

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orladeyo 150 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg berotralstatot tartalmaz (dihidroklorid formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

19,4 mm × 6,9 mm-es kapszula; fehér, átlátszatlan kapszulatest, „150” felirattal, és világoskék, átlátszatlan kapszulasapka, „BCX” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Orladeyo az örökletes angioödéma (HAE) visszatérő rohamainak rutinszerű megelőzésére javallott felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Ajánlott adagja felnőtteknek és 12 éves vagy annál idősebb, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek és serdülőknél naponta egyszer 150 mg berotralstatot.

Kihagyott adag

Ha kimaradt egy adag berotralstatot, a kihagyott adagot a betegnek amint lehetséges, be kell vennie, de a napi egyszeri adagot nem szabad túllépni.

Az Orladeyo nem alkalmazható az örökletes angioödéma akut rohamainak kezelésére (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis módosítása 65 éven felüli betegeknek (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek célszerű kerülni a berotralstat alkalmazását. Ha mégis szükséges a kezelés, mérlegelni kell a beteg megfelelő monitorozását (például EKG-vizsgálatokkal) (lásd 4.4 pont).

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a berotralsztat alkalmazásával kapcsolatban hemodialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél. A berotralsztat alkalmazása elővigyázatosságból lehetőleg kerülendő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A berotralsztat alkalmazása kerülendő közepesen súlyos vagy súlyos (Child-Pugh szerinti B vagy C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont)

Gyermekek és serdülők

A berotralsztat biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Orladeyo szájon át alkalmazandó. A kapszulát a nap folyamán bármikor, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megjegyzések

Az Orladeyo nem alkalmazható az örökletes angioödéma akut rohamainak kezelésére. Az egyénre szabott kezelést egy engedélyezett rohamoldó gyógyszerrel kell megkezdeni.

Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok a berotralsztat alkalmazására vonatkozóan normális C1-észteráz inhibitor (C1-INH) aktivitással rendelkező, örökletes angioödémában szenvedő betegeknél.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a berotralsztat alkalmazására vonatkozóan 40 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél, és ezen betegeknél a berotralsztat alkalmazása kerülendő.

QT-megnyúlás

A berotralsztat magasabb koncentrációi esetén fokozott QT-megnyúlás figyelhető meg (lásd 5.1 pont).

A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél megemelkedhet a berotralsztat szérumkoncentrációja, ami együtt jár a QT-szakasz megnyúlásának kockázatával. Ezeknél a betegeknél a berotralsztat alkalmazását kerülni kell.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél fennállhat a QT-szakasz megnyúlásának kockázata. Ezeknél a betegeknél is célszerű kerülni a berotralsztat alkalmazását. Ha mégis szükséges a kezelés, mérlegelni kell a beteg megfelelő monitorozását (például EKG-vizsgálatokkal).

Nem állnak rendelkezésre adatok a berotralsztat alkalmazásáról olyan betegeknél, akiknél független kockázati tényezők állnak fenn a QT-megnyúlás tekintetében, pl. elektrolitháztartási zavarok, ismert fennálló QT-megnyúlás (szerzett vagy öröklött), idős életkor (lásd 4.2 pont), illetve a QT-szakasz hosszát ismertően megnövelő egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása. Ezeknél a betegeknél is célszerű kerülni a berotralsztat alkalmazását. Ha mégis szükséges a kezelés, mérlegelni kell a beteg megfelelő monitorozását (például EKG-vizsgálatokkal).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A berotralsztat a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) szubsztrátja.

Egyéb gyógyszerek hatása a berotralsztatra

P-gp és BCRP inhibitorok

A ciklosporin, egy P-gp és BCRP inhibitor, 7%-kal csökkentette a berotralsztat egyszeri 150 mg-os dózisának maximális koncentrációját (C_{max}), és 27%-kal növelte az AUC-t. P-gp és BCRP inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén nem javasolt a berotralsztat dózisának módosítása.

P-gp és BCRP induktorok

A berotralsztat a P-gp és a BCRP szubsztrátja. A P-gp és a BCRP induktorok (például a rifampicin és a közönséges orbáncfű) csökkenthetik a berotralsztat plazmakoncentrációját, ami a berotralsztat hatásosságának csökkenéséhez vezet. A P-gp induktorok együttes alkalmazása nem javasolt a berotralsztat mellett.

