemodialýzou.

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou dysfunkcí jater (třída A, B nebo C dle Childa-Pugha) byla hodnocena farmakokinetika jednorázové perorální dávky 150 mg berotralstatu. V porovnání s pacienty s normální funkcí jater se farmakokinetika berotralstatu nezměnila u pacientů s lehkou poruchou funkce jater. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater byla C_{max} zvýšena o 77 %

a $AUC_{0\text{-}inf}$ o 78 %. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater byla C_{max} zvýšena o 27 %, zatímco $AUC_{0\text{-}inf}$ se snížila o 6 %. Odhadované zvýšení průměrné hodnoty QTcF u pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní dysfunkcí činilo až 8,8 ms (2stranný 90% CI, horní hranice 13,1 ms). Pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (třída B nebo C dle Childa-Pugha) se berotralstat nemá podávat.

Starší pacienti
U pacientů starších 75 let nebyl berotralstat hodnocen, nepředpokládá se však, že by věk měl vliv na expozici berotralstatu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích chronické toxicity po opakovaném podávání byla pozorována (elektronovým mikroskopem) fosfolipidóza (přítomnost pěnových vakuolizovaných makrofágů) v játrech potkanů a při klinicky relevantních expozicích existuje podezření na její výskyt v játrech, tenkém střevě, plicích, slezině a lymfatické tkáni u potkanů a opic. Klinický význam těchto nálezů není znám.

Ve 2leté (celoživotní) studii u potkanů byla pozorována degenerace/nekróza svalových vláken kosterních svalů. Expozice hladině bez pozorovaných nežádoucích účinků (no observed adverse effect level, NOAEL) pro tyto nálezy u potkanů byla 4,5násobkem expozice dosažené (na základě AUC) při klinické dávce 150 mg berotralstatu.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V 6měsíční studii u transgenních myší Th rasH2 nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu nádorů. Expozice v této studii kancerogenity u myší byla 10násobkem expozice dosažené (na základě AUC) při klinické dávce 150 mg berotralstatu.

Vzácné stromální sarkomy endometria a nediferencované sarkomy kůže byly zjištěny ve 2leté (celoživotní) studii u potkanů, kterým byl podáván berotralstat v expozici, která představovala 4,5násobek expozice dosažené (na základě AUC) při klinické dávce 150 mg berotralstatu. Tyto nálezy jsou neprůkazné, přičemž jejich incidence je mírně vyšší než v kontrolních skupinách. Klinický význam těchto nálezů není znám.

Berotralstat procházel u potkanů a králíků placentární bariérou. Studie embryofetálního vývoje provedená u březích samic potkanů, kterým byl podáván berotralstat v expozicích odpovídajících 9,7násobku expozice dosažené (na základě AUC) při klinické dávce 150 mg berotralstatu, neodhalila žádné poškození vyvíjejícího se plodu. Druhá studie embryofetálního vývoje u jiného relevantního druhu nehlodavců nebyla provedena.

Berotralstat byl detekován v plazmě mláďat potkanů 14. den laktace v koncentraci odpovídající přibližně 5 % koncentrace v plazmě matky.

Berotralstat neměl žádné účinky na páření či fertilitu u samců a samic potkanů při dávce odpovídající 2,9násobku klinické dávky 150 mg berotralstatu na základě mg/m^2.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

<u>Obsah tobolky</u>

krospovidon (typ A)
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

předbobtnalý škrob

Obal tobolky

želatina
oxid titaničitý (E 171)
indigokarmín (E 132)
černý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Inkoust na potisk

černý oxid železitý (E 172)
hydroxid draselný
šelak
propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PCTFE/PVC-Al blistry v krabičce se 7 tobolkami v jednom blistru

Velikost balení: 28 nebo 98 tvrdých tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. dubna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orladeyo 150 mg tvrdé tobolky
berotralstatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje berotralstatum 150 mg (jako berotralstati dihydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka
28 tvrdých tobolek
98 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Orladeyo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orladeyo 150 mg tobolky
berotralstatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioCryst Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Orladeyo 150 mg tvrdé tobolky
berotralstatum

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Orladeyo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Orladeyo užívat
3. Jak se přípravek Orladeyo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Orladeyo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Orladeyo a k čemu se používá

Orladeyo je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku berotralstat. Používá se k **prevenci záchvatů angioedému** u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s hereditárním angioedémem.

Co je hereditární angioedém

Hereditární angioedém je onemocnění, které se často dědí v rodině. Může omezovat Vaši každodenní činnost tím, že způsobuje záchvaty otoků a bolesti v různých částech těla, včetně:
- rukou a chodidel,
- obličeje, očních víček, rtů nebo jazyka,
- hrtanu, což může způsobit dechové obtíže,
- genitálií,
- žaludku a střev.

Jak přípravek Orladeyo působí

Při hereditárním angioedému není v krvi dostatečné množství bílkoviny zvané inhibitor C1 nebo tato bílkovina nefunguje správně. To vede k nadměrnému množství enzymu zvaného plazmatický kallikrein, v důsledku čehož se zvyšuje hladina bradykininu v krevním řečišti. Příliš velké množství bradykininu vede k příznakům hereditárního angioedému. Berotralstat, léčivá látka v přípravku Orladeyo, blokuje aktivitu plazmatického kallikreinu a snižuje tak množství bradykininu. To zabraňuje vzniku otoku a bolesti, které může hereditární angioedém způsobovat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Orladeyo užívat

Neužívejte přípravek Orladeyo

- jestliže jste alergický(á) na berotralstat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Orladeyo se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:
- máte středně až závažně sníženou funkci jater, což může zvýšit hladinu berotralstatu v krvi,
- máte závažně sníženou funkci ledvin,
- u Vás existuje riziko abnormality tepové frekvence zvané prodloužení QT intervalu.

