

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg berotralstat (διυδρογλωρικής).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Καψάκιο (19,4 mm × 6,9 mm) με λευκό αδιαφανές σώμα που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «150» και γαλάζιο αδιαφανές κάλυμμα που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «BCX».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Orladeyo ενδείκνυται για την πρόληψη ρουτίνας υποτροπιάζοντων επεισοδίων κληρονομικού αγγειοιδήματος (HAE) σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος ≥ 40 kg είναι 150 mg Orladeyo (ένα καψάκιο) άπαξ ημερησίως.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με HAE με φυσιολογικό αναστολέα C1 εστεράσης (nC1-INH) που έχουν επιδείξει ανεπαρκή μείωση των επεισοδίων μετά από 3 μήνες θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Για εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος < 40 kg, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα κοκκία Orladeyo.

Παράλειψη δόσεων

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης Orladeyo, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που ξέχασε το συντομότερο δυνατό, χωρίς να υπερβαίνει τη μία δόση την ημέρα.

Το Orladeyo δεν προορίζεται για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων HAE (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της berotralstat. Εάν απαιτείται θεραπεία, πρέπει να προβλέπεται η κατάλληλη παρακολούθηση, π.χ. ΗΚΓ (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της berotralstat σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που χρήζουν αιμοκάθαρσης. Προληπτικά, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε ασθενείς με ESRD (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση berotralstat σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β ή C κατά Child-Pugh) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του berotralstat σε παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών έχει τεκμηριωθεί χρησιμοποιώντας τη δοσολογία με βάση το βάρος. Οι συνιστώμενες δόσεις για παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών παρέχονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα κοκκία Orladeyo. Τα καψάκια Orladeyo 150 mg δεν προορίζονται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση. Το καψάκιο μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με 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

Γενικά

Η berotralstat δεν προορίζεται για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων ΗΑΕ, πρέπει να γίνεται έναρξη εξατομικευμένης θεραπείας με εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για τη χρήση berotralstat σε ασθενείς με ΗΑΕ με λειτουργία nC1-INH.

Ορισμένες κατηγορίες ΗΑΕ με φυσιολογικό C1-INH (nC1-INH) μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη θεραπεία λόγω εναλλακτικών οδών που δεν περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της καλλικρεΐνης πλάσματος. Σε αυτόν τον πληθυσμό, συνιστάται η διεξαγωγή γενετικού ελέγχου, εάν είναι διαθέσιμος, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για το ΗΑΕ, και η διακοπή της θεραπείας εάν δεν παρατηρηθεί κλινική ανταπόκριση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QT με υψηλότερες συγκεντρώσεις berotralstat (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να εμφανίσουν αυξημένες συγκεντρώσεις berotralstat στον ορό που σχετίζονται με τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν απαιτείται θεραπεία, πρέπει να προβλέπεται η κατάλληλη παρακολούθηση (π.χ. ΗΚΓ).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της berotralstat σε ασθενείς με ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για επιμήκυνση του διαστήματος QT, όπως οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, γνωστή υφιστάμενη επιμήκυνση του διαστήματος QT (είτε επίκτητη είτε συγγενής), προχωρημένη ηλικία (βλ. παράγραφο 4.2), ή συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν απαιτείται θεραπεία, πρέπει να προβλέπεται η κατάλληλη παρακολούθηση (π.χ. ΗΚΓ).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η berotralstat είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην berotralstat

Αναστολείς P-gp και BCRP

Η κυκλοσπορίνη, αναστολέας της P-gp και BCRP, μείωσε τη μέγιστη συγκέντρωση της εφάπαξ δόσης 150 mg της berotralstat (C_{max}) κατά 7% και αύξησε την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι χρόνου (AUC) κατά 27%. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της berotralstat σε περίπτωση συγχορήγησης με αναστολείς P-gp και BCRP.

Επαγωγείς P-gp και BCRP

Η berotralstat είναι υπόστρωμα της P-gp και της BCRP. Οι επαγωγείς P-gp και BCRP (π.χ. ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο (St. John's wort)) ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της berotralstat στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της berotralstat. Η χρήση επαγωγέων P-gp δεν συνιστάται με την berotralstat.

Επιδράσεις της berotralstat σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα CYP3A4

Η berotralstat είναι μέτριος αναστολέας του CYP3A4, αυξάνοντας τη C_{max} και την AUC της χορηγούμενης από το στόμα μιδαζολάμης κατά 45% και 124%, αντίστοιχα, και τη C_{max} και την AUC της αμλοδιπίνης κατά 45% και 77%, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποστρώματα του CYP3A4. Για τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, ανατρέξτε στην ΠΧΠ, ειδικότερα για αυτά με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. κυκλοσπορίνη, φαιτανύλη). Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποστρώματα CYP2D6

Η berotralstat είναι μέτριος αναστολέας του CYP2D6, αυξάνοντας τη C_{max} και την AUC της δεξτρομεθορφάνης κατά 196% και 177%, αντίστοιχα, και τη C_{max} και την AUC της δεσιπραμίνης κατά 64% και 87%, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποστρώματα του CYP2D6. Για τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, ανατρέξτε στην ΠΧΠ, ειδικότερα για αυτά με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. θειοριδαζίνη, πιμοζίδη) ή για όσα οι πληροφορίες συνταγογράφησης συνιστούν θεραπευτική παρακολούθηση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά). Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποστρώματα του CYP2C9

Η berotralstat είναι ασθενής αναστολέας του CYP2C9 που αυξάνει τη C_{max} και την AUC της τολβουταμίδης κατά 19% και 73%, αντίστοιχα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 (π.χ. τολβουταμίδα) (βλ. παράγραφο 5.2).

Η επίδραση της berotralstat στη μετατροπή της δεσογεστρέλης σε ετονογεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης) μέσω του CYP2C9 ήταν ασήμαντη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη συγχορήγηση της δεσογεστρέλης.

Υποστρώματα του CYP2C19

Η berotralstat δεν είναι αναστολέας του CYP2C19, καθώς η C_{max} και η AUC της ομεπραζόλης αυξήθηκαν μόλις κατά 21% και 24%, αντίστοιχα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη) (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποστρώματα της P-gr

Η berotralstat είναι ασθενής αναστολέας της P-gr και αύξησε τη C_{max} και την AUC της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gr) κατά 58% και 48%, αντίστοιχα. Για τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gr ανατρέξτε στην ΠΧΠ, ειδικότερα για αυτά με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη) ή για όσα οι πληροφορίες συνταγογράφησης συνιστούν θεραπευτική παρακολούθηση (π.χ. ετεξλική δαβιγατράνη). Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Ως μέτριος αναστολέας του CYP3A4, η berotralstat ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η συγχορήγηση της berotralstat με δεσογεστρέλη αύξησε την AUC της ετονογεστρέλης (ενεργός μεταβολίτης) κατά 58%, η C_{max} δεν επηρεάστηκε. Η επίδραση της berotralstat στη μετατροπή της δεσογεστρέλης σε ετονογεστρέλη μέσω του CYP2C9 ήταν ασήμαντη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη συγχορήγηση της δεσογεστρέλης.

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 berotralstat και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Η berotralstat δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της berotralstat σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η berotralstat δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της berotralstat στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με την berotralstat, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Από μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το berotralstat δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κοιλιακό άλγος (σε όλα τα σημεία) (αναφέρθηκε από το 21% των ασθενών), διάρροια (αναφέρθηκε από το 15% των ασθενών), και κεφαλαλγία (αναφέρθηκε από το 13% των ασθενών). Γαστρεντερικά συμβάντα αναφέρθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 1-3 μήνες της χρήσης της berotralstat (ο διάμεσος χρόνος έναρξης ήταν η ημέρα 66 για το κοιλιακό άλγος και η ημέρα 45 για τη διάρροια) και υποχώρησαν χωρίς κάποιο φαρμακευτικό προϊόν ενώ η θεραπεία με berotralstat συνεχιζόταν. Όλα σχεδόν τα συμβάντα (99%) κοιλιακού άλγους ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης με διάμεση διάρκεια 3,5 ημέρες (ΔΕ 95%: 2-8 ημέρες). Όλα σχεδόν τα συμβάντα (98%) διάρροιας ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης με διάμεση διάρκεια 3,2 ημέρες (ΔΕ 95%: 2-8 ημέρες).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της berotralstat αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μακροχρόνιων κλινικών μελετών σε 381 ενήλικες και εφήβους ασθενείς και 29 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 12 ετών με HAE (μη ελεγχόμενες, ανοικτής επισημάνσης και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές τυφλές μελέτες). Στη συνέχεια παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ελήφθησαν από τις κλινικές μελέτες και κατά την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: 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 ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες κατά την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ^α
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος ^β , Διάρροια ^γ
	Συχνές	Έμετος, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, Μετεωρισμός
	Μη γνωστής συχνότητας	Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	ALT αυξημένη, AST αυξημένη

^α Περιλαμβάνει συμβάντα κεφαλαλγίας, κεφαλαλγίας από παραρρινοκολπίτιδα

^β Περιλαμβάνει συμβάντα κοιλιακού άλγους, κοιλιακής δυσφορίας, άλγους άνω κοιλιακής χώρας, άλγους κάτω κοιλιακής χώρας, επιγαστρικής δυσφορίας, κοιλιακής ευαισθησίας

^γ Περιλαμβάνει συμβάντα διάρροιας, μαλακών κοπράνων, αυξημένης κινητικότητας του εντέρου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένες τιμές τρανσαμινασών

Αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (LFT), οι οποίες εν γένει βελτιώνονται με ή χωρίς διακοπή της berotralstat, παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς, κυρίως σε αυτούς που διέκοψαν τη θεραπεία με ανδρογόνα εντός 14 ημερών από την έναρξη της θεραπείας με berotralstat. Η απότομη διακοπή της θεραπείας με ανδρογόνα αμέσως πριν από την έναρξη της θεραπείας με berotralstat πρέπει να αποφεύγεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών

Η ασφάλεια της berotralstat αξιολογήθηκε σε κλινικές μελέτες με μια υποομάδα 28 έφηβων ασθενών ηλικίας 12 έως < 18 ετών και βάρους τουλάχιστον 40 kg. Η εικόνα ασφάλειας ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες.

Παιδιά ηλικίας 3 έως κάτω των 12 ετών

Η ασφάλεια της berotralstat αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη 29 ασθενών ηλικίας 3 έως < 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 14,9 kg. Η εικόνα ασφάλειας ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται σε 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 αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τον προσδιορισμό δυνητικών σημείων και συμπτωμάτων υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων, συνιστάται η χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας. Δεν διατίθεται αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιποί αιματολογικοί παράγοντες, φάρμακα για το κληρονομικό αγγειοοίδημα, κωδικός ATC: B06AC06

Μηχανισμός δράσης

Η berotralstat είναι αναστολέας της καλλικρεΐνης του πλάσματος. Η καλλικρεΐνη του πλάσματος είναι μια πρωτεάση σερίνης η οποία διαχωρίζει το κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (HMWK), αποδεσμεύοντας βραδυκίνη, έναν ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα που αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα. Σε ασθενείς με HAE λόγω ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας C1-INH, η φυσιολογική ρύθμιση της δράσης της καλλικρεΐνης του πλάσματος είναι διαταραγμένη, γεγονός που οδηγεί σε μη ελεγχόμενη αύξηση της δραστηριότητας της καλλικρεΐνης του πλάσματος και αποδέσμευση βραδυκίνης, με αποτέλεσμα την πρόκληση επεισοδίων HAE που συνίστανται σε οίδημα (αγγειοοίδημα).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη $C_{\max}$ σε σταθερή κατάσταση της berotralstat με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες, το μέσο διορθωμένο διάστημα QT αυξήθηκε κατά 3,4 msec (90% του άνω ορίου του διαστήματος εμπιστοσύνης των 6,8 msec), ήτοι κάτω από το όριο ανησυχίας των 10 msec. Στην υπερθεραπευτική δόση των 450 mg άπαξ ημερησίως, σε σταθερή κατάσταση, οι εκθέσεις ήταν 4 φορές υψηλότερες σε σύγκριση με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg σε ενήλικες, το δε διορθωμένο διάστημα QT αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 21,9 msec.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της berotralstat μελετήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων, την NCT03485911.

