

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orladeyo 150 mg kapsuli iebsa

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg berotralstat (bħala dihydrochloride).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

Kapsula (19.4 mm × 6.9 mm) b'korp abjad opak stampat b'"150" u kappa blu ċar opaka stampata b'"BCX".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Orladeyo huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rutina ta' attakki rikorrenti ta' anġjoedema ereditarja (HAE, hereditary angioedema) f'pazjenti adulti u adolexxenti li għandhom minn 12-il sena 'l fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata għall-adulti u l-adolexxenti li għandhom minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu ≥ 40 kg hija ta' 150 mg berotralstat darba kuljum.

Dożi maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' berotralstat, il-pazjent għandu jieħu d-doża li jkun nesa jieħu malajr kemm jista' jkun mingħajr ma jieħu aktar minn doża waħda kuljum.

Orladeyo mhuwiex maħsub għat-trattament ta' attakki akuti ta' HAE (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni tal-anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti ta' età 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' berotralstat. Jekk ikun meħtieġ trattament, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ xieraq (eż. ECGs) (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx *data* klinika disponibbli għall-użu ta' berotralstat f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, end stage renal disease) li jehtiegu emodjalizi. Bħala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax berotralstat f'pazjenti b'ESRD (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif. Għandu jiġi evitat l-użu ta' berotralstat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh Klassi B jew C) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' berotralstat fit-tfal taħt l-età ta' 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Orladeyo huwa għal użu orali. Il-kapsula tista' tittiehed fi kwalunkwe hin tal-gurnata, mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Orladeyo mhuwiex maħsub għat-trattament ta' attacchi akuti ta' HAE; għandu jinbeda trattament individwalizzat bi prodott mediċinali ta' salvataġġ approvat.

M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-użu ta' berotralstat f'pazjenti b'HAE b'attività normali tal-inibitur ta' esterażi C1 (C1-INH).

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' berotralstat f'pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg u l-użu ta' berotralstat f'dawn il-pazjenti għandu jiġi evitat.

Titwil tal-QT

Tista' tiġi osservata żieda fit-titwil tal-QT b'konċentrazzjonijiet oġhla ta' berotralstat (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever jistgħu jiżviluppaw żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' berotralstat fis-serum li hija assoċjata ma' riskju ta' QT imtawwal. L-użu ta' berotralstat f'dawn il-pazjenti għandu jiġi evitat.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jistgħu jkunu f'riskju ta' QT imtawwal. Huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' berotralstat f'dawn il-pazjenti. Jekk ikun meħtieġ trattament, għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ xieraq (eż. ECGs).

M'hemmx *data* disponibbli għall-użu ta' berotralstat f'pazjenti b'fatturi ta' riskju indipendenti għat-titwil tal-QT bħal disturbi tal-elettroliti, titwil tal-QT magħruf li kien jeżisti minn qabel (kemm miksub kif ukoll familjal), età avvanzata (ara sezzjoni 4.2), jew użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali oħrajn magħrufa li jtaflu l-QT. Huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' berotralstat f'dawn il-pazjenti. Jekk ikun meħtieġ trattament, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ xieraq (eż. ECGs).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Berotrastat huwa substrat tal-glikoproteina P (P-gp) u tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq berotrastat

Inibituri tal-P-gp u tal-BCRP

Cyclosporine, inibitur tal-P-gp u tal-BCRP, naqqas il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) ta' doża waħda ta' 150 mg ta' berotrastat b'7% u żied l-AUC b'27%. Ma huwa rrakkomandat ebda aġġustament fid-doża ta' berotrastat għall-użu konkomitanti ma' inibituri tal-P-gp u tal-BCRP.

Indutturi tal-P-gp u tal-BCRP

Berotrastat huwa substrat tal-P-gp u tal-BCRP. L-indutturi tal-P-gp u tal-BCRP (eż. rifampicin, St. John's wort) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' berotrastat fil-plażma, li jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' berotrastat. L-użu ta' indutturi tal-P-gp mhuwiex rrakkomandat ma' berotrastat.

Effetti ta' berotrastat fuq prodotti mediċinali oħra

Substrati ta' CYP3A4

Berotrastat huwa inibitur moderat ta' CYP3A4, li żied is- C_{max} u l-AUC ta' midazolam orali b'45% u 124%, rispettivament, u s- C_{max} u l-AUC ta' amlodipine b'45% u 77%, rispettivament. L-għoti konkomitanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' mediċini oħra li huma substrati ta' CYP3A4. Irreferi għall-SmPC għall-mediċini konkomitanti li jiġu metabolizzati prinċipalment minn CYP3A4, b'mod partikolari dawk b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż. cyclosporine, fentanyl). Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' dawn il-mediċini (ara sezzjoni 5.2).

