ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orladeyo 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține berotralstat 150 mg (sub formă de diclorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă (19,4 mm × 6,9 mm) cu corp alb opac inscripționat cu „150” și capac bleu opac inscripționat cu „BCX”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Orladeyo este indicat pentru prevenirea de rutină a crize recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste care cântăresc ≥ 40 kg este de 150 mg berotralstat o dată pe zi.

Doze omise
Dacă a fost omisă o doză de berotralstat, pacientul trebuie să administreze doza uitată cât mai repede posibil, fără să depășească o doză pe zi.

Orladeyo nu este indicat pentru tratamentul crizelor acute de AEE (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții în vârstă de peste 65 de ani (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă este de preferat să se evite administrarea berotralstatului. Dacă este necesar tratamentul, trebuie avută în vedere monitorizarea adecvată (de exemplu, prin ECG) (vezi pct. 4.4).

Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea berotralstatului la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite administrarea berotralstatului la pacienți cu BRST (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Trebuie evitată administrarea berotralstatului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea berotralstatului la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Orladeyo este destinat administrării orale. Capsula poate fi administrată oricând în timpul zilei, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aspecte generale

Orladeyo nu este indicat în tratamentul crizelor acute de AEE, pentru care trebuie inițiat tratament individualizat cu un medicament de salvare autorizat.

Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea berotralstatului la pacienții cu AEE cu activitate normală a inhibitorului de C1 esterază (C1-INH).

Nu sunt disponibile date privind administrarea berotralstatului la pacienți care cântăresc mai puțin de 40 kg și trebuie evitată administrarea berotralstatului la acești pacienți.

Prelungirea intervalului QT

La concentrații mai crescute de berotralstat se poate observa o prelungire a intervalului QT (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta concentrații serice crescute ale berotralstatului care sunt asociate cu risc de interval QT prelungit. Trebuie evitată administrarea berotralstatului la acești pacienți.

Pacienții cu insuficiență renală severă pot fi expuși riscului de interval QT prelungit. Este de preferat să se evite administrarea berotralstatului la acești pacienți. Dacă este necesar tratamentul, trebuie avută în vedere monitorizarea adecvată (de exemplu, prin ECG).

Nu sunt disponibile date privind administrarea berotralstatului la pacienții cu factori de risc independenți pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt tulburări ale echilibrului electrolitic, prelungirea intervalului QT preexistentă (dobândită sau ereditară) cunoscută, vârsta înaintată (vezi pct. 4.2) sau administrarea concomitentă a altor medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT. Este de preferat să se evite administrarea berotralstatului la acești pacienți. Dacă tratamentul este necesar, trebuie avută în vedere monitorizarea adecvată (de exemplu, prin ECG).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Berotralstatul este un substrat pentru glicoproteina P (P-gp) și pentru proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP).

Efecte ale altor medicamente asupra berotralstatului

Inhibitori ai P-gp și ai BCRP
Ciclosporina, un inhibitor al P-gp și al BCRP, a scăzut concentrația maximă (C_{max}) unei doze unice de 150 mg de berotralstat cu 7 % și a crescut ASC cu 27 %. Nu se recomandă ajustarea dozei de berotralstat la administrarea concomitentă cu inhibitori ai P-gp și ai BCRP.

Inductori ai P-gp și ai BCRP
Berotralstatul este substrat al P-gp și BCRP. Inductorii P-gp și ai BCRP (de exemplu, rifampicină, sunătoare) pot scădea concentrațiile plasmatice ale berotralstatului, ceea ce duce la scăderea eficacității berotralstatului. Nu se recomandă administrarea inductorilor P-gp în asociere cu berotralstatul.

Efectele berotralstatului asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP3A4
Berotralstatul este un inhibitor moderat al CYP3A4, care mărește C_{max} și ASC ale midazolamului administrat oral cu 45 % și respectiv cu 124 %, precum și C_{max} și ASC ale amlodipinei cu 45 % și respectiv 77 %. Administrarea concomitentă poate mări concentrațiile altor medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4. Vezi RCP pentru medicamentele administrate concomitent care sunt metabolizate predominant de CYP3A4, în special cele cu indice terapeutic îngust (de exemplu ciclosporină, fentanil). Pot fi necesare ajustări ale dozelor acestor medicamente (vezi pct. 5.2).

