

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

Orladeyo 150 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 150 mg berotralstat (als dihydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Capsule (19,4 mm × 6,9 mm) met een witte ondoorzichtige romp met de opdruk “150” en een lichtblauw ondoorzichtig kapje met de opdruk “BCX”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orladeyo is geïndiceerd voor routineprofylaxe van terugkerende aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescent patiënten van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht ≥ 40 kg is 150 mg berotralstat eenmaal daags.

Gemiste doses

Als een dosis berotralstat wordt gemist, moet de patiënt de vergeten dosis zo snel mogelijk innemen, zonder de eenmaal-daagse dosis te overschrijden.

Orladeyo is niet bedoeld voor de behandeling van acute HAE-aanvallen (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Het verdient aanbeveling het gebruik van berotralstat bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis te vermijden. Als behandeling noodzakelijk is, moet passende controle (bijvoorbeeld ECG's) worden overwogen.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor het gebruik van berotralstat bij patiënten met terminaal nierfalen (ESRD) die hemodialyse nodig hebben. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van berotralstat te vermijden bij patiënten met ESRD (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Het gebruik van berotralstat bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C) dient te worden vermeden (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van berotralstat bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet aangetoond. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Orladeyo is bestemd voor oraal gebruik. De capsule kan op elk moment van de dag met 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

Algemeen

Orladeyo is niet bedoeld voor de behandeling van acute HAE-aanvallen; individuele behandeling dient te worden gestart met goedgekeurde noodmedicatie.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van berotralstat bij HAE-patiënten met een normale werking van C1-esteraseremmer (C1-INH).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van berotralstat bij patiënten die minder dan 40 kg wegen en het gebruik van berotralstat bij deze patiënten dient te worden vermeden.

QT-verlenging

Mogelijk kan een grotere QT-verlenging worden waargenomen bij hogere concentraties van berotralstat (zie rubriek 5.1).

Patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis kunnen verhoogde serumconcentraties van berotralstat ontwikkelen die gepaard gaan met een risico op QT-verlenging. Bij deze patiënten moet het gebruik van berotralstat worden vermeden.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis lopen mogelijk het risico op QT-verlenging. Het verdient aanbeveling het gebruik van berotralstat bij deze patiënten te vermijden. Als behandeling noodzakelijk is, moet passende controle (bijvoorbeeld ECG's) worden overwogen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van berotralstat bij patiënten met onafhankelijke risicofactoren voor QT-verlenging, zoals verstoring van de elektrolytenhuishouding, bekende reeds bestaande QT-verlenging (verworven of familiair), gevorderde leeftijd (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de QT verlengen. Het verdient aanbeveling het gebruik van berotralstat bij deze patiënten te vermijden. Als behandeling noodzakelijk is, moet passende controle (bijvoorbeeld ECG's) worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Berotralstat is een substraat van de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP (*breast cancer resistance protein*).

Effecten van andere geneesmiddelen op berotralstat

P-gp en BCRP-remmers

Cyclosporine, een P-gp- en BCRP-remmer, verlaagde de maximale concentratie ($C_{\max}$) van een eenmalige dosis berotralstat van 150 mg met 7% en verhoogde de AUC met 27%. Dosisaanpassing van berotralstat wordt niet aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met P-gp- en BCRP-remmers.

P-gp- en BCRP-inductoren

Berotralstat is een substraat van P-gp en BCRP. P-gp- en BCRP-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid) kunnen de plasmaconcentratie van berotralstat verlagen, wat leidt tot verminderde werkzaamheid van berotralstat. Het gebruik van P-gp-inductoren wordt niet aanbevolen met berotralstat.

Effecten van berotralstat op andere geneesmiddelen

CYP3A4-substraten

Berotralstat is een matige CYP3A4-remmer die de $C_{\max}$ en AUC van oraal midazolam met respectievelijk 45% en 124% verhoogt en de $C_{\max}$ en AUC van amlodipine met respectievelijk 45% en 77% verhoogt. Gelijktijdige toediening kan leiden tot een verhoging van de concentraties van andere geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn. Zie de SPC voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4, met name die met een smalle therapeutische index (bijvoorbeeld cyclosporine, fentanyl). Dosisaanpassingen van deze geneesmiddelen kunnen nodig zijn (zie rubriek 5.2).