Substrati ta' CYP2D6

Berotrastat huwa inibitur moderat ta' CYP2D6, li żied is- C_{max} u l-AUC ta' dextromethorphan b'196% u 177%, rispettivament, u s- C_{max} u l-AUC ta' desipramine b'64% u 87%, rispettivament. L-għoti konkomitanti jista' jżid l-esponiment ta' mediċini oħra li huma substrati ta' CYP2D6. Irreferi għall-SmPC għall-mediċini konkomitanti li jiġu metabolizzati prinċipalment minn CYP2D6, b'mod partikolari dawk b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż. thioridazine, pimozide) jew li l-informazzjoni fir-riċetta tagħhom tirrakkomanda monitoraġġ terapewtiku (eż. antidipressanti triċikliċi). Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' dawn il-mediċini (ara sezzjoni 5.2).

Substrati ta' CYP2C9

Berotrastat huwa inibitur dgħajef ta' CYP2C9 li żied is- C_{max} u l-AUC ta' tolbutamide bi 19% u 73%, rispettivament. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għall-użu konkomitanti ta' mediċini li jiġu metabolizzati prinċipalment minn CYP2C9 (eż. tolbutamide) (ara sezzjoni 5.2).

L-effett ta' berotrastat fuq il-bidla ta' desogestrel għal etonogestrel (il-metabolit attiv) minn CYP2C9 kien negligibbli. Mhux rrakkomandat aġġustament fid-doża għall-użu konkomitanti ta' desogestrel.

Substrati ta' CYP2C19

Berotrastat mhuwiex inibitur ta' CYP2C19, minhabba li s- C_{max} u l-AUC ta' omeprazole żiedu biss b'21% u 24%, rispettivament. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għall-użu konkomitanti ta' mediċini li jiġu metabolizzati prinċipalment minn CYP2C19 (eż. omeprazole) (ara sezzjoni 5.2).

Substrati tal-P-gp

Berotrastat huwa inibitur dgħajef tal-P-gp u żied is- C_{max} u l-AUC tas-substrat tal-P-gp digoxin bi 58% u 48%, rispettivament. Irreferi għall-SmPC għall-mediċini konkomitanti li huma substrati tal-P-gp, b'mod partikolari dawk b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż. digoxin) jew li l-informazzjoni fir-riċetta tagħhom tirrakkomanda monitoraġġ terapewtiku (eż. dabigatran). Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' dawn il-mediċini (ara sezzjoni 5.2).

Kontraċettivi orali

Bħala inibitur moderat ta' CYP3A4, berotralstat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' kontraċettivi orali metabolizzati minn CYP3A4. L-ġħoti ta' berotralstat flimkien ma' desogestrel żied l-AUC ta' etonogestrel (il-metabolit attiv) bi 58%; is- C_{max} ma kinitx affettwata. L-effett ta' berotralstat fuq il-bidla ta' desogestrel għal etonogestrel minn CYP2C9 kien negligibbli. Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-użu konkometanti ta' desogestrel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'berotralstat u għal tal-inqas xahar wara l-aħħar doża. L-użu ta' berotralstat mhux irrakkomandat fin-nisa li mhumix jużaw kontraċettivi.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' berotralstat f'nisa tqal. Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' berotralstat mhux irrakkomandat waqt it-tqala.

Treddigh

Data farmakodinamika / tossikoloġika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' berotralstat fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-tarbija li tiġi mreddgħa mhux eskluż.

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Orladeyo, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità fl-istudji f'annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Orladeyo m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma wġiġħ addominali (il-postijiet kollha) (irrapportat minn 21% tal-pazjenti), dijarea (irrapportata minn 15% tal-pazjenti), u wġiġħ ta' ras (irrapportat minn 13% tal-pazjenti). L-avvenimenti gastrointestinali ġew irrapportati primarjament bejn l-ewwel u t-tielet xahar tal-użu ta' Orladeyo (il-jum medjan tal-bidu kien jum 66 għal uġiġħ addominali u jum 45 għad-dijarea) u fiequ mingħajr prodott mediċinali filwaqt li tkompla t-trattament b'Orladeyo. Kważi l-avvenimenti kollha (99%) tal-uġiġħ addominali kienu ħfief jew moderati b'tul medjan ta' 3.5 ijiem (95% CI 2-8 ijiem). Kważi l-avvenimenti kollha (98%) tad-dijarea kienu ħfief jew moderati b'tul medjan ta' 3.2 ijiem (95% CI 2-8 ijiem).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' Orladeyo ġiet evalwata fi studji kliniċi fit-tul f'pazjenti b'HAE (kemm mhux ikkontrollati, open-label, kif ukoll ikkontrollati bi placebo, blinded) fi 381 pazjent. Ir-reazzjonijiet avversi miksubin minn studji kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma mnizzlin hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed

stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bl-aktar serja l-ewwel, segwita minn dawg anqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras ^a
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Ugħigh addominali ^b , Dijarea ^c
	Komuni	Rimettar, Rifluss gastroesofagali, Ugħigh ta' gass fl-istonku
	Mhux magħruf	Dardir
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx
Investigazzjonijiet ^d	Komuni	Żieda fl-ALT, Żieda fl-AST