Substraturi ale CYP2D6
Berotralstatul este un inhibitor moderat al CYP2D6, care crește C_{max} și ASC ale dextrometorfanului cu 196 % și respectiv cu 177 %, precum și C_{max} și ASC ale desipraminei cu 64 % și respectiv 87 %. Administrarea concomitentă poate mări expunerea la alte medicamente care sunt substraturi ale CYP2D6. Vezi RCP pentru medicamentele administrate concomitent care sunt metabolizate predominant de CYP2D6, în special cele cu indice terapeutic îngust (de exemplu, tioridazină, pimozidă) sau cele ale căror informații de prescriere recomandă monitorizarea terapeutică (de exemplu, antidepresive triciclice). Pot fi necesare ajustări ale dozelor acestor medicamente (vezi pct. 5.2).

Substraturi ale CYP2C9
Berotralstatul este un inhibitor slab al CYP2C9, care mărește C_{max} și ASC ale tolbutamidei cu 19 % și respectiv 73 %. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă de medicamente care sunt metabolizate predominant de CYP2C9 (de exemplu, tolbutamidă) (vezi pct. 5.2).

Efectul berotralstatului asupra conversiei CYP2C9 a desogestrelului în etonogestrel (metabolit activ) a fost neglijabil. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă de desogestrel.

Substraturi ale CYP2C19
Berotralstatul nu este un inhibitor al CYP2C19, deoarece C_{max} și ASC ale omeprazolului au crescut cu numai 21 % și respectiv 24 %. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă de medicamente care sunt metabolizate predominant de CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) (vezi pct. 5.2).

Substraturi ale P-gp
Berotralstatul este un inhibitor slab al P-gp, care a mărit C_{max} și ASC ale substratului P-gp digoxină cu 58 % și respectiv 48 %. Vezi RCP pentru medicamentele administrate concomitent care sunt substraturi ale P-gp, în special cele cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină) sau cele ale căror informații de prescriere recomandă monitorizarea terapeutică (de exemplu, dabigatran). Pot fi necesare ajustări ale dozelor acestor medicamente (vezi pct. 5.2).

Contraceptive orale

Ca inhibitor moderat al CYP3A4, berotralstatul poate mări concentrațiile contraceptivelor orale metabolizate de CYP3A4. Administrarea de berotralstat concomitent cu desogestrel a crescut ASC a etonogestrelului (metabolit activ) cu 58 %; C_{max} nu a fost afectată. Efectul berotralstatului asupra conversiei CYP2C9 a desogestrelului în etonogestrel a fost neglijabil. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă de desogestrel.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu berotralstat și cel puțin 1 lună după ultima doză. Berotralstatul nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea berotralstatului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).
Berotralstatul nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția berotralstatului în lapte (vezi pct. 5.3).
Nu se poate exclude un risc pentru sugari.
Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Orladeyo, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile la animale nu s-a observat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Orladeyo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt durere abdominală (toate localizările) (raportată de 21 % din pacienți), diaree (raportată de 15 % din pacienți) și cefalee (raportată de 13 % din pacienți). Evenimentele gastrointestinale au fost raportate în principal în primele 1-3 luni de utilizare a Orladeyo (ziua de debut mediană a fost ziua 66 pentru durerea abdominală și ziua 45 pentru diaree) și s-au remis fără medicamente pe parcursul continuării tratamentului cu Orladeyo. Aproape toate evenimentele (99 %) de durere abdominală au fost ușoare sau moderate, cu o durată mediană de 3,5 zile (IÎ 95 % 2-8 zile). Aproape toate evenimentele (98 %) de diaree au fost ușoare sau moderate, cu o durată mediană de 3,2 zile (IÎ 95 % 2-8 zile).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța Orladeyo a fost evaluată în studii clinice pe termen lung la pacienți cu AEE (atât necontrolate, în regim deschis, cât și controlate cu placebo, în regim orb) la 381 de pacienți. Reacțiile adverse obținute din studiile clinice și supravegherea după punerea pe piață sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele

sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100); rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse observate în studiile clinice și în supravegherea ulterioară punerii pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	**Frecvență**	**Reacții adverse**
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee[a]
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală[b], diaree[c]
	Frecvente	Vărsături, reflux gastroesofagian, flatulență
	Cu frecvență necunoscută	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată
Investigații diagnostice[d]	Frecvente	Valori mărite ale ALT, valori mărite ale AST