CYP2D6-substraten

Berotralstat is een matige CYP2D6-remmer die de $C_{\max}$ en AUC van dextromethorfan met respectievelijk 196% en 177% verhoogt en de $C_{\max}$ en AUC van desipramine met respectievelijk 64% en 87% verhoogt. Gelijktijdige toediening kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan andere geneesmiddelen die CYP2D6-substraten zijn. Zie de SPC voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, met name geneesmiddelen met een smalle therapeutische index (bijvoorbeeld thioridazine, pimozide) of waarvoor in de voorschrijfinformatie therapeutische controle wordt aanbevolen (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva). Dosisaanpassingen van deze geneesmiddelen kunnen nodig zijn (zie rubriek 5.2).

CYP2C9-substraten

Berotralstat is een zwakke CYP2C9-remmer die de $C_{\max}$ en AUC van tolbutamide met respectievelijk 19% en 73% verhoogt. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2C9 (bijvoorbeeld tolbutamide) (zie rubriek 5.2).

Het effect van berotralstat op de omzetting van desogestrel tot etonogestrel (actieve metaboliet) door CYP2C9 was verwaarloosbaar. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor gelijktijdig gebruik van desogestrel.

CYP2C19-substraten

Berotrastat is geen CYP2C19-remmer, aangezien de $C_{\max}$ en AUC van omeprazol slechts met respectievelijk 21% en 24% stegen. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2C19 (bijvoorbeeld omeprazol) (zie rubriek 5.2).

P-gp-substraten

Berotrastat is een zwakke P-gp-remmer en verhoogde de $C_{\max}$ en AUC van het P-gp-substraat digoxine met respectievelijk 58% en 48%. Zie de SPC voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn, met name geneesmiddelen met een smalle therapeutische index (bijvoorbeeld digoxine) of waarvoor in de voorschrijfinformatie therapeutische controle wordt aanbevolen (bijvoorbeeld dabigatran). Dosisaanpassingen van deze geneesmiddelen kunnen nodig zijn (zie rubriek 5.2).

Orale anticonceptiva

Als matige CYP3A4-remmer kan berotrastat de concentraties van orale anticonceptiva die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, verhogen. De gelijktijdige toediening van berotrastat met desogestrel verhoogde de AUC van etonogestrel (actieve metaboliet) met 58%; de $C_{\max}$ werd niet beïnvloed. Het effect van berotrastat op de omzetting van desogestrel tot etonogestrel door CYP2C9 was verwaarloosbaar. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor gelijktijdig gebruik van desogestrel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling met berotrastat en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis effectieve anticonceptie gebruiken. Berotrastat wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van berotrastat bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Berotrastat wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat berotrastat in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

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

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Orladeyo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn buikpijn (alle locaties) (gemeld door 21% van de patiënten), diarree (gemeld door 15% van de patiënten) en hoofdpijn (gemeld door 13% van de patiënten). De gastro-intestinale voorvallen werden voornamelijk gemeld tijdens de eerste 1-3 maanden van het gebruik van Orladeyo (mediane dag van aanvang was dag 66 voor buikpijn en dag 45 voor diarree) en verdwenen zonder geneesmiddel terwijl de behandeling met Orladeyo werd voortgezet. Bijna alle gevallen (99%) van buikpijn waren licht of matig van ernst bij een mediane duur van 3,5 dagen (95%-BI 2-8 dagen). Bijna alle gevallen (98%) van diarree waren licht of matig van ernst bij een mediane duur van 3,2 dagen (95%-BI 2-8 dagen).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De veiligheid van Orladeyo is beoordeeld in langlopende klinische onderzoeken bij 381 patiënten met HAE (zowel ongecontroleerd, open-label als placebogecontroleerd, geblindeerd). De bijwerkingen verkregen uit klinische onderzoeken en toezicht na het in de handel brengen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie volgens MedDRA. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen waargenomen in klinisch onderzoek en toezicht na het in de handel brengen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ^a
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn ^b , diarree ^c
	Vaak	Braken, gastro-oesofageale reflux, flatulentie
	Niet bekend	Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
Onderzoeken ^d	Vaak	ALAT verhoogd, ASAT verhoogd

