

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ekterly 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg sebetralstata (*sebetralstat*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltenas, ovālas (aptuveni 15 mm x 9 mm), abpusēji izliektas tabletes ar KalVista logotipa “K” iespaidumu vienā pusē un “300” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ekterly ir paredzēts iedzimtas angioedēmas (IAE) akūtu lēkmju simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Lēmumu par ārstēšanas uzsākšanu ar iekšķīgi lietojamu sebetralstatu drīkst pieņemt veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze pacientu ar IAE ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie un pusaudži vecumā no 12 gadiem

Ieteicamā Ekterly deva ir viena 300 mg tablete, ko lieto, tiklīdz tiek konstatēta lēkme. Otro devu var lietot 3 stundas pēc pirmās devas, ja atbildes reakcija nav pietiekama vai ja simptomi pastiprinās vai atkārtojas. 24 stundu laikā nedrīkst lietot vairāk par divām devām.

Pacienti ar IAE un normālu C1-INH darbību

Ja pacientiem ar IAE un normālu C1-INH (nC1-INH) darbību netiek novērota klīniskā atbildes reakcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā no 65 gadiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) nav ieteicama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, IAE lēkmes ārstēšanai ieteicama vienreizēja 300 mg deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto CYP3A4 induktorus

Lietojot vājus CYP3A4 induktorus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem, kuri lieto vidēji spēcīgus vai spēcīgus CYP3A4 induktorus, IAE lēkmes ārstēšanai ieteicama vienreizēja 900 mg deva (3 x 300 mg tabletes) (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem, kas ir jaunāki par 12 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ekterly ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi (skatīt 5.2 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Balsenes tūska

Pēc balsenes tūskas ārstēšanas pacientiem nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība. Ja balsenes tūskas simptomi pēc ārstēšanas pastiprinās, pacientiem jāsaņem aprūpe atbilstošā medicīnas iestādē.

Normāla C1 esterāzes inhibitora darbība (nC1-INH)

Dati par Ekterly lietošanu IAE pacientiem ar nC1-INH nav pieejami.

Dažām nC1-INH IAE pacientu apakšgrupām var nebūt atbildes reakcija uz ārstēšanu, jo IAE attīstības ceļš neietver plazmas kalikreīna aktivāciju. Ieteicams veikt ģenētisko testēšanu (ja iespējams) saskaņā ar pašreizējām IAE vadlīnijām un pārtraukt ārstēšanu, ja netiek novērota atbildes reakcija (skatīt 4.2 un 5.1 apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Klīniskajā pētījumā, kura mērķis bija izvērtēt sirds funkcionālos rādītājus veselām pētāmajām personām, tika atklāts, ka sebetralstats var pagarināt QT intervālu, taču tikai gadījumos, ja tiek sasniegta augsta tā koncentrācija, kas savukārt nav sagaidāms, lietojot zāles ieteicamajās devās. Nav pieejami dati par sebetralstata lietošanu pacientiem ar neatkarīgiem QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, piemēram, iepriekš diagnosticētu QT intervāla pagarināšanos (iegūtu vai iedzimtu), elektrolītu līdzsvara traucējumiem, aknu darbības traucējumiem, vienlaicīgu zāļu lietošanu ar ietekmi uz sebetralstata metabolismu vai vienlaicīgu citu QT intervālu pagarinājošu zāļu lietošanu. Šiem

pacienti nepieciešams ievērot piesardzību attiecībā uz QT intervāla pagarināšanās risku, it sevišķi pacientiem, kuriem ir vairāk nekā viens riska faktors (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz sebetralstatu

Sebetralstats ir CYP3A4 substrāts

Itrakonazols, spēcīgs CYP3A4 inhibitors, palielināja sebetralstata $C_{\max}$ par 135% un AUC par 420%. Vidēji spēcīgais CYP3A4 inhibitors verapamils palielināja sebetralstata $C_{\max}$ par 76% un AUC par 102%. Vienlaicīga lietošana ar vājo CYP3A4 inhibitoru cimetidīnu neizraisīja sebetralstata iedarbības izmaiņas. Lietojot CYP3A4 inhibitorus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Fenitoīns, spēcīgs CYP3A4 induktors, samazināja sebetralstata $C_{\max}$ par 66% un AUC par 83%. Vidēji spēcīgais CYP3A4 induktors efavirenzs samazināja sebetralstata $C_{\max}$ par 63% un AUC par 79%. Vienlaicīga lietošana ar vājo CYP3A4 inhibitoru modafinilu neizraisīja klīniski nozīmīgas sebetralstata iedarbības izmaiņas. Lietojot vājus CYP3A4 induktorus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem, kuri lieto spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A4 induktorus (piemēram, rifampicīnu, efavirenzu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu), IAE lēkmi ieteicams ārstēt ar 900 mg devu (3 x 300 mg tabletes).

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonavīru), IAE lēkmi ieteicams ārstēt ar vienreizēju 300 mg devu.