[a] Include evenimentele de cefalee, cefalee de cauză sinusală
[b] Include evenimentele de durere abdominală, disconfort abdominal, durere în etajul abdominal superior, durere în etajul abdominal inferior, disconfort epigastric, sensibilitate la palparea abdomenului
[c] Include evenimentele de diaree, fecale moi, defecări frecvente
[d] La unii pacienți, în special la cei care au întrerupt terapia cu androgeni în decurs de 14 zile de la inițierea tratamentului cu Orladeyo, s-au observat valori crescute ale teste funcționale hepatice (TFH), care în general s-au îmbunătățit cu sau fără întreruperea berotralstatului. Trebuie evitată întreruperea bruscă a androgenilor chiar înainte de inițierea tratamentului cu Orladeyo.

Copii și adolescenți

Siguranța Orladeyo a fost evaluată în studii clinice la un subgrup format din 28 de pacienți adolescenți cu vârste între 12 și < 18 ani și greutatea de cel puțin 40 kg. Profilul de siguranță a fost asemănător celui observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Nu sunt disponibile informații privind identificarea potențialelor semne și simptome de supradozaj. Dacă apar simptome, se recomandă tratamentul simptomatic. Nu este disponibil niciun antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alți agenți hematologici, medicamente folosite în angioedemul ereditar, codul ATC: B06AC06

Mecanism de acțiune

Berotralstatul este un inhibitor al kalikreinei plasmatice. Kalikreina plasmatică este o serin-protează care scindează kininogenul cu greutate moleculară mare (HMWK), eliberând bradichinină, un

vasodilatator potent care mărește permeabilitatea vasculară. Din cauza deficitului de C1-INH sau disfuncției acesteia, la pacienții cu AEE este afectată reglarea normală a activității kalikreinei plasmatice, ceea ce duce la creșteri necontrolate ale activității kalikreinei plasmatice și la eliberarea de bradichinină, determinând crize de AEE care se manifestă prin umflare (angioedem).

Electrofiziologie cardiacă

La starea de echilibru C_{max} a berotralstatului la doza recomandată de 150 mg o dată pe zi, intervalul QT mediu corectat a crescut cu 3,4 ms (limită superioară a IÎ 90 % de 6,8 ms), care este sub pragul de alertă de 10 ms. La o doză supraterapeutică de 450 mg o dată pe zi, expunerile la starea de echilibru au fost de 4 ori mai mari decât la doza recomandată de 150 mg, iar intervalul QT corectat a crescut cu o medie de 21,9 ms.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea berotralstatului a fost studiată în studiul NCT 03485911, cu grupuri paralele, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo.

Studiul NCT 03485911
Acest studiu a cuprins 120 de pacienți (114 adulți și 6 copii cu vârsta de 12 ani și peste) cu AEE de tip I sau II, care avuseseră cel puțin două crize confirmate de investigator în primele 8 săptămâni ale perioadei de introducere și care au luat cel puțin o doză din tratamentul de studiu. Nouă pacienți aveau vârsta ≥ 65 de ani. Pacienții au fost randomizați în 1 din cele 3 brațe de tratament paralele, stratificate după rata inițială a crizelor, într-un raport de 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg sau placebo cu administrare orală o dată pe zi, împreună cu alimente) pentru o perioadă de tratament de 24 de săptămâni.

Un total de 81 de pacienți au primit cel puțin o doză de berotralstat în perioada de tratament de 24 de săptămâni. În total, 66 % din pacienți erau femei și 93 % din pacienți erau caucazieni, cu vârsta medie de 41,6 ani. La 74 % din pacienți au fost raportate antecedente de crize de angioedem laringian, iar 75 % au raportat utilizarea anterioară a profilaxiei pe termen lung. În perioada de introducere prospectivă (rata inițială a crizelor), rata mediană a crizelor a fost de 2,9 pe lună. Din pacienții înrolați, 70 % aveau o rată inițială a crizelor de ≥ 2 crize pe lună.

Înainte de participarea la studiu, pacienții au întrerupt administrarea altor medicamente pentru tratamentul profilactic al AEE; însă, tuturor pacienților li s-a permis să utilizeze medicamente de salvare pentru tratamentul crizelor acute de AEE.
La pacienții tratați cu berotralstat, 51,4 % din crizele acute au fost tratate cu C1-INH (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă a C1-INH și a berotralstatului nu a determinat reacții adverse identificabile.

