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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orladeyo 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena cietā kapsula satur 150 mg berotralstata (berotralstat) (dihidrogēnhlorīda formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Kapsula (19,4 mm × 6,9 mm) ar uzdruku "150" uz balta, necaurspīdīga korpusa un ar uzdruku "BCX" uz gaiši zila, necaurspīdīga vāciņa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Orladeyo ir paredzētas iedzimtas angioedēmas (IAE) recidivējošu lēkmju regulārai profilaksei pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu ≥ 40 kg ir 150 mg berotralstata vienreiz dienā.

Aizmirstas devas
Ja berotralstata deva ir aizmirsta, pacientam tā jālieto, tiklīdz iespējams, nepārsniedzot vienu devu dienā.

Orladeyo nav paredzētas akūtu IAE lēkmju ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki
Devas pielāgošana par 65 gadiem vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vēlams izvairīties no berotralstata lietošanas. Ja nepieciešama ārstēšana, jāapsver piemērota kontrole (piemēram, EKG) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskie dati par berotralstata lietošanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pieejami. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no berotralstata lietošanas pacientiem ar NSTS (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klasi pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) ir jāizvairās no berotralstata lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Berotralstata drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Orladeyo ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Kapsulu var lietot jebkurā dienas laikā kopā ar uzturu (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

Vispārīga informācija

Orladeyo nav paredzētas akūtu IAE lēkmju ārstēšanai. To gadījumā jāsāk individuāli piemērota terapija ar reģistrētām glābējzālēm.

Klīniskie dati par berotralstata lietošanu IAE slimniekiem ar normālu C1 esterāzes inhibitora (C1-INH) aktivitāti nav pieejami.

Dati par berotralstata lietošanu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, nav pieejami, un no berotralstata lietošanas šiem pacientiem ir jāizvairās.

QT intervāla pagarināšanās

Ja ir augstāka berotralstata koncentrācija, var novērot QT intervāla pagarināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem var paaugstināties berotralstata koncentrācija serumā, kas ir saistīta ar prolongēta QT intervāla risku. No berotralstata lietošanas šiem pacientiem ir jāizvairās.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var būt prolongēta QT intervāla risks. No berotralstata lietošanas šiem pacientiem vēlams izvairīties. Ja nepieciešama ārstēšana, jāapsver piemērota kontrole (piemēram, EKG).

Dati par berotralstata lietošanu pacientiem ar tādiem neatkarīgiem QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, piemēram, elektrolītu līdzsvara traucējumiem, diagnosticētu QT intervāla pagarināšanos (iegūtu vai pārmantotu), lielu vecumu (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai vienlaicīgu citu QT intervālu prolongējošu zāļu lietošanu, nav pieejami. No berotralstata lietošanas šiem pacientiem vēlams izvairīties. Ja nepieciešama ārstēšana, jāapsver piemērota kontrole (piemēram, EKG).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Berotralstats ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (KVRP) substrāts.

Citu zāļu ietekme uz berotralstatu

P-gp un KVRP inhibitori
P-gp un KVRP inhibitors ciklosporīns samazināja vienas 150 mg berotralstata devas maksimālo koncentrāciju (C_{max}) par 7 % un par 27 % palielināja berotralstata AUC. Lietojot vienlaicīgi ar P-gp un KVRP inhibitoriem, berotralstata devas pielāgošana nav ieteicama.

P-gp un KVRP induktori
Berotralstats ir P-gp un KVRP substrāts. P-gp un KVRP induktori (piemēram, rifampicīns, divšķautņu asinszāle) var pazemināt berotralstata koncentrāciju plazmā, kā rezultātā samazinās berotralstata efektivitāte. P-gp induktorus nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar berotralstatu.