Līdzekļi kuņģa skābes līmeņa pazemināšanai

Specializēts *in vivo* zāļu mijiedarbības (*drug-drug interaction*, DDI) pētījums ar kuņģa skābes līmeni pazeminošiem līdzekļiem nav veikts. Tādēļ kuņģa skābes līmeni pazeminošo līdzekļu ietekme uz sebetralstata farmakokinētiku nav zināma. Jāievēro piesardzība, lietojot Ekterly vienlaicīgi ar kuņģa pH modificējošiem līdzekļiem, piemēram, antacīdiem, protonu sūkņa inhibitoriem un histamīna 2 receptoru antagonistiem.

Sebetralstata ietekme uz citām zālēm

Nav veikti klīniski DDI pētījumi, lai izvērtētu sebetralstata ietekmi uz citām zālēm.

In vitro dati liecina, ka sebetralstats var inhibēt CYP2C9, UGT1A4 un UGT1A9, kā arī transportvielas OCT2, OATP1B3, MATE1 un MATE2-K. Šo atradņu klīniskā nozīme pašlaik nav zināma. Jāizvairās no sebetralstata vienlaicīgas lietošanas ar šo enzīmu un transportvielu substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais diapazons (piemēram, varfarīns, mikofenolskābe, ciklosporīns, takrolīms), ja vien tas nav klīniski pamatots, ņemot vērā šo vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiskās iedarbības pastiprināšanās un līdz ar to toksicitātes risku. Ja vienlaicīga zāļu lietošana ir nenovēršama, ieteicams veikt rūpīgu klīnisko uzraudzību, ja tas ir iespējams.

Pediatrikā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Ekterly un 24 stundas pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par Ekterly lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Ekterly grūtniecības laikā jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsvēr iespējamo risku auglim (piemēram, potenciāli dzīvībai bīstamu balsenes lēkmju ārstēšanai).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sebetralstats vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati par dzīvniekiem liecina, ka sebetralstats un/vai tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim.

Lēmums pārtraukt/atturēties no terapijas ar Ekterly vai pārtraukt barošanu ar krūti uz 24 stundām pēc Ekterly lietošanas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par Ekterly ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ekterly ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pēc Ekterly lietošanas ir ziņots par reiboni. Šis symptoms var parādīties arī IAE lēkmes rezultātā. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem parādās reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ekterly ir saņēmušas kopumā 411 veselas pētāmās personas un 239 pacienti ar iedzimtu angioedēmu. Klīniskajos pētījumos, kuru dati izmantoti zāļu reģistrācijas nolūkos, Ekterly lietots 1945 IAE lēkmju ārstēšanai.

Visbiežākā nevēlamā blakusparādība pacientiem ar IAE, kurus ārstēja ar Ekterly, bija galvassāpes (par kurām ziņots 9,2% pacientu). Ziņotie galvassāpju notikumi parasti bija viegli vai vidēji smagi, nebija nopietni un izzuda bez jebkādas turpmākas ārstēšanas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Visu tabulā uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums definēts, izmantojot šādu iedalījumu:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

1. **Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam**

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
	Vēdera sāpes*	Bieži
	Caureja	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma vilnis	Bieži

* Ietver vēdera sāpes un sāpju gadījumus vēdera augšdaļā.

Pediatriskā populācija

32 pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem sebetralstats tika izmantots kopumā 390 IAE lēkmju ārstēšanai. Drošuma profils bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos nav ziņots par pārdozēšanu. Nav pieejama informācija, lai identificētu iespējamās pārdozēšanas pazīmes un simptomus. Ja rodas simptomi, ieteicama simptomātiska ārstēšana. Antidots nav pieejams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiskie līdzekļi, zāles iedzimtas angioedēmas ārstēšanai, ATĶ kods: B06AC08.

Darbības mehānisms

Sebetralstats ir konkurējošs, atgriezenisks plazmas kalikreīna (PKa) inhibitors. Inhibējot PKa, sebetralstats kavē lielmolekulārā kininogēna (*high molecular weight kininogen*, HK) šķelšanos un sekojošu bradikinīna (BK) atbrīvošanos, tādējādi novēršot IAE lēkmes progresēšanu un tai raksturīgo pastiprināto asinsvadu caurlaidību un tūskas veidošanos. Sebetralstats nomāc arī kalikreīna-kinīna sistēmas (KKS) pozitīvās atgriezeniskās saites mehānisma aktivāciju, tādējādi samazinot XIIa faktora (FXIIa) un papildu PKa veidošanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

KONFIDENT pētījums

Ekterly efektivitāti lēkmju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma pētīja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, trīs virzienu krusteniskā dizaina KONFIDENT pētījumā.

Kopumā 110 pacientiem tika ārstētas 264 slimības lēkmes. Pacientu vecuma mediāna bija 39,5 gadi, un vecums variējās no 13 līdz 74 gadiem. Īpaši tika ietverti 13 [11,8 %] pusaudži un tikai 4 [3,6%] gados vecāki pacienti. Pētījumā piedalījās pacienti ar IAE 1. tipa lēkmēm (101 pacients [91,8 %] un 2. tipa lēkmēm (9 pacienti [8,2 %]). Pacienti sāka dalību pētījumā, vai nu saņemot parasto ārstēšanu pēc vajadzības (86 [78,2 %]), vai ilgtermiņa profilaktisku ārstēšanu (24 [21,8 %]). Ārstēto lēkmju sākumstāvokļa raksturojums ietvēra visas lēkmju smaguma pakāpes (113 [42,8%] vieglas, 102 [38,6%] vidēji smagas, 38 [14,4%] smagas un 7 [2,7%] ļoti smagas lēkmes) un visas anatomiskās atrašanās vietas (142 [53,8%] zemāda, 120 [45,5%] gļotāda (no kurām 8 [3%] bija balsene)).