Pe parcursul celor 24 de săptămâni, Orladeyo 150 mg a produs o scădere semnificativă statistic și clinic a ratei crizelor de AEE comparativ cu placebo la populația cu intenție de tratament (ITT) pentru principal obiectivul de evaluare primar, după cum se vede în Tabelul 2. Reducerea procentuală a ratei crizelor de AEE a fost mai mare la administrarea de Orladeyo 150 mg comparativ cu placebo, indiferent de rata crizelor în perioada de introducere.

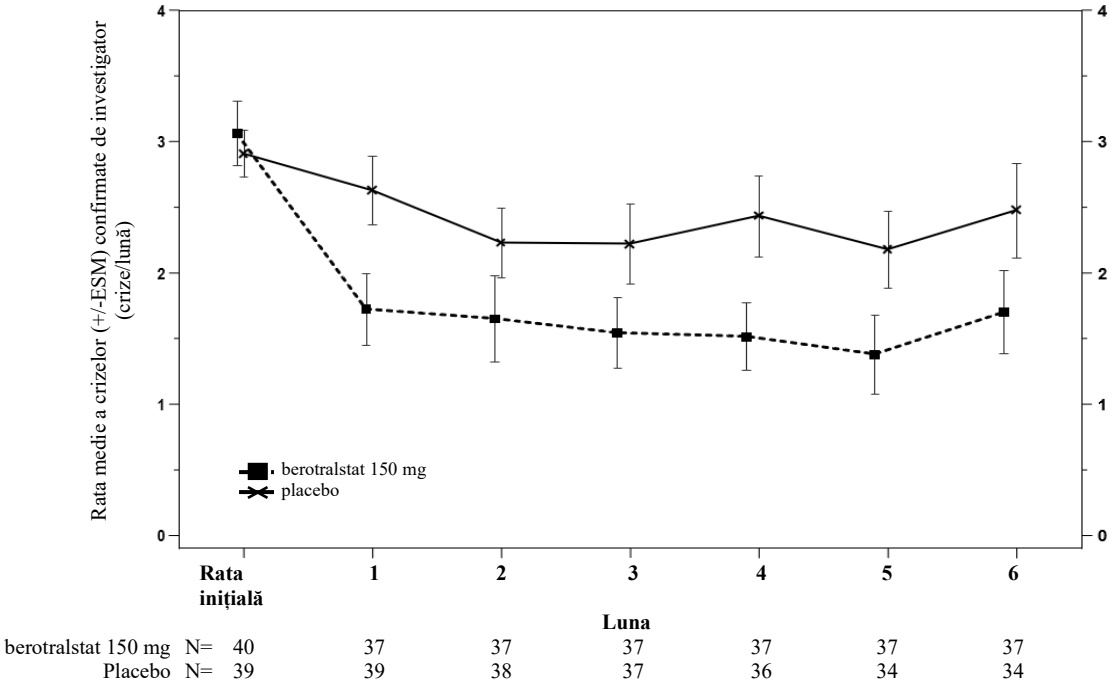
Tabelul 2: Reducerea ratei crizelor de AEE la populația ITT tratată cu berotralstat 150 mg

Rezultat	Berotralstat 150 mg (n=40)			Placebo (n=40[a])
	Rata per 28 de zile	Reducere procentuală față de placebo (IÎ 95 %)	Valoare p	Rata per 28 de zile
Rata crizelor de AEE	1,31	44,2 % (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

[a] Un pacient din analiza ITT a fost randomizat la placebo dar nu a fost tratat.

Reducerea ratei crizelor s-a menținut pe durata a 24 de săptămâni, după cum se vede în Figura 1.

Figura 1: Rata crizelor de AEE pe lună pe durata celor 24 de săptămâni de tratament cu berotralstat 150 mg (n=40) sau placebo (n=40)



ESM: eroarea standard a mediei

Din pacienții care au primit 150 mg berotralstat, 58 % au avut o reducere de ≥ 50 % a ratei crizelor de AEE comparativ cu ratele inițiale, față de 25 % din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Orladeyo 150 mg a redus cu 49,2 % rata crizelor de AEE care necesitau tratamente cu terapia standard de îngrijire pentru crize acute (IÎ 95 %: 25,5 %, 65,4 %) comparativ cu placebo (rata per 28 de zile: 1,04 față de 2,05).

