

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ekterly 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg σεμπετραλστάτης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κίτρινα, ωοειδούς σχήματος (περίπου 15 mm x 9 mm), αμφίκυρτα δισκία με χαραγμένο το λογότυπο «Κ» της KalVista στη μία πλευρά και την ένδειξη «300» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ekterly ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία οξέων επεισοδίων κληρονομικού αγγειοοιδήματος (ΚΑΟ) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η απόφαση για την έναρξη θεραπείας με από στόματος σεμπετραλστάτη θα πρέπει να λαμβάνεται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με ΚΑΟ.

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Ekterly των 300 mg χορηγούμενα με την πρώτη αναγνώριση ενός επεισοδίου. Μια δεύτερη δόση μπορεί να ληφθεί 3 ώρες μετά την πρώτη δόση εάν η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής ή εάν τα συμπτώματα επιδεινωθούν ή υποτροπιάσουν. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από δύο δόσεις σε διάστημα 24 ωρών.

Ασθενείς με ΚΑΟ με φυσιολογική C1-INH (nC1 INH)

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με ΚΑΟ και φυσιολογικά επίπεδα C1-INH (nC1-INH) εάν δεν παρατηρηθεί κλινική ανταπόκριση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh).

Η χρήση σε ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, συνιστάται μια εφάπαξ δόση των 300 mg κατά τη θεραπεία ενός επεισοδίου ΚΑΟ (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς που λαμβάνουν επαγωγείς του CYP3A4

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εάν λαμβάνονται ασθενείς επαγωγείς του CYP3A4.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4, συνιστάται μια εφάπαξ δόση των 900 mg (3 δισκία των 300 mg) κατά τη θεραπεία ενός επεισοδίου ΚΑΟ (βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Ekterly ενδείκνυται για από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λαρυγγικά επεισόδια

Μετά τη θεραπεία των λαρυγγικών επεισοδίων οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα. Εάν τα συμπτώματα του λαρυγγικού επεισοδίου επιδεινωθούν μετά τη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε κατάλληλο ιατρικό ίδρυμα.

Φυσιολογικά επίπεδα του αναστολέα της C1-εστεράσης (nC1-INH)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Ekterly σε ασθενείς με ΚΑΟ και nC1-INH.

Ορισμένες υποκατηγορίες του ΚΑΟ με nC1-INH ενδέχεται να μην ανταποκριθούν στη θεραπεία λόγω εναλλακτικών οδών που δεν περιλαμβάνουν ενεργοποίηση της καλικρεΐνης του πλάσματος. Συνιστάται η διενέργεια γενετικού ελέγχου, εάν είναι διαθέσιμος, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για το ΚΑΟ και διακοπή της θεραπείας εάν δεν παρατηρηθεί κλινική ανταπόκριση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Παράταση του διαστήματος QT

Σε μια κλινική δοκιμή αποκλειστικά για την αξιολόγηση των καρδιακών παραμέτρων σε υγιή άτομα, ανιχνεύθηκε ότι η σεμπετραλστάτη έχει τη δυνατότητα να παρατείνει το διάστημα QT, αλλά μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις που δεν αναμένεται να επιτευχθούν με τη συνιστώμενη δόση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της σεμπετραλστάτης σε ασθενείς με ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, όπως γνωστή προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT (είτε επίκτητη είτε συγγενής), ηλεκτρολυτικές διαταραχές, έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τον μεταβολισμό της σεμπετραλστάτης ή ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Απαιτείται προσοχή σχετικά με τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT σε αυτούς τους ασθενείς, ειδικά σε ασθενείς με περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σεμπετραλστάτη

Η σεμπετραλστάτη είναι υπόστρωμα του CYP3A4

Η ιτρακοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, αύξησε τη C_{max} της σεμπετραλστάτης κατά 135% και τη AUC κατά 420%. Η βεραπαμίλη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, αύξησε τη C_{max} της σεμπετραλστάτης κατά 76% και τη AUC κατά 102%. Η συγχορήγηση με σιμετιδίνη, ασθενή αναστολέα του CYP3A4, δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στην έκθεση της σεμπετραλστάτης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εάν λαμβάνονται αναστολείς του CYP3A4.

Η φαινυτοΐνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, μείωσε τη C_{max} της σεμπετραλστάτης κατά 66% και τη AUC κατά 83%. Η εφαιβιρένζη, μέτριος επαγωγέας του CYP3A4 μείωσε τη C_{max} της σεμπετραλστάτης κατά 63% και τη AUC κατά 79%. Η συγχορήγηση με μοδαφινίλη, ασθενή επαγωγέα του CYP3A4, δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στην έκθεση της σεμπετραλστάτης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εάν λαμβάνονται ασθενείς επαγωγείς του CYP3A4.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, εφαιβιρένζη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη), συνιστάται μια δόση των 900 mg (3 δισκία των 300 mg) για την αντιμετώπιση ενός επεισοδίου ΚΑΟ.

Σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη), συνιστάται μια εφάπαξ δόση των 300 mg για την αντιμετώπιση ενός επεισοδίου ΚΑΟ.

Παράγοντες μείωσης γαστρικού οξέος

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική *in vivo* μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων (DDI) με παράγοντες μείωσης γαστρικού οξέος. Επομένως, η επίδραση των παραγόντων μείωσης γαστρικού οξέος στη φαρμακοκινητική της σεμπετραλστάτης είναι άγνωστη. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Ekterly με παράγοντες τροποποίησης του γαστρικού pH, όπως αντιόξινα, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης 2.

