

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ekterly 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg sebetralstat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ovale (ongeveer 15 mm × 9 mm), biconvexe tabletten met het ingeslagen logo van KalVista “K” aan de ene zijde en “300” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ekterly is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van acute aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De beslissing om een behandeling in te stellen met oraal sebetralstat dient genomen te worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van patiënten met HAE.

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is één tablet van 300 mg Ekterly, toe te dienen zodra men een aanval gewaarwordt. Als de respons onvoldoende is of als de symptomen verergeren of terugkeren, kan 3 uur na de eerste dosis een tweede dosis worden ingenomen. Er mogen niet meer dan twee doses worden toegediend binnen een periode van 24 uur.

Patiënten met normaal C1-INH-HAE (nC1-INH)

Overweeg de behandeling te staken bij patiënten met HAE met een normale werking van de C1-esteraseremmer (nC1-INH) als er geen klinische respons wordt waargenomen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A of B).

Het gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis die een krachtige CYP3A4-remmer gebruiken, wordt een enkele dosis van 300 mg aanbevolen voor de behandeling van een HAE-aanval (zie rubriek 4.5).

Patiënten die CYP3A4-inductoren gebruiken

Bij het gebruik van zwakke CYP3A4-inductoren is een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk.

Bij patiënten die matig-krachtige of krachtige CYP3A4-inductoren gebruiken, wordt een enkele dosis van 900 mg (3 tabletten van 300 mg) aanbevolen voor de behandeling van een HAE-aanval (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ekterly is bedoeld voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Laryngeale aanvallen

Na behandeling van laryngeale aanvallen moet een patiënt onmiddellijk medische hulp inroepen. Als de symptomen van een laryngeale aanval na behandeling verergeren, moet een patiënt in een geschikte medische instelling worden behandeld.

Normale C1-esteraseremmer (nC1-INH)

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Ekterly bij HAE-patiënten met nC1-INH.

Sommige subcategorieën van nC1-INH-HAE reageren mogelijk niet op behandeling vanwege alternatieve routes waarbij geen sprake is van activering van plasmakallikreïne. Het wordt aanbevolen om, indien beschikbaar, genetisch onderzoek uit te voeren volgens de huidige HAE-richtlijnen en de behandeling te staken als er geen klinische respons wordt waargenomen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Verlenging van het QT-interval

In een klinisch onderzoek specifiek ter beoordeling van hartfunctieparameters bij gezonde proefpersonen werd vastgesteld dat sebetralstat het QT-interval kan verlengen, maar alleen bij hoge concentraties die bij de aanbevolen dosis naar verwachting niet worden bereikt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van sebetralstat bij patiënten met onafhankelijke risicofactoren voor

verlenging van het QT-interval, zoals bekende reeds bestaande QT-verlenging (verworven of aangeboren), elektrolytstoornissen, leverfunctiestoornis, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die een interactie vertonen met het metabolisme van sebetralstat of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Voorzichtigheid is geboden vanwege het risico op verlenging van het QT-interval bij deze patiënten, met name bij patiënten met meer dan één risicofactor (zie rubriek 5.1).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sebetralstat

Sebetralstat is een substraat van CYP3A4

Itraconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, verhoogde de C_{max} van sebetralstat met 135% en de AUC met 420%. De matig-krachtige CYP3A4-remmer verapamil verhoogde de C_{max} van sebetralstat met 76% en de AUC met 102%. Gelijktijdige toediening van de zwakke CYP3A4-remmer cimetidine veroorzaakte geen wijziging in de blootstelling aan sebetralstat. Bij het gebruik van CYP3A4-remmers is een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk.

Fenytoïne, een krachtige CYP3A4-inductor, verlaagde de C_{max} van sebetralstat met 66% en de AUC met 83%. De matig-krachtige CYP3A4-inductor efavirenz verlaagde de C_{max} van sebetralstat met 63% en de AUC met 79%. Gelijktijdige toediening van de zwakke CYP3A4-inductor modafinil veroorzaakte geen klinisch relevante wijziging in de blootstelling aan sebetralstat. Bij het gebruik van zwakke CYP3A4-inductoren is een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk.

Bij patiënten die krachtige of matig-krachtige CYP3A4-inductoren gebruiken (bijv. rifampicine, efavirenz, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital), wordt aanbevolen een HAE-aanval te behandelen met een dosis van 900 mg (3 tabletten van 300 mg).

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis die een krachtige CYP3A4-remmer gebruiken (bijv. erytromycine, claritromycine, itraconazol, ketoconazol, ritonavir), wordt een enkele dosis van 300 mg aanbevolen voor de behandeling van een HAE-aanval.

Maagzuurremmers

Er is geen specifiek in-vivo-onderzoek naar geneesmiddelinteracties (*drug-drug interaction*, DDI) met maagzuurremmers verricht. Het effect van maagzuurremmers op de farmacokinetiek van sebetralstat is daarom onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Ekterly met middelen die de pH van de maag beïnvloeden, zoals antacida, protonpompremmers en histamine-2-receptorantagonisten.