Calitatea vieții din punctul de vedere al sănătății
Pacienții care au primit berotralstat 150 mg au prezentat o îmbunătățire a scorului total al Chestionarului privind calitatea vieții cu angioedem (AE-QoL) și a scorurilor pe domenii (funcționalitate, oboseală/dispoziție, frică/rușine și nutriție) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, după cum reiese din Tabelul 3. O scădere de 6 puncte se consideră o îmbunătățire semnificativă clinic. Cea mai importantă îmbunătățire s-a fost observat la scorul funcționalității.

Tabelul 3: Modificarea scorului AE-QoL* – berotralstat comparativ cu placebo în săptămâna 24

	Modificarea medie a LS (SE) în săptămâna 24 față de rata inițială		Diferența medie a LS față de placebo (IÎ 95 %)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Scor total AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Scor funcționalitate	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Scor oboseală/dispoziție	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Scor frică/rușine	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Scor nutriție	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

AE-QoL=Chestionar privind calitatea vieții cu angioedem; IÎ=interval de încredere; LS=cele mai mici pătrate; SE=eroare standard
*Scorurile mai mici indică o îmbunătățire a calității vieții (o afectare mai mică)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Orladeyo au fost evaluate la 28 de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani din ambele studii. Profilul de siguranță și rata crizelor în timpul studiului au fost asemănătoare cu cele observate la adulți.
Siguranța și eficacitatea berotralstatului la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Orladeyo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul angioedemului ereditar pentru prevenirea crizelor la pacienții cu angioedem ereditar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de berotralstat 150 mg o dată pe zi, C_{max} și aria de sub curbă în intervalul dintre doze (ASC_{tau}) sunt 158 ng/ml (interval: 110-234 ng/ml) și respectiv 2 770 ng*h/ml (interval: 1 880-3 790 ng*h/ml). Farmacocinetica berotralstatului la pacienții cu AEE este asemănătoare celei a persoanelor sănătoase.

Expunerea la berotralstat (C_{max} și ASC) crește mai mult decât proporțional cu doza, iar starea de echilibru se atinge în zilele 6-12.

Efectul alimentelor
Nu s-au observat diferențe în C_{max} și ASC ale berotralstatului după administrarea unei mese bogate în grăsimi. Cu toate acestea, t_{max} median a fost întârziat cu 3 ore, de la 2 ore (à jeun) la 5 ore (postprandial, interval: 1-8 ore). Berotralstatul trebuie administrat cu alimente pentru a minimiza evenimentele adverse gastrointestinale.

Distribuție

Capacitatea de legare a proteinelor plasmatice este de aproximativ 99 %. După o doză unică de berotralstat 300 mg marcat radioactiv, raportul sânge-plasmă a fost de aproximativ 0,92. La starea de echilibru, media geometrică (%CV) Vd/F a fost de 3 123 l (40 %) pentru berotralstat 150 mg o dată pe zi.

Metabolizare

Berotralstatul este metabolizat de CYP2D6 și de CYP3A4, cu turnover scăzut *in vitro*. După o doză orală unică de berotralstat 300 mg marcat radioactiv, berotralstatul a reprezentat 34 % din radioactivitatea plasmatică totală, cu 8 metaboliți, fiecare reprezentând între 1,8 și 7,8 % din radioactivitatea totală. Structurile a 5 din cei 8 metaboliți sunt cunoscute. Nu se știe dacă vreunul dintre metaboliți este activ din punct de vedere farmacologic.

Berotralstatul 150 mg administrat o dată pe zi este inhibitor moderat al CYP2D6 și al CYP3A4 și inhibitor slab al CYP2C9. Berotralstatul nu este inhibitor al CYP2C19.
Berotralstatul la dublul dozei recomandate este inhibitor slab al P-gp și nu este inhibitor al BCRP.

Eliminare

După administrarea unei doze unice de 150 mg, timpul mediu de înjumătățire al berotralstatului a fost de aproximativ 93 de ore (interval: 39-152 de ore).

