

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orladeyo 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg berotralstatu (w postaci dichlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Kapsułka (o wymiarach 19,4 mm × 6,9 mm) z białym, nieprzezroczystym korpusem z nadrukiem „150” i jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem z nadrukiem „BCX”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Orladeyo jest wskazany do stosowania w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (ang. hereditary angioedema, HAE) u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg to 150 mg berotralstatu raz na dobę.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki berotralstatu pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, nie przekraczając stosowania jednej dawki na dobę.

Produkt leczniczy Orladeyo nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wskazane jest unikanie

stosowania berotralstatu. Jeśli zastosowanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć odpowiednie monitorowanie pacjenta (np. EKG; patrz punkt 4.4).

Dane kliniczne na temat stosowania berotralstatu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD), którzy wymagają hemodializy, nie są dostępne. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u pacjentów z ESRD (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Należy unikać stosowania berotralstatu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B lub C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności berotralstatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Orladeyo jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułkę można przyjąć z jedzeniem o dowolnej porze dnia (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Orladeyo nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. W takich przypadkach należy zastosować leczenie indywidualne zatwierdzonym doraźnym produktem leczniczym.

Dane na temat stosowania berotralstatu u pacjentów z HAE i prawidłową aktywnością inhibitora esterazy C1 (C1-INH) nie są dostępne.

Dane na temat stosowania berotralstatu u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg nie są dostępne. Należy unikać stosowania berotralstatu u tych pacjentów.

Wydłużenie odstępu QT

Zwiększenie wydłużenia odstępu QT może być obserwowane przy wyższych stężeniach berotralstatu (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone stężenie berotralstatu w surowicy, które wiąże się z ryzykiem wydłużenia odstępu QT. Należy unikać stosowania berotralstatu u tych pacjentów.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u tych pacjentów. Jeśli zastosowanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć odpowiednie monitorowanie pacjenta (np. EKG).

Dane na temat stosowania berotralstatu u pacjentów z niezależnymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak zaburzenia gospodarki elektrolitowej, występujące już wydłużenie odstępu QT

(nabyte lub rodzinne), podeszły wiek (patrz punkt 4.2) lub jednocześnie stosowanie produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT, nie są dostępne. Zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u tych pacjentów. Jeśli zastosowanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć odpowiednie monitorowanie pacjenta (np. EKG).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Berotralstat jest substratem glikoproteiny P (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP).

Wpływ innych produktów leczniczych na berotralstat

Inhibitory P-gp i BCRP

Cyklosporyna, która jest inhibitorem P-gp i BCRP, powoduje obniżenie maksymalnego stężenia (C_{max}) pojedynczej dawki berotralstatu 150 mg o 7% i zwiększenie wartości AUC o 27%. Nie jest zalecane dostosowanie dawki berotralstatu w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami P-gp i BCRP.

Induktory P-gp i BCRP

Berotralstat jest substratem P-gp i BCRP. Induktory P-gp i BCRP (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) mogą zmniejszać stężenie berotralstatu w osoczu, prowadząc do zmniejszenia jego skuteczność. Nie zaleca się stosowania induktorów P-gp i berotralstatu.

Wpływ berotralstatu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

Berotralstat jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 powodującym zwiększenie wartości C_{max} i AUC podawanego doustnie midazolamu odpowiednio o 45% i 124% oraz wartości C_{max} i AUC amlodypiny odpowiednio o 45% i 77%. Jednoczesne podawanie może zwiększać stężenie innych leków, które są substratami CYP3A4. Należy zapoznać się z ChPL jednocześnie stosowanych leków, które są głównie metabolizowane przez CYP3A4, a zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, fentanyl). Może być wymagane dostosowanie dawki tych leków (patrz punkt 5.2).

Substraty CYP2D6

Berotralstat jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6 powodującym zwiększenie wartości C_{max} i AUC dekstrometorfanu odpowiednio o 196% i 177% oraz wartości C_{max} i AUC dezypraminy odpowiednio o 64% i 87%. Jednoczesne podawanie może zwiększać ekspozycję na inne leki, które są substratami CYP2D6. Należy zapoznać się z ChPL jednocześnie stosowanych leków, które są głównie metabolizowane przez CYP2D6, a zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. tiorydazyna, pimozyd) lub w przypadku których zalecane jest monitorowanie leczenia (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Może być wymagane dostosowanie dawki tych leków (patrz punkt 5.2).