Effect van sebetralstat op andere geneesmiddelen

Er zijn geen klinische DDI-onderzoeken verricht naar het effect van sebetralstat op andere geneesmiddelen.

In-vitrogegevens duiden erop dat sebetralstat mogelijk een remmende werking heeft op CYP2C9, UGT1A4 en UGT1A9, en op de transporteiwitten OCT2, OATP1B3, MATE1 en MATE2-K. De klinische relevantie van deze bevindingen is op dit moment niet bekend. Gelijktijdige toediening van sebetralstat en substraten van deze enzymen en transporteiwitten met een smalle therapeutische breedte (bijv. warfarine, mycofenolzuur, ciclosporine, tacrolimus) dient vermeden te worden tenzij dit klinisch gerechtvaardigd is, vanwege het risico op een verhoogde farmacokinetische blootstelling van

deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en daarmee op toxiciteit. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt nauwlettende klinische monitoring aanbevolen waar dit haalbaar is.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Ekterly en gedurende 24 uur na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ekterly bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Ekterly mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus (bijv. voor de behandeling van potentieel levensbedreigende laryngeale aanvallen).

Borstvoeding

Het is niet bekend of sebetralstat of de metabolieten ervan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat sebetralstat en/of zijn metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of behandeling met Ekterly moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, of dat borstvoeding gedurende 24 uur na gebruik van Ekterly moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Ekterly op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek is geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ekterly heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid is gemeld na het gebruik van Ekterly. Dit symptoom kan ook optreden als gevolg van een HAE-aanval. Patiënten dienen te worden geadviseerd geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen indien zij duizelig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ekterly is in totaal aan 411 gezonde proefpersonen en 239 patiënten met hereditair angio-oedeem toegediend. In klinische onderzoeken ten behoeve van de registratie zijn 1.945 HAE-aanvallen behandeld met Ekterly.

De meest voorkomende bijwerking bij HAE-patiënten die met Ekerly werden behandeld, is hoofdpijn (gemeld bij 9,2% van de patiënten). De gemelde gevallen van hoofdpijn waren over het algemeen licht tot matig intens, niet ernstig en verdwenen zonder verdere interventie.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van alle bijwerkingen in onderstaande tabel berust op de volgende afspraak:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Samenvatting van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en frequentie

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Vaak
	Nauzea	Vaak
	Buikpijn*	Vaak
	Diarree	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Vaak
Bloedvataandoeningen	Opvlieger	Vaak

* Omvat voorvallen van buikpijn en bovenbuikpijn.

Pediatrische patiënten

Bij 32 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar zijn in totaal 390 HAE-aanvallen behandeld met sebetralstat. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat waargenomen bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld in klinische onderzoeken. Er is geen informatie beschikbaar om mogelijke tekenen en symptomen van overdosering te herkennen. Als er symptomen zouden optreden, dan wordt symptomatische behandeling aanbevolen. Er is geen antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige hematologische middelen, middelen bij hereditair angio-oedeem, ATC-code: B06AC08.

Werkingsmechanisme

Sebetralstat is een competitieve, reversibele remmer van plasmakallikreïne (PKa). Door PKa te remmen, blokkeert sebetralstat de splitsing van hoogmoleculair kininogeen (HK) en de daaropvolgende vorming van bradykinine (BK), waardoor de progressie van HAE-aanvallen, die

gepaard gaan met verhoogde vasculaire permeabiliteit en de vorming van oedeem, een halt wordt toegevoegd. Sebetralstat onderdrukt ook de activering van het positieve feedbackmechanisme van het kallikreïne-kininesysteem (KKS), waardoor de hoeveelheid factor XIIa (FXIIa) en de productie van extra PKa worden verminderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

KONFIDENT-onderzoek

De werkzaamheid van Ekterly voor de behandeling van HAE-aanvallen bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder werd onderzocht in het KONFIDENT-onderzoek, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een drievoudige cross-overopzet.

In totaal werden 110 patiënten behandeld voor 264 aanvallen. De mediane leeftijd van de patiënten was 39,5 jaar en varieerde van 13 tot 74 jaar. Het valt op dat van deze patiënten 13 adolescenten (11,8%) en slechts 4 oudere patiënten (3,6%) waren. In het onderzoek waren patiënten met HAE type 1 (101 patiënten [91,8%]) en type 2 (9 patiënten [8,2%]) vertegenwoordigd. Bij het begin van deelname gebruikten patiënten conventionele behandeling naar behoefte (86 [78,2%]) of langdurige profylactische behandeling (24 [21,8%]). De kenmerken van de behandelde aanvallen in de uitgangssituatie omvatten alle maten van ernst van de aanvallen (113 [42,8%] licht, 102 [38,6%] matig, 38 [14,4%] ernstig en 7 [2,7%] zeer ernstig) en alle anatomische locaties (142 [53,8%] subcutaan, 120 [45,5%] slijmvliezen (waarvan 8 [3%] in de larynx)).