^a Jinkludi l-avvenimenti ta' Ugħigh ta' ras, Ugħigh ta' ras tas-sinus

^b Jinkludi l-avvenimenti ta' Ugħigh addominali, Skumdità addominali, Ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq, Ugħigh addominali fin-naħa ta' isfel, Skumdità epigastrika, Sensittività addominali

^c Tinkludi l-avvenimenti ta' Dijarea, Ippurgar artab, Movimenti fl-imsaren frekwenti

^d Żidiet fil-LFT, li ġeneralment tjebe bi jew mingħajr it-twaqqif ta' berotralstat, ġew osservati f'xi pazjenti, primarjament f'dawk li waqqfu t-terapija b'androġenu fi żmien 14-il jum minn meta nbeda t-trattament b'Orladeyo. It-twaqqif f'daqqa tal-androġeni immedjatament qabel ma jinbeda Orladeyo għandu jiġi evitat.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Orladeyo ġiet evalwata fi studji kliniċi f'sottogrupp ta' 28 pazjent adolexxenti li għandhom bejn 12-il sena sa età ta' < 18-il sena u li jiżnu mill-inqas 40 kg. Il-profil tas-sigurtà kien simili għal dak osservat fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġie rappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva fl-istudji kliniċi. Ma hemmx informazzjoni disponibbli biex jiġu identifikati sinjali u sintomi potenzjali ta' doża eċċessiva. Jekk isehhu s-sintomi, huwa rakkomandat trattament sintomatiku. M'hemmx antidotu disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi ematoloġiċi ohra, mediċini użati f'angjoedema ereditarja, Kodiċi ATC: B06AC06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Berotralstat huwa inibitur tal-kallikreina fil-plażma. Il-kallikreina fil-plażma hija proteaži serina li taqşam il-kininoġen ta' piż molekulari għoli (HMWK, high-molecular-weight-kininogen), li jirrilaxxa l-bradikina, vażodilatatur qawwi li jżid il-permeabilità vaskulari. F'pazjenti b'HAE minhabba nuqqas jew disfunzjoni ta' C1-INH, ir-regolazzjoni normali tal-attività tal-kallikreina fil-plażma tkun

indebolita, li jwassal għal żidiet mhux ikkontrollati fl-attività tal-kallikreina fil-plażma u fir-rilaxx tal-bradikinina, li jwassal għal attakki ta' HAE li jikkonsistu f'nefha (angioedema).

Elettrofizioloġija kardijaka

Fis- C_{max} ta' berotralstat fi stat fiss bid-doża rakkomandata ta' 150 mg darba kuljum, l-intervall QT ikkoreġut medju żdied bi 3.4 msec (90% limitu tas-CI superjuri ta' 6.8 msec), li huwa taħt il-limitu ta' 10 msec għal thassib. B'doża supratherapewtika ta' 450 mg darba kuljum, l-esponimenti fi stat fiss kienu 4 darbiet oġhla milli bid-doża rakkomandata ta' 150 mg, u l-intervall QT ikkoreġut żdied b'medja ta' 21.9 msec.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' berotralstat ġiet studjata fi studju bi grupp parallel multicentriku, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju, double-blind, ikkontrollat bi placebo NCT 03485911.

Studju NCT 03485911

Dan l-istudju inkluda 120 pazjent (114-il adult u 6 itfal ta' 12-il sena u aktar) b'HAE tat-tip I jew II li esperjenzaw mill-inqas żewġ attakki kkonfermati mill-investigatur matul l-ewwel 8 ġimgħat tal-perjodu qabel il-prova u hađu mill-inqas doża waħda ta' trattament tal-istudju. Disa' pazjenti kellhom ≥ 65 sena. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju f'1 minn 3 ferġat ta' trattament paralleli, stratifikati skont ir-rata ta' attakk tal-linja bażi, fi proporzjon ta' 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg jew placebo permezz ta' għoti orali darba kuljum, mal-ikel) għall-perjodu ta' trattament ta' 24 ġimgħa.

Total ta' 81 pazjent irċevew mill-anqas doża waħda ta' berotralstat fil-perjodu ta' trattament ta' 24 ġimgħa. B'mod ġenerali, 66% tal-pazjenti kienu nisa u 93% tal-pazjenti kienu Kawkasi b'età medja ta' 41.6 snin. Storja ta' attakki ta' angioedema laringeali kienet irrappurtata f'74% tal-pazjenti u 75% irrappurtaw użu preċedenti ta' profilassi fit-tul. Ir-rata medjana tal-attakki matul il-perjodu prospettiv ta' qabel il-prova (rata ta' attakk tal-linja bażi) kienet ta' 2.9 fix-xahar. Mill-pazjenti rreġistrati, 70% kellhom rata ta' attakk tal-linja bażi ta' ≥ 2 attakki fix-xahar.

Il-pazjenti waqqfu prodotti mediċinali profilattiċi ohra tal-HAE qabel ma daħlu fl-istudju; madankollu, il-pazjenti kollha thallew jużaw prodotti mediċinali ta' salvataġġ għat-trattament ta' attakki ta' HAE għall-għarrieda.