^a Hieronder vallen de voorvallen van hoofdpijn, sinushoofdpijn

^b Hieronder vallen de voorvallen van buikpijn, abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik, pijn in de onderbuik, epigastrisch ongemak, abdominale gevoeligheid

^c Hieronder vallen de voorvallen van diarree, zachte ontlasting, frequente ontlasting

^d Bij sommige patiënten, voornamelijk bij degenen die de behandeling met androgenen binnen 14 dagen na aanvang van de behandeling met Orladeyo staakten, werden verhoogde waarden bij leverfunctietests waargenomen, die doorgaans met of zonder stopzetting van de behandeling met berotralstat verbeterden. Het abrupt stopzetten van de toediening van androgenen onmiddellijk voorafgaand aan de behandeling met Orladeyo moet worden vermeden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Orladeyo werd beoordeeld in klinische onderzoeken in een subgroep van 28 adolescente patiënten van 12 tot <18 jaar oud met een gewicht van ten minste 40 kg. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat 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 in klinische onderzoeken geen gevallen van overdosering gemeld. Er is geen informatie beschikbaar om mogelijke klachten en verschijnselen van overdosering te kunnen vaststellen. Als er symptomen optreden, wordt een symptomatische behandeling aanbevolen. Er is geen antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hematologische middelen, bij hereditair angio-oedeem gebruikte geneesmiddelen, ATC-code: B06AC06

Werkingsmechanisme

Bertralstat is een plasmakallikreïneremmer. Plasmakallikreïne is een serineprotease die hoogmoleculair kininogeen (HMWK) splitst en bradykinine afgeeft, een krachtige vasodilator die de vasculaire permeabiliteit verhoogt. Bij patiënten met HAE als gevolg van C1-INH-deficiëntie of -disfunctie is de normale regulatie van de plasmakallikreïne-activiteit verstoord, waardoor ongecontroleerde toenames van de plasmakallikreïne-activiteit en van de afgifte van bradykinine worden veroorzaakt, wat leidt tot HAE-aanvallen die bestaan uit zwelling (angio-oedeem).

Elektrofysiologie van het hart

Bij de steady-state C_{max} van bertralstat bij de aanbevolen dosis van 150 mg eenmaal daags steeg het gemiddelde gecorrigeerde QT-interval met 3,4 msec (90% bovenste BI-grens van 6,8 msec), wat lager is dan de 10 msec-drempel voor reden tot zorg. Bij een supratherapeutische dosis van 450 mg eenmaal daags was de steady-state-blootstelling 4 keer zo hoog als bij de aanbevolen dosis van 150 mg en steeg het gecorrigeerde QT-interval gemiddeld met 21,9 msec.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van bertralstat is onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd parallelgroeponderzoek (NCT 03485911).

Onderzoek NCT 03485911

Aan dit onderzoek namen 120 patiënten (114 volwassenen en 6 kinderen van 12 jaar en ouder) met type I of II HAE deel die gedurende de eerste 8 weken van de inlooperperiode ten minste twee door een onderzoeker bevestigde aanvallen hadden gehad en ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel toegediend hadden gekregen. Negen patiënten waren ≥ 65 jaar oud. De patiënten werden voor de behandelperiode van 24 weken gerandomiseerd naar 1 van de 3 parallelle behandelingsarmen, gestratificeerd naar het aantal aanvallen bij baseline, in een verhouding van 1:1:1 (bertralstat 110 mg, bertralstat 150 mg of placebo via orale toediening eenmaal daags, met voedsel).

In totaal kregen 81 patiënten gedurende de behandelperiode van 24 weken ten minste één dosis bertralstat toegediend. In totaal was 66% van de patiënten vrouw, 93% van de patiënten wit en de gemiddelde leeftijd

41,6 jaar. Bij 74% van de patiënten werd een voorgeschiedenis van aanvallen van laryngeaal angio-oedeem gemeld en 75% meldde eerder gebruik van langetermijnprofylaxe. Het mediane aantal aanvallen tijdens de prospectieve inlooperperiode (aantal aanvallen bij baseline) bedroeg 2,9 per maand. Bij 70% van de deelnemende patiënten was het aantal aanvallen bij baseline ≥ 2 aanvallen per maand.