Substraty CYP2C9

Berotralstat jest słabym inhibitorem CYP2C9 powodującym zwiększenie wartości C_{max} i AUC tolbutamidu odpowiednio o 19% i 73%. W przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (np. tolbutamid), nie jest zalecane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Wpływ berotralstatu na przekształcenie dezogestrelu w etonogestrel (aktywny metabolit) z udziałem CYP2C9 był nieistotny. W przypadku jednoczesnego stosowania dezogestrelu nie jest zalecane dostosowanie dawki.

Substraty CYP2C19

Berotralstat nie jest inhibitorem CYP2C19, ponieważ wartości C_{max} i AUC omeprazolu wzrastały jedynie odpowiednio o 21% i 24%. W przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są głównie

metabolizowane przez CYP2C19 (np. omeprazol), nie jest zalecane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Substraty P-gp

Berotrastat jest słabym inhibitorem P-gp powodującym zwiększenie wartości C_{max} i AUC substratu P-gp, digoksyny, odpowiednio o 58% i 48%. Należy zapoznać się z ChPL jednocześnie stosowanych leków, które są substratami P-gp, a zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyna) lub w przypadku których zalecane jest monitorowanie leczenia (np. dabigatran). Może być wymagane dostosowanie dawki tych leków (patrz punkt 5.2).

Doustne leki antykoncepcyjne

Berotrastat, jako umiarkowany inhibitor CYP3A4, może zwiększać stężenie doustnych leków antykoncepcyjnych metabolizowanych przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie berotrastatu z dezogestrellem zwiększało AUC etonogestrelu (aktywnego metabolitu) o 58%, nie miało to wpływu na C_{max} . Wpływ berotrastatu na przekształcenie dezogestrelu w etonogestrel z udziałem CYP2C9 był nieistotny. W przypadku jednoczesnego stosowania dezogestrelu nie jest zalecane dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia berotrastatem i co najmniej przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Berotrastat nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania berotrastatu u kobiet ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Berotrastat nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie berotrastatu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Orladeyo, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Orladeyo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występujące działania niepożądane to: ból brzucha (we wszystkich obszarach) (zgłaszany przez 21% pacjentów), biegunka (zgłaszana przez 15% pacjentów) i ból głowy (zgłaszany przez 13% pacjentów). Zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego były zgłaszane przede wszystkim w ciągu

pierwszych 1-3 miesięcy stosowania produktu leczniczego Orladeyo (mediana dnia wystąpienia działania wynosiła 66 dni w przypadku bólu brzucha oraz 45 dni w przypadku biegunki) i ustępowały bez podania innych produktów leczniczych, równocześnie kontynuując leczenie produktem leczniczym Orladeyo. Prawie wszystkie przypadki (99%) bólu brzucha miały charakter łagodny lub umiarkowany, a mediana czasu trwania wynosiła 3,5 dnia (95% CI: 2-8 dni). Prawie wszystkie przypadki (98%) biegunki miały charakter łagodny lub umiarkowany, a mediana czasu trwania wynosiła 3,2 dnia (95% CI: 2-8 dni).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Orladeyo oceniano w długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 381 pacjentów z HAE (zarówno w badaniach bez grupy kontrolnej, prowadzonych metodą otwartej próby, jak i w badaniach z grupą kontrolną, prowadzonych metodą ślepej próby). Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według nasilenia w porządku malejącym.

Tabela 1. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha ^b , biegunka ^c
	Często	Wymioty, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia
	Nieznana	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Badania diagnostyczne ^d	Często	Wzrost aktywności ALAT, wzrost aktywności AspAT

^a W tym działania takie jak ból głowy, zatokowy ból głowy.

^b W tym działania takie jak ból brzucha, dyskomfort w obrębie brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, tkiwość brzucha.

^c W tym działania takie jak biegunka, luźne stolce, częste oddawanie stolca.