Επιδράσεις της σεμπετραλστάτης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες DDI για την αξιολόγηση της επίδρασης της σεμπετραλστάτης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα *in vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σεμπετραλστάτη μπορεί να αναστέλλει τα CYP2C9, UGT1A4 και UGT1A9, καθώς και τους μεταφορείς OCT2, OATP1B3, MATE1 και MATE2-K. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι επί του παρόντος άγνωστη. Η συγχορήγηση της σεμπετραλστάτης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων και μεταφορέων που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. βαρφαρίνη, μυκοφαινολικό οξύ, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους) θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν δικαιολογείται κλινικά, δεδομένου του κινδύνου αυξημένης φαρμακοκινητικής έκθεσης αυτών των συγχορηγούμενων φαρμάκων και, ως εκ τούτου, της τοξικότητας. Εάν η συγχορήγηση είναι αναπόφευκτη, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση όπου είναι εφικτό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ekterly και για περίοδο 24 ωρών μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Ekterly σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Ekterly θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (π.χ. για τη θεραπεία δυνητικά απειλητικών για τη ζωή λαρυγγικών επεισοδίων).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σεμπετραλστάτη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνεται/απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της σεμπετραλστάτης ή/και των μεταβολιτών της στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Ekterly ή εάν θα διακοπεί ο θηλασμός για 24 ώρες μετά τη λήψη του Ekterly, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Ekterly στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ekterly έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Έχει αναφερθεί ζάλη μετά τη χρήση του Ekterly. Αυτό το σύμπτωμα μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα ενός επεισοδίου ΚΑΟ. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα εάν αισθάνονται ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το Ekterly έχει χορηγηθεί σε συνολικά 411 υγιή άτομα και 239 ασθενείς με κληρονομικό αγγειοοίδημα. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν για τη λήψη έγκρισης από τις ρυθμιστικές αρχές, 1945 επεισόδια ΚΑΟ έχουν αντιμετωπιστεί με το Ekterly.

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς με ΚΑΟ που έλαβαν θεραπεία με Ekterly είναι η κεφαλαλγία (αναφέρθηκε από το 9,2% των ασθενών). Τα αναφερθέντα συμβάντα κεφαλαλγίας ήταν γενικά ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, μη σοβαρά και απέδραμαν χωρίς περαιτέρω παρέμβαση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$).

Πίνακας 1. Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Ζάλη	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Έμετος	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Κοιλιακό άλγος*	Συχνές
	Διάρροια	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πόνος σε ράχη	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Συχνές

* Περιλαμβάνει συμβάντα κοιλιακού άλγους και άλγους άνω κοιλιακής χώρας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε 32 εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών, συνολικά 390 επεισόδια ΚΑΟ αντιμετωπίστηκαν με σεμπετραλστάτη. Το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τον εντοπισμό πιθανών σημείων και συμπτωμάτων υπερδοσολογίας. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, συνιστάται συμπτωματική θεραπεία. Δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αιματολογικοί παράγοντες, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το κληρονομικό αγγειοίδημα, κωδικός ATC: B06AC08.

Μηχανισμός δράσης

Η σεμπετραλστάτη είναι ένας ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος αναστολέας της καλλικρεΐνης του πλάσματος (PKa). Αναστέλλοντας την PKa, η σεμπετραλστάτη αποκλείει τη διάσπαση του κινινογόνου υψηλού μοριακού βάρους (HK) και την επακόλουθη παραγωγή βραδυκινίνης (BK), ανακόπτοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την εξέλιξη του επεισοδίου ΚΑΟ, το οποίο σχετίζεται με αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και σχηματισμό οιδήματος. Η σεμπετραλστάτη επίσης καταστέλλει την ενεργοποίηση του μηχανισμού θετικής ανάδρασης του συστήματος καλλικρεΐνης-κινίνης (KKS), μειώνοντας έτσι τον παράγοντα XIIa (FXIIa) και την πρόσθετη παραγωγή PKa.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δοκιμή KONFIDENT

Η αποτελεσματικότητα του Ekterly στην αντιμετώπιση επεισοδίων ΚΑΟ σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω μελετήθηκε στη δοκιμή KONFIDENT με τυχαιοποιημένο, διπλά τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο, τριπλής μετάβασης σχεδιασμό.

Συνολικά 110 ασθενείς αντιμετώπισαν 264 επεισόδια. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 39,5 έτη και κυμαινόταν από 13 έως 74 έτη. Σημειωτέον ότι αυτό το εύρος περιλάμβανε 13 (11,8%) εφήβους και μόνο 4 (3,6%) ηλικιωμένους ασθενείς. Ασθενείς με ΚΑΟ τύπου 1 [101 ασθενείς (91,8%)] και τύπου 2 [9 ασθενείς (8,2%)] εκπροσωπήθηκαν στη δοκιμή. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στη δοκιμή ενώ λάμβαναν είτε συμβατική κατ' απαίτηση αγωγή [86 (78,2%)] είτε μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή [24 (21,8%)]. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη αναφορικά με τα επεισόδια που αντιμετωπίστηκαν περιλάμβαναν όλους τους βαθμούς βαρύτητας των επεισοδίων [113 (42,8%) ήπιας, 102 (38,6%) μέτριας, 38 (14,4%) βαριάς και 7 (2,7%) πολύ βαριάς μορφής] και όλες τις ανατομικές θέσεις [142 (53,8%) υποδόρια, 120 (45,5%) βλεννογονικά (εκ των οποίων 8 (3%) ήταν λαρυγγικά)].

Ο διάμεσος χρόνος έως τη θεραπεία (IQR) ήταν 41 (6 έως 140) λεπτά.