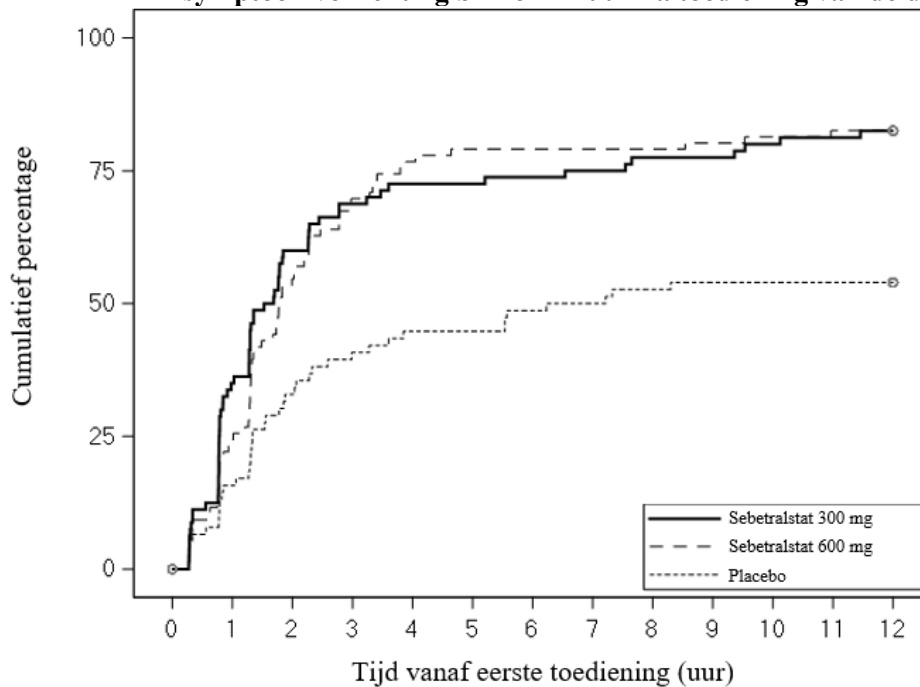
De mediane tijd tot behandeling (IQR) bedroeg 41 (6 tot 140) minuten.

Van de 264 behandelde aanvallen werden 87 aanvallen behandeld met 300 mg sebetralstat, 93 aanvallen met 600 mg sebetralstat en 84 aanvallen met placebo. Indien nodig kon na behandeling van elke aanval na ten minste 3 uur een extra dosis worden ingenomen, afhankelijk van de symptomen en naar eigen inzicht van de patiënt.

Het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit de tijd tot het begin van symptoomverlichting, gedefinieerd als ten minste 'een beetje beter' (op twee opeenvolgende tijdpunten) binnen 12 uur na de eerste toediening van sebetralstat, zoals beoordeeld aan de hand van de *Patient Reported Global Impression of Change* (PGI-C). Voor de PGI-C moesten patiënten hun aanvalssymptomen beoordelen op een zevenpuntsschaal ('veel slechter' tot 'veel beter'). Om het primaire eindpunt te bereiken, moest een patiënt binnen 12 uur op de PGI-C op twee opeenvolgende tijdstippen een positieve en aanhoudende respons van ten minste 'een beetje beter' rapporteren.

Er was een statistisch significant snellere tijd tot aanvang van symptoomverlichting voor 300 mg sebetralstat ($p < 0,0001$ na Bonferroni-correctie) en 600 mg sebetralstat ($p < 0,0013$ na Bonferroni-correctie) in vergelijking met placebo (figuur 1).

Figuur 1. KONFIDENT-onderzoek – Kaplan-Meier-curve voor tijd tot aanvang van symptoomverlichting binnen 12 uur na toediening van de dosis