A berotralsztat hatása egyéb gyógyszerekre

CYP3A4 szubsztrátok

A berotralsztat a CYP3A4 mérsékelt inhibitora, amely a szájon át alkalmazott midazolám C_{max} -értékét 45%-kal, AUC-értékét pedig 124%-kal, míg az amlodipin C_{max} -értékét 45%-kal, AUC-értékét pedig 77%-kal növeli. Az egyidejű alkalmazás hatására növekedhet az olyan egyéb gyógyszerek koncentrációja, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai. Tanulmányozza azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását, amelyek túlnyomórészt a CYP3A4 által metabolizálódnak, különös tekintettel a szűk terápiás indexű gyógyszerekre (például ciklosporin, fentanil). Ezen gyógyszerek esetén szükség lehet az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

CYP2D6 szubsztrátok

A berotralsztat a CYP2D6 mérsékelt inhibitora, amely a dextrometorfán C_{max} -értékét 196%-kal, AUC-értékét pedig 177%-kal, míg a dezipramin C_{max} -értékét 64%-kal, AUC-értékét pedig 87%-kal növeli. Az egyidejű alkalmazás hatására növekedhet az olyan egyéb gyógyszerek expozíciója, amelyek a CYP2D6 szubsztrátjai. Tanulmányozza azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását, amelyek túlnyomórészt a CYP2D6 által metabolizálódnak, különös tekintettel a szűk terápiás indexű gyógyszerekre (például tioridazin, pimoqid), illetve azokra, amelyeknél a felírásra vonatkozó információk a terápiás monitorozást javasolják (például triciklusos antidepresszánsok). Ezen gyógyszerek esetén szükség lehet az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

CYP2C9 szubsztrátok

A berotralsztat a CYP2C9 gyenge inhibitora, amely a tolbutamid C_{max} -értékét 19%-kal, AUC-értékét pedig 73%-kal növeli. Nem javasolt az adag módosítása olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek túlnyomórészt a CYP2C9 által metabolizálódnak (például tolbutamid) (lásd 5.2 pont).

A berotralsztat hatása a dezogesztrel CYP2C9 enzim által etonogesztrellé (aktív metabolittá) történő átalakítására elhanyagolható. Nem javasolt az adag módosítása dezogesztrel egyidejű alkalmazása esetén.

CYP2C19 szubsztrátok

A berotralsztat nem inhibitora a CYP2C19-nek, mivel az omeprazol C_{max} -értéke mindössze 21%-kal, AUC-értéke pedig 24%-kal növekedett. Nem javasolt az adag módosítása olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek túlnyomórészt a CYP2C19 által metabolizálódnak (például omeprazol) (lásd 5.2 pont).

P-gp szubsztrátok

A berotralsztat a P-gp gyenge inhibitora, és a P-gp szubsztrát digoxin C_{max} -értékét 58%-kal, AUC-értékét pedig 48%-kal növelte. Tanulmányozza azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását, amelyek P-gp szubsztrátok, különös tekintettel a szűk terápiás indexű gyógyszerekre (például digoxin), illetve azokra, amelyeknél a felírásra vonatkozó információk a terápiás

monitorozást javasolják (például dabigatrán). Ezen gyógyszerek esetén szükség lehet az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Orális fogamzásgátlók

A CYP3A4 mérsékelt inhibitoraként a berotralsztat hatására megemelkedhet a CYP3A4 által metabolizált orális fogamzásgátlók koncentrációja. A berotralsztat egyidejű alkalmazása dezogesztrellel 58%-kal növelte az etonogesztrel (aktív metabolit) AUC-értékét, a C_{max} -értékét nem befolyásolta. A berotralsztat hatása a dezogesztrel CYP2C9 enzim által etonogesztrellé történő átalakítására elhanyagolható. Nem javasolt az adag módosítása dezogesztrel egyidejű alkalmazása esetén.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább egy hónapig az utolsó adag berotralsztat bevitelét követően. A berotralsztat alkalmazása nem javasolt olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Terhesség

A berotralsztat terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a reprodukciós toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont).

A berotralsztat alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a berotralsztat kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az Orladeyo alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Orladeyo nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a hasi fájdalom (bármely lokalizációban) (melyről a betegek 21%-ánál számoltak be), a hasmenés (melyről a betegek 15%-ánál számoltak be) és a fejfájás (melyről a betegek 13%-ánál számoltak be). A gastrointestinalis eseményekről elsősorban az Orladeyo alkalmazásának első 1-3 hónapja során számoltak be (az esemény fellépésének medián időpontja 66 nap volt a hasi fájdalom esetén és 45 nap a hasmenés esetén), és ezek gyógyszeres kezelés nélkül megszűntek az Orladeyo-kezelés folytatása mellett. A hasi fájdalom szinte minden esetben (99%) enyhe vagy közepes súlyosságú volt, 3,5 nap medián időtartammal (95%-os CI: 2–8 nap). A hasmenés szinte az összes esetben (98%) enyhe vagy közepes súlyosságú volt, 3,2 nap medián időtartammal (95%-os CI: 2–8 nap).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az Orladeyo biztonságosságát hosszú távú klinikai vizsgálatokban értékelték 381, örökletes angioödémában szenvedő beteg részvételével (kontroll nélküli, nyílt elrendezésben és placebokontrollos, vak elrendezésben egyaránt). A klinikai vizsgálatok és a forgalombahozatal utáni felügyelet keretében megállapított mellékhatások alábbiakban található felsorolása a MedDRA szervrendszeren és a gyakoriságon alapul. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatal utáni felügyelet keretében megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	fejfájás ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	hasi fájdalom ^b , hasmenés ^c
	Gyakori	hányás, gastroesophagealis reflux, flatulencia
	Nem ismert	hányinger
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	bőrkíütés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei ^d	Gyakori	emelkedett GPT-szint, emelkedett GOT-szint