F'pazjenti ttrattati b'berotralstat, 51.4% tal-attakki għall-għarrieda ġew ittrattati b'C1-INH (ara sezzjoni 4.4). L-użu konkomitanti ta' C1-INH u berotralstat ma wassal għall-ebda reazzjoni avversa identifikabbli.

Orladeyo 150 mg ipproduċa tnaqqis statistikament u klinikament sinifikanti fir-rata ta' attakki ta' HAE meta mqabbel ma' placebo matul 24 ġimgħa fil-popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata (ITT, Intent-to-Treat) tal-punt ta' tmiem primarju kif muri f'Tabella 2. It-tnaqqis perċentwali fir-rata ta' attakk ta' HAE kien akbar b'Orladeyo 150 mg meta mqabbel mal-placebo, irrISPettivament mir-rata ta' attakk matul il-perjodu ta' qabel il-prova.

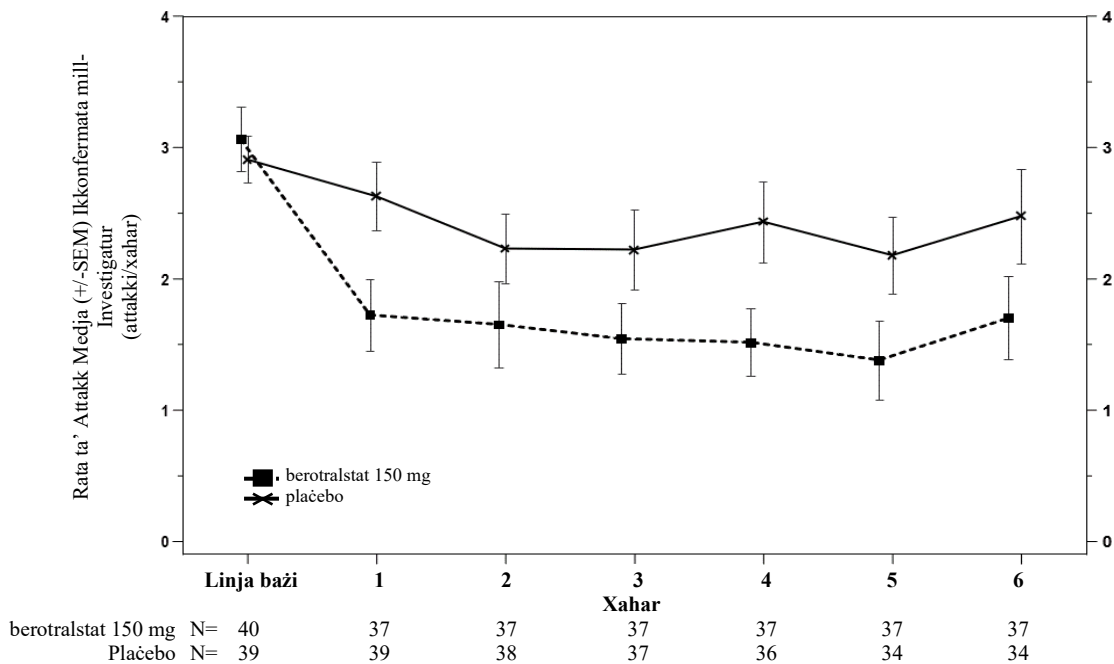
Tabella 2: Tnaqqis fir-rata ta' attakk ta' HAE fil-popolazzjoni ITT ta' berotralstat 150 mg

Eżitu	Berotralstat 150 mg (n=40)			Placebo (n=40 ^a)
	Rata għal kull 28 jum	Tnaqqis perċentwali mill- placebo (95% CI)	Valur p	Rata għal kull 28 jum
Rata ta' attakk tal-HAE	1.31	44.2% (23.0, 59.5)	< 0.001	2.35

^a Pazjent wiehed fl-analiżi ITT intgħażel b'mod arbitrarju għal placebo iżda ma ġiex ittrattat.

It-tnaqqis fir-rati ta' attakk kien sostnut tul 24 ġimgħa, kif muri fil-Figura 1.

Figura 1: Rata ta' attakk ta' HAE fix-xahar tul 24 ġimgha ta' trattament b'berotralstat 150 mg (n=40) jew placebo (n=40)



SEM: żball standard tal-medja

Mill-pazjenti li rċiew 150 mg berotralstat, 58% kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fir-rati ta' attakk tal-HAE tagħhom meta mqabbla mal-linja baži kontra 25% tal-pazjenti bil-placebo.

Orladeyo 150 mg naqqas ir-rata ta' attakki ta' HAE li jehtiegu trattament bi standard ta' kura għal trattamenti ta' attakk akut b'49.2% (95% CI: 25.5%, 65.4%) meta mqabbel mal-placebo (rata għal kull 28 jum: 1.04 kontra 2.05).

Kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa

Il-pazjenti li rċiew berotralstat 150 mg esperjenzaw titjib fil-puntegġ totali tal-Kwestjonarju tal-Kwalità tal-ħajja tal-Angjoedema (AE-QoL, Angioedema Quality of Life Questionnaire) u fil-puntegġi tal-qasam (funzjonament, għeja/burdata, biża'/mistħija u nutrizzjoni) meta mqabbla mal-grupp tal-placebo kif muri f'Tabella 3. Tnaqqis ta' 6 punti huwa meqjus bħala titjib klinikament sinifikanti. L-akbar titjib ġie osservat fil-puntegġ tal-funzjonament.

Tabella 3: Bidla fil-puntegġ tal-AE-QoL*— berotralstat meta mqabbel mal-placebo fil-ġimgha 24

	Bidla medja (SE) tal-LS mil-linja baži fil-ġimgha 24		Differenza medja tal-LS mill-placebo (95 % CI)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Puntegġ totali tal-AE-QoL	-14.6 (2.6)	-9.7 (2.6)	-4.90 (-12.23, 2.43)
Puntegġ tal-funzjonament	-19.5 (3.4)	-10.4 (3.4)	-9.10 (-18.58, 0.38)
Puntegġ tal-għeja/burdata	-11.3 (3.2)	-9.2 (3.3)	-2.16 (-11.35, 7.03)
Puntegġ tal-biża'/mistħija	-15.4 (3.2)	-10.5 (3.3)	-4.96 (-14.05, 4.13)
Puntegġ tan-nutrizzjoni	-8.8 (3.0)	-6.1 (3.1)	-2.68 (-11.27, 5.92)

AE-QoL=Kwestjonarju tal-Kwalità tal-Hajja tal-Angjoedema; CI=intervall ta' kunfidenza; LS=l-inqas kwadrati; SE=zball standard

*Punteggi aktar baxxi jindikaw kwalità tal-hajja mtejba (indeboliment aktar baxx)

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Orladeyo ġew evalwati fi 28 pazjent adoloxxenti li kellhom bejn 12 u < 18-il sena fiż-żewġ studji. Il-profil tas-sigurtà u r-rata ta' attakk fuq l-istudju kienu simili għal dawk osservati fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' berotralstat f'pazjenti pedjatriki taħt it-12-il sena ma ġewx determinati.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Orladeyo f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' angjoedema ereditarja għall-prevenzjoni ta' attakki f'pazjenti b'angjoedema ereditarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti orali ta' berotralstat 150 mg darba kuljum, is- C_{max} u l-erja taħt il-kurva matul l-intervall ta' dożaġġ (AUC_{tau}) huma ta' 158 ng/mL (firxa: 110 sa 234 ng/mL) u 2 770 ng*h/mL (firxa: 1 880 sa 3 790 ng*h/mL), rispettivament. Il-farmakokinetika ta' berotralstat f'pazjenti bl-HAE hija simili għal dawk ta' persuni f'saħħithom.

L-esponiment ta' berotralstat (C_{max} u AUC) jiżdied aktar minn b'mod proporzjonali mad-doża u l-istat fiss jintlaħaq sal-jiem 6 sa 12.

Effett tal-ikel

Ma kinux osservati differenzi fis- C_{max} u fl-AUC ta' berotralstat wara l-għoti ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam. Madankollu, it- t_{max} medjan ġie ttardjat bi 3 sigħat, minn sagħtejn (fuq stonku vojta) għal 5 sigħat (fi stat mitmugħ, firxa: 1 sa 8 sigħat). Berotralstat għandu jingħata mal-ikel biex jitnaqqsu l-avvenimenti avversi gastrointestinali.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma huwa madwar 99%. Wara doża waħda ta' berotralstat 300 mg radjotikkettat, il-proporzjon tad-demmi għall-plażma kien bejn wieħed u ieħor 0.92. Fi stat fiss, il-medja ġeometrika (% CV) V_d/F kienet ta' 3 123 L (40%) għall-berotralstat 150 mg darba kuljum.

Bijotrasformazzjoni

Berotralstat jiġi metabolizzat minn CYP2D6 u minn CYP3A4 b'tibdil baxx *in vitro*. Wara doża waħda orali ta' berotralstat 300 mg radjotikkettat, berotralstat irrapreżenta 34% tar-radjuattività totali tal-plażma, bi 8 metaboliti, kull wieħed ammonta għal bejn 1.8 u 7.8% tar-radjuattività totali. L-istrutturi għal 5 mit-8 metaboliti huma magħrufa. Mhux magħruf jekk xi metaboliti humiex farmakoloġikament attivi.

Berotralstat 150 mg darba kuljum huwa inibitur moderat ta' CYP2D6 u CYP3A4, u inibitur dgħajfef ta' CYP2C9. Berotralstat mhuwiex inibitur ta' CYP2C19.

Berotralstat fid-doppju tad-doża rakkomandata huwa inibitur dgħajfef tal-P-gp u mhuwiex inibitur tal-BCRP.

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 150 mg, il-half-life medjana ta' berotralstat kienet ta' madwar 93 siegħa (firxa: 39 sa 152 siegħa).