Μελέτη NCT03485911

Στη μελέτη αυτή μετείχαν 120 ασθενείς (114 ενήλικες και 6 παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω) με ΗΑΕ τύπου Ι ή ΙΙ, οι οποίοι είχαν υποστεί τουλάχιστον δύο επιβεβαιωμένα από ερευνητή επεισόδια εντός των πρώτων 8 εβδομάδων της περιόδου εξοικείωσης και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση της υπό μελέτη θεραπείας. Εννέα ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 1 από τα 3 παράλληλα σκέλη θεραπείας, διαστρωματώθηκαν με βάση τον αρχικό ρυθμό των επεισοδίων, σε αναλογία 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg ή εικονικό φάρμακο χορηγούμενα από το στόμα άπαξ ημερησίως, με τροφή) για περίοδο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Συνολικά, 81 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση berotralstat κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων. Το 66% των ασθενών ήταν γυναίκες και το 93% των ασθενών Καυκάσιοι, με μέσο όρο ηλικίας τα 41,6 έτη. Ιστορικό επεισοδίων λαρυγγικού αγγειοιδήματος αναφέρθηκε από το 74% των ασθενών, ενώ το 75% ανέφερε προηγούμενη χρήση μακροχρόνιας προφυλακτικής θεραπείας. Ο διάμεσος ρυθμός επεισοδίων κατά τη διάρκεια της προοπτικής περιόδου εξοικείωσης (αρχικός ρυθμός επεισοδίων) ήταν 2,9 επεισόδια ανά μήνα. Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, το 70% είχε αρχικό ρυθμό επεισοδίων ≥ 2 ανά μήνα.

Οι ασθενείς διέκοψαν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που λάμβαναν προφυλακτικά για το ΗΑΕ πριν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης σε περίπτωση παροξυσμικών επεισοδίων ΗΑΕ. Στους ασθενείς που έλαβαν berotralstat, το 51,4% των παροξυσμικών επεισοδίων αντιμετωπίστηκε με C1-INH (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση C1-INH και berotralstat δεν είχε ως αποτέλεσμα κάποια αναγνωρίσιμη ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η berotralstat 150 mg επέφερε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση στον ρυθμό των επεισοδίων ΗΑΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ήτοι τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (Intent-to-Treat, ITT), όπως φαίνεται στον Πίνακα 2. Η ποσοστιαία μείωση του ρυθμού των επεισοδίων ΗΑΕ ήταν μεγαλύτερη με την berotralstat 150 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ανεξαρτήτως του ρυθμού των επεισοδίων που παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο εξοικείωσης.

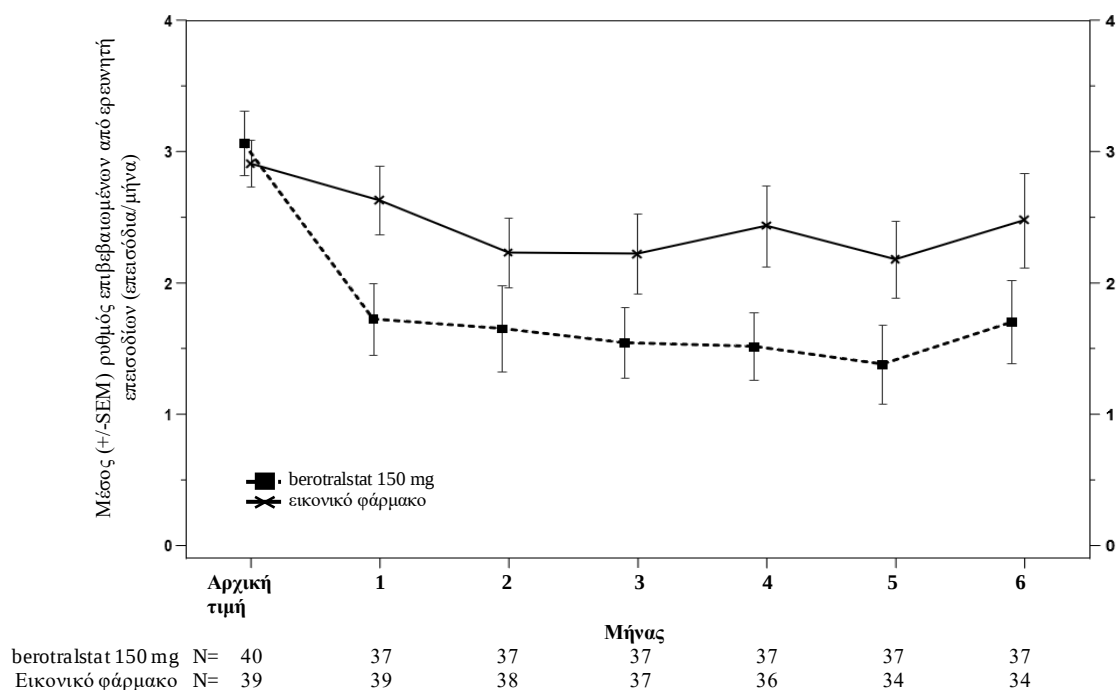
Πίνακας 2: Μείωση του ρυθμού επεισοδίων ΗΑΕ στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) που έλαβε berotralstat 150 mg

Έκβαση	Berotralstat 150 mg (n=40)			Εικονικό φάρμακο (n=40 ^a)
	Ρυθμός ανά 28 ημέρες	Ποσοστιαία μείωση με το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	Τιμή p	Ρυθμός ανά 28 ημέρες
Ρυθμός επεισοδίων ΗΑΕ	1,31	44,2% (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

^a Στην ανάλυση του πληθυσμού ITT, ένας ασθενής τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου αλλά δεν έλαβε θεραπεία.

Η μείωση του ρυθμού επεισοδίων διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων, όπως φαίνεται στο Γράφημα 1.

Γράφημα 1: Ρυθμός επεισοδίων ΗΑΕ ανά μήνα κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας με berotralstat 150 mg (n=40) ή εικονικό φάρμακο (n=40)



SEM: τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής

Από τους ασθενείς που έλαβαν 150 mg berotralstat, το 58% παρουσίασε μείωση $\geq 50\%$ στον ρυθμό επεισοδίων ΗΑΕ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές έναντι 25% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η berotralstat 150 mg μείωσε τον ρυθμό επεισοδίων ΗΑΕ που χρήζουν θεραπείας με τη συνήθη θεραπευτική αγωγή για οξεία επεισόδια κατά 49,2% (ΔΕ 95%: 25,5%, 65,4%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ρυθμός ανά 28 ημέρες: 1,04 έναντι 2,05).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς που έλαβαν berotralstat 150 mg εμφάνισαν βελτίωση στο Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής με Αγγειοίδημα (AE-QoL) τόσο στη συνολική βαθμολογία όσο και στη βαθμολογία των επιμέρους κατηγοριών (λειτουργικότητα, κόπωση/διάθεση, φόβος/ντροπή και διατροφή) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Η μείωση κατά

6 βαθμούς θεωρείται κλινικά σημαντική βελτίωση. Η μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε στη βαθμολογία της λειτουργικότητας.

Πίνακας 3: Αλλαγή στη βαθμολογία AE-QoL*- berotralstat έναντι εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24

	Μέση αλλαγή LS (SE) από τις αρχικές τιμές την εβδομάδα 24		Μέση διαφορά LS από το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)
	Berotralstat 150 mg	Εικονικό φάρμακο	
Συνολική βαθμολογία AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Βαθμολογία λειτουργικότητας	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Βαθμολογία Κόπωσης/Διάθεσης	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Βαθμολογία Φόβου/Ντροπής	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Βαθμολογία Διατροφής	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

AE-QoL=Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής με αγγειοοίδημα, ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, LS=ελάχιστα τετράγωνα, SE=τυπικό σφάλμα

*Οι χαμηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν βελτιωμένη ποιότητα ζωής (χαμηλότερα επίπεδα δυσλειτουργίας)

Πληθυσμός με HAE με φυσιολογικό C1-INH

Διεξήχθη μια ανάλυση των κλινικών δεδομένων παρατήρησης σε 311 ενήλικες ασθενείς με HAE με nC1-INH, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με berotralstat για έως και 18 μήνες. Ο τύπος HAE προσδιορίστηκε σύμφωνα με τα επίπεδα C1-INH, τη λειτουργία C1-INH και τα επίπεδα C4 χωρίς γενετικό έλεγχο. Αυτή η μελέτη παρατήρησης υποδεικνύει μια παρόμοια τάση στην αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με HAE με nC1-INH.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών (Μελέτη NCT03485911, Μελέτη NCT03472040)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του berotralstat αξιολογήθηκαν σε 28 έφηβους ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών σε αμφοτέρους τις μελέτες. Η εικόνα ασφάλειας και ο ρυθμός επεισοδίων στις μελέτες ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

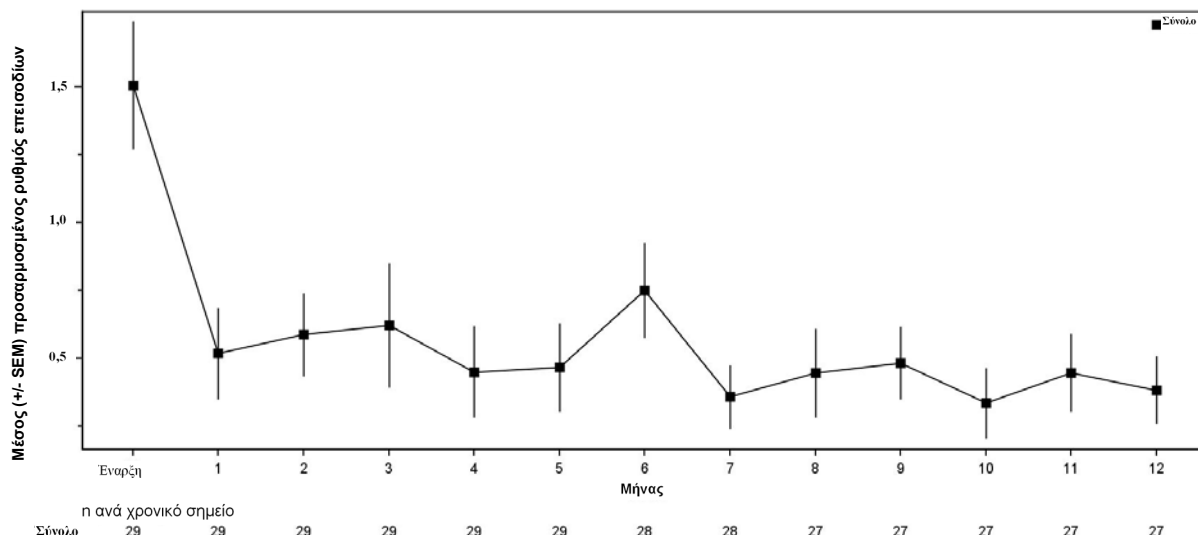
Παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του berotralstat αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, διαδοχική, μονού σκέλους μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν 29 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 έως < 12 ετών με HAE που έλαβαν κοκκία Orladeyo άπαξ ημερησίως μαζί με τροφή (Μελέτη NCT05453968). Ο διάμεσος ρυθμός επεισοδίων που αναφέρθηκε κατά την έναρξη (περίοδος του προτύπου φροντίδας) ήταν 0,96 επεισόδια/μήνα (εύρος: 0 έως 5 επεισόδια/μήνα). Για να επιτευχθούν εκθέσεις στο φάρμακο παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με 150 mg, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε μία από τις 4 ομάδες δόσης με βάση το βάρος κατά την έναρξη: ≥ 40 kg (n=7), 32 έως < 40 kg (n=9), 24 έως < 32 kg (n=9) και 12 έως < 24 kg (n=4).