^d U niektórych pacjentów, głównie u tych, którzy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Orladeyo przerwali leczenie androgenami, obserwowano podwyższone wyniki badań czynnościowych wątroby, które zwykle poprawiały się podczas kontynuacji leczenia berotralstatem lub po przerwaniu leczenia—. Należy unikać nagłego odstawiania androgenów bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Orladeyo.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Orladeyo oceniano w badaniach klinicznych w podgrupie 28 nastoletnich pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg. Profil bezpieczeństwa był zbliżony do tego obserwowanego u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków przedawkowania. Informacje dotyczące identyfikacji potencjalnych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania nie są dostępne. W przypadku wystąpienia objawów należy stosować leczenie objawowe. Nie jest dostępna odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki hematologiczne, leki stosowane w przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, kod ATC: B06AC06

Mechanizm działania

Berotrastat jest inhibitorem kalikreiny osoczowej. Kalikreina osoczowa to proteaza serynowa, która rozszcza kininogen o wysokiej masie cząsteczkowej (ang. high-molecular-weight-kininogen, HMWK) i uwalnia bradykininę będącą silnym wazodylatatorem, który zwiększa przepuszczalność naczyń. U pacjentów z HAE wynikającym z niedoboru lub nieprawidłowego działania C1-INH upośledzona jest prawidłowa regulacja aktywności kalikreiny osoczowej, co powoduje niekontrolowany wzrost aktywności tego enzymu w osoczu i uwalnianie bradykininy, co z kolei prowadzi do napadów HAE z obrzękiem (obrzękiem naczynioruchowym).

Elektrofizjologia serca

Przy wartości C_{max} w stanie stacjonarnym berotrastatu stosowanego w zalecanej dawce 150 mg raz na dobę średni skorygowany odstęp QT zwiększał się o 3,4 ms (górna granica 90% CI wynosząca 6,8 ms), co jest wartością niższą od wartości progowej (10 ms), która powinna wzbudzać obawy. W przypadku supratherapeutycznej dawki 450 mg raz na dobę ekspozycja w stanie stacjonarnym była czterokrotnie większa w porównaniu z zalecaną dawką 150 mg, a skorygowany odstęp QT zwiększał się średnio o 21,9 ms.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność berotrastatu określano w ramach wielośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w układzie grup równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo badania NCT 03485911.

Badanie NCT 03485911

W badaniu uczestniczyło 120 pacjentów (114 dorosłych i 6 dzieci w wieku od 12 lat) z HAE typu I albo II, u których w ciągu pierwszych 8 tygodni okresu wstępnego wystąpiły co najmniej dwa potwierdzone przez badacza napady i którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leczenia. Dziewięciu pacjentów było w wieku ≥ 65 lat. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech równoległych grup leczenia (berotrastat 110 mg, berotrastat 150 mg albo placebo, podawane doustnie raz na dobę z jedzeniem) ze stratyfikacją na podstawie wyjściowej częstości napadów oraz uczestniczyli w 24-tygodniowym okresie leczenia.

Łącznie 81 pacjentów otrzymało w ramach 24-tygodniowego okresu leczenia co najmniej jedną dawkę berotrastatu. Ogółem 66% pacjentów stanowiły kobiety, 93% pacjentów było rasy kaukaskiej, a średni wiek wyniósł 41,6 roku. 74% pacjentów zgłaszało występowanie napadów obrzęku naczynioruchowego z zajęciem krtani, a 75% pacjentów długotrwale stosowało leczenie profilaktyczne. Mediana częstości napadów w prospektywnym okresie wstępnym (wyjściowa częstość

napadów) wynosiła 2,9 napadu miesięcznie. U 70% włączonych pacjentów wyjściowa częstość napadów wynosiła ≥ 2 napadów na miesiąc.

Przed przystąpieniem do badania pacjenci przerywali stosowanie innych produktów leczniczych stosowanych w profilaktyce HAE. Wszyscy pacjenci mogli jednak doraźnie stosować produkty lecznicze w przypadku przełomowych napadów HAE.

U pacjentów leczonych berotralstatem w 51,4% przypadków przełomowych napadów zastosowano leczenie C1-INH (patrz punkt 4.4). Jednoczesne zastosowanie C1-INH i berotralstatu nie skutkowało żadnymi możliwymi do zidentyfikowania działaniami niepożądanymi.