Wara doża wahda orali ta' berotralostat 300 mg radjotikkettat, madwar 9% ġie eliminat fl-awrina (3.4% mhux mibdul; firxa 1.8 sa 4.7%) u 79% ġie eliminat fl-ippurgar. Analizi addizzjonali indikat li madwar 50% tal-frazzjoni rkuprata fl-ippurgar kienet berotralostat mhux mibdul.

Popolazzjonijiet speċjali

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-età, is-sess u r-razza ma influwenzawx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' berotralostat. Il-piż tal-ġisem kien identifikat bħala kovarjant li jiddeskrivi l-varjabbiltà tat-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni, li jirriżulta f'esponiment oġġla (AUC u C_{max}) f'pazjenti li jiżnu inqas. Madankollu, din id-differenza mhijiex ikkunsidrata klinikament rilevanti u mhu rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wahda minn dawn id-demografiji.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi pazjenti pedjatriċi ta' 12 sa < 18-il sena u li kienu jiżnu mill-inqas 40 kg, l-esponiment fi stat fiss wara l-ġħoti orali ta' berotralostat 150 mg darba kuljum kien kemxejn oġġla (29% oġġla) mill-esponiment fl-adulti, b'medja ġeometrika (CV%) stmata tal-AUC_{tau} ta' 2 515 (38.6) ng*h/mL. Madankollu, din id-differenza mhijiex ikkunsidrata klinikament rilevanti, u mhu rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti pedjatriċi ta' 12 sa < 18-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' doża orali wahda ta' 200 mg ta' berotralostat kienet studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR inqas minn 30 mL/min). Meta mqabbel ma' koorti konkorrenti b'funzjoni tal-kliwi normali (eGFR akbar minn 90 mL/min); is- C_{max} żdiedet b'39 %, filwaqt li ma kienet osservata l-ebda differenza fl-AUC. Mhu meħieg l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jistgħu jkunu f'riskju ta' QT imtawwal. Huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' berotralostat f'dawn il-pazjenti.

Il-farmakokinetika ta' berotralostat f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi li jeħtieġu emodjalizi ma ġietx studjata. Minhabba t-twaħħil għoli mal-proteini tal-plażma ta' berotralostat, huwa improbabbli li jitneħħa permezz ta' emodjalizi.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' doża orali wahda ta' 150 mg ta' berotralostat kienet studjata f'pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied ħafifa, moderata u severa (Child-Pugh Klassi A, B jew C). Il-farmakokinetika ta' berotralostat ma nbidlitx f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat, is- C_{max} żdiedet b'77%, filwaqt li l-AUC_{0-inf} żdiedet bi 78%. F'individwi b'indeboliment tal-fwied sever, is- C_{max} żdiedet b'27%, filwaqt li l-AUC_{0-inf} tnaqqset b'6%. Iż-żieda stmata fil-medja tal-QTcF f'pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied moderata sa severa kienet sa 8.8 msec (UB ta' 90% miż-żewġ naħat ta' 13.1 msec). L-użu ta' berotralostat għandu jiġi evitat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh Klassi B jew C).

Anzjani

Berotralostat ma ġiex studjat f'pazjenti ta' età ta' aktar minn 75 sena; madankollu, l-età mhijiex mistennija li taffettwa l-esponiment għal berotralostat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji mhux kliniċi ta' effett tossiku kroniku minn doži ripetuti, ġiet osservata fosfolipidoži (preżenza ta' makrofaġi vakwulati b'dehra ta' ragħwa) fil-fwied tal-firien (permezz ta' mikroskopija tal-elettroni) u suspettata fil-fwied, fil-musrana ż-żgħira, fil-pulmun, fil-milsa u fit-tessut tal-limfojde fil-firien u fix-xadini, f'esponimenti klinikament rilevanti. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Ġiet osservata degenerazzjoni/nekrozi skeletrika tal-mijofibra fl-istudju ta' sentejn (tul il-ħajja) fil-firien. L-esponiment fil-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL, no observed adverse effect level) għal dawn is-sejbiet fil-firien kien 4.5 darbiet l-esponiment miksub (fuq bażi ta' AUC) bid-doża klinika ta' 150 mg ta' berotralstat.

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma kien hemm l-ebda zieda fit-tumuri fi studju ta' 6 xhur fil-ġrieden transġeniċi Tg rasH2. L-esponiment f'dan l-istudju dwar il-karċinogeniċità tal-ġrieden kien 10 darbiet l-esponiment miksub (fuq bażi tal-AUC) bid-doża klinika ta' 150 mg ta' berotralstat.