Και οι 29 ασθενείς ολοκλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας με berotralstat, με 27 ασθενείς να ολοκληρώνουν 48 εβδομάδες θεραπείας.

Η μείωση του μέσου μηνιαίου ρυθμού επεισοδίων από την έναρξη διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων (Γράφημα 2).

Γράφημα 2: Προσαρμοσμένος μέσος ρυθμός επεισοδίων ΗΑΕ ανά μήνα^α κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων θεραπείας με δοσολογία berotralstat με βάση το βάρος



^α Ο προσαρμοσμένος μέσος ρυθμός επεισοδίων ΗΑΕ ανά μήνα δεν ήταν πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της berotralstat σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση berotralstat 150 mg άπαξ ημερησίως, η C_{max} και η AUC κατά το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων (AUC_{tau}) είναι 158 ng/mL (εύρος τιμών: 110 έως 234 ng/mL) και 2.770 ng*h/mL (εύρος τιμών: 1.880 έως 3.790 ng*h/mL), αντίστοιχα. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της berotralstat σε ασθενείς με κληρονομικό αγγειοοίδημα είναι παρόμοιο με αυτό των υγιών ατόμων.

Η έκθεση στην berotralstat (C_{max} και AUC) παρουσίασε αναλογικά μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με την αύξηση της δόσης και η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά τις ημέρες 6 έως 12.

Επίδραση της τροφής

Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη C_{max} και την AUC της berotralstat μετά από τη χορήγηση της με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Ωστόσο, ο διάμεσος χρόνος t_{max} επιβραδύνθηκε κατά 3 ώρες, ήτοι από 2 ώρες (κατάσταση νηστείας) σε 5 ώρες (σίτιση, εύρος τιμών: 1 έως 8 ώρες). Η berotralstat πρέπει να χορηγείται με τροφή για την ελαχιστοποίηση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κατανομή

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 99%. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης berotralstat 300 mg, η αναλογία στο αίμα σε σχέση με το πλάσμα ήταν περίπου 0,92. Σε σταθερή κατάσταση, ο γεωμετρικός μέσος (%CV=%Συντελεστής διακύμανσης) V_d/F (κατανομής του όγκου) ήταν 3.123 L (40%) για την berotralstat 150 mg χορηγούμενη άπαξ ημερησίως.

Βιομετασχηματισμός

Η berotralstat μεταβολίζεται από το CYP2D6 και το CYP3A4 με χαμηλό μεταβολισμό *in vitro*. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενη δόση ραδιοσημασμένης berotralstat 300 mg, η berotralstat αντιστοιχούσε στο 34% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα, με 8 μεταβολίτες, καθένας εκ των οποίων αντιστοιχούσε σε 1,8 έως 7,8% της συνολικής ραδιενέργειας. Οι δομές των 5 εκ των 8 μεταβολιτών είναι γνωστές. Δεν είναι γνωστό εάν οποιοσδήποτε από τους μεταβολίτες είναι φαρμακολογικά δραστικός.

Η berotralstat 150 mg άπαξ ημερησίως είναι μέτριος αναστολέας του CYP2D6 και του CYP3A4, και ασθενής αναστολέας του CYP2C9. Η berotralstat δεν είναι αναστολέας του CYP2C19.

Η berotralstat σε διπλή από τη συνιστώμενη δόση είναι ασθενής αναστολέας της P-gp, ενώ δεν είναι αναστολέας της BCRP.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 150 mg, η διάμεση ημίσεια διάρκεια ζωής της berotralstat ήταν περίπου 93 ώρες (εύρος τιμών: 39 έως 152 ώρες).

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενη δόση ραδιοσημασμένης berotralstat 300 mg, ποσοστό περίπου 9% απεκκρίθηκε στα ούρα (3,4% αμετάβλητο, εύρος τιμών μεταξύ 1,8 έως 4,7%) και 79% απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Πρόσθετες αναλύσεις υποδεικνύουν ότι περίπου 50% του κλάσματος που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν αμετάβλητη berotralstat.

Ειδικοί πληθυσμοί

Από την ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού προέκυψε ότι η ηλικία, το φύλο και η φυλή δεν επηρέασαν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της berotralstat. Το σωματικό βάρος ορίστηκε ως συμμεταβλητή για την περιγραφή της μεταβλητότητας της κάθαρσης και του όγκου κατανομής, καθώς προκύπτει ότι οι ασθενείς με μικρότερο σωματικό βάρος εκτίθενται σε μεγαλύτερο βαθμό (AUC και C_{max}). Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και καμία προσαρμογή της δόσης δεν συνιστάται για οποιοδήποτε από αυτά τα δημογραφικά στοιχεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού στις οποίες συμπεριλήφθηκαν και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg, η έκθεση σε σταθερή κατάσταση μετά την από του στόματος χορήγηση berotralstat 150 mg άπαξ ημερησίως ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη (29% υψηλότερη) σε σύγκριση με την έκθεση ενηλίκων, με εκτιμώμενο γεωμετρικό μέσο (CV%) AUC_{tau} της τάξης των 2.515 (38,6) ng·h/mL. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος 40 kg ή μεγαλύτερο.

Η έκθεση στην berotralstat σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών παρέχεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα κοκκία Orladeyo. Τα καψάκια Orladeyo 150 mg δεν προορίζονται για χρήση σε παιδιά ηλικίας < 12 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική εφάπαξ από του στόματος δόσης 200 mg berotralstat μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μικρότερος από 30 mL/min). Συγκρινόμενη με συγχρονική μελέτη κοόρτης με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR μεγαλύτερος από 90 mL/min), η C_{max} αυξήθηκε κατά 39%, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην AUC. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε αυτούς τους ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική της berotralstat σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που χρήζουν αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί. Δεδομένης της υψηλής δέσμευσης της berotralstat στις πρωτεΐνες πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενης δόσης 150 mg berotralstat μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A, B ή C κατά Child-Pugh). Η φαρμακοκινητική της berotralstat παρέμεινε αμετάβλητη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η C_{max} αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η AUC_{0-inf} αυξήθηκε κατά 78%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η C_{max} αυξήθηκε κατά 27%, ενώ η AUC_{0-inf} μειώθηκε κατά 6%. Η εκτιμώμενη αύξηση στο μέσο διάστημα QTcF σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ανέρχεται έως 8,8 msec (ανώτερο όριο αμφίπλευρου διαστήματος 90%, 13,1 msec). Η χρήση berotralstat πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh).

Ηλικιωμένοι

Η berotralstat δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, ωστόσο, η ηλικία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στην berotralstat.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες χρόνιας τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (παρουσία αφρωδών κενотоποιημένων μακροφάγων) στο ήπαρ αρουραίων (με ηλεκτρονική μικροσκοπία), ενώ πιθανολογείται η ύπαρξή τους στο ήπαρ, το λεπτό έντερο, τους πνεύμονες, τον σπλήνα και τους λεμφοειδείς ιστούς αρουραίων και πιθήκων, σε κλινικά σημαντικό βαθμό έκθεσης. Η κλινική σημασία των εν λόγω ευρημάτων είναι άγνωστη.

Εκφύλιση/νέκρωση των σκελετικών μυοϊνιδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη διάρκειας 2 ετών (εφ' όρου ζωής) σε αρουραίους. Για τα συγκεκριμένα ευρήματα, η έκθεση στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOEL), στους αρουραίους ήταν 4,5 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση που επιτεύχθηκε (με βάση την AUC) με την κλινική δόση 150 mg berotralstat.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας.

Σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς Tg rasH2 δεν υπήρξε αύξηση των όγκων. Στη συγκεκριμένη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια η έκθεση ήταν υψηλότερη κατά 10 φορές από την έκθεση που επιτεύχθηκε (με βάση την AUC) με την κλινική δόση των 150 mg berotralstat.

Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών (εφ' όρου ζωής) σε αρουραίους οι οποίοι εκτέθηκαν σε berotralstat κατά 4,5 φορές υψηλότερη από την έκθεση που επιτεύχθηκε (με βάση την AUC) με την κλινική δόση 150 mg berotralstat, παρατηρήθηκαν σπάνια στρωματικά σαρκώματα του ενδομητρίου και αδιαφοροποίητα σαρκώματα του δέρματος. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι σαφή, η δε συχνότητα εμφάνισής τους είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν των ομάδων ελέγχου. Η κλινική σημασία των εν λόγω ευρημάτων είναι άγνωστη.

Η berotralstat διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης που διενεργήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε berotralstat για έκθεση κατά 9,7 φορές υψηλότερη από την έκθεση που επιτεύχθηκε (βάσει της AUC) με την κλινική δόση 150 mg berotralstat δεν προέκυψαν ενδείξεις επιβλαβούς επίδρασης στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεν διενεργήθηκε δεύτερη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε συναφή μη τρωκτικά είδη.

Την ημέρα 14 της γαλουχίας η berotralstat ανιχνεύθηκε στο πλάσμα νεογνών αρουραίων σε ποσοστό περίπου 5% της συγκέντρωσης στο πλάσμα που εμφάνιζαν οι μητέρες.

Η berotralstat δεν έχει καμία επίδραση στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόση 2,9 φορές υψηλότερη από την κλινική δόση των 150 mg berotralstat βάσει mg/m².

Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα στην οριστική μελέτη νεανικής τοξικότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις έως και 50 mg/kg/ημέρα με εκθέσεις AUC₀₋₂₄ 5,8 έως 6,5 φορές μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες παιδιατρικές θεραπευτικές εκθέσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο του καψακίου

Κροσποβιδόνη (τύπου A)
Μαγνήσιο στεατικό
Διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές
Άμυλο, προζελατινοποιημένο

Επικάλυψη καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
Ινδικοκαρμίνιο (E 132)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E 172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

Μελάνι εκτύπωσης

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E 172)
Καλίου υδροξείδιο
Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη (E 1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 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 PCTFE/PVC-αλουμινίου σε κουτί με 7 καψάκια ανά κυψέλη

Μέγεθος συσκευασίας: 28 ή 98 σκληρά καψάκια.

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

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Απριλίου 2021
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Φεβρουαρίου 2026

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>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 72 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

Orladeyo 96 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

Orladeyo 108 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

Orladeyo 132 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Orladeyo 72 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 72 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

Orladeyo 96 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 96 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

Orladeyo 108 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 108 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

Orladeyo 132 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 132 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο.