Berotralstata ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 substrāti
Berotralstats ir mērens CYP3A4 inhibitors, kas palielina iekšķīgi lietota midazolāma C_{max} un AUC par attiecīgi 45 % un 124 %, un amlodipīna C_{max} un AUC par attiecīgi 45 % un 77 %. Lietojot vienlaicīgi, var paaugstināties citu zāļu, kas ir CYP3A4 substrāti, koncentrācija. Skatīt vienlaicīgi lietoto un galvenokārt CYP3A4 metabolizēto zāļu aprakstu. Tas īpaši attiecas uz zālēm ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, ciklosporīnu, fentanilu). Šo zāļu deva var būt jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP2D6 substrāti
Berotralstats ir vidēji spēcīgs CYP2D6 inhibitors, kas palielina dekstrometorfāna C_{max} un AUC attiecīgi par 196 % un 177 %, un dezipramīna C_{max} un AUC attiecīgi par 64 % un 87 %. Lietojot vienlaicīgi, var paaugstināties citu zāļu, kas ir CYP2D6 substrāti, kopējā iedarbība. Skatīt vienlaicīgi lietoto un galvenokārt CYP2D6 metabolizēto zāļu aprakstu. Tas īpaši attiecas uz zālēm ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, tioridazīnu, pimozīdu) vai tām, kuru zāļu aprakstā ieteikta terapeitiska kontrole (piemēram, tricikliskiem antidepresantiem). Var būt jāpielāgo šo zāļu deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP2C9 substrāti
Berotralstats ir vājš CYP2C9 inhibitors, kas tolbutamīda C_{max} un AUC palielina attiecīgi par 19 % un 73 %. Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kuras metabolizē galvenokārt CYP2C9 (piemēram, ar tolbutamīdu), devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Berotralstata ietekme uz CYP2C9 mediēto dezogestrela pārveidi par etonogestrelu (aktīvo metabolītu) bija nenozīmīga. Lietojot vienlaicīgi ar dezogestrelu, devas pielāgošana netiek ieteikta.

CYP2C19 substrāti
Berotralstats nav CYP2C19 inhibitors, jo omeprazola C_{max} un AUC palielinājās tikai par attiecīgi 21 % un 24 %. Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kuras metabolizē galvenokārt CYP2C19 (piemēram, ar omeprazolu), devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

P-gp substrāti
Berotralstats ir vājš P-gp inhibitors, kas palielināja P-gp substrāta digoksīna C_{max} un AUC par attiecīgi 58 % un 48 %. Skatīt vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir P-gp substrāti, aprakstu. Tas īpaši attiecas uz zālēm ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīnu) vai tām, kuru zāļu aprakstā ieteikta terapeitiska kontrole (piemēram, dabigatrānu). Šo zāļu deva var būt jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Perorālie kontracepcijas līdzekļi
Kā mērens CYP3A4 inhibitors berotralstats var paaugstināt CYP3A4 metabolizēto perorālo kontracepcijas līdzekļu koncentrāciju. Vienlaicīga berotralstata lietošana ar dezogestrelu palielināja etonogestrela (aktīvā metabolīta) AUC par 58 %, savukārt C_{max} neizmainījās. Berotralstata ietekme uz CYP2C9 mediēto dezogestrela pārveidi par etonogestrelu bija nenozīmīga. Lietojot vienlaicīgi ar dezogestrelu, devas pielāgošana netiek ieteikta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Berotralstata terapijas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija. Berotralstats nav ieteicams reproduktīvā vecumā sievietēm, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Dati par berotralstata lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti vai nav pieejami. Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).
Berotralstatu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par berotralstata izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).
Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim.
Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar Orladeyo jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Orladeyo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir sāpes vēderā (jebkurā vietā) (par tām ziņojuši 21 % pacientu), caureja (ziņojuši 15 % pacientu) un galvassāpes (ziņojuši 13 % pacientu). Par kuņģa-zarnu trakta traucējumiem tika ziņots galvenokārt pirmajos no viena līdz trim Orladeyo lietošanas mēnešos (sākuma dienas mediāna bija 66. diena sāpēm vēderā un 45. diena caurejai), un tie izzuda bez papildu zāļu lietošanas un turpinot ārstēšanu ar Orladeyo. Sāpes vēderā gandrīz vienmēr (99 %) bija vieglas vai vidēji stipras, un to ilguma mediāna bija 3,5 dienas (95 % TI 2–8 dienas). Caureja gandrīz vienmēr (98 %) bija viegla vai vidēji stipra, un to ilguma mediāna bija 3,2 dienas (95 % TI 2–8 dienas).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Orladeyo drošumu ilgtermiņa klīniskos pētījumos pacientiem ar IAE (gan nekontrolētos, atklātos, gan ar placebo kontrolētos maskētos pētījumos) vērtēja 381 pacientam. Nevēlamās blakusparādības, kas iegūtas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasei un pēc to biežuma. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes[a]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā[b], caureja[c]
	Bieži	Vemšana, gastroezofageāls atvilnis, meteorisms
	Nav zināms	Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi
Izmeklējumi[d]	Bieži	Paaugstināts ALAT līmenis, paaugstināts ASAT līmenis

[a] Ietver galvassāpes, ar deguna blakusdobumiem saistītas galvassāpes.
[b] Ietver sāpes vēderā, nepatīkamu sajūtu vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera lejasdaļā, nepatīkamu sajūtu epigastrijā, vēdera jutīgumu.
[c] Ietver caureju, mīkstus izkārnījumus, biežu vēdera izeju.
[d] Dažiem pacientiem, galvenokārt tiem, kuri pārtrauca androgēnu terapiju 14 dienu laikā pēc Orladeyo lietošanas uzsākšanas, novēroja aknu funkcionālo testu rezultātu paaugstināšanos, kas parasti mazinājās, pārtraucot vai turpinot berotralstata lietošanu. No pēkšņas androgēnu lietošanas pārtraukšanas tieši pirms Orladeyo lietošanas uzsākšanas ir jāizvairās.