Patiënten stakten het gebruik van andere profylactische HAE-geneesmiddelen vóór aanvang van het onderzoek; alle patiënten mochten echter noodmedicatie gebruiken voor de behandeling van HAE-doorbraakaanvallen. Bij de met berotralstat behandelde patiënten werd 51,4% van de doorbraakaanvallen behandeld met C1-INH (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van C1-INH en berotralstat leidde niet tot aantoonbare bijwerkingen.

Orladeyo 150 mg leidde tot een statistisch significante en klinisch betekenisvolle daling van het aantal HAE-aanvallen ten opzichte van placebo gedurende 24 weken in de *intent-to-treat*-populatie (ITT-populatie) voor het primaire eindpunt, zoals weergegeven in tabel 2. De procentuele daling van het aantal HAE-aanvallen was sterker bij Orladeyo 150 mg dan bij placebo, ongeacht het aantal aanvallen tijdens de inlooperperiode.

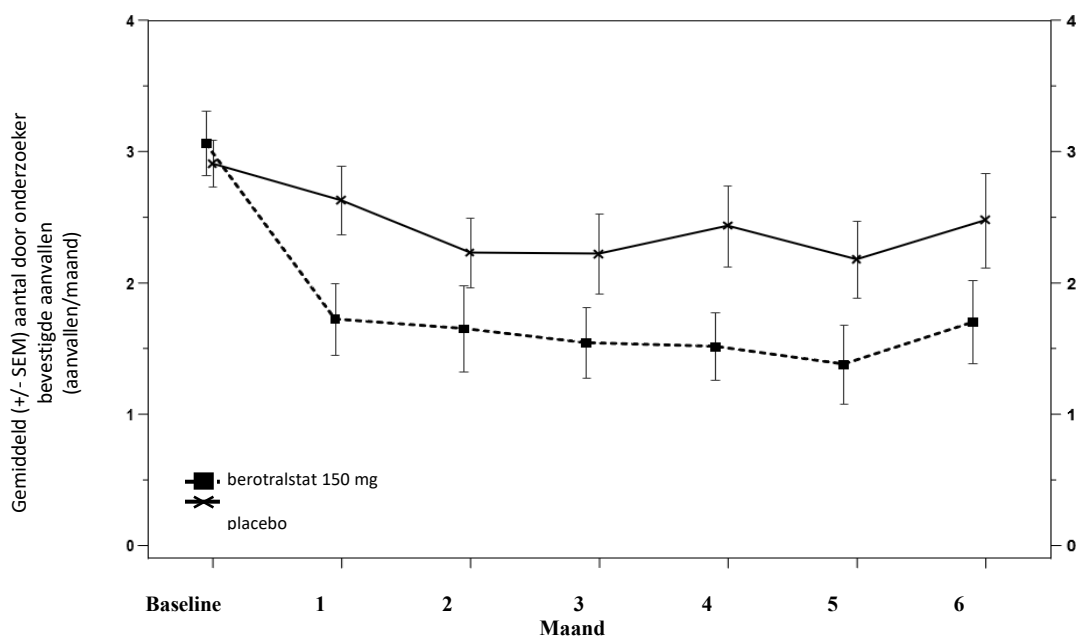
Tabel 2: Daling van het aantal HAE-aanvallen in de ITT-populatie die berotralstat 150 mg toegediend kreeg

Resultaten	Berotralstat 150 mg (n=40)			Placebo (n=40 ^a)
	Aantal aanvallen per 28 dagen	Procentuele daling t.o.v. placebo (95%-BI)	p-waarde	Aantal aanvallen per 28 dagen
Aantal HAE-aanvallen	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	<0,001	2,35

^a Eén patiënt in de ITT-analyse werd gerandomiseerd naar placebo, maar werd niet behandeld.

De daling van het aantal aanvallen hield gedurende 24 weken aan, zoals weergegeven in afbeelding 1.