^a Beleértve a fejfájást és sinus eredetű fejfájást

^b Beleértve a hasi fájdalmat, hasi diszkomfortérzést, gyomortáji fájdalmat, alhasi fájdalmat, epigastrius diszkomfortérzést és hasi érzékenységet

^c Beleértve a hasmenést, lágy székletet, gyakori székletürítést

^d Egyes betegeknek – elsősorban azoknál, akik az Orladeyo-kezelés megkezdésétől számított 14 napon belül hagyták abba az androgén-kezelést – a májfunkciós tesztek emelkedett értékeit figyelték meg, melyek általában a berotralstat abbahagyását követően vagy anélkül is javultak. Az androgének hirtelen abbahagyását közvetlenül az Orladeyo-kezelés megkezdése előtt kerülni kell.

Gyermekek és serdülők

Az Orladeyo biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték egy 28, legalább 12 éves, illetve 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kg testtömegű, gyermek és serdülő beteget magában foglaló alcsoportban. A biztonságossági profil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelt profilhoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be túlادagolásról. Nincsenek rendelkezésre álló információk a túlادagolás lehetséges jeleinek és tüneteinek felismerésére vonatkozóan. Ha tünetek jelentkeznek, tüneti kezelés alkalmazása javasolt. Nem áll rendelkezésre ellenszer.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb haematológiai szerek, örökletes angioödéma gyógyszerei, ATC kód: B06AC06

Hatásmechanizmus

A berotralsztat a plazma kallikrein inhibitora. A plazma kallikrein egy szerin-proteáz, amely a magas molekulású kininogént (HMWK) hasítja, ezáltal bradikint, egy erős vazodilatátort szabadít fel, amely növeli az érpermeabilitást. A C1-INH-hiány vagy működési zavar miatt örökletes angioödémában szenvedő betegeknél a plazma kallikrein aktivitásának normális szabályozása károsodott, ami a plazma kallikrein aktivitásának és a bradikinin felszabadulásának kontrollálatlan fokozódásához vezet, ez pedig duzzanattal (angioödémával) járó örökletes angioödéma-rohamokat okoz.

Cardialis elektrofiziológia

A napi egyszeri 150 mg-os ajánlott adagban alkalmazott berotralsztat egyensúlyi állapotban mért C_{max} -értéke mellett az átlagos korrigált QT-intervallum 3,4 ezredmásodperccel nőtt (a 90%-os felső konfidencia-intervallum 6,8 ezredmásodperc), amely az aggodalomra okot adó 10 ezredmásodperces küszöbérték alatt van. A terápiás dózist meghaladó napi egyszeri 450 mg-os adag mellett az egyensúlyi állapotban tapasztalt expozíciós értékek a 4-szeresei voltak a javasolt 150 mg-os dózishoz viszonyítva, a korrigált QT-intervallum pedig átlagosan 21,9 ezredmásodperccel nőtt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A berotralsztat hatásosságát az NCT 03485911 számú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálatban tanulmányozták.

Az NCT 03485911 sz. vizsgálat

Ebbe a vizsgálatba 120, I. vagy II. típusú örökletes angioödémában szenvedő beteget vontak be (114 felnőtt és 6, 12 éves vagy annál idősebb gyermeket), akik a bevezető időszak első 8 hetében legalább két, vizsgáló által igazolt rohamot tapasztaltak, és a vizsgálati kezelésből legalább egy adagot kaptak. Kilenc beteg volt legalább 65 éves. A 24 hetes kezelési időszak alatt a betegeket a rohamok kiindulási gyakorisága alapján 3 párhuzamos kezelési kar egyikébe sorolták be véletlenszerűen 1:1:1 arányban (naponta egyszer 110 mg berotralsztat, naponta egyszer 150 mg berotralsztat vagy placebo, étkezés során szájon át bevéve).

Összesen 81 beteg kapott legalább egy adag berotralsztatot a 24 hetes kezelési időszak alatt. A betegek 66%-a volt nő, 93%-uk volt fehér bőrű, az átlagéletkor pedig 41,6 év volt. A betegek 74%-ánál fordult elő laryngealis angioödémás roham a kórelőzményben, és 75%-uknál számoltak be hosszú távú profilaxis korábbi alkalmazásáról. A rohamok gyakoriságának mediánértéke a prospektív bevezető időszakban (a rohamok kiindulási gyakorisága) havonta 2,9 volt. A vizsgálatba bevont betegek 70%-ánál a rohamok kiindulási gyakorisága legalább havi 2 roham volt.