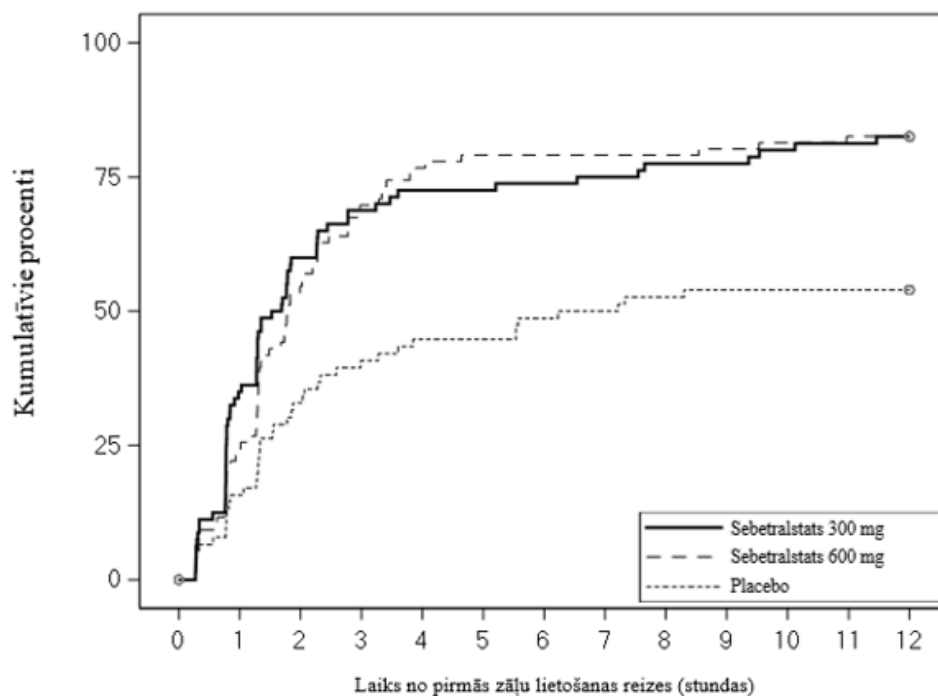
Laika mediāna līdz ārstēšanai (IQR) bija 41 (6 līdz 140) minūte.

No 264 lēkmju ārstēšanas reizēm 87 gadījumos pacients saņēma 300 mg sebetralstata, 93 gadījumos pacients saņēma 600 mg sebetralstata un 84 gadījumos pacients saņēma placebo. Pēc katras lēkmes ārstēšanas, vismaz pēc 3 stundām, pacients varēja lietot papildu devu, ja uzskatīja to par nepieciešamu, pamatojoties uz simptomiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija laiks līdz simptomu izzušanas sākumam, definētam kā vismaz “mazliet labāk” (divos laika punktos pēc kārtas) 12 stundu laikā pēc pirmās sebetralstata lietošanas reizes saskaņā ar Pacienta vispārējo iespaidu par izmaiņām (*Patient Reported Global Impression of Change*, PGI-C). Pēc PGI-C noteikumiem pacientiem vajadzēja izvērtēt lēkmes simptomus, izmantojot septiņu punktu skalu (no “daudz sliktāk” līdz “daudz labāk”). Lai sasniegtu primāro mērķa kritēriju, pacientam vajadzēja norādīt apstiprinošu un nemainīgu PGI-C skalas rezultātu vismaz “mazliet labāka” pašsajūta divos laika punktos pēc kārtas 12 stundu laikā.

Laiks līdz simptomu izzušanas sākumam bija statistiski nozīmīgi mazāks 300 mg sebetralstata lietotāju grupā ($p < 0,0001$ pēc Bonferoni korekcijas) un 600 mg sebetralstata lietotāju grupā ($p < 0,0013$ pēc Bonferoni korekcijas) salīdzinājumā ar placebo (1. attēls).

1. attēls1. KONFIDENT pētījums – Kaplāna-Meijera līkne laikam līdz simptomu izzušanas sākumam 12 stundu laikā pēc zāļu lietošanas