După o doză unică administrată oral de berotralstat 300 mg marcat radioactiv, aproximativ 9 % s-a excretat în urină (3,4 % nemodificat; interval 1,8-4,7 %) și 79 % s-a excretat în fecale. Analizele suplimentare au indicat că aproximativ 50 % din fracția recuperată din fecale a constat în berotralstat nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Analizele farmacocinetice populaționale au arătat că vârsta, sexul și rasa nu influențează semnificativ farmacocinetica berotralstatului. Greutatea corporală a fost identificată drept factor covariabil care descrie variabilitatea clearance-ului și a volumului de distribuție, determinând o expunere mai mare (ASC și C_{max}) la pacienții cu greutate mai mică. Această diferență nu se consideră însă relevantă clinic și nu se recomandă ajustări ale dozelor pentru niciuna din aceste grupe demografice.

Copii și adolescenți
Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale care au inclus pacienți copii și adolescenți cu vârste între 12 și < 18 ani și cu greutatea de minimum 40 kg, expunerea la starea de echilibru după administrarea orală de berotralstat 150 mg o dată pe zi a fost puțin mai mare (cu 29 % mai mare) decât expunerea la adulți, cu o medie geometrică estimată (CV%) a ASC_{tau} de 2 515 (38,6) ng*h/ml. Această diferență nu este însă considerată relevantă clinic și nu se recomandă ajustări ale dozelor la pacienții copii și adolescenți cu vârste între 12 și < 18 ani și cu greutatea de 40 kg sau peste.

Insuficiență renală
A fost studiată farmacocinetica unei doze orale unice de 200 mg de berotralstat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe sub 30 ml/min). În cadrul unei comparații cu o cohortă concomitentă cu funcție renală normală (RFGe mai mare de 90 ml/min), C_{max} a crescut cu 39 %, în timp ce la ASC nu s-a observat nicio diferență. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență renală severă pot avea risc de interval QT prelungit. Este de preferat să se evite utilizarea berotralstatului la acești pacienți.

Nu a fost studiată farmacocinetica berotralstatului la pacienți cu insuficiență renală care necesită hemodializă. Dat fiind că berotralstatul are capacitate mare de legare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminat prin hemodializă.

Insuficiență hepatică
Farmacocinetica unei doze orale unice de 150 mg de berotralstat a fost studiată la pacienți cu disfuncție hepatică ușoară, moderată și severă (clasa A, B sau C conform clasificării Child-Pugh). Farmacocinetica berotralstatului a fost nemodificată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, C_{max} a crescut cu 77 %, iar $ASC_{0\text{-}inf}$ a crescut cu 78 %. La subiecții cu insuficiență hepatică severă, C_{max} a crescut cu 27 %, iar $ASC_{0\text{-}inf}$ a scăzut cu 6 %. Creșterea estimată a QTcF mediu la pacienții cu

disfuncție hepatică moderată până la severă a fost de până la 8,8 ms (limită superioară a IÎ 90 % bilateral de 13,1 msec). Trebuie evitată utilizarea berotralstatului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh).

Vârstnici
Berotralstatul nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 75 de ani; însă nu este de așteptat ca vârsta să afecteze expunerea la berotralstat.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile nonclinice de toxicitate la doză repetată, fosfolipidoza (prezența de macrofage vacuolate spongioase) a fost observată (prin microscopie electronică) în ficatul șobolanilor și suspectată în ficat, intestinul subțire, plămâni, splină și țesutul limfatic la șobolani și maimuțe, la expuneri relevante clinic. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor constatări.

Degenerarea/necroza fibrei musculare scheletice a fost observată într-un studiu cu durata de 2 ani (durata de viață) la șobolani. Expunerea la nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru aceste constatări la șobolani a fost de 4,5 ori mai mare decât expunerea obținută (pe baza ASC) la doza clinică de 150 mg de berotralstat.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de genotoxicitate.

Nu au existat creșteri ale tumorilor într-un studiu cu durata de 6 luni pe șoareci transgenici Tg rasH2. Expunerea în acest studiu de carcinogenitate la șoarece a fost de 10 ori mai mare decât expunerea obținută (pe baza ASC) la doza clinică de 150 mg de berotralstat.

Într-un studiu cu durata de 2 ani (durata de viață), s-au observat rar sarcoame stromale endometriale și sarcoame nediferențiate cutanate la șobolani cărora li s-a administrat berotralstat la expunere de 4,5 ori mai mare decât expunerea obținută (pe baza ASC) la doza clinică de 150 mg de berotralstat. Aceste constatări sunt neconcludente, cu o incidență puțin mai mare decât cea din grupurile de control. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor constatări.