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία λείας επιφάνειας, διαμέτρου περίπου 2 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Orladeyo ενδείκνυται για την πρόληψη ρουτίνας υποτροπιάζοντων επεισοδίων κληρονομικού αγγειοιδήματος (HAE) σε:

- παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών με βάρος τουλάχιστον 15 kg
- εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος μικρότερο από 40 kg

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση για παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών βασίζεται στο βάρος και παρέχεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση για παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών

Σωματικό βάρος (kg)	Συνιστώμενη δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο κοκκίων Orladeyo
15 kg έως λιγότερο από 24 kg	Ένας φακελίσκος των 72 mg άπαξ ημερησίως
24 kg έως λιγότερο από 32 kg	Ένας φακελίσκος των 96 mg άπαξ ημερησίως
32 kg έως λιγότερο από 40 kg	Ένας φακελίσκος των 108 mg άπαξ ημερησίως
40 kg ή περισσότερο	Ένας φακελίσκος των 132 mg άπαξ ημερησίως

Η συνιστώμενη δόση για τους εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg είναι ένας φακελίσκος των 108 mg κοκκίων Orladeyo άπαξ ημερησίως.

Για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος ≥ 40 kg, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα καψάκια Orladeyo.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με HAE με φυσιολογικό αναστολέα C1 εστεράσης (nC1-INH) που έχουν επιδείξει ανεπαρκή μείωση των επεισοδίων μετά από 3 μήνες θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παράλειψη δόσεων

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης Orladeyo, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που ξέχασε το συντομότερο δυνατό, χωρίς να υπερβαίνει τη μία δόση την ημέρα.

Το Orladeyo δεν προορίζεται για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων HAE (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της berotralstat. Εάν απαιτείται θεραπεία, πρέπει να προβλέπεται η κατάλληλη παρακολούθηση, π.χ. ΗΚΓ (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της berotralstat σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που χρήζουν αιμοκάθαρσης. Προληπτικά, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε ασθενείς με ESRD (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση berotralstat σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β ή C κατά Child-Pugh) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Orladeyo σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Κάθε φακελίσκος προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο κοκκίων θα πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα με ένα γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Για να αποφευχθεί μια πικρή επίγευση, οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν ή να θρυμματίζουν τα κοκκία.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία Orladeyo μπορούν να χορηγηθούν με έναν από τους ακόλουθους τρόπους:

- Ολόκληρο το περιεχόμενο ενός φακελίσκου θα πρέπει να χύνεται απευθείας στο στόμα και να καταπίνεται αμέσως με μη όξινο υγρό (νερό ή γάλα).
- Ολόκληρο το περιεχόμενο ενός φακελίσκου θα πρέπει να πασπαλίζεται σε περίπου μία κουταλιά της σούπας (15 mL) μαλακής, μη όξινης τροφής και να καταναλώνεται αμέσως. Η τροφή πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. Παραδείγματα μαλακών, μη όξινων τροφών περιλαμβάνουν πουτίγκα σοκολάτας, πουρέ πατάτας, κρέμα αραβοσίτου και πουρέ αρακά ή μπανάνες.
Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όξινες τροφές, όπως γιαούρτι και πολτός μήλου, επειδή μπορούν να διαλύσουν την επικάλυψη απόκρυψης της γεύσης και να προκαλέσουν πικρή γεύση. Όλα τα κοκκία θα πρέπει να λαμβάνονται εντός 10 λεπτών από το πασπάλισμά τους πάνω στην τροφή για να αποτραπεί η διάλυση της επικάλυψης απόκρυψης της γεύσης.

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

Γενικά

Η berotralstat δεν προορίζεται για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων HAE, πρέπει να γίνεται έναρξη εξατομικευμένης θεραπείας με εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για τη χρήση berotralstat σε ασθενείς με HAE με λειτουργία nC1-INH.

Ορισμένες κατηγορίες HAE με φυσιολογικό C1-INH (nC1-INH) μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη θεραπεία λόγω εναλλακτικών οδών που δεν περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της καλικρεΐνης πλάσματος. Σε αυτόν τον πληθυσμό, συνιστάται η διεξαγωγή γενετικού ελέγχου, εάν είναι διαθέσιμος, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για το HAE, και η διακοπή της θεραπείας εάν δεν παρατηρηθεί κλινική ανταπόκριση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος επιμήκυνσης του διαστήματος QT με υψηλότερες συγκεντρώσεις berotralstat (βλ. παράγραφο 5.1). Τα παιδιά δεν θα πρέπει να λαμβάνουν δόσεις berotralstat υψηλότερες από αυτές που ενδείκνυνται για το βάρος τους.

Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να εμφανίσουν αυξημένες συγκεντρώσεις berotralstat στον ορό που σχετίζονται με τον κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν απαιτείται θεραπεία, πρέπει να προβλέπεται η κατάλληλη παρακολούθηση (π.χ. ΗΚΓ).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της berotralstat σε ασθενείς με ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για επιμήκυνση του διαστήματος QT, όπως οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές,

γνωστή υφιστάμενη επιμήκυνση του διαστήματος QT (είτε επίκτητη είτε συγγενής), προχωρημένη ηλικία, ή συγχωρήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QT. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν απαιτείται θεραπεία, πρέπει να προβλέπεται η κατάλληλη παρακολούθηση (π.χ. ΗΚΓ).

Έκδοχα

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

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η berotralstat είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην berotralstat

Αναστολείς P-gp και BCRP

Η κυκλοσπορίνη, αναστολέας της P-gp και BCRP, μείωσε τη μέγιστη συγκέντρωση της εφάπαξ δόσης 150 mg της berotralstat (C_{max}) κατά 7% και αύξησε την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι χρόνου (AUC) κατά 27%. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της berotralstat σε περίπτωση συγχωρήγησης με αναστολείς P-gp και BCRP.

Επαγωγείς P-gp και BCRP

Η berotralstat είναι υπόστρωμα της P-gp και της BCRP. Οι επαγωγείς P-gp και BCRP (π.χ. ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο (St. John's wort)) ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της berotralstat στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της berotralstat. Η χρήση επαγωγέων P-gp δεν συνιστάται με την berotralstat.

Επιδράσεις της berotralstat σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποσλώματα CYP3A4

Η berotralstat είναι μέτριος αναστολέας του CYP3A4, αυξάνοντας τη C_{max} και την AUC της χορηγούμενης από το στόμα μιδαζολάμης κατά 45% και 124%, αντίστοιχα, και τη C_{max} και την AUC της αμλοδιπίνης κατά 45% και 77%, αντίστοιχα. Η συγχωρήγηση ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποσλώματα του CYP3A4. Για τη συγχωρήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, ανατρέξτε στην ΠΧΠ, ειδικότερα για αυτά με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. κυκλοσπορίνη, φαιντανύλη). Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποσλώματα CYP2D6

Η berotralstat είναι μέτριος αναστολέας του CYP2D6, αυξάνοντας τη C_{max} και την AUC της δεξτρομεθορφάνης κατά 196% και 177%, αντίστοιχα, και τη C_{max} και την AUC της δεσιπραμίνης κατά 64% και 87%, αντίστοιχα. Η συγχωρήγηση ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποσλώματα του CYP2D6. Για τη συγχωρήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, ανατρέξτε στην ΠΧΠ, ειδικότερα για αυτά με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. θειοριδαζίνη, πιμοζίδη) ή για όσα οι πληροφορίες συνταγογράφησης συνιστούν θεραπευτική παρακολούθηση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά). Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποσλώματα του CYP2C9

Η berotralstat είναι ασθενής αναστολέας του CYP2C9 που αυξάνει τη C_{max} και την AUC της τολβουταμίδης κατά 19% και 73%, αντίστοιχα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 (π.χ. τολβουταμίδη) (βλ. παράγραφο 5.2).

Η επίδραση της berotralstat στη μετατροπή της δεσογεστρέλης σε ετονογεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης) μέσω του CYP2C9 ήταν ασήμαντη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη συγχορήγηση της δεσογεστρέλης.

Υποστώματα του CYP2C19

Η berotralstat δεν είναι αναστολέας του CYP2C19, καθώς η C_{max} και η AUC της ομεπραζόλης αυξήθηκαν μόλις κατά 21% και 24%, αντίστοιχα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη) (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποστώματα της P-gp

Η berotralstat είναι ασθενής αναστολέας της P-gp και αύξησε τη C_{max} και την AUC της διγοξίνης (υπόστρομα της P-gp) κατά 58% και 48%, αντίστοιχα. Για τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστώματα της P-gp ανατρέξτε στην ΠΧΠ, ειδικότερα για αυτά με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη) ή για όσα οι πληροφορίες συνταγογράφησης συνιστούν θεραπευτική παρακολούθηση (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη). Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Ως μέτριος αναστολέας του CYP3A4, η berotralstat ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η συγχορήγηση της berotralstat με δεσογεστρέλη αύξησε την AUC της ετονογεστρέλης (ενεργός μεταβολίτης) κατά 58%, η C_{max} δεν επηρεάστηκε. Η επίδραση της berotralstat στη μετατροπή της δεσογεστρέλης σε ετονογεστρέλη μέσω του CYP2C9 ήταν ασήμαντη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη συγχορήγηση της δεσογεστρέλης.

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 berotralstat και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Η berotralstat δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της berotralstat σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η berotralstat δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της berotralstat στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με την berotralstat, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογέννητο/βρέφος και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Από μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η berotralstat δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η berotralstat δεν αναμένεται να επηρεάσει την εγρήγορση ή την ικανότητα των παιδιών να συμμετέχουν σε δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω είναι κοιλιακό άλγος (σε όλα τα σημεία) (αναφέρθηκε από το 21% των ασθενών), διάρροια (αναφέρθηκε από το 15% των ασθενών), και κεφαλαλγία (αναφέρθηκε από το 13% των ασθενών). Γαστρεντερικά συμβάντα αναφέρθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 1-3 μήνες της χρήσης της berotralstat (ο διάμεσος χρόνος έναρξης ήταν η ημέρα 66 για το κοιλιακό άλγος και η ημέρα 45 για τη διάρροια) και υποχώρησαν χωρίς κάποιο φαρμακευτικό προϊόν ενώ η θεραπεία με berotralstat συνεχιζόταν. Όλα σχεδόν τα συμβάντα (99%) κοιλιακού άλγους ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης με διάμεση διάρκεια 3,5 ημέρες (ΔΕ 95%: 2-8 ημέρες). Όλα σχεδόν τα συμβάντα (98%) διάρροιας ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης με διάμεση διάρκεια 3,2 ημέρες (ΔΕ 95%: 2-8 ημέρες).

Το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της berotralstat αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μακροχρόνιων κλινικών μελετών σε 381 ενήλικες και εφήβους ασθενείς και 29 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως < 12 ετών με HAE (μη ελεγχόμενες, ανοικτής επισημάνσης και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές τυφλές μελέτες). Στη συνέχεια παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ελήφθησαν από τις κλινικές μελέτες και κατά την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: 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 ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες κατά την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ^a
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος ^β , Διάρροια ^γ
	Συχνές	Έμετος, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, Μετεωρισμός
	Μη γνωστής συχνότητας	Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	ALT αυξημένη, AST αυξημένη

^a Περιλαμβάνει συμβάντα κεφαλαλγίας, κεφαλαλγίας από παραρρινοκολπίτιδα

^β Περιλαμβάνει συμβάντα κοιλιακού άλγους, κοιλιακής δυσφορίας, άλγους άνω κοιλιακής χώρας, άλγους κάτω κοιλιακής χώρας, επιγαστρικής δυσφορίας, κοιλιακής ευαισθησίας

^γ Περιλαμβάνει συμβάντα διάρροιας, μαλακών κοπράνων, αυξημένης κινητικότητας του εντέρου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένες τιμές τρανσαμινασών

Αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (LFT), οι οποίες εν γένει βελτιώνονται με ή χωρίς διακοπή της berotralstat, παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς, κυρίως σε αυτούς που διέκοψαν τη θεραπεία με ανδρογόνα εντός 14 ημερών από την έναρξη της θεραπείας με berotralstat. Η απότομη διακοπή της θεραπείας με ανδρογόνα αμέσως πριν από την έναρξη της θεραπείας με berotralstat πρέπει να αποφεύγεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών

Η ασφάλεια της berotralstat αξιολογήθηκε σε κλινικές μελέτες με μια υποομάδα 28 έφηβων ασθενών ηλικίας 12 έως < 18 ετών και βάρους τουλάχιστον 40 kg. Η εικόνα ασφάλειας ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες.