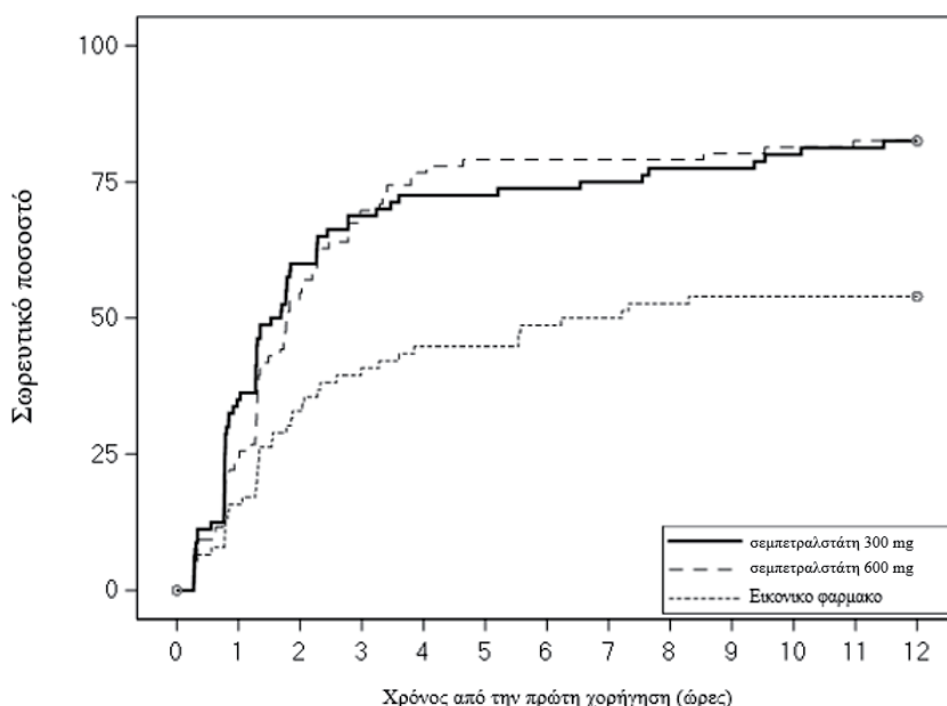
Από τα 264 επεισόδια που αντιμετωπίστηκαν, τα 87 αντιμετωπίστηκαν με 300 mg σεμπετραλστάτης, τα 93 αντιμετωπίστηκαν με 600 mg σεμπετραλστάτης και τα 84 αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Μετά την αντιμετώπιση κάθε επεισοδίου, έπειτα από τουλάχιστον 3 ώρες, ήταν δυνατή η λήψη μιας πρόσθετης δόσης, κατά την κρίση του ασθενούς, εφόσον χρειαζόταν με βάση τα συμπτώματα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος έως την έναρξη της ανακούφισης των συμπτωμάτων, που ορίστηκε ως τουλάχιστον «λίγο καλύτερα» (δύο διαδοχικά χρονικά σημεία) εντός 12 ωρών από την πρώτη χορήγηση της σεμπετραλστάτης, όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου της αναφερόμενης από τον ασθενή γενικής εντύπωσης σχετικά με την αλλαγή (Patient Reported Global Impression of Change, PGI-C). Το PGI-C απαιτούσε από τους ασθενείς να αξιολογήσουν τα συμπτώματα του επεισοδίου τους χρησιμοποιώντας μια κλίμακα επτά βαθμών («πολύ χειρότερα» έως «πολύ καλύτερα»). Για την επίτευξη του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, ένας ασθενής έπρεπε να αναφέρει μια θετική και διατηρούμενη ανταπόκριση ως τουλάχιστον «λίγο καλύτερα» σε δύο διαδοχικά χρονικά σημεία στο PGI-C εντός 12 ωρών.

Ο χρόνος έως την έναρξη της ανακούφισης των συμπτωμάτων ήταν στατιστικώς σημαντικά ταχύτερος για τα 300 mg σεμπετραλστάτης (προσαρμογή κατά Bonferroni $p < 0,0001$) και τα 600 mg

σεμπετραλστατής (προσαρμογή κατά Bonferroni $p < 0,0013$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Δοκιμή KONFIDENT – Διάγραμμα Kaplan-Meier για τον χρόνο έως την έναρξη της ανακούφισης των συμπτωμάτων εντός 12 ωρών από τη χορήγηση της δόσης