Podczas 24-tygodniowego okresu produkt leczniczy Orladeyo 150 mg powodował statystycznie istotny i klinicznie znaczący spadek częstości występowania napadów HAE w porównaniu z placebo w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent-to-Treat, ITT), analizowanej w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, jak przedstawiono w tabeli 2. Procentowy spadek częstości występowania napadów HAE był większy w przypadku produktu leczniczego Orladeyo 150 mg niż w przypadku placebo, niezależnie od częstości występowania napadów w okresie wstępnym.

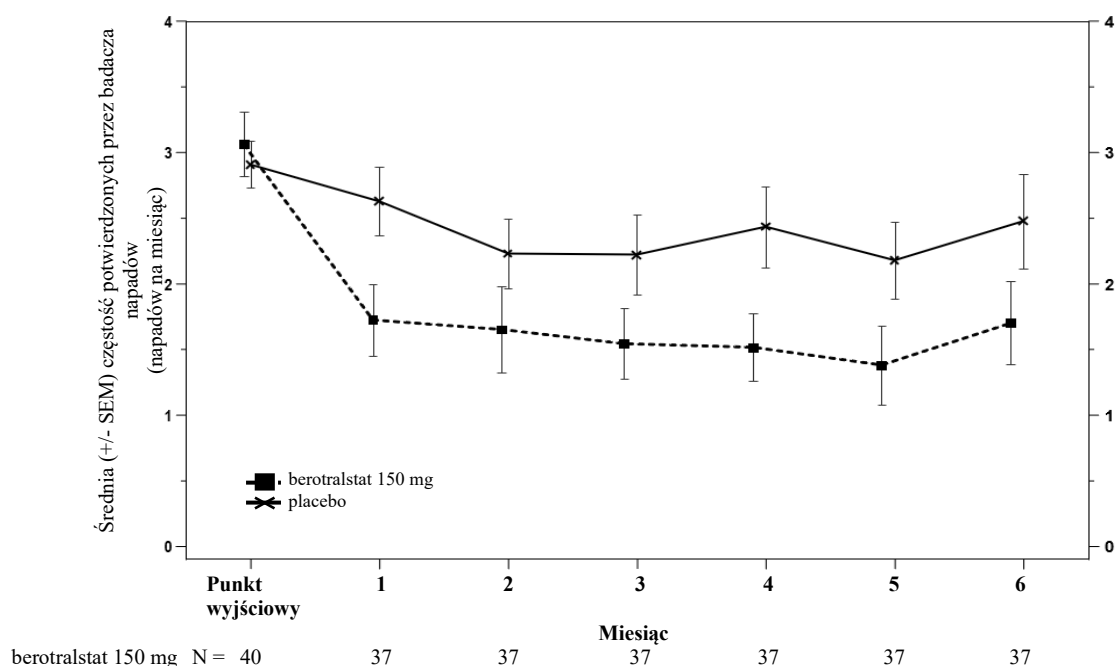
Tabela 2. Spadek częstości występowania napadów HAE w populacji ITT otrzymującej berotralstat 150 mg

Wynik	Berotralstat 150 mg (n=40)			Placebo (n=40 ^a)
	Częstość w 28-dniowym okresie	Procentowy spadek w porównaniu z placebo (95% CI)	Wartość p	Częstość w 28-dniowym okresie
Częstość napadów HAE	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	<0,001	2,35

^a Jeden pacjent w analizowanej populacji ITT został zrandomizowany do grupy placebo, ale nie był leczony.

Zmniejszenie częstości występowania napadów utrzymywało się w 24-tygodniowym okresie, jak pokazano na ryc. 1.

Rycina 1. Częstość napadów HAE na miesiąc w 24-tygodniowym okresie leczenia berotralstatem 150 mg (n=40) albo placebo (n=40)



SEM: błąd standardowy średniej

U 58% pacjentów otrzymujących berotralstat 150 mg wystąpił spadek o $\geq 50\%$ częstości napadów HAE w porównaniu z wartościami wyjściowymi, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo taki spadek zaobserwowano u 25% pacjentów.