Afbeelding 1: Aantal HAE-aanvallen per maand gedurende 24 weken behandeling met berotralstat 150 mg (n=40) of placebo (n=40)



berotralstat 150 mg N= 40

SEM: standaardfout van het gemiddelde

Van de patiënten die berotralstat 150 mg toegediend kregen, vertoonde 58% een daling van het aantal HAE-aanvallen van $\geq 50\%$ ten opzichte van baseline, tegenover 25% van de patiënten die placebo kregen.

Orladeyo 150 mg verminderde het aantal HAE-aanvallen waarvoor standaardbehandeling voor acute aanvallen nodig was met 49,2% (95%-BI: 25,5%, 65,4%) ten opzichte van placebo (aantal per 28 dagen: 1,04 t.o.v. 2,05).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Bij patiënten die berotralstat 150 mg toegediend kregen, trad ten opzichte van de placebogroep een verbetering op van de totale score van de vragenlijst over kwaliteit van leven voor angio-oedeem (AE-QoL) alsook van de domeinscores (functioneren, vermoeidheid/stemming, angst/schaamte en voeding), zoals weergegeven in tabel 3. Een daling met 6 punten wordt beschouwd als een klinisch betekenisvolle verbetering. De grootste verbetering werd waargenomen in de functioneringsscore.

Tabel 3: Verandering in AE-QoL-score* - berotralstat t.o.v. placebo in week 24

	LS-gemiddelde verandering (SE) t.o.v. baseline in week 24		LS-gemiddelde verschil t.o.v. placebo (95%-BI)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Totale AE-QoL-score	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Functioneringsscore	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Score voor vermoeidheid/stemming	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Score voor angst/schaamte	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Score voor voeding	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL=vragenlijst over kwaliteit van leven voor angio-oedeem; BI=betrouwbaarheidsinterval;

LS=kleinste kwadraten; SE=standaardfout

*Lagere scores wijzen op een verbeterde kwaliteit van leven (minder verslechtering)

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Orladeyo werden in de twee onderzoeken beoordeeld bij 28 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot <18 jaar. Het veiligheidsprofiel en het aantal aanvallen op basis van onderzoek waren vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel en het aantal aanvallen dat bij volwassenen werd waargenomen.

De veiligheid en werkzaamheid van berotralstat bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van berotralstat 150 mg eenmaal daags bedragen de C_{max} en de oppervlakte onder de curve gedurende het doseringsinterval (AUC_{tau}) respectievelijk 158 ng/ml (bereik: 110 tot 234 ng/ml) en 2770 ng*u/ml (bereik: 1880 tot 3790 ng*u/ml). De farmacokinetiek van berotralstat bij patiënten met HAE is vergelijkbaar met die bij gezonde mensen.

De blootstelling aan berotralstat (C_{max} en AUC) stijgt meer dan evenredig aan de dosis en de steady state wordt bereikt op dag 6 tot 12.

Voedingseffect

Er werden geen verschillen in de C_{max} en AUC van berotralstat waargenomen na toediening met een vetrijke maaltijd. De mediane t_{max} werd echter met 3 uur vertraagd, van 2 uur (in nuchtere toestand) tot 5 uur (in gevoede toestand, bereik: 1 tot 8 uur). Berotralstat moet met voedsel worden toegediend om gastro-intestinale bijwerkingen tot een minimum te beperken.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 99%. Na een enkelvoudige dosis radioactief gelabeld berotralstat 300 mg was de bloed-plasmaratio ongeveer 0,92. Bij steady state was het geometrisch gemiddelde (% CV) Vd/F 3123 l (40%) voor berotralstat 150 mg eenmaal daags.

Biotransformatie

Berotralstat wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en door CYP3A4 met een lage *in-vitro*-omzetting. Na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg radioactief gelabeld berotralstat was berotralstat verantwoordelijk voor 34% van de totale plasma-radioactiviteit, met 8 metabolieten, die elk verantwoordelijk waren voor 1,8 tot 7,8% van de totale radioactiviteit. Structuren voor 5 van de 8 metabolieten zijn bekend. Het is niet bekend of de metabolieten farmacologisch actief zijn.

Berotralstat 150 mg eenmaal daags is een matige CYP2D6- en CYP3A4-remmer en een zwakke CYP2C9-remmer. Berotralstat is geen CYP2C19-remmer.