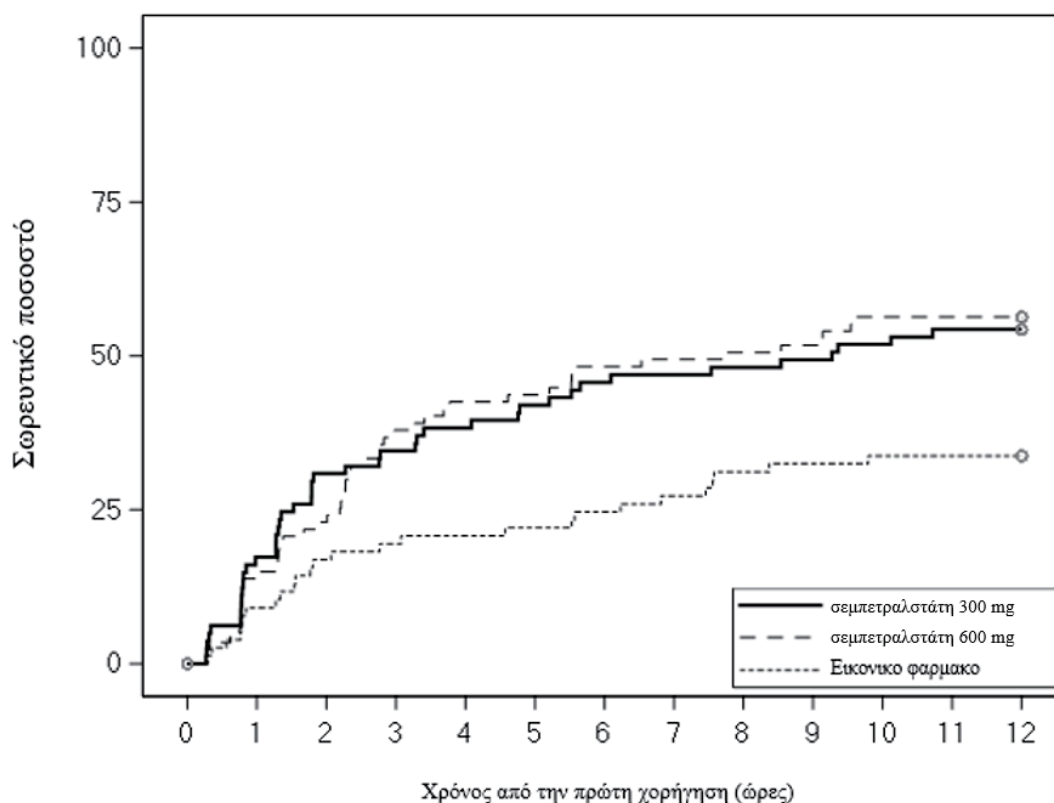


Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν δεύτερη δόση εντός 12 ωρών ήταν 29,9% και 37,6% για τα 300 mg σεμπετραλστατής και τα 600 mg σεμπετραλστατής αντίστοιχα, τα οποία ήταν χαμηλότερα από το 48,8% του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο χωρίς δεύτερη χορήγηση ή πριν από μια δεύτερη χορήγηση των 300 mg σεμπετραλστατής ή των 600 mg σεμπετραλστατής ήταν 93,9% και 95,8%, αντίστοιχα.

Το πρώτο βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση μείωσης της βαρύτητας σε σχέση με την έναρξη (δύο διαδοχικά χρονικά σημεία) εντός 12 ωρών από την πρώτη χορήγηση της σεμπετραλστατής σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο της γενικής εντύπωσης του ασθενούς σχετικά με τη βαρύτητα (Patient Global Impression of Severity, PGI-S). Το PGI-S απαιτούσε από τους ασθενείς να αξιολογήσουν τα συμπτώματα του επεισοδίου τους χρησιμοποιώντας μια κλίμακα πέντε βαθμών («καμία» έως «πολύ βαριάς μορφής»). Για την επίτευξη του πρώτου βασικού δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου, ένας ασθενής έπρεπε να αναφέρει θετική και διατηρούμενη μείωση κατά τουλάχιστον ένα βήμα στο ερωτηματολόγιο PGI-S εντός 12 ωρών.

Ο χρόνος έως τη μείωση της βαρύτητας ήταν στατιστικώς σημαντικά ταχύτερος για τα 300 mg σεμπετραλστατής (προσαρμογή κατά Bonferroni $p = 0,0036$) και τα 600 mg σεμπετραλστατής (προσαρμογή κατά Bonferroni $p = 0,0032$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 2).

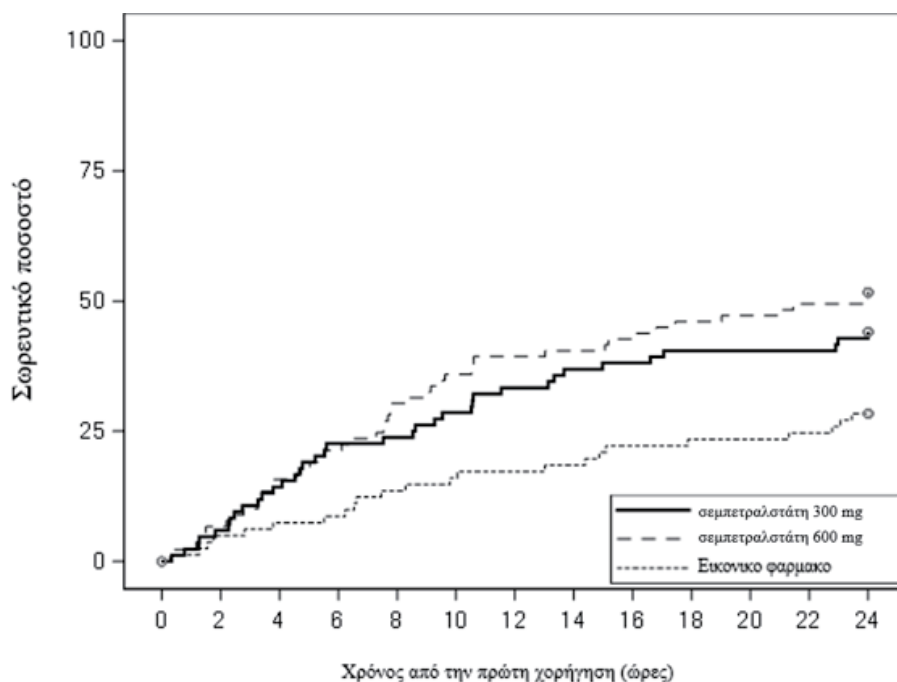
Σχήμα 2. Δοκιμή KONFIDENT - Διάγραμμα Kaplan-Meier για τον χρόνο έως τη μείωση της βαρύτητας εντός 12 ωρών από τη χορήγηση της δόσης



Το δεύτερο βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πλήρη αποδρομή του επεισοδίου όπως ορίζεται στο PGI-S εντός 24 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Για την επίτευξη του δεύτερου βασικού δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου, ένας ασθενής έπρεπε να αναφέρει «καμία» στο ερωτηματολόγιο PGI-S εντός 24 ωρών.