Produkt leczniczy Orladeyo 150 mg zmniejszał częstość napadów HAE wymagających standardowego leczenia ostrych napadów o 49,2% (95% CI: 25,5%; 65,4%) w porównaniu z placebo (częstość w 28-dniowym okresie: 1,04 vs 2,05).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

U pacjentów otrzymujących berotralstat 150 mg następowała poprawa w zakresie wyniku całkowitego w kwestionariuszu oceny jakości życia u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) i wyników dotyczących poszczególnych domen (funkcjonowanie, zmęczenie/nastroj, lęk/wstyd i odżywianie) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jak przedstawiono w tabeli 3. Spadek wyniku o 6 punktów jest uznawany za znaczącą klinicznie poprawę. Największą poprawę obserwowano w przypadku wyniku dotyczącego funkcjonowania.

Tabela 3. Zmiana wyniku AE-QoL* – berotralstat w porównaniu z placebo w 24. tygodniu

	Średnia najmniejszych kwadratów (LS) zmiany (SE) w 24. tygodniu w porównaniu z punktem wyjściowym		Średnia LS różnicy w porównaniu z placebo (95% CI)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Wynik całkowity AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Wynik dotyczący funkcjonowania	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Wynik dotyczący zmęczenia/nastroju	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Wynik dotyczący lęku/wstydu	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Wynik dotyczący odżywiania	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL = kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym, CI = przedział ufności, LS = metoda najmniejszych kwadratów, SE = błąd standardowy.

* Niższe wyniki oznaczają poprawę jakości życia (zmniejszenie upośledzenia).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Orladeyo oceniano u 28 nastoletnich pacjentów w wieku od 12 do <18 lat w obu badaniach. Profil bezpieczeństwa stosowania i częstość występowania napadów w trakcie badania były zbliżone do tych obserwowanych u osób dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności berotralstatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Orladeyo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w zakresie zapobiegania napadom u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym 150 mg berotralstatu raz na dobę wartość C_{max} oraz pole powierzchni pod krzywą dla odstępu między dawkami (AUC_{tau}) wynoszą odpowiednio 158 ng/ml (zakres: 110 do 234 ng/ml) i 2 770 ng*h/ml (zakres: 1 880 do 3 790 ng*h/ml). Farmakokinetyka berotralstatu u pacjentów z HAE jest zbliżona do farmakokinetyki u osób zdrowych.

Ekspozycja na berotralstat (C_{max} i AUC) zwiększa się bardziej niż proporcjonalnie do dawki, a stan stacjonarny jest osiągany między 6. a 12. dniem.

Wpływ pokarmu

Nie zauważono różnic w wartościach C_{max} i AUC berotralstatu w przypadku podawania go z tłustym posiłkiem. Jednak mediana t_{max} była wydłużona o 3 godziny, tj. wzrastała od 2 godzin (na czczo) do 5 godzin (po posiłku; zakres: 1 do 8 godzin). Berotralstat należy przyjmować z jedzeniem w celu ograniczenia zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 99%. Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg radioznakowanego berotralstatu stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił około 0,92. W stanie stacjonarnym średnia geometryczna (%CV) V_d/F wynosiła 3 123 l (40%) dla berotralstatu 150 mg raz na dobę.

Metabolizm

Berotralstat jest metabolizowany przez CYP2D6 i CYP3A4 z niewielką przemianą materii w warunkach *in vitro*. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg radioznakowanego berotralstatu, berotralstat stanowił 34% całkowitej radioaktywności osocza z 8 metabolitami, z których każdy stanowił 1,8 do 7,8% całkowitej radioaktywności. Budowa 5 z 8 metabolitów jest znana. Nie wiadomo, czy metabolity są farmakologicznie czynne.

Berotralstat 150 mg raz na dobę jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4 oraz słabym inhibitorem CYP2C9. Berotralstat nie jest inhibitorem CYP2C19.

Berotralstat w dawce dwukrotnie większej od zalecanej jest słabym inhibitorem P-gp i nie jest inhibitorem BCRP.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg mediana okresu półtrwania berotralstatu wynosiła około 93 godzin (zakres: 39 do 152 godziny).

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg radioznakowanego berotralstatu około 9% było wydalanane z moczem (3,4% w postaci niezmienionej; zakres: 1,8 do 4,7%), a 79% z kałem. Dodatkowe analizy wykazały, że około 50% frakcji odzyskanej z kału stanowił niezmieniony berotralstat.