Pediatriskā populācija

Orladeyo drošumu vērtēja klīniskos pētījumos apakšgrupā, kurā bija iekļauti 28 pusaudži vecumā no 12 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg. Drošuma profils bija līdzīgs kā 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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos par pārdozēšanas gadījumiem nav ziņots. Informācija par pārdozēšanas iespējamajām pazīmēm un simptomiem nav pieejama. Ja rodas simptomi, ieteicama simptomātiska ārstēšana. Antidots nav pieejams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiski līdzekļi, zāles iedzimtas angioedēmas ārstēšanai, ATĶ kods: B06AC06

Darbības mehānisms

Berotralstats ir plazmas kalikreīna inhibitors. Plazmas kalikreīns ir serīna proteāze, kas sašķeļ lielmolekulāro kininogēnu (*high-molecular-weight-kininogen*; *HMWK*), atbrīvojot bradikinīnu – spēcīgu vazodilatatoru, kas palielina asinsvadu caurlaidību. Pacientiem ar C1-INH deficīta vai disfunkcijas izraisītu IAE ir traucēta normāla plazmas kalikreīna aktivitātes regulācija, kā rezultātā nekontrolēti palielinās plazmas kalikreīna aktivitāte un bradikinīna atbrīvošanās un sākas IAE lēkmes ar pietūkumu (angioedēmu).

Sirds elektrofizioloģija

Berotralstata līdzsvara stāvokļa C_{max}, lietojot ieteicamo devu 150 mg vienreiz dienā, vidējais koriģētais QT intervāls palielinājās par 3,4 ms (90 % TI augšējā robeža ir 6,8 ms), kas ir mazāk par 10 ms bažu robežlīmeni. Lietojot supraterapetisku devu 450 mg vienreiz dienā, kopējā iedarbība līdzsvara koncentrācijā bija četras reizes lielāka, nekā lietojot ieteicamo devu 150 mg, un koriģētais QT intervāls palielinājās vidēji par 21,9 ms.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Berotralstata efektivitāti pētīja daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā paralēlu grupu pētījumā NCT 03485911.

Pētījums NCT 03485911
Šajā pētījumā bija iekļauti 120 pacienti (114 pieaugušie un 6 bērni no 12 gadu vecuma) ar 1. vai 2. tipa IAE, kuriem ievadperioda pirmajās astoņās nedēļās bija vismaz divas pētnieka apstiprinātas lēkmes un kuri bija lietojuši vismaz vienu pētāmo zāļu devu. Deviņi pacienti bija ≥ 65 gadus veci. Pacientus randomizēja vienā no trim paralēlām terapijas grupām 24 nedēļu terapijas periodam, stratificējot pēc lēkmju rādītāja pētījuma sākumā 1:1:1 attiecībā (berotralstats 110 mg, berotralstats 150 mg vai placebo iekšķīgi vienreiz dienā kopā ar uzturu).

Terapijas 24 nedēļu periodā vismaz vienu berotralstata devu saņēma pavisam 81 pacients. Kopumā 66 % pacientu bija sievietes un 93 % pacientu bija baltās rases pārstāvji ar vidējo vecumu 41,6 gadi. Par laringeālas angioedēmas lēkmēm anamnēzē ziņoja 74 % pacientu, un 75 % pacientu ziņoja par iepriekšēju ilgstošu profilaksi. Lēkmju rādītāja mediāna prospektīvajā ievadperiodā (sākotnējais lēkmju rādītājs) bija 2,9 lēkmes mēnesī. No pētījumā iekļautajiem pacientiem 70 % sākotnējais lēkmju rādītājs bija ≥ 2 lēkmes mēnesī.

Pirms iesaistīšanās pētījumā pacienti pārtrauca citu IAE profilaksei lietoto līdzekļu izmantošanu. Taču visi pacienti drīkstēja lietot glābējzāles epizodisku IAE lēkmju ārstēšanai.
Ar berotralstatu ārstētajiem pacientiem 51,4 % gadījumu epizodisko lēkmju ārstēšanai izmantoja C1-INH (skatīt 4.4. apakšpunktu). C1-INH un berotralstata vienlaicīga lietošana neizraisīja identificējamas nevēlamas blakusparādības.