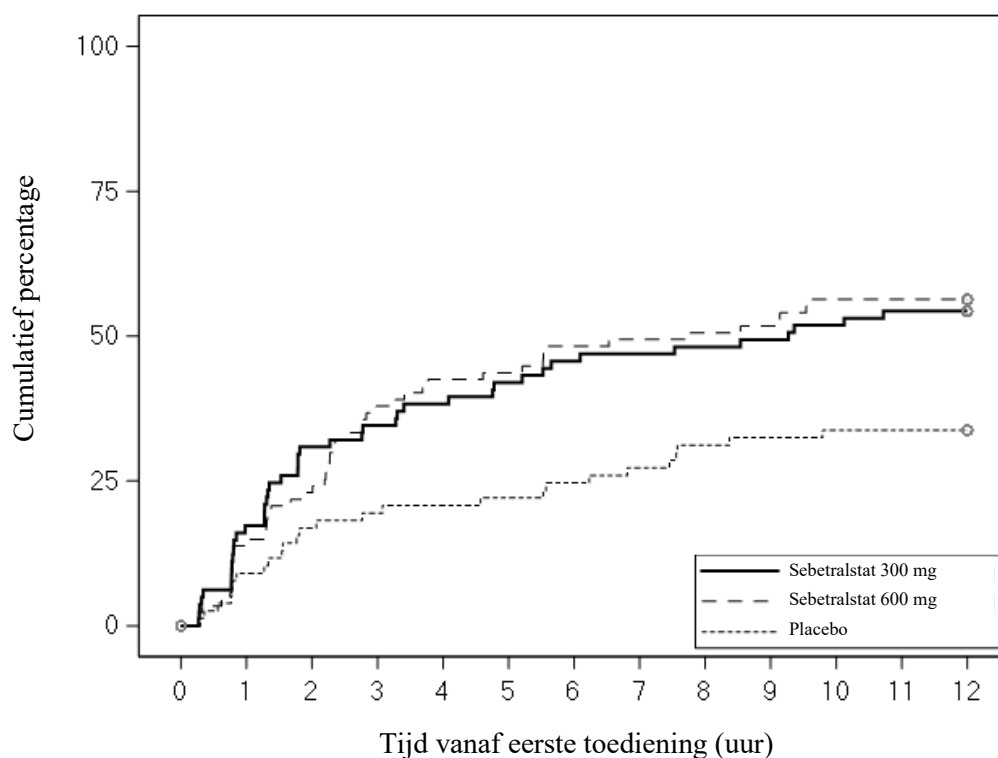


Het percentage patiënten dat binnen 12 uur een tweede dosis nam, bedroeg 29,9% voor 300 mg sebetralstat en 37,6% voor 600 mg sebetralstat, wat lager was dan de 48,8% bij placebo. Het percentage patiënten dat het primaire eindpunt bereikte zonder een tweede toediening of vóór een tweede toediening van 300 mg sebetralstat of 600 mg sebetralstat was respectievelijk 93,9% en 95,8%.

Het eerste belangrijkste secundaire eindpunt bestond uit de tijd tot eerste incidentie van vermindering van de ernst ten opzichte van de Ausgangssituation (op twee opeenvolgende tijdpunten) binnen 12 uur na de eerste toediening van sebetralstat op de *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S). Voor de PGI-S moesten patiënten hun aanvalssymptomen beoordelen op een vijf puntsschaal ('geen' tot 'zeer ernstig'). Om het eerste belangrijkste secundaire eindpunt te bereiken, moest een patiënt binnen 12 uur op de PGI-S een positieve en aanhoudende vermindering van ten minste één stap rapporteren.

Er was een statistisch significant snellere tijd tot vermindering van de ernst voor 300 mg sebetralstat ($p = 0,0036$ na Bonferroni-correctie) en 600 mg sebetralstat ($p = 0,0032$ na Bonferroni-correctie) in vergelijking met placebo (figuur 2).

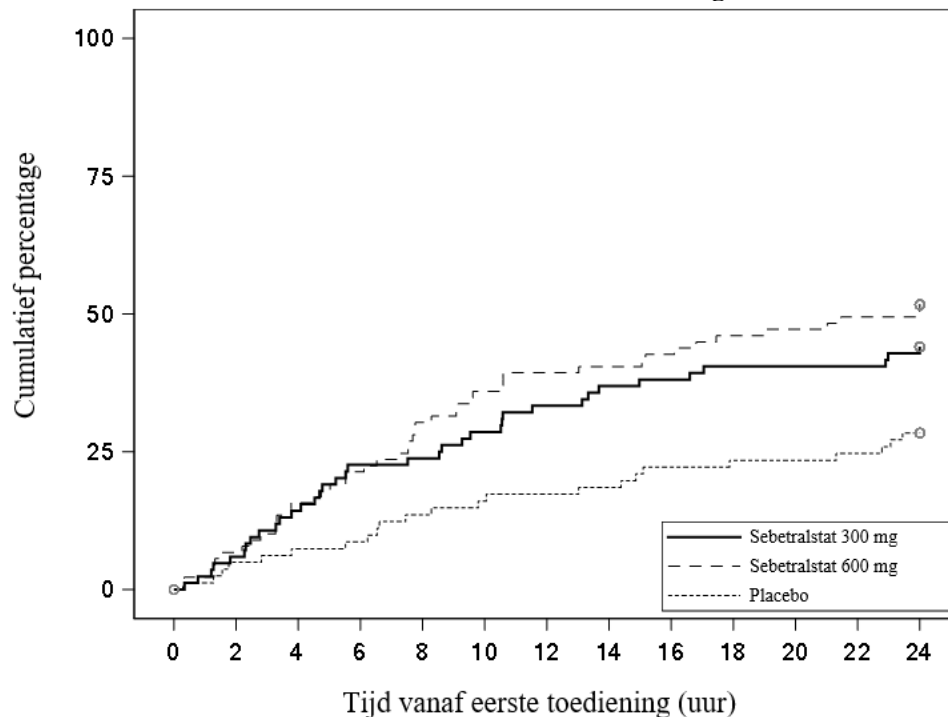
Figuur 2. KONFIDENT-onderzoek – Kaplan-Meier-curve voor tijd tot vermindering van ernst binnen 12 uur na toediening van de dosis



Het tweede belangrijkste secundaire eindpunt bestond uit de tijd tot het volledig verdwijnen van de aanval zoals gedefinieerd in de PGI-S binnen 24 uur na toediening van de dosis. Om het tweede belangrijkste secundaire eindpunt te bereiken, moest een patiënt binnen 24 uur ‘geen’ rapporteren op de PGI-S.