Szczególne grupy pacjentów

Populacyjne analizy farmakokinetyki wykazały, że wiek, płeć ani rasa nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę berotralstatu. Masę ciała zidentyfikowano jako zmienną towarzyszącą opisującą zmienność klirensu i objętości dystrybucji, ze wzrostem ekspozycji (AUC i C_{max}) u pacjentów o mniejszej masie ciała. Różnicy tej nie uznaje się jednak za istotną klinicznie i w żadnej z grup demograficznych nie zaleca się dostosowywania dawki.

Dzieci i młodzież

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, uwzględniających dzieci i młodzież w wieku od 12 do <18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg, ekspozycja w stanie stacjonarnym po doustnym podaniu 150 mg berotralstatu raz na dobę była nieznacznie większa (o 29%) w porównaniu z ekspozycją u osób dorosłych, a szacowana średnia geometryczna (CV%) AUC_{τ} wynosiła 2 515 (38,6) ng*h/ml. Różnicy tej nie uznano jednak za istotną klinicznie i w grupie dzieci i młodzieży od 12 do <18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg nie zaleca się dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Badano farmakokinetykę pojedynczej, podawanej doustnie dawki 200 mg berotralstatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min). W porównaniu z równoległą kohortą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR powyżej 90 ml/min) wartość $C_{\max}$ była większa o 39%, ale nie obserwowano różnic w wartości AUC . U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie stosowania berotralstatu u tych pacjentów.

Nie badano farmakokinetyki berotralstatu u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy wymagają hemodializy. Biorąc pod uwagę duży stopień wiązania berotralstatu z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby był on usuwany na drodze hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Badano farmakokinetykę pojedynczej doustnie dawki 150 mg berotralstatu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A, B lub C w skali Childa-Pugha). W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka berotralstatu nie ulegała zmianie. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość $C_{\max}$ wzrastała o 77%, a wartość $AUC_{0-\infty}$ o 78%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wartość $C_{\max}$ wzrastała o 27%, a wartość $AUC_{0-\infty}$ zmniejszała się o 6%. Szacowany wzrost średniej wartości QTcF u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wynosił maksymalnie 8,8 ms (dwustronna 90% UB 13,1 ms). Należy unikać stosowania berotralstatu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B lub C w skali Childa-Pugha).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie badano stosowania berotralstatu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, nie oczekuje się jednak, aby wiek miał wpływ na ekspozycję na berotralstat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu wielokrotnym obserwowano występowanie fosfolipidozy (występowanie spienionych, zwakuolizowanych makrofagów) w wątrobie szczurów (pod mikroskopem elektronowym) i podejrzewano jej występowanie w wątrobie, jelicie cienkim, płucach, śledzionie i tkance limfatycznej szczurów oraz małą przy znaczącej klinicznie ekspozycji. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

W 2-letnim (całozyciowym) badaniu na szczurach obserwowano degenerację/nekrozę miocytów mięśni szkieletowych. Ekspozycja u szczurów, stosując dawkę, dla której nie obserwowano działania niepożądanego (ang. no observed adverse effect level, NOAEL), w przypadku tej obserwacji była 4,5-krotnie większa niż ekspozycja osiągnięta (w oparciu o wartość AUC) przy stosowanej klinicznie dawce 150 mg berotralstatu.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie obserwowano wzrostu liczby guzów w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym mysz Th rasH2. Ekspozycja w tym badaniu działania rakotwórczego u myszy była 10-krotnie większa niż

ekspozycja osiągnięta (w oparciu o wartość AUC) przy stosowanej klinicznie dawce 150 mg berotralstatu.

W 2-letnim (całozyciowym) badaniu stwierdzono występowanie rzadkich mięsaków podścieliskowych i nieodróżnionych mięsaków skóry u szczurów, którym podawano berotralstat przy ekspozycji 4,5-krotnie większej niż ekspozycja osiągnięta (w oparciu o wartość AUC) przy stosowanej klinicznie dawce 150 mg berotralstatu. Obserwacje te są nierozstrzygające, a częstość występowania zmian była nieznacznie większa niż w grupach kontrolnych. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

U szczurów i królików berotralstat przenikał przez barierę krew-łożysko. Przeprowadzono badanie rozwoju zarodkowo-płodowego u ciężarnych samic szczura, którym podawano berotralstat przy ekspozycji 9,7-krotnie większej niż ekspozycja osiągnięta (w oparciu o wartość AUC) przy stosowanej klinicznie dawce 150 mg berotralstatu. W badaniu nie stwierdzono szkodliwego działania na rozwijający się płód. Nie przeprowadzono drugiego badania rozwoju zarodkowo-płodowego u właściwych gatunków innych niż gryzonie.