Salīdzinot ar placebo, primārā mērķa kritērija vērtēšanai izmantotajā terapijai paredzēto pacientu (Intent-to-Treat; ITT) populācijā 24 nedēļu laikā 150 mg Orladeyo izraisīja statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu IAE lēkmju rādītāja samazināšanos, kā norādīts 2. tabulā. Neatkarīgi no lēkmju rādītāja ievadperiodā IAE lēkmju procentuālais samazinājums, lietojot 150 mg Orladeyo, bija lielāks nekā placebo lietotājiem.

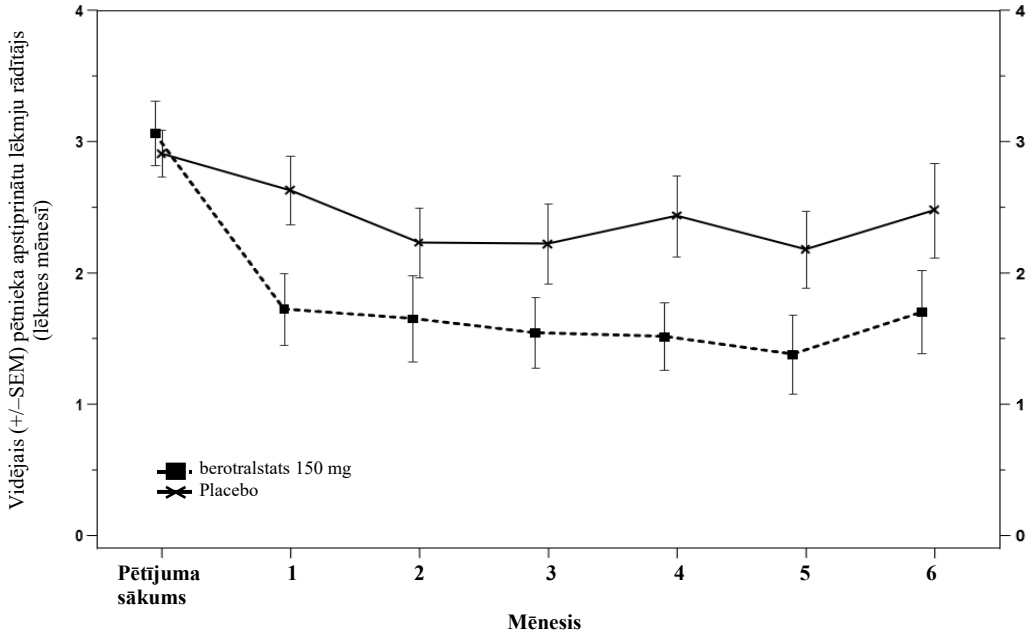
2. tabula. IAE lēkmju rādītāja samazinājums ar 150 mg berotralstata ārstētā ITT populācijā

Iznākums	**Berotralstats 150 mg** (n=40)			**Placebo** (n=40[a])
	Biežums 28 dienu laikā	**Procentuālais samazinājums salīdzinājumā ar placebo** (95 % TI)	**p vērtība**	**Biežums 28 dienu laikā**
IAE lēkmju rādītājs	1,31	44,2 % (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

[a] Viens pacients ITT analīzē tika randomizēts placebo lietošanai, bet netika ārstēts.

Lēkmju rādītāja samazinājums saglabājās 24 nedēļas, kā redzams 1. attēlā.

1. attēls. IAE lēkmju rādītājs mēnesī 24 nedēļas, ārstēšanai lietojot 150 mg berotralstata (n=40) vai placebo (n=40)



berotralstats 150 mg	N=	40	37	37	37	37	37	37
Placebo	N=	39	39	38	37	36	34	34

SEM: vidējās vērtības standartkļūda (standard error of the mean)

IAE lēkmju rādītājs salīdzinājumā ar pētījuma sākumu par ≥ 50 % bija samazinājies 58 % pacientu, kuri saņēma 150 mg berotralstata, un 25 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Tādu IAE lēkmju rādītāju, kuru dēļ nepieciešama standarta ārstēšana ar akūtas lēkmju terapijas līdzekļiem, Orladeyo 150 mg samazināja par 49,2 % (95 % TI: 25,5 %; 65,4 %), salīdzinot ar placebo (biežums 28 dienu laikā: 1,04 salīdzinājumā ar 2,05).

Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte
Kā redzams 3. tabulā, salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem, kuri saņēma 150 mg berotralstata, uzlabojās ar angioedēmu saistītās dzīves kvalitātes anketas (AE-QoL) kopējā un atsevišķu sadaļu (funkcionālo spēju, noguruma/garastāvokļa, baiļu/kauna un uztura) indeksa vērtība. Samazinājumu par 6 punktiem uzskata par klīniski nozīmīgu uzlabojumu. Visvairāk uzlabojās funkcionālo spēju indeksa vērtība.

3. tabula. AE-QoL indeksa vērtības izmaiņas*– berotralstats salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā

	LS vidējās izmaiņas (SK) no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai		LS vidējā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI)
	Berotralstats 150 mg	Placebo	
AE-QoL kopējā indeksa vērtība	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Funkcionālo spēju indeksa vērtība	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Noguruma/garastāvokļa indeksa vērtība	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Baiļu/kauna indeksa vērtība	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Uztura indeksa vērtība	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL=angioedēmas dzīves kvalitātes anketa (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*);
TI=ticamības intervāls; LS=mazākie kvadrāti (*least squares*); SK=standartkļūda
* Mazākas indeksa vērtības liecina par labāku dzīves kvalitāti (mazākiem traucējumiem)

Pediatriskā populācija

Orladeyo drošumu un efektivitāti abos pētījumos vērtēja 28 pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem. Drošuma profils un lēkmju rādītājs pētījumā bija līdzīgs kā pieaugušajiem.
Berotralstata drošums un efektivitāte, lietojot pediatriskiem pacientiem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīti.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Orladeyo vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās iedzimtas angioedēmas ārstēšanai un lēkmju profilaksei pacientiem ar iedzimtu angioedēmu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc berotralstata iekšķīgas lietošanas 150 mg vienreiz dienā C_{max} un laukums zem koncentrācijas-laika līknes dozēšanas intervālā (AUC_{tau}) ir attiecīgi 158 ng/ml (diapazons: 110–234 ng/ml) un 2770 ng·h/ml (diapazons: 1880–3790 ng·h/ml). Berotralstata farmakokinētika pacientiem ar IAE ir līdzīga kā veseliem cilvēkiem.

Berotralstata kopējā iedarbība (C_{max} un AUC) palielinās vairāk nekā proporcionāli devai, un līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts līdz 6.–12. dienai.

Uztura ietekme
Pēc lietošanas kopā ar treknu maltīti berotralstata C_{max} un AUC atšķirības netika konstatētas. Taču t_{max} mediāna palielinājās par 3 stundām, no 2 stundām (tukšā dūšā) līdz 5 stundām (pēc ēšanas, diapazons: 1–8 stundas). Lai mazinātu ar kuņģa-zarnu traktu saistītās nevēlamās blakusparādības, berotralstats jālieto kopā ar uzturu.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 99 % berotralstata. Pēc vienas radioloģiski iezīmēta berotralstata 300 mg devas lietošanas attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā bija aptuveni 0,92. Lietojot 150 mg berotrastata vienreiz dienā, līdzsvara stāvoklī ģeometriskais vidējais (% VK) Vd/F bija 3123 l (40 %).

Biotransformācija

In vitro berotralsatu metabolizē CYP2D6 un nelielā mērā CYP3A4. Pēc vienas radioloģiski iezīmēta berotralstata 300 mg devas iekšķīgas lietošanas berotralstats veidoja 34 % no kopējās plazmā konstatētās radioaktivitātes, katrs no 8 metabolītiem veidoja 1,8–7,8 % no kopējās radioaktivitātes. Struktūra nav zināma 5 no 8 metabolītiem. Nav zināms, vai kāds no metabolītiem ir farmakoloģiski aktīvs.

Berotralstats 150 mg vienreiz dienā ir mērens CYP2D6 un CYP3A4 inhibitors un vājš CYP2C9 inhibitors. Berotralstats nav CYP2C19 inhibitors.
Divreiz lielākā devā par ieteicamo berotralstats ir vājš P-gp inhibitors un nav KVRP inhibitors.

Eliminācija

Pēc vienas 150 mg devas lietošanas berotralstata eliminācijas pusperioda mediāna bija aptuveni 93 stundas (diapazons: 39–152 stundas).

Pēc vienas radioloģiski iezīmēta berotralstata 300 mg devas iekšķīgas lietošanas aptuveni 9 % izdalījās urīnā (3,4 % neizmainītā veidā; diapazons no 1,8 līdz 4,7 %) un 79 % izdalījās fēcēs. Papildu analīzes liecināja, ka aptuveni 50 % fēcēs konstatētās frakcijas bija neizmainīts berotralstats.