Bij tweemaal de aanbevolen dosis is berotralstat een zwakke P-gp-remmer en geen BCRP-remmer.

Eliminatie

Na een eenmalige dosis van 150 mg bedroeg de mediane halfwaardetijd van berotralstat ongeveer 93 uur (bereik: 39 tot 152 uur).

Na een enkelvoudige dosis van 300 mg radioactief gelabeld berotralstat werd ongeveer 9% uitgescheiden in de urine (3,4% onveranderd; bereik: 1,8 tot 4,7%) en 79% in de feces. Aanvullende analyses wezen erop dat ongeveer 50% van de teruggevonden fractie in de feces onveranderd berotralstat was.

Bijzondere populaties

Uit farmacokinetische populatie-analyses bleek dat leeftijd, geslacht en etnische afkomst geen betekenisvolle invloed hadden op de farmacokinetiek van berotralstat. Lichaamsgewicht werd aangewezen als een covariabele die de variabiliteit van de klaring en het distributievolume beschrijft, resulterend in een hogere blootstelling (AUC en C_{max}) bij patiënten die minder wegen. Dit verschil wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd en er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen voor deze demografische kenmerken.

Pediatrische patiënten

Op basis van farmacokinetische populatie-analyses bij pediatrische patiënten van 12 tot <18 jaar oud met een gewicht van ten minste 40 kg was de blootstelling bij steady state na orale toediening van berotralstat

150 mg eenmaal daags iets hoger (29% hoger) dan de blootstelling bij volwassenen, met een geschat geometrisch gemiddelde (CV%) AUC_{tau} van 2515 (38,6) ng*u/ml. Dit verschil wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd en er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij pediatrische patiënten van 12 tot <18 jaar oud met een gewicht van 40 kg of meer.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een enkelvoudige orale dosis van 200 mg berotralstat werd onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR minder dan 30 ml/min). Ten opzichte van een gelijktijdig cohort met een normale nierfunctie (eGFR hoger dan 90 ml/min) steeg de C_{max} met 39%, terwijl er geen verschil werd waargenomen in de AUC. Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis lopen mogelijk het risico op QT-verlenging. Het verdient aanbeveling het gebruik van berotralstat bij deze patiënten te vermijden.

De farmacokinetiek van berotralstat bij patiënten met nierfalen die hemodialyse nodig hebben, is niet onderzocht. Gezien de hoge plasma-eiwitbinding van berotralstat is het onwaarschijnlijk dat het door hemodialyse wordt geëlimineerd.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van een enkelvoudige orale dosis van 150 mg berotralstat werd onderzocht bij patiënten met een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, B of C). De farmacokinetiek van berotralstat bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis was onveranderd ten opzichte van die bij patiënten met een normale leverfunctie. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis steeg de C_{max} met 77%, terwijl de AUC_{0-inf} met 78% steeg. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis steeg de C_{max} met 27%, terwijl de AUC_{0-inf} met 6% daalde. De geschatte toename van de gemiddelde QTcF bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis was maximaal 8,8 msec (tweezijdig 90%-UB 13,1 msec). Het gebruik van berotralstat dient te worden vermeden bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C).

Ouderen

Berotralstat is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 75 jaar; leeftijd zal naar verwachting echter geen invloed hebben op de blootstelling aan berotralstat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinisch chronisch toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses werd fosfolipidose (aanwezigheid van schuimende, gevacuoleerde macrofagen) in de lever van ratten waargenomen (door middel van elektronenmicroscopie) en vermoed in de lever, de dunne darm, de longen, de milt en het lymfatische weefsel bij ratten en apen, bij klinisch relevante blootstellingen. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

In het 2 jaar durend onderzoek (tijdens de gehele levensduur) bij ratten werd skeletale myofibrillaire degeneratie/necrose waargenomen. De blootstelling op het NOAEL (*no observed adverse effect level*) voor deze bevindingen bij ratten was 4,5 keer zo hoog als de blootstelling die (op basis van de AUC) werd bereikt bij de klinische dosis van 150 mg berotralstat.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit.

In een 6 maanden durend onderzoek met Tg.rasH2-transgene muizen werd geen stijgende incidentie van tumoren waargenomen. De blootstelling in dit carcinogeniteitsonderzoek bij muizen was 10 keer zo hoog als de blootstelling die (op basis van de AUC) werd bereikt bij de klinische dosis van 150 mg berotralstat.