Berotralstat wykrywano w osoczu osesków szczurzych w 14. dniu karmienia w ilości odpowiadającej w przybliżeniu 5% stężenia w osoczu matki.

Berotralstat nie miał wpływu na zachowania reprodukcyjne ani na płodność samców i samic szczura, stosując 2,9-krotnie większe dawki (na podstawie wartości mg/m^2) od stosowanej klinicznie dawki 150 mg berotralstatu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

Krospowidon (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Skrobia, wstępnie żelowana

Osłonka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygokarmin (E 132)
Żelaza tlenek, czarny (E 172)
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Tusz drukarski

Żelaza tlenek, czarny (E 172)
Potasu wodorotlenek
Szelak
Glikol propylenowy (E 1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCTFE/PVC-Aluminium w pudełku tekturowym, 7 kapsułek w każdym blisterze

Wielkość opakowania: 28 lub 98 kapsułek twardych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2021 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orladeyo 150 mg kapsułki twarde
berotralstat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg berotralstatu (w postaci dichlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

kapsułka twarda
28 kapsułek twardych
98 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Orladeyo

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orladeyo 150 mg kapsułki
berotralstat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioCryst Ireland Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Orladeyo 150 mg kapsułki twarde berotralstat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Orladeyo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orladeyo
3. Jak przyjmować lek Orladeyo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Orladeyo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Orladeyo i w jakim celu się go stosuje

Orladeyo jest lekiem zawierającym substancję czynną berotralstat. Jest on stosowany w celu **zapobiegania napadom obrzęku naczynioruchowego** u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.

Czym jest wrodzony obrzęk naczynioruchowy

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy to choroba, która często dotyka członków jednej rodziny. Może on prowadzić do ograniczenia codziennej aktywności pacjenta, ponieważ wywołuje napady obrzęku i bólu w różnych częściach ciała, takich jak:

- dłonie i stopy,
- twarz, powieki, wargi lub język,
- krtań, co może prowadzić do trudności z oddychaniem,
- narządy płciowe,
- żołądek i jelita.

Jak działa lek Orladeyo

W przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego we krwi pacjenta występuje niedobór białka nazywanego inhibitorem C1 bądź białko to nie działa prawidłowo. Prowadzi to do gromadzenia się w osoczu zbyt dużych ilości enzymu kalikreiny, co z kolei powoduje wzrost stężenia bradykininy w krwiobiegu. Nadmierna ilość bradykininy wywołuje objawy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Berotralstat, substancja czynna leku Orladeyo, blokuje aktywność kalikreiny osoczowej, a tym samym zmniejsza stężenie bradykininy. Zapobiega to występowaniu obrzęku i dolegliwości bólowych towarzyszących wrodzonemu obrzękowi naczynioruchowemu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orladeyo

Kiedy nie przyjmować leku Orladeyo

- jeśli pacjent ma uczulenie na berotralstat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Orladeyo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta występuje umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby, mogące powodować zwiększenie stężenia berotralstatu we krwi;
- u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek;
- pacjent jest narażony na wystąpienie pewnego rodzaju zaburzenia rytmu serca, tj. wydłużenia odstępu QT.

Napad wrodzonego obrzęku naczynioruchowego należy leczyć za pomocą zwykle stosowanego leku doraźnego. Nie należy przyjmować dodatkowych dawek leku Orladeyo. Nie wiadomo, czy lek Orladeyo może być stosowany bezpośrednio w leczeniu napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Orladeyo nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ leku nie badano w tej grupie wiekowej.

Nie badano stosowania leku Orladeyo u młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.