Παιδιά ηλικίας 3 έως κάτω των 12 ετών

Η ασφάλεια της berotralstat αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη 29 ασθενών ηλικίας 3 έως < 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 14,9 kg. Η εικόνα ασφάλειας ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται σε 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 αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας στις κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τον προσδιορισμό δυνητικών σημείων και συμπτωμάτων υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων, συνιστάται η χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας. Δεν διατίθεται αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιποί αιματολογικοί παράγοντες, φάρμακα για το κληρονομικό αγγειοίδημα, κωδικός ATC: B06AC06

Μηχανισμός δράσης

Η berotralstat είναι αναστολέας της καλλικρεΐνης του πλάσματος. Η καλλικρεΐνη του πλάσματος είναι μια πρωτεάση σερίνης η οποία διαχωρίζει το κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (HMWK), αποδεσμεύοντας βραδυκίνη, έναν ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα που αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα. Σε ασθενείς με HAE λόγω ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας C1-INH, η φυσιολογική ρύθμιση της δράσης της καλλικρεΐνης του πλάσματος είναι διαταραγμένη, γεγονός που οδηγεί σε μη ελεγχόμενη αύξηση της δραστηριότητας της καλλικρεΐνης του πλάσματος και αποδέσμευση βραδυκίνης, με αποτέλεσμα την πρόκληση επεισοδίων HAE που συνίστανται σε οίδημα (αγγειοοίδημα).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη $C_{\max}$ σε σταθερή κατάσταση της berotralstat με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικες, το μέσο διορθωμένο διάστημα QT αυξήθηκε κατά 3,4 msec (90% του άνω ορίου του διαστήματος εμπιστοσύνης των 6,8 msec), ήτοι κάτω από το όριο ανησυχίας των 10 msec. Στην υπερθεραπευτική δόση των 450 mg άπαξ ημερησίως, σε σταθερή κατάσταση, οι εκθέσεις ήταν 4 φορές υψηλότερες σε σύγκριση με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg σε ενήλικες, το δε διορθωμένο διάστημα QT αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 21,9 msec.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της berotralstat μελετήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων, την NCT03485911.

Μελέτη NCT03485911

Στη μελέτη αυτή μετείχαν 120 ασθενείς (114 ενήλικες και 6 παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω) με ΗΑΕ τύπου Ι ή ΙΙ, οι οποίοι είχαν υποστεί τουλάχιστον δύο επιβεβαιωμένα από ερευνητή επεισόδια εντός των πρώτων 8 εβδομάδων της περιόδου εξοικείωσης και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση της υπό μελέτη θεραπείας. Εννέα ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 1 από τα 3 παράλληλα σκέλη θεραπείας, διαστρωματώθηκαν με βάση τον αρχικό ρυθμό των επεισοδίων, σε αναλογία 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg ή εικονικό φάρμακο χορηγούμενα από το στόμα άπαξ ημερησίως, με τροφή) για περίοδο θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων.

Συνολικά, 81 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση berotralstat κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων. Το 66% των ασθενών ήταν γυναίκες και το 93% των ασθενών Καυκάσιοι, με μέσο όρο ηλικίας τα 41,6 έτη. Ιστορικό επεισοδίων λαρυγγικού αγγειοιδήματος αναφέρθηκε από το 74% των ασθενών, ενώ το 75% ανέφερε προηγούμενη χρήση μακροχρόνιας προφυλακτικής θεραπείας. Ο διάμεσος ρυθμός επεισοδίων κατά τη διάρκεια της προοπτικής περιόδου εξοικείωσης (αρχικός ρυθμός επεισοδίων) ήταν 2,9 επεισόδια ανά μήνα. Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, το 70% είχε αρχικό ρυθμό επεισοδίων ≥ 2 ανά μήνα.

Οι ασθενείς διέκοψαν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που λάμβαναν προφυλακτικά για το ΗΑΕ πριν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης σε περίπτωση παροξυσμικών επεισοδίων ΗΑΕ. Στους ασθενείς που έλαβαν berotralstat, το 51,4% των παροξυσμικών επεισοδίων αντιμετωπίστηκε με C1-INH (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση C1-INH και berotralstat δεν είχε ως αποτέλεσμα κάποια αναγνωρίσιμη ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η berotralstat 150 mg επέφερε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση στον ρυθμό των επεισοδίων ΗΑΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ήτοι τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (Intent-to-Treat, ITT), όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Η ποσοστιαία μείωση του ρυθμού των επεισοδίων ΗΑΕ ήταν μεγαλύτερη με την berotralstat 150 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ανεξαρτήτως του ρυθμού των επεισοδίων που παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο εξοικείωσης.

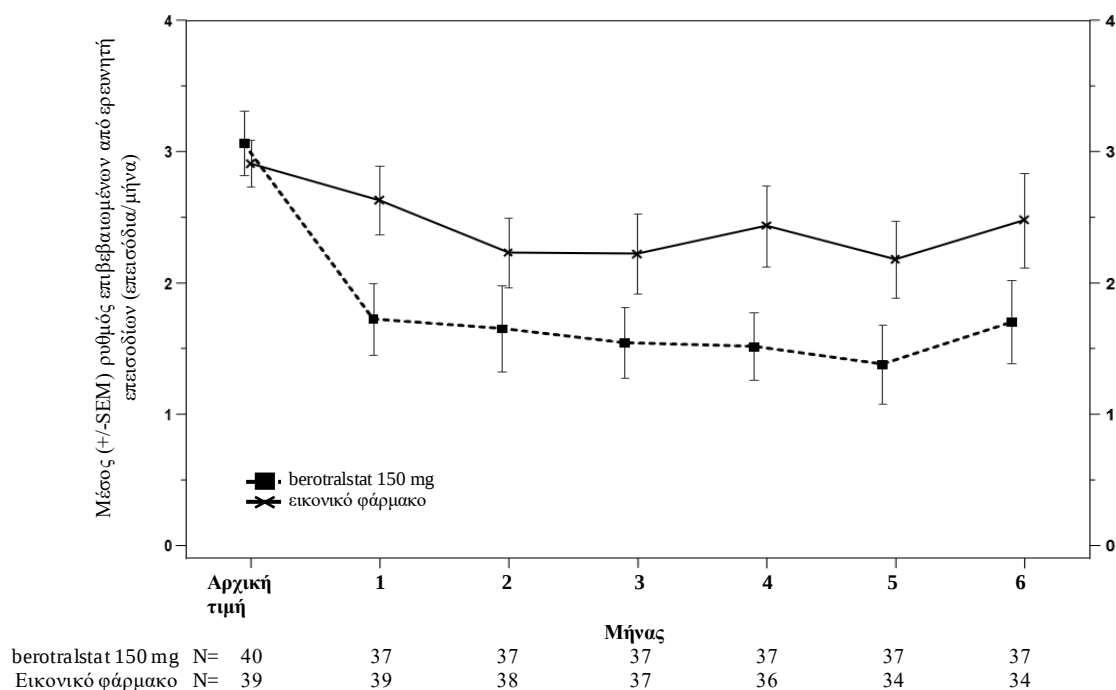
Πίνακας 3: Μείωση του ρυθμού επεισοδίων ΗΑΕ στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) που έλαβε berotralstat 150 mg

Έκβαση	Berotralstat 150 mg (n=40)			Εικονικό φάρμακο (n=40 ^a)
	Ρυθμός ανά 28 ημέρες	Ποσοστιαία μείωση με το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	Τιμή p	Ρυθμός ανά 28 ημέρες
Ρυθμός επεισοδίων ΗΑΕ	1,31	44,2% (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

^a Στην ανάλυση του πληθυσμού ITT, ένας ασθενής τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου αλλά δεν έλαβε θεραπεία.

Η μείωση του ρυθμού επεισοδίων διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων, όπως φαίνεται στο Γράφημα 1.

Γράφημα 1: Ρυθμός επεισοδίων ΗΑΕ ανά μήνα κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας με berotralstat 150 mg (n=40) ή εικονικό φάρμακο (n=40)



SEM: τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής

Από τους ασθενείς που έλαβαν 150 mg berotralstat, το 58% παρουσίασε μείωση $\geq 50\%$ στον ρυθμό επεισοδίων ΗΑΕ σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές έναντι 25% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η berotralstat 150 mg μείωσε τον ρυθμό επεισοδίων ΗΑΕ που χρήζουν θεραπείας με τη συνήθη θεραπευτική αγωγή για οξεία επεισόδια κατά 49,2% (ΔΕ 95%: 25,5%, 65,4%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ρυθμός ανά 28 ημέρες: 1,04 έναντι 2,05).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς που έλαβαν berotralstat 150 mg εμφάνισαν βελτίωση στο Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής με Αγγειοίδημα (AE-QoL) τόσο στη συνολική βαθμολογία όσο και στη βαθμολογία των επιμέρους κατηγοριών (λειτουργικότητα, κόπωση/διάθεση, φόβος/ντροπή και διατροφή) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Η μείωση κατά 6 βαθμούς θεωρείται κλινικά σημαντική βελτίωση. Η μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε στη βαθμολογία της λειτουργικότητας.

Πίνακας 4: Αλλαγή στη βαθμολογία AE-QoL*- berotralstat έναντι εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24

	Μέση αλλαγή LS (SE) από τις αρχικές τιμές την εβδομάδα 24		Μέση διαφορά LS από το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)
	Berotralstat 150 mg	Εικονικό φάρμακο	
Συνολική βαθμολογία AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Βαθμολογία λειτουργικότητας	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Βαθμολογία Κόπωσης/Διάθεσης	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Βαθμολογία Φόβου/Ντροπής	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Βαθμολογία Διατροφής	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

AE-QoL=Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής με αγγειοίδημα, ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, LS=ελάχιστα τετράγωνα, SE=τυπικό σφάλμα

*Οι χαμηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν βελτιωμένη ποιότητα ζωής (χαμηλότερα επίπεδα δυσλειτουργίας)

Πληθυσμός με HAE με φυσιολογικό C1-INH

Διεξήχθη μια ανάλυση των κλινικών δεδομένων παρατήρησης σε 311 ενήλικες ασθενείς με HAE με nC1-INH, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με berotralstat για έως και 18 μήνες. Ο τύπος HAE προσδιορίστηκε σύμφωνα με τα επίπεδα C1-INH, τη λειτουργία C1-INH και τα επίπεδα C4 χωρίς γενετικό έλεγχο. Αυτή η μελέτη παρατήρησης υποδεικνύει μια παρόμοια τάση στην αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με HAE με nC1-INH.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του berotralstat αξιολογήθηκαν σε 28 έφηβους ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών σε αμφοτέρους τις μελέτες (Μελέτη NCT03485911, Μελέτη NCT03472040). Η εικόνα ασφάλειας και ο ρυθμός επεισοδίων στις μελέτες ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