A betegek a vizsgálat megkezdése előtt abbahagyták az egyéb, örökletes angioödéma esetén alkalmazott profilaktikus gyógyszereket; ugyanakkor minden beteg kaphatott rohamoldó gyógyszereket az örökletes angioödéma áttöréses rohamainak kezelésére.

A berotralsztattal kezelt betegek esetében az áttöréses rohamok 51,4%-ában alkalmaztak C1-INH kezelést (lásd 4.4 pont). A C1-INH és a berotralsztat egyidejű alkalmazása nem eredményezett semmilyen azonosítható mellékhatást.

Az Orladeyo 150 mg a placebohoz viszonyítva statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős csökkenést eredményezett az örökletes angioödéma rohamainak gyakoriságában 24 héten keresztül az elsődleges végpont tekintetében a beválasztás szerinti populációban (ITT) populációban, amint azt a 2.

táblázat mutatja. Az örökletes angioödéma rohamai gyakoriságának százalékos arányban mért csökkenése az Orladeyo 150 mg alkalmazása mellett meghaladta a placebóval tapasztalt értékeket, függetlenül a rohamok bevezető időszak alatti előfordulási gyakoriságától.

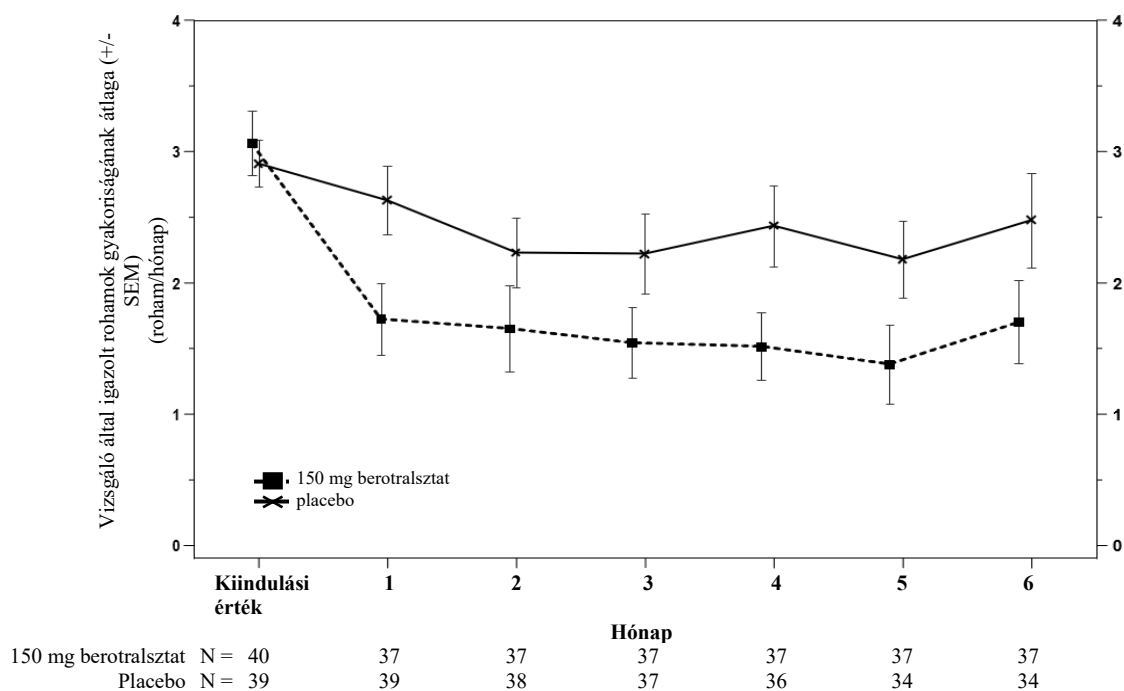
2. táblázat: Az örökletes angioödéma rohamai gyakoriságának csökkenése a 150 mg-os berotralsztattal kezelt ITT betegcsoportban

Eredmény	150 mg berotralsztat (n = 40)			Placebo (n = 40 ^a)
	Gyakoriság 28 nap alatt	Százalékos csökkenés a placebóhoz képest (95%-os CI)	p-érték	Gyakoriság 28 nap alatt
Örökletes angioödéma rohamainak gyakorisága	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a Az ITT elemzésben egy beteget placebóval végzett kezelésre soroltak be véletlenszerűen, de nem kapott kezelést.

Amint azt az 1. ábra mutatja, a rohamok gyakoriságának csökkenése 24 héten keresztül fennmaradt.

1. ábra: Az örökletes angioödéma rohamainak havi gyakorisága a 24 hétig tartó, 150 mg berotralsztattal (n = 40) vagy placebóval (n = 40) végzett kezelés során



SEM: az átlag standard hibája

A 150 mg berotralsztatot kapó betegek 58%-ánál csökkent az örökletes angioödéma rohamainak gyakorisága a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal, szemben a placebóval kezelt betegek 25%-ával.