Er was een statistisch significant snellere tijd tot het volledig verdwijnen van de aanval voor 300 mg sebetralstat ($p = 0,0022$ na Bonferroni-correctie) en 600 mg sebetralstat ($p < 0,0001$ na Bonferroni-correctie) in vergelijking met placebo (figuur 3).

Figuur 3. KONFIDENT-onderzoek – Kaplan-Meier-curve voor tijd tot volledig verdwijnen van de aanval binnen 24 uur na toediening van de dosis



De beoordeling van de resultaten van het primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt in het KONFIDENT-onderzoek kwam in alle vooraf gedefinieerde subgroepen overeen met de resultaten in de totale populatie. De subgroepen werden ingedeeld op basis van onder meer gebruik van uitsluitend behandeling naar behoefte of langdurige profylactische behandeling.

KONFIDENT-S-onderzoek

In het open-label KONFIDENT-S-onderzoek behandelden patiënten gedurende maximaal 2 jaar meerdere aanvallen met 600 mg sebetralstat. In totaal hebben 134 patiënten (waaronder 23 adolescenten) 1.706 aanvallen behandeld. Het mediane aantal door patiënten behandelde aanvallen was 8 en varieerde van 1 tot 61 aanvallen. Het mediane aantal behandelde aanvallen varieerde van 0 tot 2 aanvallen per maand. De mediane tijd van het begin van de aanval tot de behandeling was 10 minuten. Bij adolescentie patiënten was de mediane tijd van het begin van de aanval tot de behandeling 4 minuten. De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid kwamen overeen met de resultaten van het KONFIDENT-onderzoek. De werkzaamheid bleef behouden bij herhaalde behandelingen.

Laryngeale HAE-aanvallen

In klinische onderzoeken zijn in totaal 36 laryngeale aanvallen behandeld.

In het KONFIDENT-onderzoek werden 4 laryngeale HAE-aanvallen behandeld (2 met 300 mg sebetralstat en 2 met 600 mg sebetralstat). In het open-label KONFIDENT-S-onderzoek werden 32 laryngeale aanvallen behandeld met 600 mg sebetralstat. De resultaten waren vergelijkbaar met die van patiënten met niet-laryngeale aanvallen wat betreft de tijd tot het optreden van symptoomverlichting. Er werden geen gevallen gemeld van moeite met het doorslikken van Ekterly-tabletten.

Populatie met normaal C1-INH-HAE

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Ekterly bij HAE-patiënten met nC1-INH (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Cardiale elektrofysiologie

In het klinische onderzoek specifiek ter beoordeling van de cardiale elektrofysiologie werd vastgesteld dat sebetralstat het QT-interval kan verlengen, maar alleen bij hoge concentraties die bij de aanbevolen dosis naar verwachting niet worden bereikt. De grootste gemiddelde toename van het QTc-interval was 10,4 ms (bovengrens betrouwbaarheidsinterval = 15,3 ms) na toediening van Ekterly (5 maal de maximale aanbevolen dosis) bij gezonde proefpersonen. De toename van het QTc-interval was concentratieafhankelijk (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ekterly in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hereditair angio-oedeem (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een dosis van 300 mg werd sebetralstat snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1 uur na toediening piekplasmaconcentraties werden bereikt.

Effect van voedsel

Bij een evaluatie van het effect van voedsel werd geen verschil in de AUC van sebetralstat waargenomen na een dosis van 600 mg met een vetrijke maaltijd. Er was een vermindering van ongeveer 29% in de C_{max} en de mediane T_{max} was met 2 uur vertraagd. In klinische veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken werd Ekterly toegediend zonder rekening te houden met voedsel. Ekterly kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bij mensen is ongeveer 77%. Na een dosis van 600 mg radioactief gelabeld sebetralstat was de verhouding tussen radioactiviteit in bloed en in plasma ongeveer 0,65. Het geometrisch gemiddelde schijnbare distributievolume (V_z/F) was 208 l na een dosis van 300 mg.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van sebetralstat was 3,7 uur na een dosis van 300 mg. De geometrisch gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) was 38,5 l/u.