Ο χρόνος έως την πλήρη αποδρομή του επεισοδίου ήταν στατιστικώς σημαντικά ταχύτερος για τα 300 mg σεμπετραλστάτης (προσαρμογή κατά Bonferroni $p = 0,0022$) και τα 600 mg σεμπετραλστάτης (προσαρμογή κατά Bonferroni $p < 0,0001$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 3).

Σχήμα 3. Δοκιμή KONFIDENT - Διάγραμμα Kaplan-Meier για τον χρόνο έως την πλήρη αποδρομή του επεισοδίου εντός 24 ωρών από τη χορήγηση της δόσης



Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των πρωτευόντων και βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας στην κλινική δοκιμή KONFIDENT σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της χρήσης κατ' απαίτηση αγωγής μόνο ή μακροχρόνιας προφυλακτικής αγωγής, ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα στον συνολικό πληθυσμό.

Δοκιμή KONFIDENT-S

Στην μελέτη ανοικτής επισήμανσης KONFIDENT-S, οι ασθενείς αντιμετώπισαν πολλαπλά επεισόδια με 600 mg σεμπετραλστάτης για διάστημα έως και 2 ετών. Συνολικά 134 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 23 εφήβων) αντιμετώπισαν 1706 επεισόδια. Ο διάμεσος αριθμός των επεισοδίων που αντιμετωπίστηκαν από τους ασθενείς ήταν 8, με εύρος από 1 έως 61 επεισόδια. Ο διάμεσος αριθμός των επεισοδίων που αντιμετωπίστηκαν κυμάνθηκε από 0 έως 2 επεισόδια μηνιαίως. Ο διάμεσος χρόνος από την εμφάνιση του επεισοδίου έως τη θεραπεία ήταν 10 λεπτά. Για τους εφήβους, ο διάμεσος χρόνος από την εμφάνιση του επεισοδίου έως τη θεραπεία ήταν 4 λεπτά. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα της δοκιμής KONFIDENT. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε με επαναλαμβανόμενες θεραπείες.

Λαρυγγικά επεισόδια λόγω ΚΑΟ

Συνολικά 36 λαρυγγικά επεισόδια λόγω ΚΑΟ έχουν αντιμετωπιστεί σε κλινικές δοκιμές. Στη δοκιμή KONFIDENT, αντιμετωπίστηκαν 4 λαρυγγικά επεισόδια λόγω ΚΑΟ (2 με δόση 300 mg σεμπετραλστάτης και 2 με δόση 600 mg σεμπετραλστάτης). Στη κλινική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης KONFIDENT-S, 32 λαρυγγικά επεισόδια αντιμετωπίστηκαν με δόση 600 mg σεμπετραλστάτης. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα των ασθενών με μη λαρυγγικά επεισόδια όσον αφορά τον χρόνο έως την έναρξη ανακούφισης των συμπτωμάτων. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά δυσκολίας στην κατάποση των δισκίων του Ekterly.

Πληθυσμός ΚΑΟ με φυσιολογικά επίπεδα C1-INH (nC1-INH)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Ekterly σε ασθενείς με ΚΑΟ και nC1-INH (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στην κλινική δοκιμή με σκοπό την αξιολόγηση της καρδιακής ηλεκτροφυσιολογίας, ανιχνεύθηκε δυνατότητα της σεμπετραλστατής να παρατείνει το διάστημα QT, αλλά μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις που δεν αναμένεται να επιτευχθούν με τη συνιστώμενη δόση. Η μεγαλύτερη μέση αύξηση στο διάστημα QTc ήταν 10,4 ms (άνω όριο διαστήματος εμπιστοσύνης = 15,3 ms) μετά τη χορήγηση του Ekterly (5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση) σε υγιείς εθελοντές. Η αύξηση στο διάστημα QTc ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ekterly σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο κληρονομικό αγγειοοίδημα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από δόση των 300 mg, η σεμπετραλστατή απορροφήθηκε ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται σε περίπου 1 ώρα.

Επίδραση της τροφής

Σε μια αξιολόγηση της επίδρασης της τροφής, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη AUC της σεμπετραλστατής μετά από δόση των 600 mg με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Σημειώθηκε περίπου 29% μείωση της C_{max} και ο διάμεσος T_{max} καθυστέρησε κατά 2 ώρες. Το Ekterly χορηγήθηκε ανεξάρτητα από την τροφή σε κλινικές δοκιμές ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 77%. Μετά από δόση των 600 mg ραδιοσημασμένης σεμπετραλστατής, η αναλογία ραδιενέργειας αίματος προς πλάσμα ήταν περίπου 0,65. Ο γεωμετρικός μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής (V_z/F) ήταν 208 L μετά από δόση των 300 mg.

Αποβολή

Μετά από δόση των 300 mg, ο γεωμετρικός μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της σεμπετραλστατής ήταν 3,7 ώρες. Η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) ήταν 38,5 L/ώ.

Μεταβολισμός

Η σεμπετραλστατή μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 *in vitro*. Η σεμπετραλστατή είναι ένα *in vitro* υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης και της BCRP. Μετά από δόση των 600 mg ραδιοσημασμένης σεμπετραλστατής, η σεμπετραλστατή αντιπροσώπευε το 64,1% της συνολικής AUC_{0-24} ραδιενέργειας στο πλάσμα, με 11 μεταβολίτες, ο καθένας από τους οποίους αντιπροσώπευε από 0,39% έως 7,1% της συνολικής AUC_{0-24} ραδιενέργειας. Ο συχνότερα εμφανιζόμενος μεταβολίτης στο πλάσμα δεν είναι φαρμακολογικά ενεργός.