Berotralstatul a traversat bariera placentară la șobolani și iepuri. Un studiu de dezvoltare embriofetală efectuat pe femele de șobolan gestante, cărora li s-a administrat berotralstat la expuneri de 9,7 ori mai mari decât expunerea obținută (pe baza ASC) la doza clinică de 150 mg de berotralstat, nu a evidențiat niciun efect nociv asupra fătului aflat în dezvoltare. Nu s-a efectuat alt studiu de dezvoltare embriofetală pe o specie nerozătoare relevantă.

Berotralstatul a fost detectat în plasma puilor de șobolan în ziua de lactație 14 la o valoare de aproximativ 5 % din concentrația plasmatică maternă.

Berotralstatul nu are efecte asupra capacității de împerechere sau a fertilității la masculii și femelele de șobolan la o doză de 2,9 ori mai mare decât doza clinică de 150 mg de berotralstat exprimată în mg/m^2.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

<u>Conținutul capsulei</u>

Crospovidonă (tip A)
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidon pregelatinizat

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Carmin indigo (E 132)
Oxid negru de fier (E 172)
Oxid roșu de fier (E 172)

Cerneală pentru inscripționare

Oxid negru de fier (E 172)
Hidroxid de potasiu
Șelac
Propilenglicol (E 1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PCTFE/PVC-Alu într-o cutie de carton cu 7 capsule per blister

Dimensiunea ambalajului: 28 sau 98 de capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orladeyo 150 mg capsule
berotralstat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 150 mg berotralstat (sub formă de diclorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

capsulă
28 de capsule
98 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Orladeyo

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orladeyo 150 mg capsule
berotralstat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioCryst Ireland Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Orladeyo 150 mg capsule
berotralstat

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Orladeyo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orladeyo
3. Cum să luați Orladeyo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Orladeyo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Orladeyo și pentru ce se utilizează

Orladeyo este un medicament care conține substanța activă berotralstat. Se utilizează pentru **prevenirea crizelor de angioedem** la adulți și la adolescenți cu vârste începând de la 12 ani cu angioedem ereditar.

Ce este angioedemul ereditar

Angioedemul ereditar este o afecțiune care adesea se transmite în cadrul unei familii. Această afecțiune vă poate limita activitatea zilnică, cauzând crize cu umflare și durere în diferite părți ale corpului dumneavoastră, printre care:
- mâinile și picioarele
- fața, pleoapele, buzele sau limba
- corzile vocale (laringele), ceea ce poate determina dificultăți de respirație
- organele genitale
- stomacul și intestinele

Cum acționează Orladeyo

În angioedemul ereditar sângele dumneavoastră nu conține suficientă proteină numită inhibitor C1 sau această proteină nu funcționează corect. Acest lucru duce la producerea unei cantități prea mari dintr-o enzimă numită kalikreină plasmatică, care, la rândul ei, mărește cantitatea de bradichinină în sânge. O cantitate prea mare de bradichinină duce la simptome de angioedem ereditar. Berotralstatul, substanța activă din Orladeyo, blochează activitatea kalikreinei plasmatice și reduce astfel concentrația de bradichinină. În acest fel împiedică umflarea și durerea pe care le poate provoca angioedemul ereditar.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orladeyo

Nu luați Orladeyo

- dacă sunteți alergic la berotralstat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Orladeyo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:
- aveți funcția ficatului redusă moderat sau sever, ceea ce poate mări concentrațiile de berotralstat din sânge
- aveți funcția rinichilor redusă sever
- sunteți expus riscului unei anumite anomalii a ritmului bătăilor inimii, numită prelungire a intervalului QT

Tratați o criză de angioedem ereditar cu medicamentul dumneavoastră de salvare obișnuit, fără să luați doze suplimentare de Orladeyo. Nu se știe dacă Orladeyo acționează pentru tratarea imediată a crizelor de angioedem ereditar.

Copii și adolescenți

Orladeyo nu este recomandat la copii cu vârsta sub 12 ani. Aceasta se datorează faptului că medicamentul nu a fost studiat la această grupă de vârstă.
Orladeyo nu a fost studiat la adolescenți cu greutatea sub 40 kg.