Lek Orladeyo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przed przyjęciem leku Orladeyo należy zwłaszcza powiedzieć lekarzowi o stosowaniu:

- tiorydazyny lub pimozydu – leków stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych;
- amlodypiny – leku stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub bólu w klatce piersiowej (duszniczy bolesnej);
- cyklosporyny – leku powodującego supresję układu odpornościowego, stosowanego w leczeniu ciężkich chorób skóry lub ciężkich stanów zapalnych oczu bądź stawów;
- dabigatranu – leku zapobiegającego krzepnięciu krwi;
- ryfampicyny – leku stosowanego w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń;
- dezypraminy, ziela dziurawca i innych leków stosowanych w leczeniu depresji (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych);
- dekstrometorfanu – leku łagodzącego kaszel;
- digoksyny – leku stosowanego w leczeniu chorób serca i zaburzeń rytmu serca;
- fentanylu – silnego leku przeciwbólowego;
- midazolamu – leku stosowanego w leczeniu zaburzeń snu i do anestezji;
- tolbutamidu – leku zmniejszającego stężenie cukru we krwi;
- doustnych leków antykoncepcyjnych – leków stosowanych w celu zapobiegania ciąży.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Informacje na temat stosowania leku Orladeyo w okresie ciąży i karmienia piersią są ograniczone. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania leku Orladeyo w okresie ciąży i karmienia piersią. Lekarz omówi z pacjentką ryzyko i korzyści związane z przyjmowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Lek Orladeyo nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Orladeyo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

3. Jak przyjmować lek Orladeyo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg to jedna kapsułka raz na dobę.

Nie zaleca się stosowania leku Orladeyo przez pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek należy unikać leczenia produktem Orladeyo. Jeśli jednak lekarz uzna, że leczenie produktem Orladeyo jest konieczne, może być wymagane dodatkowe monitorowanie, w tym monitorowanie rytmu serca za pomocą badań takich jak elektrokardiogram (EKG, badanie aktywności elektrycznej serca). Jeśli pacjent jest dializowany z powodu choroby nerek, należy unikać leczenia produktem Orladeyo.

Sposób podawania

Kapsułkę należy przyjmować z jedzeniem o tej samej porze każdego dnia i popijać szklanką wody. Lek można przyjmować o dowolnej porze dnia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Orladeyo

W takim przypadku należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku Orladeyo

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki. Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym, nie należy jednak przyjmować więcej niż jednej dawki na dobę.

Przerwanie przyjmowania leku Orladeyo

Istotne jest, by lek ten **przyjmować** regularnie i **tak długo, jak zaleca to lekarz**. Nie należy przerywać przyjmowania leku bez ustalenia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból głowy;
- ból żołądka, w tym dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, tkliwość brzucha;
- biegunka i częste oddawanie stolca.

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- wymioty;
- zgaga;
- wiatry;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, tj. AlAT i AspAT, w wynikach badań krwi;
- wysypka.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nudności (mdłości)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Orladeyo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Orladeyo

- Substancją czynną leku jest berotralstat. Każda kapsułka zawiera 150 mg berotralstatu (w postaci dichlorowodorku).
- Pozostałe składniki to:
 - skrobia, wstępnie żelowana, krospowidon (typ A), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171);
 - barwniki: indygokarmin (E 132), żelaza tlenek, czarny (E 172), żelaza tlenek, czerwony (E 172);
 - tusz drukarski jadalny: tlenek żelaza, czarny (E 172), potasu wodorotlenek, szelak, glikol propylenowy (E 1520).

Jak wygląda lek Orladeyo i co zawiera opakowanie

Kapsułki Orladeyo mają biały, nieprzezroczysty korpus z nadrukiem „150” i jasnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko z nadrukiem „BCX” (19,4 mm × 6,9 mm). Pakowane są w blistry z tworzywa sztucznego/aluminium w pudełku tekturowym. Każdy blister zawiera 7 kapsułek.

Wielkość opakowania: 28 lub 98 kapsułek twardych

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

- **Podmiot odpowiedzialny**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Irlandia
- **Wytwórca**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących berotralstatu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących nudności pochodzących z raportów spontanicznych, obejmujących w niektórych przypadkach ścisły związek czasowy, pozytywny wynik próby odstawienia i/lub ponownej próby odstawienia oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC uważa, że związek przyczynowy między berotralstatem a nudnościami jest co najmniej uzasadnioną możliwością. PRAC stwierdził, że informacje o produkcie zawierające berotralstat powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitety CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących berotralstatu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) berotralstat pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitety CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.