Η σεμπετραλστατή είναι ένας *in vitro* αναστολέας των CYP3A4 και CYP2C9, και των μεταφορέων OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 και OATP1B3.

Η σεμπετραλστατή είναι ένας *in vitro* επαγωγέας του CYP3A4. Δεδομένης της διαλείπουσας χρήσης του και της ταχείας απορρόφησης και απομάκρυνσής του, ο κίνδυνος επαγωγής του CYP3A4 δεν θεωρείται κλινικά σημαντικός.

Απέκκριση

Μετά από τη χορήγηση δόσης των 600 mg ραδιοσημασμένης σεμπετραλστατής σε υγιείς άνδρες εθελοντές, περίπου το 32% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και το 63% στα κόπρανα. Περίπου το 8,7% και το 12,5% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα, ως αμετάβλητη σεμπετραλστατή. Η σεμπετραλστατή αποβάλλεται κυρίως με τον ηπατικό μεταβολισμό μέσω των κοπράνων.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε ένα εύρος δόσεων από 5 mg έως 600 mg, η C_{max} της σεμπετραλστατής ήταν ανάλογη της δόσης. Η AUC ήταν μεγαλύτερη από δοσοαναλογική, πιθανώς λόγω της εμφάνισης μεγαλύτερης φάσης τελικής αποβολής στις υψηλότερες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η φαρμακοκινητική των 600 mg σεμπετραλστατής μελετήθηκε σε ασθενείς με ήπια και μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh). Σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, η C_{max} αυξήθηκε κατά 7% και η AUC κατά 16% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, η C_{max} αυξήθηκε κατά 63% και η AUC κατά 100%. Σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας που λαμβάνουν έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, συνιστάται εφάπαξ δόση των 300 mg κατά την αντιμετώπιση ενός επεισοδίου ΚΑΟ (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η σεμπετραλστατή δεν αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς και δεν χορηγείται ως χρόνια θεραπεία. Η φαρμακοκινητική της σεμπετραλστατής δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η μελέτη KONFIDENT δεν συμπεριέλαβε επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω για να καθορίσει εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή της καλλικρεΐνης πλάσματος, η οποία μετρήθηκε ως μείωση της ειδικής ενζυμικής δραστηριότητας σε σχέση με την τιμή έναρξης, αποδείχθηκε ότι είναι ταχεία, με σχεδόν πλήρη ($\geq 95\%$) καταστολή της καλλικρεΐνης πλάσματος μόλις 15 λεπτά μετά τη χορήγηση 300 mg Ekterly σε ασθενείς με ΚΑΟ.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δράσης.

Η καρκινογόνος δράση της σεμπετραλστατής αξιολογήθηκε σε μια μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακά ποντίκια *rasH2-Tg* και σε μια μελέτη διάρκειας 104 εβδομάδων σε αρουραίους. Δεν υπήρξαν αυξήσεις σε κακοήγεις όγκους ούτε στοιχεία καρκινογόνου δράσης σε κανένα από τα δύο είδη σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης. Η έκθεση στις υψηλότερες δόσεις (βάσει της AUC στο πλάσμα του μη δεσμευμένου κλάσματος) ήταν 0,2 και 0,4 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (MRHD) σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς αντίστοιχα, και 5,7 φορές υψηλότερη από την MRHD σε αρουραίους.

Σε μια μελέτη γονιμότητας που διεξήχθη σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο ζευγάριωμα ή στη γονιμότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στην προεμφυτευτική απώλεια στο υψηλό επίπεδο δόσης των 600 mg/kg/ημέρα (7,7 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη MRHD με βάση τα επίπεδα της AUC του μη δεσμευμένου κλάσματος). Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης διεξήχθησαν σε αρουραίους και κουνέλια. Στους αρουραίους, αποδείχθηκε ότι η σεμπετραλστατή ή/και οι μεταβολίτες της διαπερνούν τον πλακούντα. Δυσπλασίες (υπερωϊοσχιστία, έλλειμα κοιλιακού διαφράγματος) και εμβρυϊκή θνησιμότητα αναφέρθηκαν στα 600 mg/kg/ημέρα (12 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη MRHD με βάση τα επίπεδα της AUC του μη δεσμευμένου κλάσματος). Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες για την ανάπτυξη του εμβρύου ήταν 300 mg/kg/ημέρα (3,0 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη MRHD με βάση τα επίπεδα της AUC του μη δεσμευμένου κλάσματος). Σε κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες ή εμβρυϊκή θνησιμότητα σε δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (6,8 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη MRHD με βάση τα επίπεδα της AUC του μη δεσμευμένου κλάσματος). Οι πιθανές επιδράσεις στην ανάπτυξη που σχετίζονται με την αναστολή της PKa μπορεί να μην έχουν καταγραφεί πλήρως σε κουνέλια λόγω της διαφοράς στη φαρμακολογική δραστηριότητα της σεμπετραλστατής μεταξύ των ειδών. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους σε δόσεις έως 450 mg/kg/ημέρα.

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης σεμπετραλστατής σε θηλάζοντες αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα παρόμοιες συγκεντρώσεις συνολικής ραδιενέργειας στο γάλα και το πλάσμα, με τη μέγιστη συγκέντρωση να παρατηρείται 1 ώρα μετά τη δόση. Είκοσι τέσσερις ώρες μετά τη δόση, τα μέσα επίπεδα ραδιενέργειας τόσο στο γάλα όσο και στο πλάσμα προσέγγιζαν τα επίπεδα υποβάθρου.