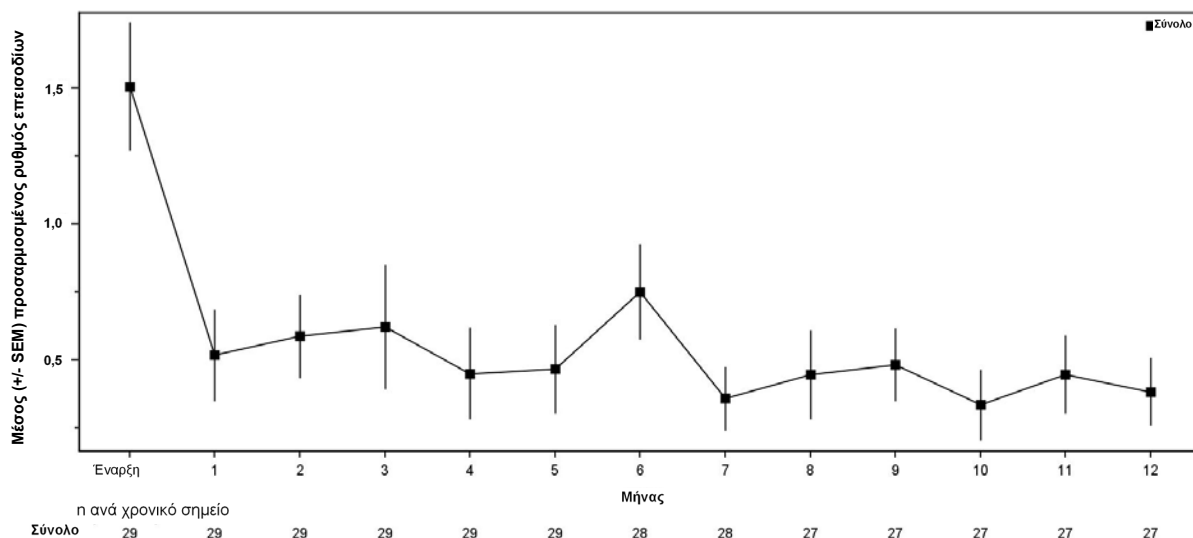
Παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του berotralstat αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, διαδοχική, μονού σκέλους μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν 29 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 έως < 12 ετών με HAE που έλαβαν κοκκία Orladeyo άπαξ ημερησίως μαζί με τροφή (Μελέτη NCT05453968). Ο διάμεσος ρυθμός επεισοδίων που αναφέρθηκε κατά την έναρξη (περίοδος του προτύπου φροντίδας) ήταν 0,96 επεισόδια/μήνα (εύρος: 0 έως 5 επεισόδια/μήνα). Για να επιτευχθούν εκθέσεις στο φάρμακο παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με 150 mg, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε μία από τις 4 ομάδες δόσης με βάση το βάρος κατά την έναρξη: ≥ 40 kg (n=7), 32 έως < 40 kg (n=9), 24 έως < 32 kg (n=9) και 12 έως < 24 kg (n=4).

Και οι 29 ασθενείς ολοκλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας με berotralstat, με 27 ασθενείς να ολοκληρώνουν 48 εβδομάδες θεραπείας.

Η μείωση του μέσου μηνιαίου ρυθμού επεισοδίων από την έναρξη διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων (Γράφημα 2).

Γράφημα 2: Προσαρμοσμένος μέσος ρυθμός επεισοδίων ΗΑΕ ανά μήνα^α κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων θεραπείας με δοσολογία berotralstat με βάση το βάρος



^α Ο προσαρμοσμένος μέσος ρυθμός επεισοδίων ΗΑΕ ανά μήνα δεν ήταν πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της berotralstat σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση berotralstat 150 mg άπαξ ημερησίως, η C_{max} και η AUC κατά το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων (AUC_{tau}) είναι 158 ng/mL (εύρος τιμών: 110 έως 234 ng/mL) και 2.770 ng*h/mL (εύρος τιμών: 1.880 έως 3.790 ng*h/mL), αντίστοιχα. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της berotralstat σε ασθενείς με κληρονομικό αγγειοοίδημα είναι παρόμοιο με αυτό των υγιών ατόμων.

Η έκθεση στην berotralstat (C_{max} και AUC) παρουσίασε αναλογικά μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με την αύξηση της δόσης και η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά τις ημέρες 6 έως 12.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία και τα σκευάσματα σκληρών καψακίων Orladeyo παρέχουν συγκρίσιμη έκθεση μετά από 7 ημέρες χορήγησης της δόσης.

Επίδραση της τροφής

Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη C_{max} και την AUC της berotralstat μετά από τη χορήγησης της με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Ωστόσο, ο διάμεσος χρόνος t_{max} επιβραδύνθηκε κατά 3 ώρες, ήτοι από 2 ώρες (κατάσταση νηστείας) σε 5 ώρες (σίτιση, εύρος τιμών: 1 έως 8 ώρες). Η berotralstat πρέπει να χορηγείται με τροφή για την ελαχιστοποίηση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κατανομή

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 99%. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης berotralstat 300 mg, η αναλογία στο αίμα σε σχέση με το πλάσμα ήταν περίπου

0,92. Σε σταθερή κατάσταση, ο γεωμετρικός μέσος (%CV=%Συντελεστής διακύμανσης) Vd/F (κατανομής του όγκου) ήταν 3.123 L (40%) για την berotralstat 150 mg χορηγούμενη άπαξ ημερησίως.

Βιομετασχηματισμός

Η berotralstat μεταβολίζεται από το CYP2D6 και το CYP3A4 με χαμηλό μεταβολισμό *in vitro*. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενη δόση ραδιοσημασμένης berotralstat 300 mg, η berotralstat αντιστοιχούσε στο 34% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα, με 8 μεταβολίτες, καθένας εκ των οποίων αντιστοιχούσε σε 1,8 έως 7,8% της συνολικής ραδιενέργειας. Οι δομές των 5 εκ των 8 μεταβολιτών είναι γνωστές. Δεν είναι γνωστό εάν οποιοσδήποτε από τους μεταβολίτες είναι φαρμακολογικά δραστικός.

Η berotralstat 150 mg άπαξ ημερησίως είναι μέτριος αναστολέας του CYP2D6 και του CYP3A4, και ασθενής αναστολέας του CYP2C9. Η berotralstat δεν είναι αναστολέας του CYP2C19.

Η berotralstat σε διπλή από τη συνιστώμενη δόση είναι ασθενής αναστολέας της P-gp, ενώ δεν είναι αναστολέας της BCRP.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 150 mg, η διάμεση ημίσεια διάρκεια ζωής της berotralstat ήταν περίπου 93 ώρες (εύρος τιμών: 39 έως 152 ώρες).

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενη δόση ραδιοσημασμένης berotralstat 300 mg, ποσοστό περίπου 9% απεκκρίθηκε στα ούρα (3,4% αμετάβλητο, εύρος τιμών μεταξύ 1,8 έως 4,7%) και 79% απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Πρόσθετες αναλύσεις υποδεικνύουν ότι περίπου 50% του κλάσματος που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν αμετάβλητη berotralstat.

Ειδικοί πληθυσμοί

Από την ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού προέκυψε ότι η ηλικία, το φύλο και η φυλή δεν επηρέασαν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της berotralstat. Το σωματικό βάρος ορίστηκε ως συμμεταβλητή για την περιγραφή της μεταβλητότητας της κάθαρσης και του όγκου κατανομής, καθώς προκύπτει ότι οι ασθενείς με μικρότερο σωματικό βάρος εκτίθενται σε μεγαλύτερο βαθμό (AUC και C_{max}). Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική σε ενήλικες και καμία προσαρμογή της δόσης δεν συνιστάται για οποιοδήποτε από αυτά τα δημογραφικά στοιχεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού στις οποίες συμπεριλήφθηκαν και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg, η έκθεση σε σταθερή κατάσταση μετά την από του στόματος χορήγηση berotralstat 150 mg άπαξ ημερησίως ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη (29% υψηλότερη) σε σύγκριση με την έκθεση ενηλίκων, με εκτιμώμενο γεωμετρικό μέσο (CV%) AUC_{tau} της τάξης των 2.515 (38,6) ng·h/mL. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος 40 kg ή μεγαλύτερο.

Ένα δοσολογικό σχήμα με βάση το βάρος είναι απαραίτητο για την επίτευξη εκθέσεων στην berotralstat σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών που είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με berotralstat στη συνιστώμενη δόση των 150 mg. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, οι συνιστώμενες δόσεις με βάση το βάρος για τους ασθενείς 2 έως < 12 ετών παρέχουν παρόμοια έκθεση με την αποτελεσματική δόση στους ενήλικες. Η C_{max} σε σταθερή κατάσταση ήταν ελαφρώς υψηλότερη (έως και 24% υψηλότερη) από την έκθεση στους ενήλικες, ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική εφάπαξ από του στόματος δόσης 200 mg berotralstat μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μικρότερος από 30 mL/min). Συγκρινόμενη με συγχρονική μελέτη κοόρτης με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR μεγαλύτερος από 90 mL/min), η C_{max} αυξήθηκε κατά 39%, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην AUC. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση berotralstat σε αυτούς τους ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική της berotralstat σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που χρήζουν αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί. Δεδομένης της υψηλής δέσμευσης της berotralstat στις πρωτεΐνες πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική εφάπαξ από του στόματος χορηγούμενης δόσης 150 mg berotralstat μελετήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A, B ή C κατά Child-Pugh). Η φαρμακοκινητική της berotralstat παρέμεινε αμετάβλητη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η C_{max} αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η AUC_{0-inf} αυξήθηκε κατά 78%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η C_{max} αυξήθηκε κατά 27%, ενώ η AUC_{0-inf} μειώθηκε κατά 6%. Η εκτιμώμενη αύξηση στο μέσο διάστημα QTcF σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ανέρχεται έως 8,8 msec (άνω όριο αμφίπλευρου διαστήματος 90%, 13,1 msec). Η χρήση berotralstat πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh).

Ηλικιωμένοι

Η berotralstat δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, ωστόσο, η ηλικία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στην berotralstat.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες χρόνιας τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (παρουσία αφρωδών κενотоποιημένων μακροφάγων) στο ήπαρ αρουραίων (με ηλεκτρονική μικροσκοπία), ενώ πιθανολογείται η ύπαρξή τους στο ήπαρ, το λεπτό έντερο, τους πνεύμονες, τον σπλήνα και τους λεμφοειδείς ιστούς αρουραίων και πιθήκων, σε κλινικά σημαντικό βαθμό έκθεσης. Η κλινική σημασία των εν λόγω ευρημάτων είναι άγνωστη.

Εκφύλιση/νέκρωση των σκελετικών μυοϊνιδίων παρατηρήθηκε σε μια μελέτη διάρκειας 2 ετών (εφ' όρου ζωής) σε αρουραίους. Για τα συγκεκριμένα ευρήματα, η έκθεση στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOEL), στους αρουραίους ήταν 4,5 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση που επιτεύχθηκε (με βάση την AUC) με την κλινική δόση 150 mg berotralstat.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας.

Σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς Tg rasH2 δεν υπήρξε αύξηση των όγκων. Στη συγκεκριμένη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια η έκθεση ήταν υψηλότερη κατά 10 φορές από την έκθεση που επιτεύχθηκε (με βάση την AUC) με την κλινική δόση των 150 mg berotralstat.

Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών (εφ' όρου ζωής) σε αρουραίους οι οποίοι εκτέθηκαν σε berotralstat κατά 4,5 φορές υψηλότερη από την έκθεση που επιτεύχθηκε (με βάση την AUC) με την κλινική δόση 150 mg berotralstat, παρατηρήθηκαν σπάνια στρωματικά σαρκώματα του ενδομητρίου και αδιαφοροποίητα σαρκώματα του δέρματος. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι σαφή, η δε συχνότητα εμφάνισής τους είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν των ομάδων ελέγχου. Η κλινική σημασία των εν λόγω ευρημάτων είναι άγνωστη.

Η berotralstat διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης που διενεργήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε berotralstat για έκθεση κατά 9,7 φορές υψηλότερη από την έκθεση που επιτεύχθηκε (βάσει της AUC) με την κλινική δόση 150 mg berotralstat δεν προέκυψαν ενδείξεις επιβλαβούς επίδρασης στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεν διενεργήθηκε δεύτερη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε συναφή μη τρωκτικά είδη.

Την ημέρα 14 της γαλουχίας η berotralstat ανιχνεύθηκε στο πλάσμα νεογνών αρουραίων σε ποσοστό περίπου 5% της συγκέντρωσης στο πλάσμα που εμφάνιζαν οι μητέρες.

Η berotralstat δεν έχει καμία επίδραση στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε δόση 2,9 φορές υψηλότερη από την κλινική δόση των 150 mg berotralstat βάσει mg/m².

Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα στην οριστική μελέτη νεανικής τοξικότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις έως και 50 mg/kg/ημέρα με εκθέσεις AUC₀₋₂₄ 5,8 έως 6,5 φορές μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες παιδιατρικές θεραπευτικές εκθέσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας κοκκίου

Κροσποβιδόνη (τύπου A)
Μαγνήσιο στεατικό
Διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές
Άμυλο, προζελατινοποιημένο

Επικάλυψη κοκκίου

Βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές, βασικό (E 1205)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές
Στεατικό οξύ
Τάλκης (E 553b)
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 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

Πολυστρωματικοί φακελίσκοι από φύλλο PET/AL/PE.

Μέγεθος συσκευασίας: 28 φακελίσκοι (κάθε κουτί περιέχει 4 θήκες με 7 φακελίσκους η καθεμία).

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

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Απριλίου 2021
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Φεβρουαρίου 2026

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 ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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

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

B. ΟΡΟΙ Ή 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/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει 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
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 150 mg σκληρά καψάκια
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

28 σκληρά καψάκια

98 σκληρά καψάκια

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Orladeyo καψάκια

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

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 150 mg καψάκια
berotralstat

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BioCryst Ireland Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 72 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 72 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

28 φακελίσκοι
4 θήκες με 7 φακελίσκους η καθεμία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1544/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Orladeyo 72 mg κοκκία

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 ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΘΗΚΗ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 72 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 72 mg berotralstat (διυδροχλωρικής)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
7 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1544/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Orladeyo 72 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία
Berotralstat
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 96 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 96 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

28 φακελίσκοι
4 θήκες με 7 φακελίσκους η καθεμία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1544/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Orladeyo 96 mg κοκκία

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 ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΘΗΚΗ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 96 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 96 mg berotralstat (διυδροχλωρικής)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
7 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1544/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Orladeyo 96 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία
berotralstat
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 108 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 108 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

28 φακελίσκοι
4 θήκες με 7 φακελίσκους η καθεμία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1544/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Orladeyo 108 mg κοκκία

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 ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΘΗΚΗ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 108 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 108 mg berotralstat (διυδροχλωρικής)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
7 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1544/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Orladeyo 108 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία
berotralstat
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 132 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 132 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο

28 φακελίσκοι
4 θήκες με 7 φακελίσκους η καθεμία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1544/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Orladeyo 132 mg κοκκία

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 ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΘΗΚΗ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orladeyo 132 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 132 mg berotralstat (διυδροχλωρικής)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
7 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

ΛΗΞΗ

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1544/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Orladeyo 132 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία
berotralstat
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Orladeyo 150 mg σκληρά καψάκια berotralstat

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

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

Το Orladeyo είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία berotralstat. Χρησιμοποιείται για την **πρόληψη επεισοδίων αγγειοοιδήματος** σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg με κληρονομικό αγγειοοίδημα.

Τι είναι το κληρονομικό αγγειοοίδημα

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα είναι μια πάθηση η οποία περνάει συχνά από τη μια γενιά της οικογένειας στην άλλη. Είναι γνωστοί τρεις τύποι HAE, με βάση τον τύπο του γενετικού ελλείμματος και την επίδρασή του σε μια πρωτεΐνη που κυκλοφορεί στο αίμα σας, η οποία ονομάζεται αναστολέας C1 εστεράσης (C1-INH). Ένα άτομο μπορεί να έχει χαμηλά επίπεδα C1-INH στο σώμα (HAE τύπου 1), ανεπαρκή λειτουργία C1-INH (HAE τύπου 2) ή HAE με φυσιολογικό αναστολέα C1 εστεράσης (HAE nC1-INH). Ο τελευταίος τύπος είναι εξαιρετικά σπάνιος. Και οι τρεις τύποι μπορούν να προκαλέσουν επεισόδια και να οδηγήσουν στα ίδια κλινικά συμπτώματα εντοπισμένου οιδήματος και πόνου σε διάφορα μέρη του σώματός σας, μεταξύ των οποίων:

- χέρια και πόδια
- πρόσωπο, βλέφαρα, χείλη ή γλώσσα
- λάρυγγας, δυσχεραίνοντας την αναπνοή
- γεννητικά όργανα
- στομάχι και έντερα

Πώς δρα το Orladeyo

Όταν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται αναστολέας C1 δεν λειτουργεί σωστά, αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση στο πλάσμα μεγάλων ποσοτήτων του ενζύμου καλικρεΐνη, το οποίο με τη σειρά του αυξάνει τα επίπεδα της βραδυκινίνης στη ροή του αίματος. Η υπερβολική ποσότητα βραδυκινίνης προκαλεί τα συμπτώματα του κληρονομικού αγγειοοιδήματος. Η berotralstat, η δραστική ουσία του Orladeyo, αναστέλλει τη δράση της καλικρεΐνης του πλάσματος και, συνεπώς, μειώνει τη βραδυκινίνη. Με αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται το οίδημα και ο πόνος που προκαλεί το κληρονομικό αγγειοοίδημα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Orladeyo

Μην πάρετε το Orladeyo

- σε περίπτωση αλλεργίας στη berotralstat 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 Orladeyo εάν:

- πάσχετε από μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα berotralstat στο αίμα σας
- πάσχετε από σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- διατρέχετε κίνδυνο μιας συγκεκριμένης ανωμαλίας του καρδιακού παλμού, γνωστής ως επιμήκυνση του διαστήματος QT

Αντιμετωπίστε τυχόν επεισόδιο κληρονομικού αγγειοιδήματος με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή διάσωσης που ακολουθείτε, χωρίς να λάβετε πρόσθετες δόσεις Orladeyo. Δεν είναι γνωστό εάν το Orladeyo είναι αποτελεσματικό για την άμεση αντιμετώπιση επεισοδίων κληρονομικού αγγειοιδήματος.

Το κληρονομικό αγγειοιόδημα με φυσιολογικό αναστολέα C1 μπορεί να μην ανταποκριθεί στη θεραπεία με Orladeyo.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε οποιοσδήποτε ανησυχίες σχετικά με αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Τα καψάκια Orladeyo δεν συνιστώνται σε εφήβους ασθενείς βάρους κάτω των 40 kg ή σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου (κοκκία σε φακελίσκο) είναι διαθέσιμες σε κατάλληλες περιεκτικότητες δόσης. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Άλλα φάρμακα και Orladeyo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Orladeyo, εάν χρησιμοποιείτε:

- θειοριδαζίνη ή πιμοζίδη, φάρμακα για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών
- αμλοδιπίνη, φάρμακο για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή πόνου στο στήθος γνωστού ως «στηθάγχη»
- κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρών δερματικών νόσων και σοβαρών φλεγμονών στους οφθαλμούς ή τις αρθρώσεις
- ετεξιλική δαβιγατράνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος
- ριφαμπικίνη, φάρμακο για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων
- δεσιπραμίνη, βαλσαμόχορτο (St. John's wort) και λοιπά φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης, γνωστά ως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
- δεξτρομεθορφάνη, φάρμακο για την ανακούφιση από τον βήχα
- διγοξίνη, φάρμακο για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων και ακανόνιστου καρδιακού παλμού
- φαιντανύλη, ένα ισχυρό αναλγητικό
- μιδαζολάμη, φάρμακο για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου και για αναισθησία
- τολβουταμίδη, φάρμακο για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα

- από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αντισύλληψη

Κύηση και θηλασμός

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.

Οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Orladeyo κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού είναι περιορισμένες. Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Orladeyo κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους της λήψης αυτού του φαρμάκου.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Το Orladeyo δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Orladeyo δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Orladeyo

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 για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος ≥ 40 kg είναι ένα καψάκιο άπαξ ημερησίως.

Το Orladeyo δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Εάν η νεφρική σας λειτουργία είναι σημαντικά μειωμένη, θα πρέπει να αποφεύγεται η θεραπεία με Orladeyo. Ωστόσο, εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η θεραπεία με Orladeyo είναι απαραίτητη, τότε μπορεί να απαιτηθεί πρόσθετη παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης του καρδιακού σας ρυθμού με εξετάσεις όπως ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ, μια εξέταση της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς). Εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση λόγω νεφρικής νόσου, η θεραπεία με Orladeyo θα πρέπει να αποφεύγεται.

Τρόπος χορήγησης

Παίρνετε το καψάκιο με τροφή και ένα ποτήρι νερό την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Αυτό μπορεί να γίνει οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Orladeyo από την κανονική

Σε αυτήν την περίπτωση, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Orladeyo

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε. Πάρτε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο μην παίρνετε περισσότερες από μία δόσεις την ημέρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Orladeyo

Είναι σημαντικό να **παίρνετε** αυτό το φάρμακο σε τακτική βάση **για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας**. Μη σταματήσετε να το παίρνετε χωρίς την έγκριση του γιατρού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

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.

Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- κεφαλαλγία
- πόνος στο στομάχι, όπου περιλαμβάνεται δυσφορία στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά), κοιλιακή ευαισθησία
- διάρροια και αυξημένη κινητικότητα του εντέρου

Συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- έμετος
- στομαχικός καύσος
- αέρια
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT και AST σε εξετάσεις αίματος
- εξάνθημα

Μη γνωστής συχνότητας, δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- ναυτία (τάση για έμετο)

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 Orladeyo

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 στη συσκευασία κυψέλης μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». 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 Orladeyo

- Η δραστική ουσία είναι η berotralstat. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Προζελατινοποιημένο άμυλο, κροσποβιδόνη (τύπου Α), διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές, μαγνήσιο στεατικό, ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E 171)
 - χρωστικές ουσίες: ινδικοκαρμίνιο (E 132), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E 172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)
 - βρώσιμο μελάνι εκτύπωσης: σιδήρου οξείδιο μέλαν (E 172), καλίου υδροξείδιο, κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη (E 1520)

Εμφάνιση του Orladeyo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια (καψάκιο) Orladeyo έχουν λευκό αδιαφανές σώμα που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «150» και γαλάζιο αδιαφανές κάλυμμα που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «BCX» (19,4 mm×6,9 mm). Είναι συσκευασμένα σε κυψέλες πλαστικού/αλουμινίου, σε κουτί με 7 καψάκια ανά κυψέλη.