Īpašas populācijas

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka vecums, dzimums un rase būtiski neietekmē berotralstata farmakokinētiku. Ķermeņa masa tika identificēta kā kovariāte, kas raksturo klīrensa un izkliedes tilpuma mainību, kuras rezultātā pacientiem ar mazāku ķermeņa masu ir lielāka kopējā iedarbība (AUC un C_{max}). Taču šo atšķirību neuzskata par klīniski nozīmīgu un neiesaka devas korekciju šā demogrāfiskā aspekta dēļ.

Pediatriskā populācija
Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, kurās bija iekļauti pediatriski pacienti vecumā no 12 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kopējā iedarbība līdzsvara koncentrācijā pēc 150 mg berotralstata iekšķīgas lietošanas vienreiz dienā bija nedaudz lielāka (par 29 % lielāka) nekā kopējā iedarbība pieaugušajiem un aprēķinātais ģeometriskais vidējais (VK %) AUC_{tau} bija 2515 (38,6) ng·h/ml. Taču šo atšķirību neuzskata par klīniski nozīmīgu un neiesaka devas korekciju pediatriskiem pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu 40 kg vai vairāk.

Nieru darbības traucējumi
Vienas iekšķīgi lietotas berotralstata 200 mg devas farmakokinētiku pētīja pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ mazāks par 30 ml/min). Salīdzinot ar līdzīgu kohortu, kurā iekļauti pacienti ar normālu nieru darbību (aGFĀ lielāks par 90 ml/min), C_{max} bija par 39 % augstāka, bet AUC neatšķīrās. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var būt prolongēta QT intervāla risks. Šiem pacientiem vēlams izvairīties no berotralstata lietošanas.

Berotralstata farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju, kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pētīta. Ņemot vērā berotralstata izteikto saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka to ir iespējams izvadīt ar hemodialīzi.

Aknu darbības traucējumi
Vienas iekšķīgi lietotas 150 mg berotralstata devas farmakokinētiku pētīja pacientiem ar vieglu, vidēji smagu un smagu aknu disfunkciju (A, B vai C klasi pēc Čailda-Pjū klasifikācijas). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem berotralstata farmakokinētika bija tāda pati kā pacientiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem C_{max} bija par 77 % augstāka, bet $AUC_{0\text{-}inf}$ par 78 % lielāks. Pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem C_{max} bija par 27 % augstāka, bet $AUC_{0\text{-}inf}$ par 6 % mazāks. Aprēķinātais vidējā QTcF intervāla pagarinājums pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aknu disfunkciju bija līdz 8,8 ms (divpusējā 90 % intervāla augšējā robeža 13,1 ms). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klasi pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) ir jāizvairās no berotralstata lietošanas.

Gados vecāki cilvēki
Berotralstats nav pētīts par 75 gadiem vecākiem pacientiem, taču nav sagaidāms, ka vecums ietekmē berotralstata kopējo iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskos hroniskas atkārtotas devas toksicitātes pētījumos pie klīniski nozīmīgas kopējās iedarbības žurku aknās (ar elektronu mikroskopu) konstatēja fosfolipidozi (uzpūstu vakuolizētu makrofāgu esamību). Tika izteiktas arī aizdomas par fosfolipidozi žurku un pērtiķu aknās, tievajās zarnās, plaušās, liesā un limfoīdajos audos. Šo konstatējumu klīniskā nozīme nav zināma.

Skeleta muskuļu šķiedru deģenerāciju/nekrozi konstatēja divus gadus (visu mūžu) ilgā pētījumā žurkām. Kopējā iedarbība koncentrācijā, kurā nenovēroja nelabvēlīgu iedarbību (*no observed adverse*

effect level; NOAEL), šīm žurkām konstatētajām izmaiņām bija 4,5 reizes lielāka nekā kopējā iedarbība (atbilstoši AUC), ko sasniedza, lietojot berotralstata 150 mg klīnisko devu.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Audzēju sastopamības palielināšanos nekonstatēja 6 mēnešus ilgā pētījumā ar Tg rasH2 transgēniskām pelēm. Kopējā iedarbība šajā peļu kancerogenitātes pētījumā bija 10 reizes lielāka nekā kopējā iedarbība (atbilstoši AUC), ko sasniedza, lietojot berotralstata 150 mg klīnisko devu.

Endometrija stromas sarkomas un nediferencētas ādas sarkomas reti tika konstatētas divus gadus (visu mūžu) ilgā pētījumā žurkām, lietojot berotralstatu līdz kopējai iedarbībai, kas 4,5 reizes pārsniedz kopējo iedarbību (atbilstoši AUC), kāda tiek sasniegta, lietojot berotralstata 150 mg klīnisko devu . Šīs atrades nav pārliecinošas, un to sastopamība bija nedaudz lielāka nekā kontroles grupās. Šo konstatējumu klīniskā nozīme nav zināma.