Az Orladeyo 150 mg 49,2%-kal csökkentette az akut rohamok elfogadott kezelési módszereivel végzett kezelést igénylő örökletes angioödéma rohamok gyakoriságát (95%-os CI: 25,5%, 65,4%) a placebóhoz viszonyítva (gyakoriság 28 nap alatt: 1,04, illetve 2,05).

Egészséggel összefüggő életminőség

A 150 mg berotralsztattal kezelt betegeknél a placebócsoportéhoz képest javulást tapasztaltak az angioödéma életminőség-kérdőív (AE-QoL) eredményeiben az összpontszám és az egyes területekre

adott pontszámok (funkcionalitás, fáradtság/hangulat, félelem/szégyenérzet és táplálkozás) tekintetében, ahogyan azt a 3. táblázat is mutatja. Klinikailag jelentős javulásnak tekintették az értékek 6 pontos csökkenését. A legnagyobb mértékű javulást a funkcionálisra adott pontszámában figyelték meg.

3. táblázat: Az AE-QoL pontszámában bekövetkezett változások*- berotralsztat a placebohoz képest a 24. héten

	A legkisebb négyzetek átlagos változása (SE) a kiindulási értékhez képest a 24. héten		A legkisebb négyzetek átlagos eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)
	Berotralsztat 150 mg	Placebo	
AE-QoL összpontszám	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Funkcionalitás pontszám	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Fáradtság/hangulat pontszám	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Félelem/szégyenérzet pontszám	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Táplálkozás pontszám	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL = angiodéma életminőség-kérdőív (Angioedema Quality of Life Questionnaire);
CI = konfidenciaintervallum (confidence interval); LS = legkisebb négyzetek (least squares);
SE = standard hiba (standard error)

*Az alacsonyabb pontszámok jobb életminőséget jelentenek (kisebb mértékű károsodás)

Gyermekek és serdülők

Az Orladeyo biztonságosságát és hatásosságát mindkét vizsgálatban 28, legalább 12 éves, illetve 18 évesnél fiatalabb gyermek és serdülő betegnél értékelték. A vizsgálatok során a biztonságossági profil és a rohamok gyakorisága hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltekhez.

A berotralsztat biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Orladeyo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az örökletes angiodémában szenvedő betegeknek az örökletes angiodéma rohamainak megelőzése céljából történő kezelése tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Naponta egyszer 150 mg berotralsztat szájon át történő alkalmazását követően a C_{max} értéke 158 ng/ml (tartomány: 110 ng/ml és 234 ng/ml között), az adagolási intervallum alatt a görbe alatti terület (AUC_{0-24}) értéke pedig 2770 ng×óra/ml (tartomány: 1880 ng×óra/ml és 3790 ng×óra/ml között). A berotralsztat farmakokinetikája az örökletes angiodémában szenvedő betegeknél az egészséges emberekéhez hasonló.

A berotralsztat expozíció (C_{max} és AUC) az adaggal arányosnál nagyobb mértékben nő, az egyensúlyi állapot pedig a 6–12. napra alakul ki.

Ételek hatása

Nem figyeltek meg eltérést magas zsírtartalmú étkezést követően történő alkalmazás esetén a C_{max} és az AUC értékeiben. Azonban a t_{max} mediánértéke 3 órával nőtt, 2 órától (éhomi alkalmazás) 5 órára (étkezés után, tartomány: 1–8 óra). A berotralsztatot a gastrointestinalis nemkívánatos események minimálisra csökkentése érdekében étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez kötődés körülbelül 99%-os. Radioaktív izotóppal jelölt berotralsztat egyetlen, 300 mg-os dózisa után a vér/plazma arány körülbelül 0,92 volt. Egyensúlyi állapotban a V_d/F mértani átlaga (%CV) 3123 l (40%) volt napi egyszeri 150 mg berotralsztat esetében.

Biotranszformáció

In vitro körülmények között a berotralsztatot a CYP2D6 és a CYP3A4 enzimek metabolizálják, alacsony turnover mellett. A radioaktív izotóppal jelölt berotralsztat egyetlen, szájon át alkalmazott 300 mg-os adagját követően a berotralsztat 8-féle metabolittal a teljes plazma radioaktivitás 34%-át tette ki, amely metabolitok mindegyike a teljes radioaktivitás 1,8–7,8%-áért volt felelős. A 8 metabolit közül 5 szerkezete ismert. Nem ismert, hogy a metabolitok bármelyike aktív-e farmakológiailag.

A naponta egyszeri 150 mg berotralsztat a CYP2D6 és a CYP3A4 mérsékelt inhibitora, és a CYP2C9 gyenge inhibitora. A berotralsztat nem inhibitora a CYP2C19-nek.

A javasolt adag kétszeres mennyiségében alkalmazott berotralsztat a P-gp gyenge inhibitora, a BCRP-nek pedig nem inhibitora.