Μελέτες εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν καταδείξει ότι η σεμπετραλστατή έχει δυναμικό συσσώρευσης και μπορεί να παραμείνει σε ορισμένα υδατικά ιζηματικά συστήματα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη διασταυρούμενη νατρίουχος (E468)
Ποβιδόνη K30 (E1201)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικαλύψεις υμενίου

Εμβολιασμένο συμπολυμερές πολυαιθυλενογλυκόλης πολυ(βινυλικής αλκοόλης) (E1209)
Τάλκης (E553b)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Γλυκερίνη μονοκαπρυλοκαπροϊκή (Τύπου 1) (E471)
Πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)
Οξείδιο σιδήρου μέλαν (E172)
Μαλτοδεξτρίνη (E1400)
Κόμμι γκουάρ (E412)
Υπρομελλόζη (E464)
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες οΡΑ/alu/PVC με επένδυση αλουμινίου (1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ανά κυψέλη).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται σε κυψέλη που περικλείεται σε χάρτινη αναδιπλούμενη καρτέλα ασφάλειας για παιδιά. Οι αναδιπλούμενες καρτέλες περιέχονται σε ένα χάρτινο κουτί.

Συσκευασία: 4 ή 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1975/001

EU/1/25/1975/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ekterly 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σεμπετραλστατή

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg σεμπετραλστατής.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

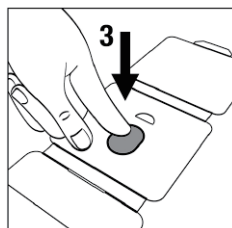
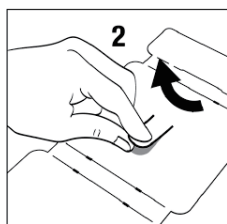
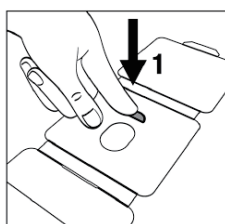
EU/1/25/1975/001 4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/25/1975/002 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ



1. Πιέστε προς τα μέσα το ημικύκλιο.
2. Αναποδογυρίστε και τραβήξτε προς τα πίσω τη γλωττίδα.
3. Πιέστε το χάπι μέσα από το αλουμινόχαρτο.

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ekterly

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΚΑΡΤΕΛΛΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ekterly 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σεμπετραλστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg σεμπετραλστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KalVista Pharmaceuticals [Λογότυπο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1975/001 4 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

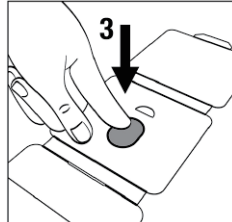
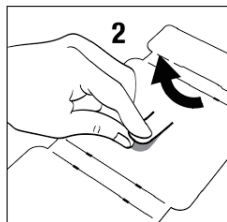
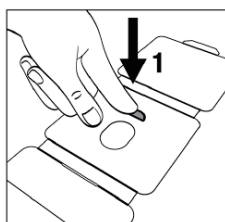
EU/1/25/1975/002 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ



1. Πιέστε προς τα μέσα το ημικύκλιο.
2. Αναποδογυρίστε και τραβήξτε προς τα πίσω τη γλωττίδα.
3. Πιέστε το χάπι μέσα από το αλουμινόχαρτο.

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Η γραφή Braille θα εμφανίζεται στο εξωτερικό χάρτινο κουτί]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ekterly 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σεμπετραλστάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KalVista Pharmaceuticals [Λογότυπο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ekterly 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σεμπετραλστάτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ekterly και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ekterly
3. Πώς να πάρετε το Ekterly
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ekterly
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ekterly και ποια είναι η χρήση του

Το Ekterly είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία σεμπετραλστάτη.

Το Ekterly ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία οξέων επεισοδίων κληρονομικού αγγειοιδήματος (ΚΑΟ) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Το ΚΑΟ είναι συχνά κληρονομικό, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό της πάθησης. Υπάρχουν τρεις γνωστοί τύποι ΚΑΟ, ανάλογα με το γενετικό ελάττωμα και την επίδρασή του σε μια πρωτεΐνη που κυκλοφορεί στο αίμα, η οποία ονομάζεται αναστολέας της εστεράσης C1 (C1-INH). Ένα άτομο μπορεί να έχει χαμηλά επίπεδα του C1-INH στον οργανισμό (ΚΑΟ τύπου 1), δυσλειτουργικό C1-INH (ΚΑΟ τύπου 2) ή ΚΑΟ με φυσιολογικά επίπεδα του αναστολέα της C1-εστεράσης (ΚΑΟ με nC1-INH). Ο τελευταίος τύπος είναι εξαιρετικά σπάνιος. Και οι τρεις τύποι μπορεί να προκαλέσουν επεισόδια και να παρουσιάσουν τα ίδια κλινικά συμπτώματα εντοπισμένου οιδήματος και πόνου σε διάφορα μέρη του σώματος, όπως:

- χέρια και πόδια
- πρόσωπο, βλέφαρα, χείλη ή γλώσσα
- λάρυγγας, που μπορεί να δυσκολέψει την αναπνοή
- γεννητικά όργανα

Όταν ο C1-INH δεν λειτουργεί σωστά, αυτό οδηγεί σε υπερβολική ποσότητα του ενζύμου «καλλικρεΐνη του πλάσματος», το οποίο με τη σειρά του αυξάνει τα επίπεδα της «βραδυκίνης» στην κυκλοφορία του αίματος. Η υπερπαραγωγή βραδυκίνης προκαλεί οίδημα και φλεγμονή.