Žurkām un trušiem berotralstats šķērsoja placentāro barjeru. Embriofetālās attīstības pētījumā ar grūsnām žurkām, kurām berotralstatu lietoja līdz kopējai iedarbībai, kas 9,7 reizes pārsniedz kopējo iedarbību (atbilstoši AUC), kāda panākta, lietojot berotralstata 150 mg klīnisko devu, neieguva pierādījumus par kaitējumu augļa attīstībai. Otrs embriofetālās attīstības pētījums atbilstošām sugām, kas nav grauzēji, netika veikts.

Berotralstatu konstatēja 14. laktācijas dienā žurku mazuļu plazmā koncentrācijā, kas atbilst aptuveni 5 % no koncentrācijas mātītes plazmā.

Lietojot devu, kas 2,9 reizes pārsniedza berotralstata 150 mg klīnisko devu atbilstoši mg/m^2, berotralstats neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu pārošanos un fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas pildījums

Krospovidons (A tips)
Magnija stearāts
Kolodiāls bezūdens silīcija dioksīds
Preželatinēta ciete

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E 171)
Indigokarmīns (E 132)
Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Kālija hidroksīds
Šellaka
Propilēnglikols (E 1520)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PHTFE/PVH-Al blisteri kastītē ar 7 kapsulām vienā blisterī

Iepakojuma lielums: 28 vai 98 cietās kapsulas

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 30. aprīlis

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(-I), 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(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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 atsauces 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

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orladeyo 150 mg cietās kapsulas
berotralstat

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

Viena cietā kapsula satur 150 mg berotralstata (dihidrogēnhlorīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula
28 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Orladeyo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orladeyo 150 mg kapsulas
berotralstat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

BioCryst Ireland Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Orladeyo 150 mg cietās kapsulas
berotralstat

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām 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 iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Orladeyo un kādam nolūkam tās lieto

Orladeyo ir zāles, kas satur aktīvo vielu berotralstatu. Tās lieto **angioedēmas lēkmju profilaksei** ar iedzimtu angioedēmu slimojošiem pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Kas ir iedzimta angioedēma

Iedzimta angioedēma ir slimība, kas ģimenēs bieži tiek pārmantota. Tā var ierobežot ikdienas aktivitātes, izraisot dažādu ķermeņa daļu pietūkumu, kas var skart:
- plaukstas un pēdas;
- seju, plakstiņus, lūpas vai mēli;
- balseni, kas var apgrūtināt elpošanu;
- dzimumorgānus;
- kuņģi un zarnas.

Kā Orladeyo darbojas

Iedzimtas angioedēmas gadījumā asinīs nav pietiekami daudz olbaltumvielas, ko sauc par C1 inhibitoru, vai arī šī olbaltumviela pilnvērtīgi nedarbojas. Tā rezultātā pārmērīgi palielinās enzīma plazmas kalikreīna daudzums, kas, savukārt, paaugstina bradikinīna līmeni asinīs. Pārāk liels bradikinīna daudzums izraisa iedzimtas angioedēmas simptomus. Orladeyo aktīvā viela berotralstats bloķē plazmas kalikreīna darbību un tādējādi samazina bradikinīna daudzumu. Tas novērš pietūkumu un sāpes, kas var rasties iedzimtas angioedēmas gadījumā.

2. Kas Jums jāzina pirms Orladeyo lietošanas

Nelietojiet Orladeyo šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Orladeyo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:
- mēreni vai stipri pavājināta aknu darbība, kā rezultātā asinīs var paaugstināties berotralstata līmenis;
- stipri pavājināta nieru darbība;
- noteiktu sirdsdarbības traucējumu, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, risks.

Ārstējiet iedzimtas angioedēmas lēkmi ar parasti izmantotajām glābējzālēm, nelietojot papildu Orladeyo devas. Nav zināms, vai Orladeyo darbojas, akūti ārstējot iedzimtas angioedēmas lēkmes.

Bērni un pusaudži

Orladeyo nav ieteicamas bērniem līdz 12 gadu vecumam, jo šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas. Orladeyo nav pētītas pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg.