Elimináció

Egyetlen 150 mg-os adagot követően a berotralsztat medián felezési ideje körülbelül 93 óra volt (tartomány: 39–152 óra).

Egyetlen 300 mg-os, szájon át adott, radioaktív izotóppal jelölt berotralsztat adagot követően körülbelül 9% ürült a vizelettel (3,4% változatlan formában; tartomány: 1,8%–4,7%) és 79% a széklettel. A további elemzések alapján a bélsárból visszanyert frakció körülbelül 50%-a volt változatlan berotralsztat.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkor, a nem és a rassz nem befolyásolják jelentős mértékben a berotralsztat farmakokinetikai tulajdonságait. A testtömeget kovariánsként azonosították a clearance és az eloszlási térfogat eltéréseit leírva, ezáltal az alacsonyabb testtömegű betegeknél magasabb az expozíció (AUC és C_{max}). Ez a különbség azonban nem tekinthető klinikailag relevánsnak, és egyik demográfiai jellemző alapján sem javasolt dózismódosítás.

Gyermekek és serdülők

A legalább 40 kg testtömegű és legalább 12 éves, illetve 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzések alapján a napi egyszeri 150 mg-os berotralsztat bevitelét követően az egyensúlyi expozíció kissé (29%-kal) magasabb volt, mint a felnőtteknél mért expozíció, az AUC_{tau} becsült mértani átlaga (CV%) 2515 (38,6) ng×óra/ml volt. Ez a különbség azonban nem tekinthető klinikailag relevánsnak, és a legalább 12 éves, illetve 18 évesnél fiatalabb, legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők esetében nem javasolt az adag módosítása.

Vesekárosodás

A berotralsztat egyszeri, szájon át adott 200 mg-os adagjának farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban (eGFR kevesebb mint 30 ml/perc) szenvedő betegeknél vizsgálták. A normál vesefunkcióval rendelkező párhuzamos kohorsszal összehasonlítva (eGFR nagyobb mint 90 ml/perc) a C_{max} 39%-kal emelkedett, míg az AUC értékében nem volt megfigyelhető eltérés. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos

vesekárosodásban szenvedő betegeknel fennállhat a QT-szakasz megnyúlásának kockázata. Ezeknél a betegeknel célszerű kerülni a berotralsztat alkalmazását.

A berotralsztat farmakokinetikáját hemodialízist igénylő vesebetegeknel nem vizsgálták. A berotralsztat magas plazmafehérje-kötődése miatt valószínűleg nem ürül a hemodialízissel.

Májkárosodás

A berotralsztat egyszeri, szájon át adott 150 mg-os adagjának farmakokinetikáját enyhe, közepesen súlyos és súlyos (Child-Pugh szerinti A, B vagy C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknel vizsgálták. A berotralsztat farmakokinetikája nem változott az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknel a normál májfunkciójú betegekhez képest. Közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknel a C_{max} értéke 77%-kal, míg az AUC_{0-inf} értéke 78%-kal nőtt. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel a C_{max} értéke 27%-kal növekedett, míg az AUC_{0-inf} értéke 6%-kal csökkent. A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel a QTcF becsült növekedése akár 8,8 ezredmásodperc (a kétoldali 90%-os konfidenciaintervallum felső határa 13,1 ezredmásodperc) is volt. A berotralsztat alkalmazása kerülendő közepesen súlyos vagy súlyos (Child-Pugh szerinti B vagy C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknel.

Idősek

A berotralsztatot nem vizsgálták 75 év feletti betegeknel, az életkor azonban várhatóan nem befolyásolja a berotralsztat-expozíciót.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai, krónikus ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban foszfolipidózist (habos vakuolizált makrofágok jelenlétét) figyeltek meg patkányok májában (elektromikroszkópos vizsgálatok segítségével), emellett foszfolipidózist gyanítottak patkányok és majmok esetén a májban, a vékonybélben, a tüdőben, a lépben és a nyirokszövetekben klinikailag releváns expozíciók esetén. E megállapítások klinikai jelentősége azonban nem ismert.

Egy patkányokon végzett 2 évig (élethosszig) tartó vizsgálatban a vázrendszerben izomrost-degenerációt/necrosist figyeltek meg. A megfigyelhető káros hatást nem okozó szintű (NOAEL) expozíció ezen eredmények esetén patkányoknál 4,5-szöröse volt a berotralsztat klinikai, 150 mg-os adagja mellett elért expozíciónak (az AUC alapján).

A hagyományos – genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Egy Tg rasH2 transzgenikus egerekkel végzett, 6 hónapig tartó vizsgálatban nem emelkedett a daganatok előfordulási gyakorisága. Ebben az egereken végzett karcinogenitási vizsgálatban az expozíció 10-szerese volt a berotralsztat klinikai, 150 mg-os adagja mellett elért expozíciónak (AUC alapján).