Metabolisme

Sebetralstat wordt *in vitro* voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Sebetralstat is een in-vitrosubstraat van P-glycoproteïne en BCRP. Na een dosis van 600 mg radioactief gelabeld sebetralstat maakte sebetralstat 64,1% uit van de totale AUC_{0-24} voor plasmaradioactiviteit, met 11 metabolieten die elk tussen de 0,39% en 7,1% van de totale AUC_{0-24} voor radioactiviteit uitmaakten. De meest voorkomende metaboliet in plasma vertoont geen farmacologische activiteit.

Sebetralstat is een in-vitroremmer van CYP3A4 en CYP2C9 en van de transporters OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 en OATP1B3.

Sebetralstat is een in-vitro-inductor van CYP3A4. Gezien het intermitterende gebruik en de snelle absorptie en eliminatie ervan, wordt het risico van CYP3A4-inductie niet als klinisch significant beschouwd.

Excretie

Na toediening van een dosis van 600 mg radioactief gelabeld sebetralstat aan gezonde mannelijke proefpersonen werd ongeveer 32% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine en 63% in de feces. Ongeveer 8,7% en 12,5% van de dosis werd respectievelijk in de urine en de feces teruggevonden in de vorm van onveranderd sebetralstat. Sebetralstat wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en via de feces uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Binnen een dosisbereik van 5 mg tot 600 mg was de $C_{\max}$ van sebetralstat evenredig aan de dosis; de AUC was groter dan evenredig aan de dosis, waarschijnlijk als gevolg van het optreden van een langere terminale eliminatiefase bij hogere doses.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van 600 mg sebetralstat is onderzocht bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A of B). Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis was de $C_{\max}$ met 7% verhoogd en de AUC met 16% in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis was de $C_{\max}$ met 63% verhoogd en de AUC met 100%. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis die een krachtige CYP3A4-remmer gebruiken, wordt een enkele dosis van 300 mg aanbevolen voor de behandeling van een HAE-aanval (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Nierfunctiestoornis

Sebetralstat wordt niet voornamelijk via de nieren uitgescheiden en wordt niet toegediend als chronische behandeling.

De farmacokinetiek van sebetralstat is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Ouderen

KONFIDENT omvatte onvoldoende patiënten van 65 jaar en ouder om te kunnen vaststellen of zij anders reageren dan jongere volwassen patiënten (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Concentratieafhankelijke remming van plasmakallikreïne, gemeten als een vermindering ten opzichte van de uitgangswaarde van de specifieke enzymactiviteit, bleek snel te zijn, met een bijna volledige ($\geq 95\%$) onderdrukking van plasmakallikreïne al 15 minuten na toediening van 300 mg Ekterly bij patiënten met HAE.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

De carcinogeniteit van sebetralstat werd geëvalueerd in een onderzoek van 26 weken bij transgene rasH2-Tg-muizen en een onderzoek van 104 weken bij ratten. Er was bij geen van beide diersoorten bij welke dosis dan ook sprake van een toename van maligne tumoren of aanwijzingen voor carcinogeniteit. De blootstelling bij de hoogste doses (op basis van de AUC van de ongebonden plasmaconcentratie) was 0,2 maal en 0,4 maal de maximaal aanbevolen humane dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) bij respectievelijk mannetjes- en vrouwtjesmuizen en was 5,7 maal de MRHD bij ratten.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werd bij geen enkel dosisniveau een effect op de paring of de vruchtbaarheid waargenomen. Bij een hoge dosis van 600 mg/kg/dag (7,7 maal de blootstelling bij mensen bij de MRHD op basis van ongebonden AUC-waarden) werd wel een toename van embryooverlies vóór implantatie waargenomen. Bij ratten en konijnen zijn onderzoeken gedaan naar de embryofoetale ontwikkeling. Bij ratten bleek sebetralstat en/of zijn metabolieten de placenta te passeren; bij 600 mg/kg/dag (12 maal de blootstelling bij mensen bij de MRHD op basis van ongebonden AUC-waarden) werden misvormingen (gespleten gehemelte, ventrikelseptumdefect) en embryofoetale letaliteit gemeld. De dosis waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen voor de embryofoetale ontwikkeling was 300 mg/kg/dag (3,0 maal de blootstelling bij mensen bij de MRHD op basis van ongebonden AUC-waarden). Bij konijnen werden bij doses tot 300 mg/kg/dag (6,8 maal de blootstelling bij mensen bij de MRHD op basis van ongebonden AUC-waarden) geen misvormingen of embryofoetale letaliteit waargenomen; mogelijke effecten op de ontwikkeling in verband met PKa-remming zijn bij konijnen mogelijk niet volledig in kaart gebracht vanwege verschillen tussen diersoorten wat betreft de farmacologische activiteit van sebetralstat. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten waren er bij doses tot 450 mg/kg/dag geen nadelige effecten op de ontwikkeling.