Citas zāles un Orladeyo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam pirms Orladeyo lietošanas, ja lietojat:
- tioridazīnu vai pimozīdu – zāles garīgu traucējumu ārstēšanai;
- amlodipīnu – zāles paaugstināta asinsspiediena vai sāpju krūtīs, ko sauc par stenokardiju, ārstēšanai;
- ciklosporīnu – zāles imūnsistēmas nomākšanai, smagu ādas slimību un smaga acu vai locītavu iekaisuma ārstēšanai;
- dabigatrānu – zāles asins recēšanas novēršanai;
- rifampicīnu – zāles tuberkulozes vai noteiktu citu infekciju ārstēšanai;
- dezipramīnu, divšķautņu asinszāli un citas par tricikliskiem antidepresantiem sauktas zāles depresijas ārstēšanai;
- dekstrometorfānu – klepu mazinošas zāles;
- digoksīnu – zāles sirdsdarbības traucējumu un neritmiskas sirdsdarbības ārstēšanai;
- fentanilu – spēcīgu pretsāpju līdzekli;
- midazolāmu – zāles miega traucējumu ārstēšanai un anestēzijai;
- tolbutamīdu – zāles cukura līmeņa pazeminašanai asinīs;
- perorālos kontracepcijas līdzekļus – zāles, ko lieto dzimstības kontrolei.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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 Orladeyo lietošanu grūtniecības un krūts barošanas laikā ir ierobežota. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Orladeyo lietošanas grūtniecības un barošanas ar krūti laikā. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums šo zāļu lietošanas ieguvumus un risku.

Terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto efektīva kontracepcija. Orladeyo nav ieteicamas reproduktīvā vecumā sievietēm, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Orladeyo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Orladeyo

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

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu ≥ 40 kg ir viena kapsula vienreiz dienā.

Orladeyo nav ieteicamas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Ja Jūsu nieru darbība ir izteikti pavājināta, no ārstēšanas ar Orladeyo jāizvairās. Tomēr, ja ārsts uzskata, ka ārstēšana ar Orladeyo ir nepieciešama, var būt nepieciešama papildu uzraudzība, tostarp sirds ritma kontrole ar tādām pārbaudēm kā elektrokardiogramma (EKG, sirds elektriskās aktivitātes pārbaude). Ja Jums tiek veikta dialīze nieru slimības dēļ, no ārstēšanas ar Orladeyo jāizvairās.

Lietošanas veids

Lietojiet kapsulu kopā ar uzturu un vienu glāzi ūdens katru dienu vienā un tai pašā laikā. Tas var būt jebkurā dienas laikā.

Ja esat lietojis Orladeyo vairāk nekā noteikts

Šādā gadījumā nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Orladeyo

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto kapsulu. Lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz atceraties; taču nelietojiet vairāk par vienu devu dienā.

Ja pārtraucat lietot Orladeyo

Ir svarīgi **lietot** šīs zāles regulāri un tik ilgi, **kamēr ārsts tās paraksta**. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu bez ārsta piekrišanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Blakusparādībām var būt šāds biežums.
Ļoti bieži, var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:
- galvassāpes;
- sāpes vēderā, tai skaitā nepatīkama sajūta vēderā, vēdera jutīgums;
- caureja un bieža vēdera izeja.

Bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:
- vemšana;
- grēmas;
- meteorisms;

- paaugstināts aknu enzīmu ALAT un ASAT līmenis asins analīzēs;
- izsitumi.

Nav zināms, biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:
- slikta dūša.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām 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 Orladeyo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Orladeyo satur

- Aktīvā viela ir berotralstats. Viena kapsula satur 150 mg berotralstata (dihidrogēnhlorīda formā).
- Citas sastāvdaļas ir:
  - preželatinēta ciete, krospovidons (A tips), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, želatīns, titāna dioksīds (E 171);
  - krāsvielas: indigokarmīns (E 132), melnais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172);
  - pārtikas apdrukas tinte: melnais dzelzs oksīds (E 172), kālija hidroksīds, šellaka, propilēnglikols (E 1520).

Orladeyo ārējais izskats un iepakojums

Orladeyo kapsulām ir balts, necaurspīdīgs korpuss ar uzdruku "150" un gaiši zils, necaurspīdīgs vāciņš ar uzdruku "BCX" (19,4 mm × 6,9 mm). Tās ir iepakotas kastītēs plastmasas/alumīnija blisteros pa 7 kapsulām vienā blisterī.

Iepakojuma lielums: 28 vai 98 cietās kapsulas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

- **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**
  BioCryst Ireland Limited
  Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
  Īrija

- **Ražotājs**
  Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par berotralstata periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par sliktu dūšu no spontāniem ziņojumiem, tostarp par dažiem gadījumiem ar ciešu saistību laikā, nevēlamās blakusparādības izzušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai atkārtotu parādīšanos pēc lietošanas atsākšanas, kā arī ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp berotralstatu un sliktu dūšu ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāmaina zāļu informācija berotralstatu saturošām zālēm.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par berotralstatu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu berotralstatu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.