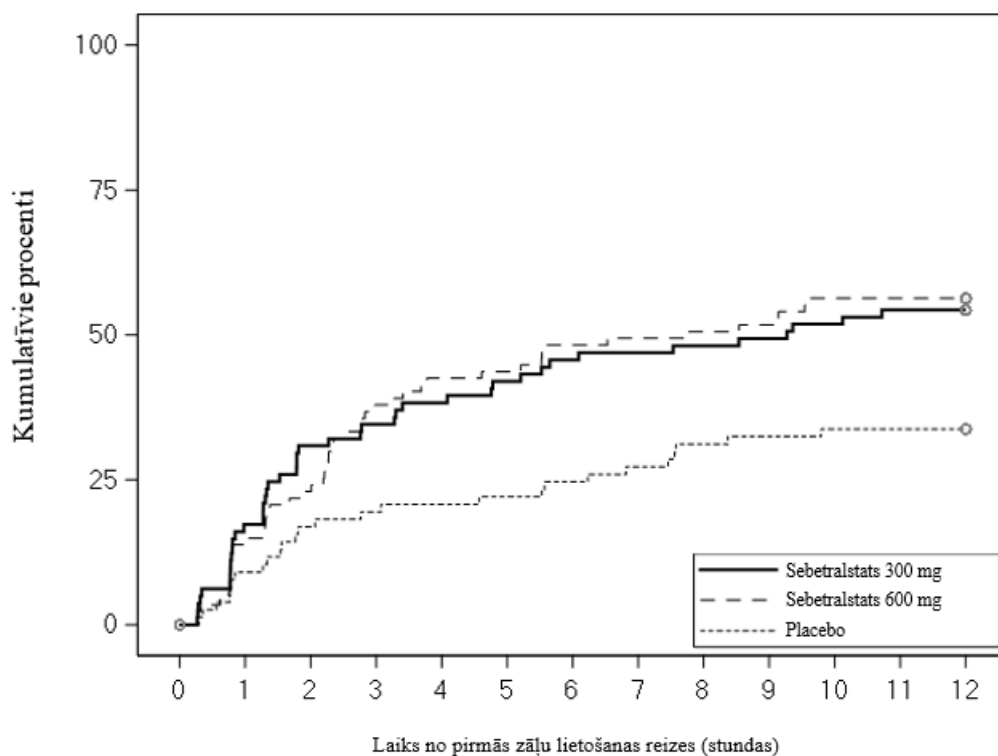
Pacientu īpatsvars, kuri lietoja otro zāļu devu 12 stundu laikā, bija attiecīgi 29,9% 300 mg sebetralstata lietotāju grupā un 37,6% 600 mg sebetralstata lietotāju grupā, un tas bija mazāks salīdzinājumā ar

placebo grupu (48,8%). Pacientu īpatsvars, kuri sasniegta primāro mērķa kritēriju bez otrās lietošanas reizes vai pirms otrās lietošanas reizes bija attiecīgi 93,9% 300 mg sebetralstata lietotāju grupā un 95,8% 600 mg sebetralstata lietotāju grupā.

Pirmais galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam smaguma pakāpes samazinājumam salīdzinājumā ar sākumstāvokli (divos laika punktos pēc kārtas) 12 stundu laikā pēc pirmās sebetralstata lietošanas reizes saskaņā ar Pacienta vispārējo iespaidu par smaguma pakāpi (*Patient Reported Global Impression of Severity*, PGI-S). Pēc PGI-S noteikumiem pacientiem vajadzēja izvērtēt lēkmes simptomus, izmantojot piecu punktu skalu (no “nav” līdz “ļoti smagi”). Lai sasniegtu pirmo galveno sekundāro mērķa kritēriju, pacientam vajadzēja norādīt apstiprinošu un nemainīgu samazinājumu par vismaz vienu PGI-S skalas pakāpi 12 stundu laikā.

Laiks līdz smaguma pakāpes samazinājumam bija statistiski nozīmīgi mazāks 300 mg sebetralstata lietotāju grupā ($p = 0,0036$ pēc Bonferoni korekcijas) un 600 mg sebetralstata lietotāju grupā ($p = 0,0032$ pēc Bonferoni korekcijas) salīdzinājumā ar placebo (2. attēls).

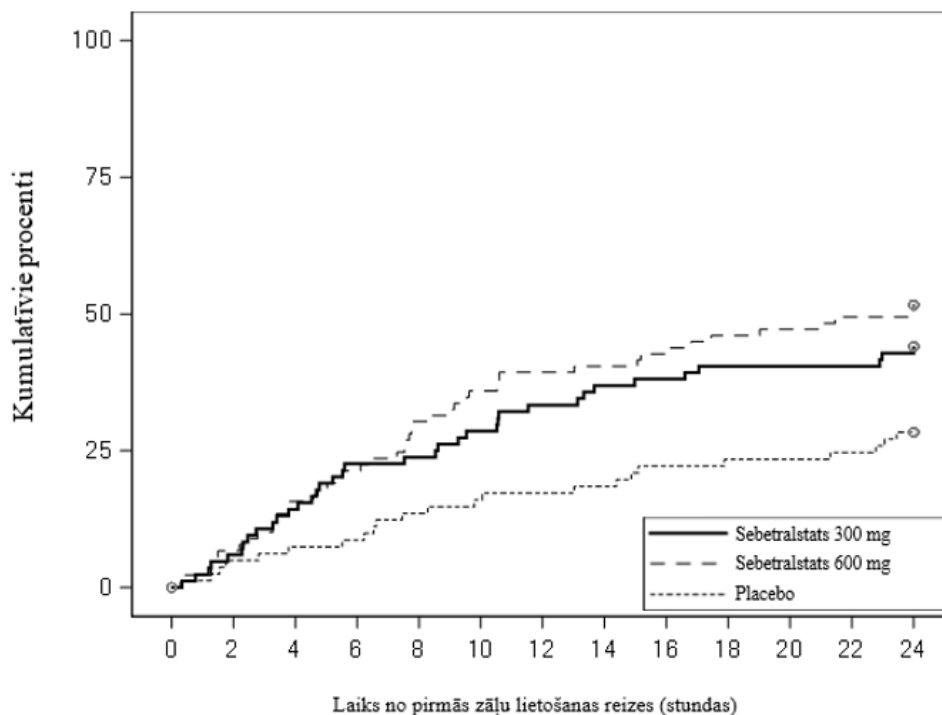
2. KONFIDENT pētījums – Kaplāna-Meijera līkne laikam līdz smaguma pakāpes samazinājumam 12 stundu laikā pēc zāļu lietošanas