Toediening van een enkele dosis radioactief gelabeld sebetralstat aan zogende ratten resulteerde in vergelijkbare concentraties totale radioactiviteit in melk en plasma, waarbij de maximale concentratie 1 uur na toediening werd waargenomen. 24 uur na toediening lag het gemiddelde radioactiviteitsniveau in zowel melk als plasma dicht bij de achtergrondwaarde.

Uit onderzoeken voor de milieurisicobeoordeling is gebleken dat sebetralstat zich in sommige aquatische sedimentsystemen kan ophopen en daar mogelijk aanwezig blijft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellosematrium (E468)
Povidon K30 (E1201)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Macrogol-poly(vinylalcohol)-entcopolymeer (E1209)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Glycerolmonocaprylocapraat (type 1) (E471)
Poly(vinylalcohol) (E1203)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
Maltodextrine (E1400)
Guar-galactomannaan (E412)
Hypromellose (E464)
Triglyceriden van gemiddelde ketenlengte

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van oPA/Alu/PVC met aluminium afdekfolie (1 filmomhulde tablet per blisterverpakking).

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking in een moeilijk door kinderen te openen kartonnen mapje. De mapjes zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootte: 4 of 6 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Noord-Ierland
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ekterly 300 mg filmomhulde tabletten
sebetralstat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg sebetralstat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

4 filmomhulde tabletten

6 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

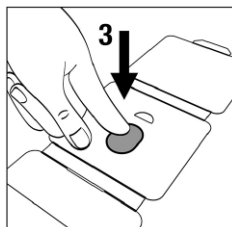
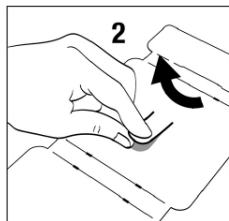
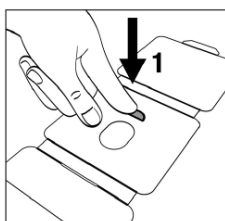
EU/1/25/1975/001 4 filmomhulde tabletten
EU/1/25/1975/002 6 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK



1. Druk de halve cirkel door de verpakking.
2. Draai de verpakking om en trek het lipje los.
3. Druk de tablet door de folie.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ekterly

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
MOEILIK DOOR KINDEREN TE OPENEN MAPJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ekterly 300 mg filmomhulde tabletten
sebetralstat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg sebetralstat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1975/001 4 filmomhulde tabletten

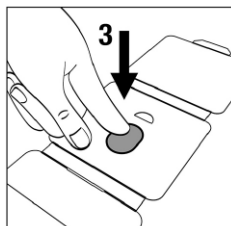
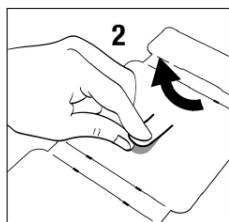
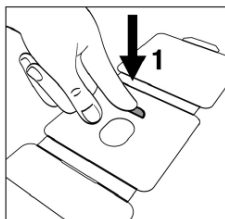
EU/1/25/1975/002 6 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK



1. Druk de halve cirkel door de verpakking.
2. Draai de verpakking om en trek het lipje los.
3. Druk de tablet door de folie.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Braille staat op de omdoos]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ekterly 300 mg filmomhulde tabletten
sebetralstat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ekterly 300 mg filmomhulde tabletten sebetralstat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ekterly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ekterly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ekterly is een geneesmiddel dat de werkzame stof sebetralstat bevat.

Ekterly is bedoeld voor de behandeling van de klachten bij acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

HAE zit vaak in de familie, maar bij sommige mensen is het niet eerder in de familie voorgekomen. Er zijn 3 soorten HAE bekend. Ze zijn ingedeeld op basis van het soort genetische afwijking en het effect ervan op een eiwit dat in uw bloed zit. Dit eiwit heet C1-esteraseremmer (C1-INH). Iemand kan weinig C1-INH in het lichaam hebben (HAE type 1), slecht werkend C1-INH hebben (HAE type 2) of HAE met normaal werkende C1-esteraseremmer (nC1-INH-HAE) hebben. Deze laatste soort is zeer zeldzaam. Alle drie de soorten kunnen aanvallen veroorzaken en dezelfde klinische klachten geven zoals plaatselijke zwelling en pijn in verschillende delen van het lichaam, waaronder:

- handen en voeten;
- gezicht, oogleden, lippen of tong;
- strottenhoofd (larynx), hierdoor kunt u problemen krijgen met ademen;
- geslachtsdelen.

Wanneer C1-INH niet goed werkt, is er te veel van het enzym plasmakallikreïne. Dit enzym verhoogt de hoeveelheid bradykinine in uw bloedsomloop. Te veel bradykinine veroorzaakt zwelling en ontsteking.

De werkzame stof in Ekterly, sebetralstat, stopt de activiteit van plasmakallikreïne. Het helpt zo mee om de hoeveelheid bradykinine lager te maken. Neem dit middel in aan het begin van een aanval of tijdens een aanval. Zo zorgt dit middel er voor dat de aanval niet erger wordt. Het stopt ook de zwelling en pijn.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- Uw lever minder goed of helemaal niet goed werkt. Hierdoor kan er meer sebetralstat in het bloed komen;
- U risico loopt op een bepaalde afwijking van de hartslag. Deze afwijking heet verlenging van het QT-interval genaamd. Of als u een geneesmiddel gebruikt dat het QT-interval verlengt.