Az endometrium ritka stromalis szarkómáit és a bőr nem differenciálódott szarkómáit figyelték meg egy 2 éves (élethosszig tartó), patkányokkal végzett vizsgálatban a berotralsztat 150 mg-os klinikai dóziséval elért expozíció (AUC alapján) 4,5-szörösének megfelelő expozíció mellett. Ezek az eredmények nem egyértelműek, az incidencia kis mértékben volt magasabb a kontrollcsoporthoz képest. E megállapítások klinikai jelentősége nem ismert.

A berotralsztat patkányoknál és nyulaknál átjut a placenta-gáton. Egy vemhes patkányokon végzett embrionális-magzati fejlődési vizsgálat, amelyben a berotralsztat 150 mg-os klinikai adagja mellett elért expozíció 9,7-szeresét alkalmazták (az AUC alapján), nem talált bizonyítékot a fejlődő magzatot károsító hatásokra. Nem került sor egy második, embrionális-magzati fejlődési vizsgálatra nem rágszálófajokon.

A berotralsztatot kimutatták patkánykölykök plazmájában a 14. laktációs napon, az anyai plazmakoncentráció körülbelül 5%-os mértékében.

Hím és nőtény patkányoknál a berotralsztat nem befolyásolta a párzást vagy a termékenységet a berotralsztat 150 mg-os klinikai dózisa 2,9-szeresének alkalmazása esetén, mg/m² alapon.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet:

„A” típusú kroszpovidon
magnézium-sztearát
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
előzselatinózott keményítő

Kapszulahéj

zselatin
titán-dioxid (E 171)
indigókármin (E 132)
fekete vas-oxid (E 172)
vörös vas-oxid (E 172)

Nyomdafesték

fekete vas-oxid (E 172)
kálium-hidroxid
sellak
propilén-glikol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PCTFE/PVC-Alu buboréksomagolás dobozban, buboréksomagolásonként 7 db kapszula.

Kiszerelés: 28 vagy 98 db kemény kapszula

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. április 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALAT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orladeyo 150 mg kemény kapszula
berotralsztat

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg berotralsztatot tartalmaz (dihidroklorid formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula
28 db kemény kapszula
98 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Orladeyo

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Orladeyo 150 mg kemény kapszula
berotralsztat

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BioCryst Ireland Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Orladeyo 150 mg kemény kapszula berotralsztat

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Orladeyo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Orladeyo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Orladeyo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Orladeyo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Orladeyo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Orladeyo egy berotralsztat nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Az Orladeyo-t **az angioödémás rohamok megelőzésére** alkalmazzák örökletes angioödémában szenvedő felnőtteknél és 12 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

Mi az örökletes angioödéma?

Az örökletes angioödéma egy olyan betegség, amely gyakran öröklődik a családon belül. A betegség gátolhatja az Ön napi tevékenységét, mivel rohamokat okoz, amelyek a test alábbi részeiben duzzanatokkal és fájdalommal járnak:

- kéz és láb
- arc, szemhéjak, ajkak vagy a nyelv
- gége, ami légzési nehézségeket okozhat
- nemi szervek
- gyomor és belek

Hogyan fejt ki hatását az Orladeyo?

Örökletes angioödéma esetében az Ön vérében nincs elegendő mennyiségű C1-gátlónak nevezett fehérje, vagy ez a fehérje nem működik megfelelően. Emiatt túlságosan nagy lesz a vérplazmában a kallikrein nevű enzim mennyisége, ami viszont növeli az úgynevezett bradikinin szintjét a véráramban. A túl magas bradikinin szint váltja ki az örökletes angioödéma tüneteit. Az Orladeyo hatóanyaga, a berotralsztat, gátolja a plazmakallikrein aktivitását, így csökkenti a bradikinin

menyiségét. Ez megakadályozza az örökletes angioödéma által okozott duzzanat és fájdalom kialakulását.

2. Tudnivalók az Orladeyo szedése előtt

Ne szedje az Orladeyo-t:

- ha allergiás a berotralsztatra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Orladeyo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Önnek közepes vagy súlyos mértékben csökkent a májműködése, ami miatt megnövekedhet a berotralsztat szintje a vérben,
- Önnek súlyos mértékben csökkent a veseműködése,
- fennáll Önnél a szív működés egy bizonyos rendellenességének, az úgynevezett QT-megnyúlásnak a kockázata.

Az örökletes angioödémás roham kezelésére a rendszeres sürgősségi gyógyszert használja, az Orladeyo további adagjainak bevétele nélkül. Nem ismert, hogy az Orladeyo hatásos-e az örökletes angioödéma rohamainak azonnali kezelésére.