Sarkomi stromali rari tal-endometriju u sarkomi mhux differenzjati tal-ġilda nstabu fi studju ta' sentejn (tul il-ħajja) fil-firien li ngħataw berotralstat f'esponiment ta' 4.5 darbiet l-esponiment miksub (fuq bażi ta' AUC) bid-doża klinika ta' 150 mg ta' berotralstat. Dawn is-sejbiet huma inkonkluzivi, b'incidenza ftit oġġla milli fil-gruppi ta' kontroll. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Berotralstat qasam il-barriera tal-plaċenta fil-firien u l-fniek. Studju dwar l-iżvilupp embriju-fetali li sar f'firien tqal li ngħataw berotralstat f'esponimenti 9.7 darbiet l-esponiment miksub (fuq bażi ta' AUC) bid-doża klinika ta' 150 mg ta' berotralstat ma wera l-ebda evidenza ta' ħsara għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Ma sarx studju ieħor dwar l-iżvilupp embriju-fetali fi speċi rilevanti mhux gerriema.

Berotralstat ġie osservat fil-plażma tal-frieħ tal-firien f'jum 14 tat-treddiġh b'madwar 5% tal-koncentrazzjoni materna fil-plażma.

Berotralstat ma kellu l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien irġiel u nisa b'doża 2.9 darbiet id-doża klinika ta' 150 mg ta' berotralstat fuq bażi ta' mg/m².

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mili tal-kapsula

Crospovidone (tip A)
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Lamtu, preġelatinizzat

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina
Titanium dioxide (E 171)
Indigo carmine (E 132)
Ossidu tal-ħadid iswed (E 172)
Ossidu tal-ħadid aħmar (E 172)

Linka għall-istampar

Ossidu tal-ħadid iswed (E 172)
Potassium hydroxide
Shellac
Propylene glycol (E 1520)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' PCTFE/PVC -Alu f'kartuna b'7 kapsuli f'kull folja

Daqs tal-pakkett: 28 jew 98 kapsula iebsa

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' April 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orladeyo 150 mg kapsuli iebsa
berotralstat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg berotralstat (bħala dihydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa
28 kapsula iebsa
98 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orladeyo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orladeyo 150 mg kapsuli
berotralstat

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioCryst Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Orladeyo 150 mg kapsuli iebsa berotralstat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Orladeyo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Orladeyo
3. Kif għandek tiehu Orladeyo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Orladeyo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Orladeyo u għalxiex jintuża

Orladeyo huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva berotralstat. Dan jintuża biex **jipprevjeni l-attakki tal-aŋġjoedema** fl-adulti u l-adoloxxenti minn 12-il sena li jkollhom aŋġjoedema ereditarja.

X'inhum aŋġjoedema ereditarja

Aŋġjoedema ereditarja hija kondizzjoni li ħafna drabi timxi ġenetikament. Din tista' tillimita l-attività tiegħek ta' kuljum billi tikkawża attakki ta' nefħa u wġiħ f'partijiet differenti ta' ġismek inklużi:

- l-idejn u s-saqajn
- il-wiċċ, il-kappell tal-ġhajnejn, ix-xofftejn jew l-ilsien
- kaxxa tal-vuċi (laringi), li tista' tagħmel it-tehid tan-nifs diffiċli
- il-partijiet ġenitali
- l-istonku u l-imsaren

Kif jahdem Orladeyo

Fl-aŋġjoedema ereditarja, id-demmi tiegħek m'għandux biżżejjed minn proteina msejja inibitur ta' C1, jew il-proteina ma taħdimx sew. Dan iwassal għal ammont eċċessiv tal-enzima fil-plażma kallikreina, li mbagħad iżżid il-livelli ta' bradikinina fil-fluss tad-demmi tiegħek. Bradikinina żejda twassal għas-sintomi tal-aŋġjoedema ereditarja. Berotralstat, is-sustanza attiva f'Orladeyo, jimblokka l-attività tal-kallikreina fil-plażma u b'hekk inaqqas il-bradikinina. Dan jipprevjeni n-nefħa u l-uġiħ li tista' tikkawża l-aŋġjoedema ereditarja.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Orladeyo

Tihux Orladeyo

- jekk inti allergiku għal berotralstat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Orladeyo jekk:

- għandek funzjoni tal-fwied imnaqqa b'mod moderat jew sever li tista' żżid il-livelli ta' berotralstat fid-demm
- għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqa b'mod sever
- inti f'riskju għal ċerta anormalità fit-taħbit tal-qalb, magħrufa bħala titwil tal-QT

Ittratta attakk tal-aŋġjoedema ereditarja bil-medicina ta' salvataġġ regolari tiegħek mingħajr ma tiehu dożi addizzjonali ta' Orladeyo. Mhux magħruf jekk Orladeyo jaħdimx għat-trattament immedjat ta' attakki tal-aŋġjoedema ereditarja.

Tfal u adolexxenti

Orladeyo mhux rakkomandat fi tfal ta' taħt it-12-il sena. Dan għaliex ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Orladeyo ma ġiex studjat f'adoloxxenti li jiżnu inqas minn 40 kg.