Η δραστική ουσία του Ekterly, η σεμπετραλστάτη, δρα αναστέλλοντας την δραστηριότητα της καλλικρεΐνης του πλάσματος και βοηθά στη μείωση των επιπέδων της βραδυκίνης. Όταν

λαμβάνεται στην αρχή ή κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου, θα εμποδίσει την εξέλιξη της κρίσης και θα σταματήσει το οίδημα και τον πόνο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ekterly

Μην πάρετε το Ekterly

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σεμπετραλστατή ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ekterly εάν:

- έχετε μειωμένη ηπατική λειτουργία μέτριας ή βαριάς μορφής, που θα μπορούσε να αυξήσει τα επίπεδα της σεμπετραλστατής στο αίμα
- διατρέχετε κίνδυνο από μια ανωμαλία του καρδιακού ρυθμού, γνωστή ως παράταση του διαστήματος QT, ή λαμβάνετε ένα φάρμακο που είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QT.

Μετά τη λήψη του Ekterly για ένα λαρυγγικό επεισόδιο, είναι σημαντικό **να αναζητήσετε άμεση ιατρική φροντίδα ιδίως εάν τα συμπτώματα του λαρυγγικού επεισοδίου επιδεινωθούν μετά τη θεραπεία.**

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα με φυσιολογικά επίπεδα αναστολέα C1 μπορεί να μην ανταποκριθεί στη θεραπεία με Ekterly. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε οποιοσδήποτε ανησυχίες σχετικά με αυτό το φάρμακο.

Παιδιά

Το Ekterly δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Ο λόγος είναι ότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ekterly

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο λόγος είναι ότι ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Ekterly.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα.

- Αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του Ekterly στο αίμα και ως εκ τούτου να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών:
 - ο αντιβιοτικά φάρμακα (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη)
 - ο ορισμένα φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη)
 - ο αντιυικά φάρμακα (π.χ. ριτοναβίρη)
- Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα του Ekterly στο αίμα και ως εκ τούτου μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης:
 - ο αντιβιοτικά φάρμακα (π.χ. ριφαμπικίνη)
 - ο αντιυικά φάρμακα (π.χ. εφαιβιρένζη)
 - ο ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την επιληψία (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοytoΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ekterly.

Το Ekterly με τροφή και ποτό

Αυτό το φάρμακο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 3).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του Ekterly όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Ekterly κατά τη διάρκεια της κύησης και να αποφεύγεται ο θηλασμός για 24 ώρες μετά τη λήψη του Ekterly. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους της λήψης του Ekterly κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε ζάλη ως αποτέλεσμα του επεισοδίου ΚΑΟ ή μετά τη χρήση του Ekterly.

Το Ekterly περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Ekterly

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 300 mg Ekterly που πρέπει να λαμβάνεται με το πρώτο σημείο εμφάνισης ενός επεισοδίου. Μια επιπλέον δόση ενός δισκίου των 300 mg Ekterly μπορεί να ληφθεί 3 ώρες μετά την πρώτη δόση εάν τα συμπτώματα επιμένουν. Δεν πρέπει να λαμβάνονται περισσότερα από δύο δισκία των 300 mg Ekterly σε διάστημα 24 ωρών.

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό, αν χρειάζεται. Το δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει τη λήψη μόνο ενός δισκίου των 300 mg Ekterly για την αντιμετώπιση ενός επεισοδίου εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας (μειωμένη ηπατική λειτουργία μέτριας μορφής) **και ταυτόχρονα** παίρνετε φάρμακα που είναι γνωστά ως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, όπως η ιτρακοναζόλη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που είναι γνωστά ως ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4, όπως η φαινοτοΐνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας) ή η εφαιβιρένζη (ένα αντιικό φάρμακο), ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει την ταυτόχρονη λήψη τριών δισκίων των 300 mg Ekterly για την αντιμετώπιση ενός επεισοδίου.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ekterly από την κανονική

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε πάρει πάρα πολλά δισκία Ekterly.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Κεφαλαλγία
- Έμετος
- Αίσθημα ναυτίας (ναυτία)
- Κοιλιακό άλγος
- Ζάλη
- Πόνος σε ράχη
- Έξαψη
- Διάρροια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς](#) που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ekterly

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην αναδιπλούμενη καρτέλα της κυψέλης μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ekterly

- Η δραστική ουσία είναι η σεμπετραλστάτη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη διασταυρούμενη νατριούχος, ποβιδόνη K30, μαγνήσιο στεατικό (βλ. παράγραφο 2 «Το Ekterly περιέχει νάτριο»).
- Επικάλυψες υμενίου: εμβολιασμένο συμπολυμερές πολυαιθυλενογλυκόλης πολυ(βινυλικής αλκοόλης), τάλκης, τιτανίου διοξειδίου (E171), γλυκερίνη μονοκαπρυλοκαπροϊκή (Τύπου 1), πολυ(βινυλική αλκοόλη), οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), οξείδιο σιδήρου μέλαν (E172), μαλτοδεξτρίνη, κόμμι γκουάρ, υπομελλόζη, τριγλυκερίδια μέσης αλύσου.

Εμφάνιση του Ekterly και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ekterly 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα, ωοειδούς σχήματος (περίπου 15 mm x 9 mm), αμφίκυρτα δισκία με χαραγμένο το λογότυπο «K» της KalVista στη μία πλευρά και την ένδειξη «300» στην άλλη πλευρά. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται σε κυψέλη που περικλείεται σε χάρτινη αναδιπλούμενη καρτέλα ασφάλειας για παιδιά. Οι αναδιπλούμενες καρτέλες περιέχονται σε ένα χάρτινο κουτί. Ανατρέξτε στη συσκευασία για οδηγίες ανοίγματος. Η συσκευασία περιέχει 4 ή 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.,
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
Ιρλανδία

Παρασκευαστής:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.