Gyermekek és serdülők

Az Orladeyo 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt. Ez azért van így, mert az Orladeyo-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Az Orladeyo-t nem vizsgálták 40 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekek és serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és az Orladeyo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát az Orladeyo szedése előtt, ha az alábbiakat szedi:

- tioridazin vagy pimozid, mentális zavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- amlodipin, a magas vérnyomás vagy az angina nevű mellkasi fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- ciklosporin, az immunrendszert gátló gyógyszer, súlyos bőrbetegségek és súlyos szemgyulladás vagy ízületi gyulladás kezelésére,
- dabigatrán, egy véralvadást gátló gyógyszer,
- rifampicin, tuberkulózis vagy egyes más fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- dezipramin, közönséges orbáncfű és a depresszió kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek, úgynevezett triciklusos antidepresszánsok,
- dextrometorfán, egy köhögéscsillapító gyógyszer,
- digoxin, egy szívbetegségek és szabálytalan szívverés kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- fentanil, egy erős fájdalomcsillapító,
- midazolám, egy alvászavarok kezelésére és érzéstelenítésre alkalmazott gyógyszer,
- tolbutamid, a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer,
- szájon át alkalmazott fogamzásgátlók.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Orladeyo terhesség és szoptatás alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az Orladeyo alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség és szoptatás alatt. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Orladeyo szedésével járó előnyöket és kockázatokat.

Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább egy hónapig az utolsó adag bevitelét követően. Az Orladeyo alkalmazása nem javasolt olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Orladeyo nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni az Orladeyo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ajánlott adagja felnőtteknek és 12 éves és annál idősebb, legalább 40 kg testsúlyú gyermekeknek és serdülőknek naponta egy kapszula.

Az Orladeyo nem javasolt közepesen súlyos vagy súlyos mértékben csökkent májműködésű betegeknél.

Ha Ön súlyos vesekárosodásban szenved, az Orladeyo-val történő kezelés kerülendő. Ha azonban a kezelőorvosa úgy ítéli meg, hogy Orladeyo-kezelés szükséges, akkor további ellenőrzésekre lehet szükség, beleértve az Ön szívritmusának figyelemmel kísérését, mint például az elektrokardiogram-vizsgálat (EKG-vizsgálat, a szív elektromos aktivitásának vizsgálata). Ha Ön vesebetegség miatt dialízis alatt áll, az Orladeyo-val történő kezelés kerülendő.

Az alkalmazás módja

A kapszulát étkezés közben vegye be egy pohár vízzel, minden nap azonos időben. Ezt a nap során bármikor megteheti.

Ha az előírtnál több Orladeyo-t vett be

Ebben az esetben forduljon azonnal kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni az Orladeyo-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására. Vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, azonban napi egy adagnál többet nem szabad bevenni.

Ha idő előtt abbahagyja az Orladeyo szedését

Fontos, hogy a gyógyszert rendszeresen és addig **szedje, ameddig a kezelőorvosa felírja azt Önnek**. Ne hagyja abba az Orladeyo szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosa jóváhagyná.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások az alábbi gyakorisággal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- hasi fájdalom, beleértve a kellemetlen érzést a hasban és a has érzékenységet
- hasmenés és gyakori bélmozgások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányás
- gyomorégés
- bélgázosság
- a GPT és GOT nevű májenzimek emelkedett értéke a vérvizsgálatok eredményeiben
- bőrkiütés

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- hányinger

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Orladeyo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP:/Felh. :) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Orladeyo?

- A készítmény hatóanyaga a berotralsztat. 150 mg berotralsztatot tartalmaz (dihidroklorid formájában) kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - előzselatinizott keményítő, kroszpovidon (A típus), szilícium-dioxid vízmentes kolloid, magnézium-sztearát, zselatin, titán-dioxid (E 171)
 - színezőanyagok: indigókármin (E 132), fekete vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172)
 - ehetséges nyomdafesték: fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid, sellak, propilén-glikol (E 1520)

Milyen az Orladeyo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Orladeyo kapszulák fehér, átlátszatlan kapszulatesttel rendelkeznek, „150” felirattal, és világoskék kapszulasapkával, „BCX” felirattal (19,4 mm × 6,9 mm). Dobozban elhelyezett műanyag/alumínium buborécsomagolásban buborécsomagolásonként 7 db kapszula található.

Kiszerezés: 28 db vagy 98 db kemény kapszula

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

- **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Írország
- **Gyártó**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a berotralsztatra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a spontán bejelentésekből származó, hányingerrel kapcsolatban rendelkezésre álló adatokra – egyes esetekben ideértve a szoros időbeli összefüggést, a gyógyszer alkalmazásának megvonásával a mellékhatás megszűnését („pozitív de-challenge”), illetve a gyógyszer újraadásakor („re-challenge”) annak ismételt jelentkezését – valamint egy valószínűsíthető hatásmechanizmus figyelembe vételével a PRAC úgy ítéli meg, hogy a berotralsztat és a hányinger között fennálló ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a berotralsztátot tartalmazó készítményekre vonatkozó kísérőiratokat ennek megfelelően módosítani szükséges.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A berotralsztatra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a berotralsztat hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.