K léčbě záchvatu hereditárního angioedému užijte svůj obvyklý záchranný léčivý přípravek, aniž byste užil(a) další dávky přípravku Orladeyo. Není známo, zda je přípravek Orladeyo účinný při akutní léčbě záchvatů hereditárního angioedému.

Děti a dospívající

Přípravek Orladeyo se nedoporučuje používat u dětí mladších 12 let. Důvodem je, že přípravek Orladeyo nebyl u této věkové skupiny hodnocen.
Přípravek Orladeyo nebyl hodnocen u dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 40 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Orladeyo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře před zahájením léčby přípravkem Orladeyo, jestliže užíváte:
- thioridazin nebo pimozid, léky k léčbě duševních poruch,
- amlodipin, lék k léčbě vysokého krevního tlaku nebo určitého typu bolesti na hrudi zvaného angina pectoris,
- cyklosporin, lék k potlačení imunitního systému, k léčbě těžkých kožních onemocnění a těžkého zánětu oka nebo kloubů,
- dabigatran, lék k prevenci srážení krve,
- rifampicin, lék k léčbě tuberkulózy nebo určitých dalších infekcí,
- desipramin, třezalku tečkovanou a další léky k léčbě deprese zvané tricyklická antidepresiva,
- dextrometorfan, lék na zmírnění kašle,
- digoxin, lék k léčbě srdečních potíží a nepravidelné tepové frekvence,
- fentanyl, silný lék proti bolesti,
- midazolam, lék k léčbě poruch spánku a k anestezii,
- tolbutamid, lék ke snížení hladiny cukru v krvi,
- perorální (ústy užívanou) antikoncepci, léky používané ke kontrole početí.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Údaje o podávání přípravku Orladeyo v těhotenství a během kojení jsou omezené. Podávání přípravku Orladeyo v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. Lékař s Vámi probere rizika a přínosy užívání tohoto přípravku.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě alespoň 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Podávání přípravku Orladeyo se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Orladeyo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Orladeyo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let o tělesné hmotnosti ≥ 40 kg je jedna tobolka jednou denně.

Přípravek Orladeyo se nedoporučuje u pacientů se středně až závažně sníženou funkcí jater.

Pokud máte výrazně sníženou funkci ledvin, je třeba se léčbě přípravkem Orladeyo vyhnout. Pokud však Váš lékař usoudí, že léčba přípravkem Orladeyo je nutná, může být nutné další sledování, včetně sledování srdečního rytmu pomocí testů, jako je elektrokardiogram (EKG, vyšetření elektrické aktivity srdce). Pokud jste kvůli onemocnění ledvin na dialýze, léčbě přípravkem Orladeyo byste se měl(a) vyhnout.

Způsob podání

Užívejte tobolku s jídlem a zapíjejte ji sklenicí vody každý den ve stejnou dobu. Můžete si zvolit kteroukoli denní dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Orladeyo, než jste měl(a)

Pokud k tomu dojde, okamžitě se obraťte na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Orladeyo

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku. Užijte vynechanou dávku hned, jak si vzpomenete, neberte si však více než jednu dávku denně.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Orladeyo

Je důležité **užívat** tento přípravek pravidelně a **po dobu předepsanou lékařem**. Nepřestávejte tento přípravek užívat, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s touto frekvencí:
Velmi časté, mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- bolest hlavy,
- bolest břicha, včetně nepříjemných pocitů v oblasti břicha a citlivosti břicha,

- průjem a časté vyprazdňování střev.

Časté, mohou postihnout až 1 osobu z 10
- zvracení,
- pálení žáhy,
- plynatost,
- zvýšené hladiny jaterních enzymů zvaných ALT a AST v krevních testech,
- vyrážka.

Není známo, četnost nelze z dostupných údajů stanovit
- nauzea (pocit na zvracení)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Orladeyo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Orladeyo obsahuje

- Léčivou látkou je berotralstatum. Jedna tobolka obsahuje berotralstatum 150 mg (jako berotralstati dihydrochloridum).
- Dalšími složkami jsou:
  - předbobtnalý škrob, krospovidon (typ A), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, želatina, oxid titaničitý (E 171),
  - barviva: indigokarmín (E 132), černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172),
  - jedlý inkoust na potisk: černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný, šelak, propylenglykol (E 1520).

Jak přípravek Orladeyo vypadá a co obsahuje toto balení

Tobolky přípravku Orladeyo mají bílé neprůhledné tělo s potiskem „150“ a světle modré neprůhledné víčko s potiskem „BCX“ (19,4 mm × 6,9 mm). Jsou baleny v plastových/hliníkových blistrech v krabičce se 7 tobolkami v jednom blistru.

Velikost balení: 28 nebo 98 tvrdých tobolek

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

- **Držitel rozhodnutí o registraci**
  BioCryst Ireland Limited
  Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
  Irsko

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) berotralstatu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o nauzee ze spontánních hlášení, včetně v některých případů s blízkou časovou souvislostí, pozitivního de-challenge a/nebo re-challenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku se výbor PRAC domnívá, že kauzální vztah mezi berotralstatem a nauzeou je přinejmenším opodstatněný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku obsahující berotralstat mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním doporučení.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se berotralstatu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících berotralstat zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.