Orladeyo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Orladeyo dacă utilizați:
- tioridazină sau pimozidă, medicamente pentru tratarea tulburărilor psihice
- amlodipină, un medicament pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau a unui tip de durere în piept numită angină
- ciclosporină, un medicament pentru diminuarea activității sistemului imunitar, pentru tratarea bolilor severe de piele și ale inflamațiilor severe ale ochilor sau articulațiilor
- dabigatran, un medicament pentru prevenirea coagulării sângelui
- rifampicină, un medicament pentru tratarea tuberculozei și a anumitor altor infecții
- desipramină, sunătoare și alte medicamente pentru tratarea depresiei numite antidepresive triciclice
- dextrometorfan, un medicament pentru ameliorarea tusei
- digoxină, un medicament pentru tratarea problemelor cardiace și a bătăilor neregulate ale inimii
- fentanil, un analgezic puternic
- midazolam, un medicament utilizat în tratarea tulburărilor de somn și pentru anestezie
- tolbutamidă, un medicament pentru reducerea glicemiei
- contraceptive orale, medicamente anticoncepționale

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sunt disponibile informații limitate privind utilizarea Orladeyo în timpul sarcinii și al alăptării. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Orladeyo în timpul sarcinii și alăptării.

Medicul va discuta cu dumneavoastră riscurile și beneficiile asociate cu administrarea acestui medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și cel puțin 1 lună după ultima doză. Orladeyo nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Orladeyo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Orladeyo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care cântăresc ≥ 40 kg este de o capsulă o dată pe zi.

Orladeyo nu este recomandat la pacienții cu funcția hepatică redusă moderat sau sever.

Dacă funcția rinichilor dumneavoastră este redusă sever, tratamentul cu Orladeyo trebuie evitat. Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră consideră că tratamentul cu Orladeyo este necesar, poate fi necesară o monitorizare suplimentară, inclusiv monitorizarea ritmului bătăilor inimii, cu teste cum este o electrocardiogramă (ECG, un test al activității electrice a inimii). Dacă vi se efectuează dializă din cauza bolii rinichilor, tratamentul cu Orladeyo trebuie evitat.

Mod de administrare

Luați capsula împreună cu alimente și cu un pahar cu apă la aceeași oră în fiecare zi. Puteți face aceasta oricând în timpul zilei.

Dacă luați mai mult Orladeyo decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă se întâmplă acest lucru.

Dacă uitați să luați Orladeyo

Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată. Luați doza omisă imediat ce vă amintiți; totuși, nu luați mai mult de o doză pe zi.

Dacă încetați să luați Orladeyo

Este important să **luați** acest medicament în mod regulat și **atâta timp cât vi-l prescrie medicul dumneavoastră**. Nu încetați să luați medicamentul dacă nu aveți aprobarea medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:
Foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 persoană din 10
- dureri de cap
- dureri de stomac, inclusiv disconfort abdominal (la nivelul burții), sensibilitate la palparea abdomenului
- diaree și scaune frecvente

Frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 10
- vărsături
- arsuri în capul pieptului
- eliminarea de gaze din intestin
- analize de sânge care indică creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice numite ALT și AST
- erupții trecătoare pe piele

Cu frecvenţă necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile
- greață

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Orladeyo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Orladeyo

- Substanța activă este berotralstatul. Fiecare capsulă conține 150 mg berotralstat (sub formă de diclorhidrat).
- Celelalte componente sunt:
  - amidon pregelatinizat, crospovidonă (tip A), dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, gelatină, dioxid de titan (E 171)
  - coloranți: carmin indigo (E 132), oxid negru de fier (E 172), oxid roșu de fier (E 172)
  - cerneală comestibilă pentru inscripționare: oxid negru de fier (E 172), hidroxid de potasiu, șelac, propilenglicol (E 1520)

Cum arată Orladeyo și conținutul ambalajului

Capsulele de Orladeyo au corpul alb-opac inscripționat cu „150” și capacul albastru deschis inscripționat cu „BCX” (19,4 mm × 6,9 mm). Sunt ambalate în blistere din plastic/aluminiu într-o cutie de carton cu 7 capsule per blister.

Dimensiunea ambalajului: 28 sau 98 de capsule

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

- **Deținătorul autorizației de punere pe piață**
  BioCryst Ireland Limited
  Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
  Irlanda

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru berotralstat, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre greață, din rapoartele spontane, inclusiv în unele cazuri, o relație temporală strânsă, remisia efectului advers la oprirea administrării și/sau reapariția efectului advers la reluarea administrării și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între berotralstat și greață reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin berotralstat ar trebui să fie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru berotralstat, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin berotralstat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.