Mediċini oħra u Orladeyo

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu Orladeyo jekk qed tuża:

- thioridazine jew pimozide, mediċini għat-trattament ta' disturbi mentali
- amlodipine, medicina għat-trattament ta' pressjoni tad-demm għolja jew tip ta' uġigh fis-sider li jissejjah aŋġina
- ciclosporin, medicina għat-trażżin tas-sistema immuni, għat-trattament ta' mard serju tal-ġilda u infjammazzjoni severa tal-ġhajnejn jew tal-ġogi
- dabigatran, medicina għall-prevenzjoni tal-koagulazzjoni tad-demm
- rifampicin: medicina għat-trattament tat-tuberkulożi jew ċerti infezzjonijiet oħra
- desipramine, St. John's wort u mediċini oħra għat-trattament tad-dipressjoni msejha antidipressanti triċikliċi
- dextromethorphan, medicina li ttaffi s-soghla
- digoxin, medicina għat-trattament ta' problemi tal-qalb u taħbit tal-qalb irregolari
- fentanil, analġesiku qawwi
- midazolam, medicina għat-trattament ta' disturbi tal-irqad u għall-anesteżija
- tolbutamide, medicina għat-tnaqqis taz-zokkor fid-demm
- kontraċettivi orali, mediċini użati għall-ippjanar tal-familja

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' Orladeyo waqt it-tqala u t-treddigh. Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax Orladeyo waqt it-tqala u t-treddigh. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji u l-benefiċċji tat-teħid ta' din il-medicina.

Nisa li jistgħu jhorgħu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal tal-inqas xahar wara l-aħħar doża. Orladeyo mhux rakkomandat f'nisa li jistgħu jhorgħu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Sewqan u thaddim ta' magni

Orladeyo m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tiehu Orladeyo

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata għall-adulti u l-adolesxenti minn 12-il sena li jiżnu ≥ 40 kg hija ta' kapsula waħda darba kuljum.

Orladeyo mhux rakkomandat f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied imnaqqsa b'mod moderat jew sever.

Jekk il-funzjoni tal-kliwi tiegħek titnaqqas b'mod sever, it-trattament b'Orladeyo għandu jiġi evitat. Madankollu, jekk it-tabib tiegħek iqis li t-trattament b'Orladeyo huwa meħtieġ, f'dan il-każ jista' jkun meħtieġ monitoraġġ addizzjonali, inkluż monitoraġġ tar-ritmu tal-qalb tiegħek b'testijiet bħal elettrokardjogramma (ECG, test tal-attività elettrika tal-qalb). Jekk tinsab fuq dijaliżi minhabba mard tal-kliwi, it-trattament b'Orladeyo għandu jiġi evitat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ħu l-kapsula mal-ikel u tazza ilma fl-istess ħin kuljum. Dan jista' jkun fi kwalunkwe ħin tal-jum.

Jekk tiehu Orladeyo aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk jiġri dan.

Jekk tinsa tiehu Orladeyo

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kapsula li tkun insejt tiehu. Ħu doża maqbuża hekk kif tiftakar; madankollu, tiħux aktar minn doża waħda kuljum.

Jekk tieqaf tiehu Orladeyo

Huwa importanti li **tiehu** din il-medicina fuq bażi regolari u **sakemm it-tabib tiegħek jibqa' jippreskriviha**. Tiqafx toħodha mingħajr l-approvazzjoni tat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji jistgħu jsejnhu bil-frekwenzi li ġejjin:

Komuni hafna, jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- uġiġh ta' ras
- uġiġh fl-istonku, inkluż skumdità addominali (fiż-zaqq), sensittività addominali
- dijarea u movimenti frekwenti tal-imsaren

Komuni, jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- rimettar
- ħruq ta' stonku
- gass
- testijiet tad-demem li juru zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied imsejha ALT u AST
- raxx

Mhux magħruf, ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli

- dardir

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz *tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V*. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Orladeyo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Orladeyo

- Is-sustanza attiva hi berotralstat. Kull kapsula fiha 150 mg ta' berotralstat (bħala dihydrochloride).
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:
 - lamtu, preġelatinizzat, crospovidone (tip A), silica, colloidal anhydrous, magnesium stearate, ġelatina, titanium dioxide (E 171)
 - koloranti: carmine indigo(E 132), iron oxide iswed (E 172), iron oxide aħmar (E 172)
 - linka għall-istampar li tittiekel: iron oxide iswed (E 172), potassium hydroxide, shellac, propylene glycol (E 1520)

Kif jidher Orladeyo u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ta' Orladeyo għandhom korp opak abjad stampat b'"150" u kappa opaka blu ċar stampata b'"BCX" (19.4 mm × 6.9 mm). Dawn jiġu ppakkjati f'folji tal-plastik/aluminju f'kartuna b'7 kapsuli f'kull folja.

Daqs tal-pakkett: 28 jew 98 kapsula iebsa

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

- **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77

L-Irlanda

- **Il-Manifattur**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR għal berotralstat, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar id-dardir minn rapporti spontanji li jinkludu f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, *de-challenge* pożittiva u/jew *re-challenge* u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn berotralstat u dardir hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom berotralstat għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal berotralstat is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom berotralstat huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.