Otrais galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pilnīgai lēkmes simptomu izzušanai, vērtējot pēc PGI-S skalas 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Lai sasniegtu otro galveno sekundāro mērķa kritēriju, pacientam vajadzēja norādīt “nav” PGI-S skalā 24 stundu periodā.

Laiks līdz smaguma pakāpes samazinājumam bija statistiski nozīmīgi mazāks 300 mg sebetralstata lietotāju grupā ($p = 0,0022$ pēc Bonferoni korekcijas) un 600 mg sebetralstata lietotāju grupā ($p = 0,0001$ pēc Bonferoni korekcijas) salīdzinājumā ar placebo (3. attēls).

3. attēls. KONFIDENT pētījums – Kaplāna-Meijera līkne laikam līdz pilnīgai lēkmes simptomu izzušanai 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas



Primārā un galveno sekundāro mērķa kritēriju vērtējums bija līdzīgs visās KONFIDENT pētījuma iepriekš noteiktajās apakšgrupās, ieskaitot ārstēšanu tikai pēc vajadzības vai ilgtermiņa profilaksi, salīdzinājumā ar rezultātiem, kas iegūti vispārējā populācijā.

KONFIDENT-S pētījums

Atklātajā KONFIDENT-S pētījumā pacienti saņēma 600 mg sebetralstata līdz pat 2 gadu periodā. Kopumā 134 pacientiem (ieskaitot 23 pusaudžus) tika ārstētas 1706 lēkmes. Ārstēto lēkmju skaita mediāna pacientiem bija 8, un to skaits bija robežās no 1 līdz 61 lēkmei. Ārstēto lēkmju skaita mediāna bija robežās no 0 līdz 2 lēkmēm mēnesī. Laika mediāna no lēkmes sākuma līdz ārstēšanai bija 10 minūtes. Pusaudžiem laika mediāna no lēkmes sākuma līdz ārstēšanai bija 4 minūtes. Efektivitātes rezultāti bija līdzīgi KONFIDENT pētījuma rezultātiem. Efektivitāte saglabājās atkārtotas ārstēšanas gadījumā.

IAE lēkmes ar balsenes tūsku

Kopumā klīniskajos pētījumos tika ārstētas 36 lēkmes ar balsenes tūsku. KONFIDENT pētījuma ietvaros tika ārstētas 4 IAE lēkmes ar balsenes tūsku (2 ar 300 mg sebetralstata un 2 ar 600 mg sebetralstata). Atklātajā KONFIDENT-S pētījumā 32 IAE lēkmes ar balsenes tūsku tika ārstētas ar 600 mg sebetralstata. Vērtējot laiku līdz simptomu izzušanas sākumam, rezultāti bija līdzīgi kā pacientiem, kuru lēkme neizpaudās ar balsenes tūsku. Netika ziņots par grūtībām norīt Ekterly tabletes.

Pacienti ar IAE un normālu C1-INH darbību

Dati par Ekterly lietošanu IAE pacientiem ar nC1-INH nav pieejami (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Klīniskajā pētījumā, kurā vērtēta sirds elektrofizioloģija, tika atklāta sebetralstata spēja pagarināt QT intervālu, bet tikai augstās koncentrācijās, kuras, domājams, netiks sasniegtas, lietojot ieteicamo devu. Veselām pētāmajām personām pēc Ekterly lietošanas (5 reizes pārsniedzot maksimālo ieteicamo devu)

lielākais vidējais QTc intervāla pagarinājums bija 10,4 ms (augšējā ticamības intervāla robeža = 15,3 ms). QTc intervāla pagarināšanās bija atkarīga no koncentrācijas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par iedzimtās angioedēmas ārstēšanu ar Ekterly vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 300 mg devas lietošanas sebetralstats strauji uzsūcās, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni pēc 1 stundas.

Uztura ietekme

Izvērtējot uztura ietekmi, netika novērotas sebetralstata AUC atšķirības pēc 600 mg devas lietošanas kopā ar treknu maltīti. C_{max} samazinājās par aptuveni 29%, un T_{max} mediāna tika sasniegta 2 stundas vēlāk. Klīniskā drošuma un efektivitātes pētījumos Ekterly lietošana notika neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas, un var lietot kopā ar uzturu un tukšā dūšā.

Izkliede

Cilvēkiem ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 77% sebetralstata. Pēc radioloģiski iezīmētas sebetralstata 600 mg devas lietošanas radioaktivitātes attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā bija aptuveni 0,65. Pēc 300 mg devas lietošanas ģeometriskais vidējais šķietamais izkļedes tilpums (V_z/F) bija 208 l.