Het is belangrijk dat u **direct medische hulp inroept** nadat u Ekterly heeft ingenomen voor een aanval waarbij het strottenhoofd (larynx) is betrokken. **Vooral als uw klachten van een aanval bij het strottenhoofd na de behandeling erger worden.**

Erfelijk angio-oedeem met normale C1-remmer reageert misschien niet op behandeling met Ekterly. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over dit geneesmiddel.

Kinderen

Het gebruik van Ekterly wordt niet geadviseerd bij kinderen jonger dan 12 jaar. Het middel is niet onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ekterly nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is nodig omdat sommige andere geneesmiddelen invloed kunnen hebben op hoe goed Ekterly werkt.

Vertel het vooral aan uw arts of apotheker als u de volgende geneesmiddelen gebruikt.

- De volgende geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid Ekterly in het bloed verhogen. Hierdoor heeft u meer kans op bijwerkingen:
 - antibiotica (bijv. erytromycine, claritromycine);
 - een aantal geneesmiddelen voor schimmelinfecties (bijv. itraconazol, ketoconazol);
 - geneesmiddelen tegen virussen (bijv. ritonavir).
- De volgende geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid Ekterly in het bloed verlagen. Hierdoor moet de dosis worden aangepast:
 - antibiotica (bijv. rifampicine);
 - geneesmiddelen tegen virussen (bijv. efavirenz).
 - een aantal geneesmiddelen gebruikt voor epilepsie (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital).

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Ekterly inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 3).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Er is niet veel bekend over de veiligheid van Ekterly tijdens zwangerschap en borstvoeding. Voor de zekerheid is het beter om Ekterly niet te gebruiken tijdens de zwangerschap. Ook is het beter als u geen borstvoeding geeft tijdens de 24 uur na het innemen van Ekterly. Uw arts zal de voordelen en risico's van het gebruik van Ekterly tijdens de zwangerschap en borstvoeding met u bespreken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag niet rijden en geen machines gebruiken als u duizelig bent door de HAE-aanval of nadat u Ekterly heeft gebruikt.

Ekterly bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De geadviseerde dosis is 1 tablet van 300 mg Ekterly. U moet die innemen zodra u merkt dat u een aanval heeft. Gaan de klachten niet over? Dan kunt u 3 uur na de eerste dosis nog een dosis van 1 tablet van 300 mg Ekterly innemen. U mag in 24 uur niet meer dan 2 tabletten van 300 mg Ekterly innemen.

Slik de tablet in zijn geheel door. Als het nodig is, kunt u dat doen met wat water. U kunt de tablet met of zonder voedsel innemen.

Heeft u leverproblemen (uw lever werkt iets minder goed)? **En gebruikt u ook** geneesmiddelen die bekend staan als krachtige CYP3A4-remmers, zoals itraconazol (voor de behandeling van schimmelinfecties)? Dan zal uw arts u voor de behandeling van een aanval maar 1 tablet van 300 mg Ekterly voorschrijven.

Gebruikt u geneesmiddelen die bekend staan als krachtige of matig-krachtige CYP3A4-inductoren, zoals fenytoïne (voor de behandeling van epilepsie) of efavirenz (een geneesmiddel tegen virussen)? Dan zal uw arts 3 tabletten van 300 mg Ekterly voorschrijven. U moet die voor de behandeling van een aanval alle 3 op hetzelfde moment innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel Ekterly-tabletten ingenomen? Dan moet u direct contact opnemen met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Hoofdpijn
- Overgeven
- Misselijk zijn
- Buikpijn
- Duizelig zijn
- Rugpijn
- Opvlieger
- Diarree

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het mapje met de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sebetralstat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose; croscarmellose natrium; povidon K30; magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “Ekterly bevat natrium”).
Filmomhulling: macrogol-poly(vinylalcohol)-entcopolymeer, talk, titaandioxide (E171), glycerolmonocaprylocapraat (type 1), poly(vinylalcohol), ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide zwart (E172), maltodextrine, guar-galactomannaan, hypromellose, triglyceriden van gemiddelde ketenlengte.

Hoe ziet Ekterly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ekterly 300 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale (ongeveer 15 mm × 9 mm), aan beide zijden bolvormige tabletten met het ingeslagen logo van KalVista “K” aan de ene zijde en “300” aan de andere zijde. De filmomhulde tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking in een moeilijk door kinderen te openen kartonnen mapje. De mapjes zitten in een kartonnen doos. Zie de verpakking voor een gebruiksaanwijzing voor het openen. De verpakking bevat 4 of 6 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Noord-Ierland
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.