Μέγεθος συσκευασίας: 28 ή 98 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

BioCryst Ireland Limited

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

Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus,

Stamullen,

Co. Meath, K32 YD60

Ιρλανδία

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: <https://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Orladeyo 72 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
Orladeyo 96 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
Orladeyo 108 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
Orladeyo 132 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
berotralstat

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσει να παίρνει το παιδί σας αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα συμπτώματα του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας εμφανίζει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας 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 Orladeyo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας το Orladeyo
3. Πώς να πάρετε το Orladeyo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Orladeyo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Orladeyo είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία berotralstat. Το Orladeyo χρησιμοποιείται για την **πρόληψη των επεισοδίων του κληρονομικού αγγειοοιδήματος** σε:

- παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών με βάρος τουλάχιστον 15 kg
- έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος μικρότερο από 40 kg

Τι είναι το κληρονομικό αγγειοοίδημα

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα είναι μια πάθηση η οποία περνάει συχνά από τη μια γενιά της οικογένειας στην άλλη. Είναι γνωστοί τρεις τύποι HAE, με βάση τον τύπο του γενετικού ελλείμματος και την επίδρασή του σε μια πρωτεΐνη που κυκλοφορεί στο αίμα σας, η οποία ονομάζεται αναστολέας C1 εστεράσης (C1-INH). Ένα άτομο μπορεί να έχει χαμηλά επίπεδα C1-INH στο σώμα (HAE τύπου 1), ανεπαρκή λειτουργία C1-INH (HAE τύπου 2) ή HAE με φυσιολογικό αναστολέα C1 εστεράσης (HAE nC1-INH). Ο τελευταίος τύπος είναι εξαιρετικά σπάνιος. Και οι τρεις τύποι μπορούν να προκαλέσουν επεισόδια και να οδηγήσουν στα ίδια κλινικά συμπτώματα εντοπισμένου οιδήματος και πόνου σε διάφορα μέρη του σώματος, μεταξύ των οποίων:

- χέρια και πόδια
- πρόσωπο, βλέφαρα, χείλη ή γλώσσα
- λάρυγγας, δυσχεραίνοντας την αναπνοή
- γεννητικά όργανα
- στομάχι και έντερα

Πώς δρα το Orladeyo

Όταν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται αναστολέας C1 δεν λειτουργεί σωστά, αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση στο πλάσμα μεγάλων ποσοτήτων του ενζύμου καλλικρεΐνη, το οποίο με τη σειρά του αυξάνει τα επίπεδα της βραδυκινίνης στη ροή του αίματος. Η υπερβολική ποσότητα βραδυκινίνης προκαλεί τα συμπτώματα του κληρονομικού αγγειοοιδήματος. Η berotralstat, η δραστική ουσία του Orladeyo, αναστέλλει τη δράση της καλλικρεΐνης του πλάσματος και, συνεπώς, μειώνει τη βραδυκινίνη. Με αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται το οίδημα και ο πόνος που προκαλεί το κληρονομικό αγγειοοίδημα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας το Orladeyo

Μην δώσετε το Orladeyo

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρει το παιδί σας το Orladeyo εάν:

- πάσχει από μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα berotralstat στο αίμα
- πάσχει από σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- διατρέχει κίνδυνο μιας συγκεκριμένης ανωμαλίας του καρδιακού παλμού, γνωστής ως επιμήκυνση του διαστήματος QT

Αντιμετωπίστε τυχόν επεισόδιο κληρονομικού αγγειοοιδήματος με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή διάσωσης που ακολουθεί το παιδί σας, χωρίς να λάβετε πρόσθετες δόσεις Orladeyo. Δεν είναι γνωστό εάν το Orladeyo είναι αποτελεσματικό για την άμεση αντιμετώπιση επεισοδίων κληρονομικού αγγειοοιδήματος.

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα με φυσιολογικό αναστολέα C1 μπορεί να μην ανταποκριθεί στη θεραπεία με Orladeyo.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε οποιοσδήποτε ανησυχίες σχετικά με αυτό το φάρμακο.

Παιδιά

Το Orladeyo δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 2 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Orladeyo

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας πριν πάρει το παιδί σας το Orladeyo, εάν το παιδί σας χρησιμοποιεί:

- θειοριδαζίνη ή πιμοζίδη, φάρμακα για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών
- αμλοδιπίνη, φάρμακο για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή πόνου στο στήθος γνωστού ως «στηθάγχη»
- κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρών δερματικών νόσων και σοβαρών φλεγμονών στους οφθαλμούς ή τις αρθρώσεις
- ετεξλική δαβιγατράνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος

- ριφαμπικίνη, φάρμακο για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων
- δεσιπραμίνη, βαλσαμόχορτο (St. John's wort) και λοιπά φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης, γνωστά ως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
- δεξτρομεθορφάνη, φάρμακο για την ανακούφιση από τον βήχα
- διγοξίνη, φάρμακο για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων και ακανόνιστου καρδιακού παλμού
- φαιντανύλη, ένα ισχυρό αναλγητικό
- μιδαζολάμη, φάρμακο για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου και για αναισθησία
- τολβουταμίδη, φάρμακο για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα
- από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αντισύλληψη

Κύηση και θηλασμός

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.

Οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Orladeyo κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού είναι περιορισμένες. Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Orladeyo κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης αυτού του φαρμάκου.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Το Orladeyo δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Orladeyo δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα ελέγχου ενός οχήματος (π.χ. ποδηλάτου). Δεν επηρεάζει την εγρήγορση ή την ικανότητα του παιδιού σας να συμμετέχει σε δραστηριότητες.

Το Orladeyo περιέχει νάτριο

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

3. Πώς να πάρετε το Orladeyo

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

Για παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 12 ετών, η συνιστώμενη δόση βασίζεται στο σωματικό βάρος:

Σωματικό βάρος (kg)	Συνιστώμενη δόση κοκκίων Orladeyo
15 kg έως λιγότερο από 24 kg	Ένας φακελίσκος των 72 mg άπαξ ημερησίως
24 kg έως λιγότερο από 32 kg	Ένας φακελίσκος των 96 mg άπαξ ημερησίως
32 kg έως λιγότερο από 40 kg	Ένας φακελίσκος των 108 mg άπαξ ημερησίως
40 kg ή περισσότερο	Ένας φακελίσκος των 132 mg άπαξ ημερησίως

Για ένα παιδί ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, η συνιστώμενη δόση είναι ένας φακελίσκος 108 mg κοκκίων berotralstat άπαξ ημερησίως.

Τα κοκκία Orladeyo δεν συνιστώνται σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος μεγαλύτερο από 40 kg. Άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου (καψάκια) είναι διαθέσιμες σε κατάλληλη περιεκτικότητα δόσης. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Orladeyo δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Εάν η νεφρική λειτουργία του παιδιού σας είναι σημαντικά μειωμένη, η θεραπεία με Orladeyo θα πρέπει να αποφεύγεται. Ωστόσο, εάν ο γιατρός του παιδιού σας θεωρεί ότι απαιτείται θεραπεία με Orladeyo, τότε μπορεί να απαιτείται επιπλέον παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού του παιδιού σας με εξετάσεις όπως είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ, μία εξέταση της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς). Εάν το παιδί σας υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση λόγω νεφρικής νόσου, η θεραπεία με Orladeyo θα πρέπει να αποφεύγεται.

Τρόπος χορήγησης

Κάθε φακελίσκος προορίζεται για μία χρήση.

Χορηγήστε τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία Orladeyo περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα με ένα γεύμα.

Λήψη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο κοκκίων Orladeyo:

- Κρατήστε τον φακελίσκο με τη γραμμή κοπής στο επάνω μέρος.
- Ανακινήστε απαλά τον φακελίσκο για να κατακαθίσει το περιεχόμενο.
- Ανοίξτε τον φακελίσκο κατά μήκος της γραμμής κοπής.
- Χορηγήστε τα κοκκία με έναν από τους παρακάτω τρόπους:
 - ο Ρίξτε όλα τα κοκκία του φακελίσκου απευθείας στο στόμα του παιδιού σας για να καταποθούν αμέσως με ένα μη όξινο υγρό, όπως νερό ή γάλα.
 - ή
 - ο Πασπαλίστε όλα τα κοκκία του φακελίσκου σε περίπου μία κουταλιά της σούπας (15 mL) μαλακής, μη όξινης τροφής και δώστε τα αμέσως στο παιδί σας. Η τροφή πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. Παραδείγματα μη όξινων τροφών περιλαμβάνουν πουτίγκα σοκολάτας, πουρέ πατάτας, κρέμα αραβοσίτου, πουρέ αρακά ή μπανάνες.
- Για να αποτραπεί η διάλυση της επικάλυψης απόκρυψης της γεύσης και η πρόκληση πικρής γεύσης:
 - ο Τα κοκκία θα πρέπει να καταπίνονται εντός 10 λεπτών από το πασπάλισμά τους πάνω στην τροφή.
 - ο Μην πασπαλίζετε τα κοκκία σε όξινες τροφές όπως γιαούρτι και πολτό μήλου.
 - ο Τα κοκκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

Εάν πάρει το παιδί σας μεγαλύτερη δόση Orladeyo από την κανονική

Σε αυτήν την περίπτωση, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας.

Εάν ξεχάσετε να δώσετε στο παιδί σας το Orladeyo

Μην δώσετε στο παιδί σας διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Δώστε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο μην δίνετε στο παιδί σας περισσότερες από μία δόσεις την ημέρα.

Εάν σταματήσετε να δίνετε στο παιδί σας το Orladeyo

Είναι σημαντικό να **παίρνετε** αυτό το φάρμακο σε τακτική βάση **για όσο διάστημα το συνταγογραφεί ο γιατρός του παιδιού σας**. Μη σταματήσετε χωρίς την έγκριση του γιατρού του παιδιού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας/τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας.

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.

Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κεφαλαλγία
- πόνος στο στομάχι, όπου περιλαμβάνεται δυσφορία στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά), κοιλιακή ευαισθησία
- διάρροια και αυξημένη κινητικότητα του εντέρου

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος
- στομαχικός καύσος
- αέρια
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT και AST σε εξετάσεις αίματος
- εξάνθημα

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- ναυτία (τάση για έμετο)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν το παιδί σας παρατηρήσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας 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 Orladeyo

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/θήκη/φακελίσκο μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». 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 Orladeyo

Η δραστική ουσία είναι η berotralstat.

Orladeyo 72 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
Κάθε φακελίσκος περιέχει 72 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

Orladeyo 96 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
Κάθε φακελίσκος περιέχει 96 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

Orladeyo 108 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
Κάθε φακελίσκος περιέχει 108 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

Orladeyo 132 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία σε φακελίσκο
Κάθε φακελίσκος περιέχει 132 mg berotralstat (διυδροχλωρικής).

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας κοκκίου: Προξελατινοποιημένο άμυλο, κροσποβιδόνη (τύπου Α), διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές, μαγνήσιο στεατικό.
- Επικάλυψη κοκκίου: βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές, βασικό (E 1205), νάτριο λαουρυλοθειικό, διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές, στεατικό οξύ, τάλκης (E 553b), τιτανίου διοξείδιο (E 171) (βλέπε παράγραφο 2 «Το Orladeyo περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Orladeyo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία Orladeyo είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία λείας επιφάνειας.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο κοκκία παρέχονται σε φακελίσκους.

Συσκευασία 28 φακελίσκων (κάθε κουτί περιέχει 4 θήκες με 7 φακελίσκους η καθεμία).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

BioCryst Ireland Limited

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

Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,

Co. Meath, K32 YD60

Ιρλανδία

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: <https://www.ema.europa.eu>