In een 2 jaar durend onderzoek (tijdens de gehele levensduur) bij ratten die berotralstat toegediend kregen bij een blootstelling die 4,5 keer zo hoog was als de blootstelling die (op basis van de AUC) werd bereikt bij de dosis van 150 mg berotralstat, werden in zeldzame gevallen stromale sarcomen van het endometrium en niet-gedifferentieerde huidsarcomen waargenomen. Met een incidentie die iets hoger is dan in controlegroepen zijn deze bevindingen niet eenduidig. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Berotralstat passeert bij ratten en konijnen de placentabarrière. Een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij drachtige ratten die berotralstat toegediend kregen bij blootstellingen die 9,7 keer zo hoog waren als de blootstelling die (op basis van de AUC) werd bereikt bij de klinische dosis van 150 mg berotralstat, wees niet op schade voor de zich ontwikkelende foetus. Er werd geen tweede onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling uitgevoerd bij een relevante niet-knaagdiersoort.

Berotralstat werd op lactatiedag 14 in een concentratie van ongeveer 5% van de maternale plasmaconcentratie aangetroffen in het plasma van jonge ratten.

Berotralstat had geen effect op de paring of vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij een dosering die 2,9 keer zo hoog was als de klinische dosis van 150 mg berotralstat op basis van mg/m^2 .

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vulling van de capsule

Crospovidon (type A)
Magnesiumstearaat
Siliciumdioxide, colloïdaal, watervrij
Zetmeel, gepregelatineerd

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide
Schellak
Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PCTFE/PVC-Alu-blisterverpakkingen in een doos met 7 capsules per blister

Verpakkingsgrootte: 28 of 98 harde capsules

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 april 2021

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(EN) 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(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orladeyo 150 mg harde capsules
berotralstat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 150 mg berotralstat (als dihydrochloride).

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

harde capsule
28 harde capsules
98 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
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**

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Orladeyo

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orladeyo 150 mg capsules
berotralstat

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

BioCryst Ireland Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Orladeyo 150 mg harde capsules berotralstat

▼ 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 Orladeyo 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 Orladeyo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Orladeyo is een geneesmiddel dat de werkzame stof berotralstat bevat. Het wordt gebruikt om **aanvallen van angio-oedeem te voorkomen** bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar met hereditair angio-oedeem.

Wat is hereditair angio-oedeem?

Hereditair angio-oedeem is een aandoening die vaak binnen een familie voorkomt. Het kan uw dagelijkse activiteit beperken door aanvallen van zwelling en pijn in verschillende delen van uw lichaam, zoals:

- handen en voeten
- gezicht, oogleden, lippen of tong
- strottenhoofd (larynx), wat de ademhaling kan bemoeilijken
- geslachtsdelen
- maag en darmen

Hoe werkt Orladeyo?

Bij hereditair angio-oedeem heeft uw bloed niet genoeg van het eiwit C1-remmer of werkt het eiwit niet goed. Dit leidt tot een teveel van het enzym plasmakallikreïne, wat vervolgens de concentratie bradykinine in uw bloed verhoogt. Te veel bradykinine leidt tot klachten van hereditair angio-oedeem. Berotralstat, de werkzame stof in Orladeyo, blokkeert de activiteit van plasmakallikreïne en vermindert zo de concentratie bradykinine. Dit voorkomt de zwelling en pijn die hereditair angio-oedeem kan veroorzaken.