Eliminācija

Pēc 300 mg devas lietošanas sebetralstata ģeometriskais vidējais eliminācijas pusperiods bija 3,7 stundas. Ģeometriskais vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) bija 38,5 l/h.

Metabolisms

In vitro sebetralstatu primāri metabolizē CYP3A4. *In vitro* sebetralstats ir P glikoproteīna un BCRP substrāts. Pēc radioloģiski iezīmētas sebetralstata 600 mg devas lietošanas sebetralstats veidoja 64,1% no kopējās plazmas radioaktivitātes AUC_{0-24} ar 11 metabolītiem, un katrs no tiem veidoja no 0,39% līdz 7,1% no kopējās plazmas radioaktivitātes AUC_{0-24} . Galvenais plazmas metabolīts nav farmakoloģiski aktīvs.

In vitro sebetralstats ir CYP3A4 un CYP2C9 inhibitors, kā arī transportvielu OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 un OATP1B3 inhibitors.

In vitro sebetralstats ir CYP3A4 induktors. Tā kā tā terapija ir intermitējoša un tam raksturīga strauja uzsūkšanās un eliminācija, CYP3A4 indukcijas risku neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Ekskrēcija

Pēc radioloģiski iezīmētas sebetralstata 600 mg devas lietošanas veseliem vīriešiem aptuveni 32% no radioaktīvi iezīmētās vielas izdalījās urīnā un 63% izdalījās fecēs. Aptuveni 8,7% un 12,5% no devas izdalījās attiecīgi urīnā un fecēs neizmainīta sebetralstata veidā. Sebetralstats galvenokārt izdalās no organisma aknu metabolisma ceļā ar fecēm.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazonā no 5 mg līdz 600 mg C_{max} bija proporcionāla devai; AUC palielinājās vairāk nekā devai proporcionālā veidā, ko var izskaidrot ar garāku terminālās eliminācijas fāzi, lietojot lielākas devas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

600 mg sebetralstata farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem C_{max} palielinājās par 7% un AUC palielinājās par 16% salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības C_{max} palielinājās par 63% un AUC palielinājās par 100%. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, IAE lēkmi ieteicams ārstēt ar vienreizēju 300 mg devu (skatīt 4.2 un 4.5 apakšpunktus).

Nieru darbības traucējumi

Sebetralstatam nav raksturīga primāra renāla eliminācija, un to nelieto ilgstošas terapijas veidā.

Sebetralstata farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

KONFIDENT pētījums neietvēra pietiekami daudz par 65 gadiem vecāku pacientu, lai izvērtētu atbildes reakcijas atšķirības salīdzinājumā ar jaunākiem pieaugušiem pacientiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Tika novērota strauja, no koncentrācijas atkarīga plazmas kalikreīna inhibīcija, noteikta kā specifiskās enzīma aktivitātes samazināšanās salīdzinājumā ar sākumstāvokli, turklāt jau 15 minūtes pēc Ekterly 300 mg devas lietošanas pacientiem ar IAE novēroja gandrīz pilnīgu ($\geq 95\%$) plazmas kalikreīna nomākumu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Sebetralstata kancerogenitāti izvērtēja 26 nedēļas ilgā pētījumā ar rasH2-Tg transgēnām pelēm un 104 nedēļas ilgā pētījumā ar žurkām. Netika novērots ļaundabīgo audzēju gadījumu skaita pieaugums, un nevienā no devām pētītajām sugām nekonstatēja kancerogenitāti. Zāļu iedarbība lielākajās devās (pamatojoties uz nesaistīto plazmas AUC) žurku tēviņiem un mātītēm pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose*, MRHD) attiecīgi 0,2 un 0,4 reizes un 5,7 reizes pārsniedza MRHD žurkām.

Fertilitātes pētījumā žurkām nevienai no devām nenovēroja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti, savukārt pēc 600 mg/kg/dienā (7,7 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam pēc MRHD, pamatojoties uz nesaistīto plazmas AUC) novēroja preimplantācijas bojāejas gadījumu skaita pieaugumu. Embriofetālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām un trušiem. Žurkām sebetralstats un/vai tā metabolīti šķērsoja placentu; lietojot 600 mg/kg/dienā (12 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam pēc MRHD, pamatojoties uz nesaistīto plazmas AUC), novēroja anomālijas (aukslēju šķeltni, sirds kambaru starpsienas defektu) un embriofetālo mirstību; deva, kurai nebija nelabvēlīga ietekme uz embriofetālo attīstību, bija 300 mg/kg/dienā (3,0 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam pēc MRHD, pamatojoties uz nesaistīto plazmas AUC). Trušiem devā līdz 300 mg/kg/dienā (6,8 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam pēc MRHD, pamatojoties uz nesaistīto plazmas AUC) nenovēroja anomālijas vai

embriofetālo mirstību; ņemot vērā sebetralstata farmakoloģiskās aktivitātes atšķirības starp sugām, trušiem potenciālā ietekme uz attīstību saistībā ar PKa inhibīciju, iespējams, nav pilnībā izpētīta. Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām netika novērota nelabvēlīga ietekme uz attīstību, lietojot līdz 450 mg/kg/dienā.

Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas sebetralstata devas lietošanas žurkām laktācijas periodā novēroja līdzīgu kopējās radioaktivitātes līmeni pienā un plazmā, sasniedzot maksimālo koncentrāciju 1 stundu pēc devas lietošanas. Pēc 24 stundām vidējais radioaktivitātes līmenis pienā un plazmā bija tuvs fona līmenim.

Vides riska novērtējuma pētījumi liecina, ka sebetralstats var uzkrāties un saglabāties nogulsnēs ūdens vidē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Povidons K30 (E1201)
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Makrogola polivinilspirta piepotēts kopolimērs (E1209)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Glicerīna monokaprilokaprāts (1. tips) (E471)
Polivinilspirts (E1203)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Maltodekstrīns (E1400)
Guāra galaktomannāns (E412)
Hipromeloze (E464)
Vidējas virknes triglicerīdi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH blisteri ar alumīnija pārklājumu (1 apvalkotā tablete katrā blisterī).

Apvalkotās tabletes ir iepakotas blisterī, kas ievietots bērniem neatveramā kartona ietvarā. Ietvari ir ievietoti kartona kastītē.

Iepakojuma lielums: 4 vai 6 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1975/001
EU/1/25/1975/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Ziemeļīrija
BT63 5UA
Lielbritānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ekterly 300 mg apvalkotās tabletes
sebetralstat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg sebetralstata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

4 apvalkotās tabletes

6 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

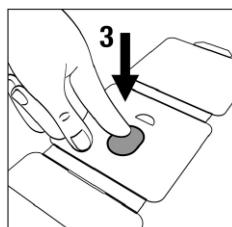
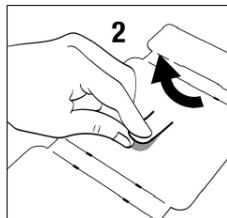
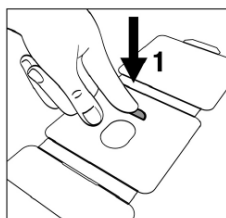
EU/1/25/1975/001 4 apvalkotās tabletes
EU/1/25/1975/002 6 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU



1. Izspiediet cauri pusaplim.
2. Apgrieziet otrādi un nolobiet aizsargplēvi.
3. Izspiediet tableti cauri folijai.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ekterly

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BĒRNIEM NEATVERAMS IETVARŠ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ekterly 300 mg apvalkotās tabletes
sebetralstat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg sebetralstata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

KalVista Pharmaceuticals [Logotips]

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1975/001 4 apvalkotās tabletes

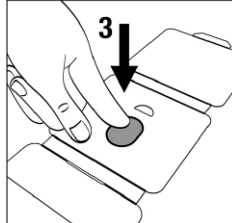
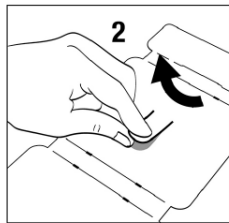
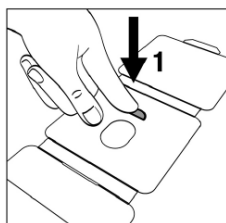
EU/1/25/1975/002 6 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU



1. Izspiediet cauri pusaplim.
2. Apgrieziet otrādi un nolobiet aizsargplēvi.
3. Izspiediet tableti cauri folijai.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Braila raksts būs uz ārējās kastītes]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojama.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ekterly 300 mg apvalkotās tabletes
sebetralstat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KalVista Pharmaceuticals [Logotips]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ekterly 300 mg apvalkotās tabletes *sebetralstat*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4 punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ekterly un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ekterly lietošanas
3. Kā lietot Ekterly
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ekterly
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ekterly un kādam nolūkam to lieto

Ekterly ir zāles, kas satur aktīvo vielu sebetralstatu.

Ekterly ir paredzēts iedzimtas angioedēmas (IAE) akūtu lēkmju simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem.

IAE bieži tiek pārmantota ģimenē, bet daļai cilvēku tā attīstās neatkarīgi no iedzimtības. Izšķir trīs IAE tipus atkarībā no gēnu mutācijas un tās ietekmes uz asinīs cirkulējošo proteīnu, ko sauc par C1 esterāzes inhibitoru (C1-INH). Cilvēkam var būt samazināts C1-INH līmenis organismā (1. tipa IAE), C1-INH darbības traucējumi (2. tipa IAE) vai IAE ar normālu C1 esterāzes inhibitora darbību (nC1-INH IAE). Pēdējais tips sastopams ārkārtīgi reti. Visiem tiem raksturīgas akūtas lēkmes ar līdzīgiem klīniskajiem simptomiem, kas ietver lokālu tūsku un sāpes dažādās ķermeņa daļās:

- plaukstās un pēdās;
- sejā, plakstiņos, lūpās vai mēlē;
- balsenē, kas var izraisīt elpošanas grūtības;
- dzimumorgānos.

C1-INH darbības traucējumu rezultātā organismā palielinās enzīma plazmas kalikreīna daudzums, kas savukārt palielina bradikinīna līmeni asinīs. Pastiprināta bradikinīna veidošanās izraisa pieūkumu un iekaisumu.

Ekterly aktīvā viela sebetralstats nomāc plazmas kalikreīna darbību un palīdz samazināt bradikinīna līmeni. Lietojot zāles akūtās lēkmes sākumā vai tās laikā, tās palīdz apturēt lēkmi un novērš pietūkumu un sāpes.

2. Kas Jums jāzina pirms Ekterly lietošanas

Nelietojiet Ekterly šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret sebetralstatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ekterly lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, kas var paaugstināt sebetralstata līmeni asinīs;
- risks attīstīties noteiktiem sirdsdarbības traucējumiem, kas pazīstami kā QT intervāla pagarināšanās, vai lietojat zāles, kas pagarina QT intervālu.

Pēc Ekterly lietošanas balsenes lēkmes (kas ietekmē balss saites) gadījumā ir svarīgi **nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, it īpaši, ja pēc ārstēšanas pastiprinās balsenes lēkmes simptomi.**

Iedzimta angioedēma ar normālu C1 inhibitora darbību var nereaģēt uz ārstēšanu ar Ekterly. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, konsultējieties ar ārstu.

Bērni

Ekterly nav ieteicams lietot bērniem, kas ir jaunāki par 12 gadu vecumu. Tas ir tāpēc, ka efektivitāte un drošums šajā vecuma grupā nav pētīti.

Citas zāles un Ekterly

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka dažas citas zāles var ietekmēt Ekterly darbību.

It īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm.

- Šīs zāles var paaugstināt Ekterly līmeni asinīs un tādējādi palielināt blakusparādību risku:
 - antibiotikas (piemēram, eritromicīns, klaritromicīns);
 - dažas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, itrakonazols, ketokonazols);
 - pretvīrusu zāles (piemēram, ritonavīrs).
- Šīs zāles var pazemināt Ekterly līmeni asinīs, tāpēc var būt nepieciešama devas pielāgošana:
 - antibiotikas (piemēram, rifampicīns);
 - pretvīrusu zāles (piemēram, efavirenzs);
 - dažas zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls).

Ja neesat pārliecināts, pirms Ekterly lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ekterly kopā ar uzturu un dzērienu

Apvalkotās tabletes var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi (skatīt 3. punktu).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Informācija par Ekterly lietošanas drošumu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā ir ierobežota. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Ekterly lietošanas grūtniecības laikā un 24 stundas pēc tā lietošanas atturēties no barošanas ar krūti. Ārsts pārrunās ar Jums Ekterly lietošanas ieguvumus un riskus grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums ir reibonis, kas radies IAE dēļ vai pēc Ekterly lietošanas.

Ekterly satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ekterly

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 300 mg Ekterly tablete, kas jālieto, tiklīdz parādās pirmās lēkmes pazīmes. Ja simptomi neizzūd, 3 stundas pēc pirmās devas var lietot papildu devu – vienu 300 mg Ekterly tableti. 24 stundu laikā nedrīkst lietot vairāk par divām 300 mg Ekterly tabletēm.

Norijiet tableti veselu, ja nepieciešams, uzdzerot nelielu ūdeni. Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi (vidēji samazināta aknu darbība) **un Jūs lietojat arī zāles**, kas pazīstamas kā spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, itrakonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai, ārsts lēkmes ārstēšanai parakstīs tikai vienu 300 mg Ekterly tableti.

Ja Jūs lietojat zāles, kas pazīstamas kā spēcīgi vai vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori, piemēram, fenitoīnu (lieto epilepsijas ārstēšanai) vai efavirenzu (pretvīrusu zāles), ārsts izrakstīs trīs 300 mg Ekterly tabletes, kuras būs jālieto vienlaicīgi kopā lēkmes ārstēšanai.

Ja esat lietojis Ekterly vairāk nekā noteikts

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat lietojis pārāk daudz Ekterly tablešu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- vemšana;
- slikta dūša;
- vēdera sāpes;
- reibonis;
- muguras sāpes;
- karstuma vilnis;
- caureja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ekterly

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera ietvara pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ekterly satur

- Aktīvā viela ir sebetralstats.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons K30, magnija stearāts (skatīt 2. punktu "Ekterly satur nātriju").
Tabletes apvalks: makrogola polivinilspirta piepotēts kopolimērs, talks, titāna dioksīds (E171), glicerīna monokaprilokaprāts (1. tips), polivinilspirts, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), maltodekstrīns, guāra galaktomannāns, hipromeloze, vidējas virknes triglicerīdi.

Ekterly ārējais izskats un iepakojums

Ekterly 300 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas, (aptuveni 15 mm x 9 mm), abpusēji izliektas tabletes ar KalVista logotipa "K" iespaidumu vienā pusē un "300" otrā pusē. Apvalkotās tabletes ir iepakotas blisterī, kas ievietots bērniem neatveramā kartona ietvarā. Ietvari ir ievietoti kartona kastītē. Atvēršanas norādījumus skatīt uz iepakojuma. Iepakojumā ir 4 vai 6 apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Ziemeļīrija
BT63 5UA
Lielbritānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.