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 u:

- een matig of ernstig verminderde leverfunctie heeft waardoor de concentratie berotralstat in het bloed kan stijgen
- een ernstig verminderde nierfunctie heeft
- een risico loopt op een bepaalde afwijking van de hartslag die wordt aangeduid als QT-verlenging

Behandel een aanval van erfelijk angio-oedeem met uw gebruikelijke noodmedicatie zonder aanvullende doses Orladeyo. Het is niet bekend of Orladeyo werkzaam is bij de onmiddellijke behandeling van aanvallen van erfelijk angio-oedeem.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Orladeyo wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar. De reden hiervoor is dat het gebruik in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Orladeyo is niet onderzocht bij jongeren die minder dan 40 kg wegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Orladeyo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt voordat u dit middel inneemt:

- thioridazine of pimozide, geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen
- amlodipine, een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk of een bepaald type pijn op de borst aangeduid als angina pectoris
- ciclosporine, een geneesmiddel om het immuunsysteem te onderdrukken en ernstige huidaandoeningen en ernstige oog- of gewrichtsontsteking te behandelen
- dabigatran, een geneesmiddel dat bloedstolling voorkomt
- rifampicine: een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose of bepaalde andere infecties
- desipramine, sint-janskruid en andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie die worden aangeduid als tricyclische antidepressiva
- dextromethorfan, een middel tegen hoest
- digoxine, een geneesmiddel voor de behandeling van hartproblemen en een onregelmatige hartslag
- fentanyl, een sterke pijnstiller
- midazolam, een geneesmiddel voor de behandeling van slaapstoornissen en voor anesthesie
- tolbutamide, een geneesmiddel om het bloedsuikergehalte te verlagen
- orale (via de mond ingenomen) anticonceptiemiddelen, geneesmiddelen die worden gebruikt om ervoor te zorgen dat u niet zwanger wordt.

Zwangerschap en borstvoeding

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 beperkte informatie over het gebruik van Orladeyo tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Orladeyo te vermijden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. Uw arts zal met u bespreken wat de risico's en voordelen van dit geneesmiddel zijn.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met berotralstat en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis effectieve anticonceptie gebruiken. Orladeyo wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Orladeyo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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 aanbevolen dosis voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die 40 kilo of meer wegen is eenmaal daags één capsule.

Orladeyo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Bij een erg verlaagde nierfunctie kan behandeling met Orladeyo beter worden vermeden. Als uw arts echter van mening is dat behandeling met Orladeyo nodig is, kan bijkomende bewaking, met inbegrip van bewaking van uw hartritme met tests zoals een elektrocardiogram (ecg, een test van de elektrische activiteit van het hart), vereist zijn. Als u dialyse ondergaat voor uw nierziekte, moet behandeling met Orladeyo worden vermeden.

Wijze van toediening

Neem de capsule elke dag op hetzelfde tijdstip in met voedsel en een glas water. Dat kan op elk moment van de dag zijn.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als dit het geval is.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen. Neem een gemiste dosis in zodra u eraan denkt; neem echter niet meer dan één dosis per dag in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u dit geneesmiddel regelmatig **inneemt zo lang uw arts het middel aan u voorschrijft**. Stop niet met het innemen van Orladeyo zonder toestemming van uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Bijwerkingen kunnen zich voordoen in de volgende frequenties:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- hoofdpijn
- maagpijn, waaronder een onaangenaam gevoel in de buik, gevoeligheid van de buik
- diarree en vaak ontlasting

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- braken
- brandend maagzuur
- winderigheid
- bloedonderzoek waaruit verhoogde leverenzymwaarden (ALAT en ASAT) blijken
- huiduitslag

Niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- misselijkheid

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 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 berotralstat. Elke capsule bevat 150 mg berotralstat (als dihydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - zetmeel, gepregelatineerd, crospovidon (type A), siliciumdioxide, colloïdaal, watervrij, magnesiumstearaat, gelatine, titaandioxide (E171)
 - kleurstoffen: indigokarmijn (E132), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).
 - eetbare drukinkt: zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide, schellak, propyleenglycol (E1520).

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

Orladeyo-capsules hebben een witte ondoorzichtige romp met de opdruk “150” en een lichtblauw ondoorzichtig kapje met de opdruk “BCX” (19,4 mm × 6,9 mm). Ze zijn verpakt in plastic/aluminium blisterverpakkingen in een doos met 7 capsules per blister.

Verpakkingsgrootte: 28 of 98 harde capsules

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

- **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Ierland
- **Fabrikant**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Ierland

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>

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de de periodieke veiligheidsupdate (PSUR) voor berotralstat, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over nausea uit spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, een positieve de-challenge en/of re-challenge en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen berotralstat en nausea op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die berotralstat bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor berotralstat is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) berotralstat bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen.