

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Orladeyo 150 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Kapsula (19,4 mm × 6,9 mm) s bielym nepriehľadným telom s potlačou „150“ a svetlomodrým nepriehľadným viečkom s potlačou „BCX“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Orladeyo je indikovaný na rutinnú prevenciu opakovaných záchvatov hereditárneho angioedému (*hereditary angioedema*, HAE) u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg je 150 mg lieku Orladeyo (jedna kapsula) raz denne.

U pacientov s HAE s normálnym inhibítorom C1 esterázy (nC1-INH), u ktorých po 3 mesiacoch liečby nedošlo k dostatočnému zníženiu miery záchvatov, je potrebné zvážiť ukončenie liečby (pozri časti 4.4 a 5.1).

V prípade dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg je potrebné preštudovať si informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku ku granulátu Orladeyo.

#### *Vynechané dávky*

V prípade vynechania dávky lieku Orladeyo má pacient užiť vynechanú dávku čo najskôr, pričom nesmie prekročiť jednu dávku za deň.

Orladeyo nie je určené na liečbu akútnych záchvatov HAE (pozri časť 4.4).

#### Osobitné populácie

##### *Populácia starších osôb*

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

V prípade pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Užívaniu berotralstatu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je

vhodnejšie sa vyhnúť. Ak je liečba nevyhnutná, má sa zvážiť primerané monitorovanie (napr. EKG) (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o užívaní berotralstatu u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*end stage renal disease*, ESRD) vyžadujúcich si hemodialýzu. Z preventívnych dôvodov je vhodnejšie sa vyhnúť užívaniu berotralstatu u pacientov s ESRD (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Má sa predchádzať užívaniu berotralstatu u pacientov s mierne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť berotralstatu u detí vo veku od 2 do menej ako 12 rokov boli stanovené pri dávkovaní podľa telesnej hmotnosti. Odporúčané dávky u detí vo veku od 2 do menej ako 12 rokov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku ku granulátu Orladeyo. Orladeyo 150 mg kapsuly nie sú určené na použitie u detí mladších ako 12 rokov.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie. Kapsulu možno užiť s jedlom kedykoľvek počas dňa (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Všeobecné

Berotralstat nie je určený na liečbu akútnych záchvatov HAE, v takomto prípade sa má začať individualizovaná liečba so schváleným záchranným liekom.

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o užívaní berotralstatu u pacientov s HAE s aktivitou nC1-INH.

Niektoré kategórie nC1-INH HAE nemusia reagovať na liečbu z dôvodu alternatívnych ciest, ktoré nezahŕňajú aktiváciu plazmatického kalikreínu. V tejto populácii sa odporúča vykonať genetické testovanie, ak je k dispozícii, podľa aktuálnych smerníc k HAE, a ak sa nepozoruje klinická odpoveď, ukončiť liečbu (pozri časti 4.2 a 5.1).

#### Predĺženie intervalu QT

Pri vyšších koncentráciách berotralstatu možno pozorovať zvýšené riziko predĺženia QT intervalu (pozri časť 5.1).

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa môžu rozvinúť zvýšené sérové koncentrácie berotralstatu, ktoré súvisia s rizikom predĺženého intervalu QT. Má sa predchádzať užívaniu berotralstatu u týchto pacientov.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek môžu byť vystavení riziku predĺženia intervalu QT. Užívaniu berotralstatu u týchto pacientov je vhodnejšie sa vyhnúť. Ak je liečba nevyhnutná, má sa zvážiť primerané monitorovanie (napr. EKG).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní berotralstatu u pacientov s nezávislými rizikovými faktormi predĺženia intervalu QT, ako sú poruchy rovnováhy elektrolytov, známe už existujúce predĺženie

intervalu QT (buď získané, alebo vrodené), pokročilý vek (pozri časť 4.2) alebo súbežné užívanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT. Užívaniu berotralstatu u týchto pacientov je vhodnejšie sa vyhnúť. Ak je liečba nevyhnutná, má sa zväžiť primerané monitorovanie (napr. EKG).

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Berotralstat je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

##### Účinky iných liekov na berotralstat

###### *Inhibítory P-gp a BCRP*

Cyklosporín, inhibítor P-gp a BCRP, znížil maximálnu koncentráciu ( $C_{\max}$ ) jednej 150 mg dávky berotralstatu o 7 % a zvýšil plochu pod krivkou koncentrácie v čase (AUC) o 27 %. Neodporúča sa žiadna úprava dávky berotralstatu v prípade súbežného podávania inhibítorov P-gp a BCRP.

###### *Induktory P-gp a BCRP*

Berotralstat je substrátom P-gp a BCRP. Induktory P-gp a BCRP (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný) môžu znížiť plazmatickú koncentráciu berotralstatu, čo vedie k zníženej účinnosti berotralstatu. Užívanie induktorov P-gp s berotralstatom sa neodporúča.

##### Účinky berotralstatu na iné lieky

###### *Substráty CYP3A4*

Berotralstat je stredne silný inhibítor CYP3A4, ktorý zvyšuje  $C_{\max}$  a AUC perorálneho midazolamu o 45 % a 124 % v uvedenom poradí, a  $C_{\max}$  a AUC amlodipínu o 45 % a 77 % v uvedenom poradí. Súbežné podávanie môže zvýšiť koncentrácie iných liekov, ktoré sú substráty CYP3A4. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávané lieky, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP3A4, najmä liečiv s úzkym terapeutickým indexom (napr. cyklosporín, fentanyl). Je možné, že bude nutná úprava dávkovania týchto liekov (pozri časť 5.2).

###### *Substráty CYP2D6*

Berotralstat je stredne silný inhibítor CYP2D6, ktorý zvyšuje  $C_{\max}$  a AUC dexometrofánu o 196 % a 177 % v uvedenom poradí, a  $C_{\max}$  a AUC dezipramínu o 64 % a 87 % v uvedenom poradí. Súbežné podávanie môže zvýšiť expozíciu iných liekov, ktoré sú substráty CYP2D6. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávané lieky, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2D6, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom (napr. tioridazín, pimozid) alebo liekov, pre ktoré sa v informáciách o lieku odporúča terapeutické monitorovanie (napr. tricyklické antidepresíva). Je možné, že sa bude vyžadovať úprava dávkovania týchto liekov (pozri časť 5.2).

###### *Substráty CYP2C9*

Berotralstat je slabý inhibítor CYP2C9, ktorý zvyšuje  $C_{\max}$  a AUC tolbutamidu o 19 % a 73 % v uvedenom poradí. Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2C9 (napr. tolbutamid), sa úprava dávkovania neodporúča (pozri časť 5.2).

Vplyv berotralstatu na CYP2C9 konverziu dezogestrelu na etonogestrel (aktívny metabolit) bol zanedbateľný. Pri súbežnom užívaní dezogestrelu sa úprava dávkovania neodporúča.

###### *Substráty CYP2C19*

Berotralstat nie je inhibítor CYP2C19, pretože  $C_{\max}$  a AUC omeprazolu sa zvýšili iba o 21 % a 24 % v uvedenom poradí. Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2C19 (napr. omeprazol), sa úprava dávkovania neodporúča (pozri časť 5.2).

###### *Substráty P-gp*

Berotrastat je slabý inhibítor P-gp, ktorý zvyšuje  $C_{\max}$  a AUC substrátu P-gp digoxínu o 58 % a 48 % v uvedenom poradí. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávané lieky, ktoré sú substráty P-gp, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín) alebo liekov, pre ktoré sa v informáciách o lieku odporúča terapeutické monitorovanie (napr. dabigatran-etexilát). Je možné, že sa bude vyžadovať úprava dávkovania týchto liekov (pozri časť 5.2).

#### *Perorálne antikoncepčné prípravky*

Berotrastat ako mierny inhibítor CYP3A4 môže zvýšiť koncentráciu perorálnych antikoncepčných prípravkov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie berotrastatu s dezogestrelom zvyšovalo AUC etonogestrelu (aktívny metabolit) o 58 %, pričom nemalo vplyv na  $C_{\max}$ . Vplyv berotrastatu na CYP2C9 konverziu dezogestrelu na etonogestrel bol zanedbateľný. Pri súbežnom užívaní dezogestrelu sa úprava dávkovania neodporúča.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby berotrastatom a aspoň 1 mesiac po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu. Berotrastat sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití berotrastatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Berotrastat sa neodporúča užívať počas gravidity.

### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie berotrastatu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu berotrastatom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

V štúdiách vykonaných na zvieratách sa nepozoroval žiadny účinok berotrastatu na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Berotrastat nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú bolesť brucha (všetky miesta) (hlásená u 21 % pacientov), hnačka (hlásená u 15 % pacientov) a bolesť hlavy (hlásená u 13 % pacientov). Gastrointestinálne udalosti boli hlásené najmä v prvých 1–3 mesiacoch užívania berotrastatu (medián dňa nástupu bolesti brucha bol 66. deň a hnačky 45. deň) a odznali bez podania lieku, zatiaľ čo liečba berotrastatom pokračovala. Takmer všetky udalosti (99 %) bolesti brucha boli mierne alebo stredne závažné, pričom medián trvania bol 3,5 dňa (95 % interval spoľahlivosti (IS) 2–8 dní). Takmer všetky udalosti (98 %) hnačky boli mierne alebo stredne závažné, pričom medián trvania bol 3,2 dňa (95 % IS 2–8 dní).

## Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť berotralstatu bola hodnotená v dlhodobých klinických štúdiách s pacientmi s HAE (tak v nekontrolovaných, otvorených, ako aj placebom kontrolovaných, zaslepených), na ktorých sa zúčastnilo 381 dospelých a dospievajúcich pacientov a 29 pediatrických pacientov vo veku od 3 do < 12 rokov. Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií a zo sledovania po uvedení lieku na trh podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh**

| Trieda orgánových systémov          | Frekvencia  | Nežiaduce reakcie                                |
|-------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému           | Veľmi časté | Bolesť hlavy <sup>a</sup>                        |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Bolesť brucha <sup>b</sup> , hnačka <sup>c</sup> |
|                                     | Časté       | Vracanie, gastroezofagálny reflux, nadúvanie     |
|                                     | Neznáme     | Nevôľnosť                                        |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva   | Časté       | Vyrážka                                          |
| Poruchy pečene a žlčových ciest     | Časté       | Zvýšená hodnota ALT, zvýšená hodnota AST         |

<sup>a</sup> Zahŕňa tieto udalosti: bolesť hlavy, sínusovú bolesť hlavy

<sup>b</sup> Zahŕňa tieto udalosti: bolesť brucha, abdominálny diskomfort, bolesť hornej časti brucha, bolesť spodnej časti brucha, epigastrický diskomfort, citlivosť brucha

<sup>c</sup> Zahŕňa tieto udalosti: hnačku, mäkkú stolicu, častú stolicu

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Zvýšené hodnoty transamináz*

Zvýšené hodnoty v testoch funkcie pečene (*liver function test*, LFT), ktoré sa vo všeobecnosti zlepšili po prerušení alebo bez prerušenia užívania berotralstatu, sa pozorovali u niektorých pacientov, najmä u tých, ktorí prerušili androgénovú liečbu do 14 dní od začatia liečby berotralstatom. Má sa predchádzať náhlemu prerušeniu užívania androgénov tesne pred začatím užívania berotralstatu.

## Pediatrická populácia

### *Dospievajúci vo veku od 12 do menej ako 18 rokov*

Bezpečnosť berotralstatu bola hodnotená v klinických štúdiách v podskupine 28 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg. Bezpečnostný profil bol podobný profilu, ktorý sa pozoroval u dospelých.

### *Deti vo veku od 3 do menej ako 12 rokov*

Bezpečnosť berotralstatu bola hodnotená v klinickej štúdii u 29 pacientov vo veku od 3 do < 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 14,9 kg. Bezpečnostný profil bol podobný profilu, ktorý sa pozoroval u dospelých.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. Nie sú k dispozícii žiadne informácie na identifikáciu potenciálnych prejavov a príznakov predávkovania. Ak sa príznaky objavia, odporúča sa symptomatická liečba. Nie je k dispozícii žiadne antidotum.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické liečivá, liečivá na dedičný angioedém, ATC kód: B06AC06

#### Mechanizmus účinku

Berotrastat je inhibitor plazmatického kalikreínu. Plazmatický kalikreín je serínová proteáza, ktorá štiepi vysokomolekulárny kininogén (*high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), pričom sa uvoľňuje bradykinín, čo je silný vazodilatátor, ktorý zvyšuje vaskulárnu permeabilitu. U pacientov s HAE je v dôsledku nedostatku alebo dysfunkcie C1-INH zhoršená normálna regulácia aktivity plazmatického kalikreínu, čo vedie k nekontrolovaným zvýšeniam aktivity plazmatického kalikreínu a k uvoľneniu bradykinínu, čo vedie k záchvatom HAE vo forme opuchu (angioedém).

#### Elektrofyziológia srdca

Pri  $C_{max}$  berotrastatu v rovnovážnom stave pri odporúčanej dávke 150 mg raz denne u dospelých sa priemerný korigovaný interval QT zvýšil o 3,4 ms (90 % horná hranica IS 6,8 ms), čo je menej ako prahová hodnota 10 ms vzbudzujúca obavy. Pri supratherapeutickej dávke 450 mg raz denne boli expozície v rovnovážnom stave 4-násobne vyššie ako pri odporúčanej dávke 150 mg u dospelých a korigovaný interval QT sa zvýšil priemerne o 21,9 ms.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť berotrastatu bola skúmaná v multicentrickej, randomizovanej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami NCT03485911.

#### *Štúdia NCT03485911*

Táto štúdia zahŕňala 120 pacientov (114 dospelých a 6 detí vo veku od 12 rokov) s typom I alebo II HAE, ktorí mali aspoň dva záchvaty potvrdené skúšajúcim počas prvých 8 týždňov úvodného (tzv. *run-in*) obdobia štúdie a užili aspoň jednu dávku skúšanej liečby. Deväť pacientov bolo vo veku  $\geq 65$  rokov. Pacienti boli randomizovaní do 1 z 3 paralelných liečebných skupín, stratifikovaní podľa východiskovej miery záchvatov v pomere 1 : 1 : 1 (berotrastat 110 mg, berotrastat 150 mg alebo placebo podávané perorálne s jedlom raz denne) počas 24-týždňového liečebného obdobia.

Celkovo 81 pacientov dostalo najmenej jednu dávku berotrastatu počas 24-týždňového liečebného obdobia. Zo všetkých pacientov bolo 66 % žien a 93 % belochov s priemerným vekom 41,6 rokov. Anamnéza záchvatov laryngálneho angioedému bola hlásená pri 74 % pacientov a 75 % hlásilo predchádzajúcu dlhodobú profylaxiu. Medián miery záchvatov počas prospektívneho úvodného (tzv. *run-in*) obdobia štúdie (východisková miera záchvatov) bol 2,9 záchvatu za mesiac. 70 % zo zúčastnených pacientov malo východiskovú mieru záchvatov  $\geq 2$  záchvaty za mesiac.

Pacienti prerušili užívanie iných profylaktických liekov na HAE pred zapojením sa do štúdie, všetci pacienti však mohli užívať záchranné lieky na liečbu náhlych záchvatov HAE. U pacientov liečených berotrastatom bolo 51,4 % náhlych záchvatov liečených pomocou C1-INH (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie C1-INH a berotrastatu nevedlo k žiadnym identifikovateľným nežiaducim reakciám.

Užívanie berotralstatu v dávke 150 mg viedlo k štatisticky a klinicky významnému zníženiu miery záchvatov HAE v porovnaní s placebom počas 24 týždňov v primárnom ukazovateli v populácii so zámerom liečiť (ITT), ako je uvedené v tabuľke 2. Percentuálne zníženie miery záchvatov HAE bolo výraznejšie pri berotralstate v dávke 150 mg v porovnaní s placebom bez ohľadu na mieru záchvatov počas úvodného (tzv. *run-in*) obdobia štúdie.

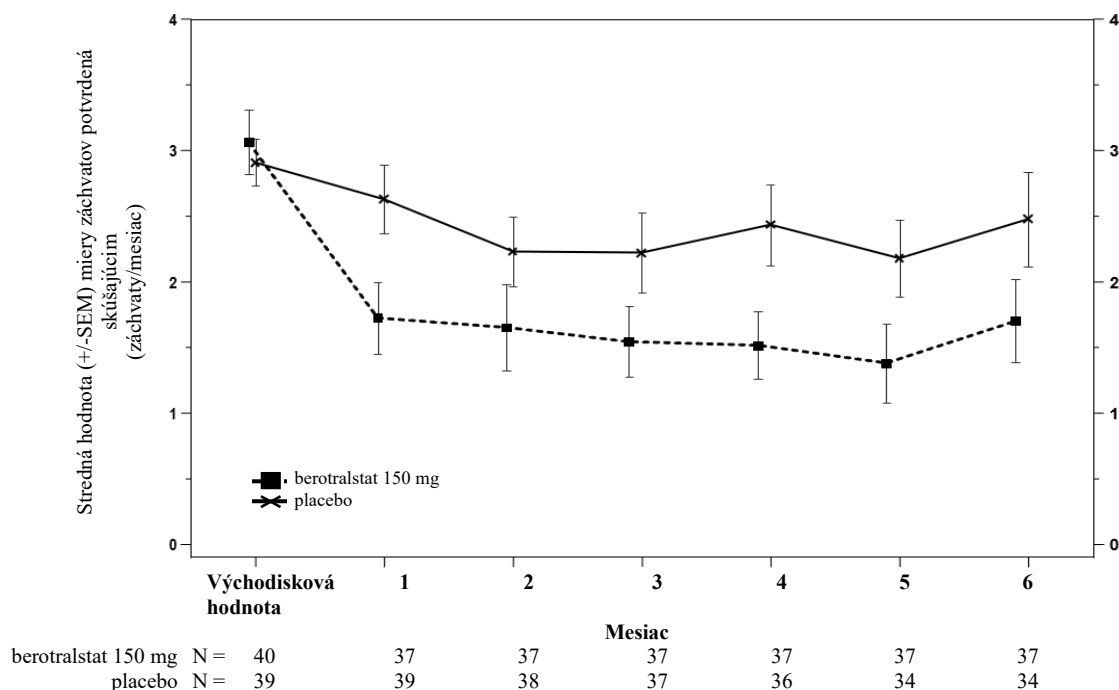
**Tabuľka 2: Zníženie miery záchvatov HAE v populácii ITT liečenej berotralstatom v dávke 150 mg**

| Výsledok            | Berotralstat 150 mg<br>(n = 40) |                                                |           | Placebo<br>(n = 40 <sup>a</sup> ) |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------|
|                     | Miera za 28 dní                 | Percentuálne zníženie oproti placebu (95 % IS) | Hodnota p | Miera za 28 dní                   |
| Miera záchvatov HAE | 1,31                            | 44,2 % (23,0; 59,5)                            | < 0,001   | 2,35                              |

<sup>a</sup> Jeden pacient v analýze ITT bol randomizovaný do skupiny s placebom, ale nebol liečený.

Zníženie miery záchvatov sa zachovalo počas 24 týždňov, ako je uvedené v grafe 1.

**Graf 1: Miera záchvatov HAE za mesiac počas 24 týždňov liečby berotralstatom v dávke 150 mg (n = 40) alebo placebom (n = 40)**



SEM (*standard error of the mean*): štandardná chyba priemeru

Z pacientov užívajúcich 150 mg berotralstatu malo 58 % zníženie miery záchvatov HAE o  $\geq 50$  % v porovnaní s východiskovým údajom oproti 25 % pacientov užívajúcich placebom.

Berotralstat v dávke 150 mg znížil mieru záchvatov HAE, ktoré si vyžadujú liečbu akútnych záchvatov so štandardnou starostlivosťou, o 49,2 % (95 % IS: 25,5 %, 65,4 %) v porovnaní s placebom (miera za 28 dní: 1,04 vs. 2,05).

#### Kvalita života súvisiaca so zdravím

Pacienti užívajúci berotralstat 150 mg dosiahli celkové zlepšenie skóre v dotazníku kvality života s angioedémom (AE-QoL), ako aj zlepšenie v skóre jednotlivých domén (funkčná, únava/nálada,

strach/zahanbenie a výživa) v porovnaní so skupinou s placebom, ako je uvedené v tabuľke 3. Zníženie o 6 bodov sa považuje za klinicky významné zlepšenie. Najvýraznejšie zlepšenie sa pozorovalo vo funkčnom skóre.

**Tabuľka 3: Zmena v skóre AE-QoL\* – berotralstat v porovnaní s placebom v 24. týždni**

|                          | Priemerná zmena (SE) metódou LS od východiskovej hodnoty v 24. týždni |             | Priemerný rozdiel metódou LS oproti placebu (95 % IS) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------|
|                          | Berotralstat 150 mg                                                   | Placebo     |                                                       |
| Celkové skóre AE-QoL     | -14,6 (2,6)                                                           | -9,7 (2,6)  | -4,90<br>(-12,23; 2,43)                               |
| Funkčné skóre            | -19,5 (3,4)                                                           | -10,4 (3,4) | -9,10<br>(-18,58; 0,38)                               |
| Skóre únavy/nálady       | -11,3 (3,2)                                                           | -9,2 (3,3)  | -2,16<br>(-11,35; 7,03)                               |
| Skóre strachu/zahanbenia | -15,4 (3,2)                                                           | -10,5 (3,3) | -4,96<br>(-14,05; 4,13)                               |
| Výživové skóre           | -8,8 (3,0)                                                            | -6,1 (3,1)  | -2,68<br>(-11,27; 5,92)                               |

AE-QoL = dotazník kvality života s angioedémom; IS = interval spoľahlivosti; LS = najmenšie štvorce; SE = smerodajná odchýlka

\* Nižšie skóre naznačujú zlepšenú kvalitu života (nižšiu mieru zhoršenia)

#### Populácia s normálnym C1-INH HAE

Analýza observačných klinických údajov sa vykonala u 311 dospelých pacientov s nC1-INH HAE, ktorí boli liečení berotralstatom maximálne 18 mesiacov. Typ HAE sa stanovil na základe hladín C1-INH, funkcie C1-INH a hladín C4 bez genetického testovania. Táto observačná štúdia naznačuje podobnú tendenciu účinnosti u pacientov s nC1-INH HAE.

#### Pediatrická populácia

*Dospievajúci vo veku od 12 do menej ako 18 rokov (štúdia NCT03485911, štúdia NCT03472040)*

V oboch štúdiách bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť berotralstatu u 28 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov. Bezpečnostný profil a miera záchvatov v štúdiu boli podobné ako v prípade dospelých pacientov.

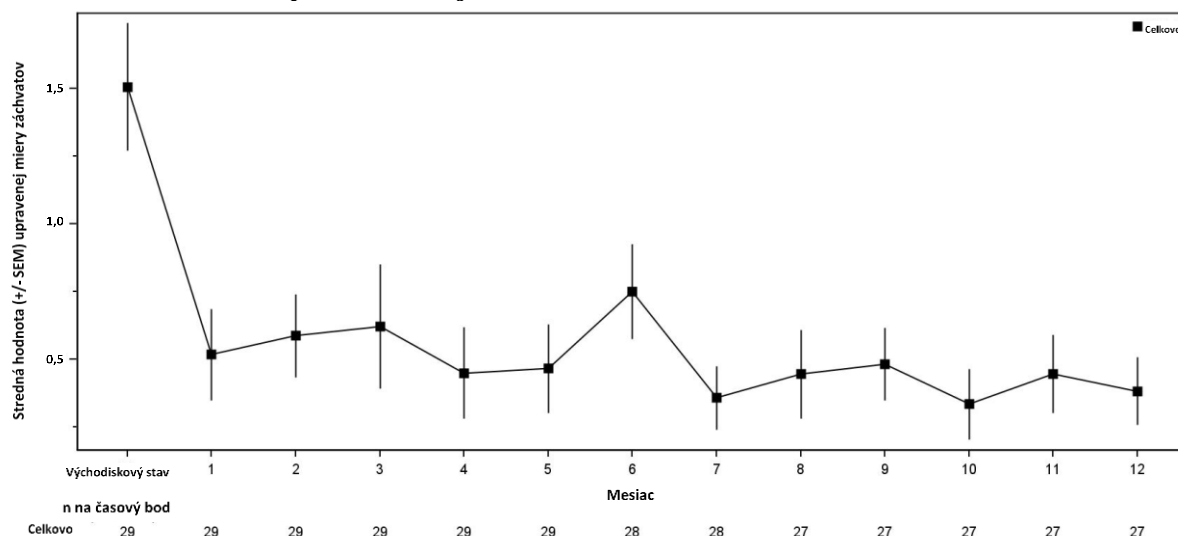
*Deti vo veku od 2 do menej ako 12 rokov*

Bezpečnosť a účinnosť berotralstatu sa hodnotili v multicentrickej, nezaslepanej, sekvenčnej klinickej štúdiu s jediným ramenom, ktorá hodnotila 29 pediatrických pacientov vo veku od 3 do < 12 rokov s HAE, ktorí užívali granulát Orladeyo jedenkrát denne s jedlom (štúdia NCT05453968). Medián miery záchvatov hlásených vo východiskovom stave (obdobie štandardnej starostlivosti) bol 0,96 záchvatov za mesiac (rozmedzie: 0 až 5 záchvatov za mesiac). Aby sa dosiahli expozície lieku podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov liečených dávkou 150 mg, pacienti boli zaradení do jednej zo 4 skupín podľa dávky na základe telesnej hmotnosti vo východiskovom stave:  $\geq 40$  kg (n = 7), 32 až < 40 kg (n = 9), 24 až < 32 kg (n = 9) a 12 až < 24 kg (n = 4).

12 týždňov liečby berotralstatom dokončilo všetkých 29 pacientov, pričom 27 pacientov dokončilo 48 týždňov liečby.

Zníženie oproti východiskovému stavu v mesačnej strednej hodnote miery záchvatov sa udržalo počas 48 týždňov (graf 2).

**Graf 2: Upravená stredná hodnota miery záchvatov HAE za mesiac<sup>a</sup> počas 48 týždňov liečby dávkami berotralstatu podľa telesnej hmotnosti**



<sup>a</sup> Upravená stredná hodnota miery záchvatov HAE za mesiac nebola primárnym ukazovateľom klinickej štúdie.

Bezpečnosť a účinnosť berotralstatu u pediatrických pacientov do 2 rokov neboli stanovené.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní berotralstatu v dávke 150 mg raz denne je  $C_{max}$  a AUC v dávkovacom intervale ( $AUC_{tau}$ ) 158 ng/ml (rozsah: 110 až 234 ng/ml) a 2 770 ng\*h/ml v uvedenom poradí (rozsah: 1 880 až 3 790 ng\*h/ml). Farmakokinetika berotralstatu u pacientov s HAE je podobná ako u zdravých ľudí.

Expozícia berotralstatu ( $C_{max}$  a AUC) sa zvyšuje viac než úmerne s dávkou a rovnovážnom stav sa dosiahne do 6 až 12 dní.

### Vplyv jedla

Po podaní berotralstatu s jedlom s vysokým obsahom tuku neboli pozorované žiadne rozdiely v  $C_{max}$  a AUC. Hodnota mediánu  $t_{max}$  sa však oneskorila o 3 hodiny, a to z 2 hodín (nalačno) na 5 hodín (s jedlom, rozsah: 1 až 8 hodín). Berotralstat sa má podávať s jedlom, aby sa minimalizovali gastrointestinálne nežiaduce reakcie.

### Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je približne 99 %. Po podaní jednorazovej 300 mg dávky rádioaktívne označeného berotralstatu bol pomer v krvi a plazme približne 0,92. V ustálenom stave bol pre berotralstat 150 mg podávaný raz denne geometrický priemer (%CV)  $V_d/F$  3123 l (40 %).

### Biotransformácia

Berotralstat je metabolizovaný prostredníctvom CYP2D6 a CYP3A4 s pomalým obratom *in vitro*. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 300 mg rádioaktívne značeného berotralstatu predstavoval berotralstat 34 % celkovej rádioaktivity plazmy, pričom išlo o 8 metabolitov a každý predstavoval od 1,8 do 7,8 % celkovej rádioaktivity. Štruktúry 5 z 8 metabolitov sú známe. Nie je známe, či je niektorý metabolit farmakologicky aktívny.

Berotralstat v dávke 150 mg podávaný raz denne je stredne silný inhibítor CYP2D6 a CYP3A4 a slabý inhibítor CYP2C9. Berotralstat nie je inhibítor CYP2C19.

Berotrastat je pri dvojnásobne odporúčanej dávke slabým inhibítorom P-gp, a nie je inhibítorom BCRP.

### Eliminácia

Po podaní jednorazovej dávky 150 mg bol medián polčasu berotrastatu približne 93 hodín (rozsah: 39 až 152 hodín).

Po podaní jednorazovej perorálnej 300 mg dávky rádioaktívne označeného berotrastatu sa približne 9 % vylúčilo močom (3,4 % v nezmenenej podobe; rozsah 1,8 až 4,7 %) a 79 % sa vylúčilo stolicou. Dodatočné analýzy ukázali, že približne 50 % frakcie získanej zo stolice predstavoval berotrastat v nezmenenej podobe.

### Osobitné populácie

Analýzy farmakokinetiky v populácii preukázali, že vek, pohlavie a rasa nemali významný vplyv na farmakokinetiku berotrastatu. Telesná hmotnosť sa identifikovala ako premenná opisujúca variabilitu klírensu a distribučného objemu, vedúca k vyššej expozícii (AUC a  $C_{max}$ ) u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou. Tento rozdiel sa však nepovažuje za klinicky relevantný a neodporúča sa úprava dávkovania pre žiadnu z týchto demografických charakteristík.

#### *Pediatrická populácia*

Na základe analýz farmakokinetiky v populácii, ktorá zahŕňala pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, bola expozícia v rovnovážnom stave po perorálnom podaní berotrastatu v dávke 150 mg raz denne mierne vyššia (vyššia o 29 %) než expozícia u dospelých s odhadovaným geometrickým priemerom (CV %)  $AUC_{tau}$  2 515 (38,6) ng\*h/ml. Tento rozdiel sa však nepovažuje za klinicky relevantný a u pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov s telesnou hmotnosťou od 40 kg sa neodporúča úprava dávkovania.

Expozícia berotrastatu u pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov je uvedená v súhrne charakteristických vlastností lieku ku granulátu Orladeyo. Kapsuly Orladeyo 150 mg nie sú určené na použitie u detí vo veku < 12 rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika jednorazovej 200 mg perorálnej dávky berotrastatu sa skúmala u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadované GFR nižšie než 30 ml/min). Pri porovnaní súbežnej kohorty s normálnou funkciou obličiek (GFR vyššie než 90 ml/min) sa  $C_{max}$  zvýšila o 39 %, zatiaľ čo v AUC nebol zistený žiadny rozdiel. V prípade pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek môžu byť vystavení riziku predĺženia intervalu QT. Užívaniu berotrastatu u týchto pacientov je vhodnejšie sa vyhnúť.

Nevykonala sa štúdia o farmakokinetike berotrastatu u pacientov so zlyhaním obličiek, ktorí potrebujú hemodialýzu. Vzhľadom na to, že sa berotrastat vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že by sa hemodialýzou odstránil.

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika jednorazovej 150 mg perorálnej dávky berotrastatu sa skúmala u dospelých pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A, B alebo C podľa Childa-Pugha). Farmakokinetika berotrastatu sa nezmenila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredne závažným zhoršením funkcie pečene sa  $C_{max}$  zvýšila o 77 %, zatiaľ čo  $AUC_{0-inf}$  sa zvýšila o 78 %. U pacientov so závažným zhoršením funkcie pečene sa  $C_{max}$  zvýšila o 27 %, zatiaľ čo  $AUC_{0-inf}$  sa znížila o 6 %. Odhadované zvýšenie priemerného intervalu QTcF u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene bolo do 8,8 ms (2-stranná 90 % UB 13,1 ms). Má sa predchádzať

užívaniu berotralstatu u pacientov s mierne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha).

#### *Starší pacienti*

Berotralstat sa neskúmal u pacientov starších ako 75 rokov, neočakáva sa však, že vek má vplyv na expozíciu berotralstatu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V neklinických štúdiách chronickej toxicity po opakovanej dávke sa pozorovala fosfolipidóza (prítomnosť penových vakuolizovaných makrofágov) v pečeni potkanov (elektrónovou mikroskopiou) a predpokladá sa jej prítomnosť v pečeni, tenkom čreve, pľúcach, slezine a lymfatickom tkanive u potkanov a opíc, a to v klinicky relevantných expozíciách. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Skeletálna myofibrilná degenerácia/nekróza sa pozorovala v 2-ročnej (celoživotnej) štúdii u potkanov. Expozícia pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*no observed adverse effect level*, NOAEL) pre tieto zistenia u potkanov bola 4,5-násobkom expozície dosiahnutej (na základe AUC) pri klinickej dávke 150 mg berotralstatu.

Neklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 6-mesačnej štúdii u transgénnych myší Tg rasH2 sa nezaznamenal žiadny nárast nádorov. Expozícia v tejto štúdii karcinogenity u myší bola 10-násobkom expozície dosiahnutej (na základe AUC) pri klinickej dávke 150 mg berotralstatu.

Zriedkavé stromálne sarkómy endometria a nediferencované sarkómy kože boli zistené v 2-ročnej (celoživotnej) štúdii u potkanov, ktorým bol podaný berotralstat pri expozícii, ktorá bola 4,5-násobkom expozície dosiahnutej (na základe AUC) pri klinickej dávke 150 mg berotralstatu. Tieto zistenia nie sú presvedčivé, keďže incidencie je mierne vyššia ako v kontrolných skupinách. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Berotralstat prechádza u potkanov a králikov cez placentárnu bariéru. Štúdia embryu-fetálneho vývoja vykonaná na gravidných potkanoch, ktorým bol podávaný berotralstat pri expozícii, ktorá bola 9,7-násobkom expozície dosiahnutej (na základe AUC) pri klinickej dávke 150 mg berotralstatu, neodhalila žiadny dôkaz o poškodení vyvíjajúceho sa plodu. Druhá štúdia embryu-fetálneho vývoja na relevantných druhoch nehlodavcov nebola vykonaná.

Berotralstat bol zistený v plazme mláďat potkanov na 14. deň laktácie v koncentrácii zodpovedajúcej približne 5 % koncentrácii v materskej plazme.

Berotralstat nemal žiadne účinky na párenie ani na fertilitu samcov a samíc potkanov pri dávke, ktorá bola 2,9-násobkom klinickej dávky 150 mg berotralstatu na základe mg/m<sup>2</sup>.

V definitívnej štúdii juvenilnej toxikológie pri samcoch a samiciach potkanov neboli pozorované žiadne nové zistenia. Pri dávkach do 50 mg/kg/deň sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky s expozíciou AUC<sub>0-24</sub> v rozsahu 5,8- až 6,5-násobku odporúčaných pediatrických terapeutických expozícií.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Náplň kapsuly

krospovidón (typ A)  
stearát horečnatý  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
predželatinovaný škrob

#### Obal kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E 171)  
indigotín (E 132)  
čierny oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)

#### Tlačiarenská farba

čierny oxid železitý (E 172)  
hydroxid draselný  
šelak  
propylénglykol (E 1520)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníkové blistre PCTFE/PVC v škatuli so 7 kapsulami v jednom blistri.

Veľkosť balenia: 28 alebo 98 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/21/1544/001

EU/1/21/1544/002

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. apríl 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. február 2026

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Orladeyo 72 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Orladeyo 96 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Orladeyo 108 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Orladeyo 132 mg filmom obalený granulát vo vrecku

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Orladeyo 72 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 72 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

Orladeyo 96 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 96 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

Orladeyo 108 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 108 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

Orladeyo 132 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 132 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalený granulát vo vrecku.

Biely až sivobiely okrúhly filmom obalený granulát s hladkým povrchom s priemerom približne 2 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Orladeyo je indikovaný na rutinnú prevenciu opakovaných záchvatov hereditárneho angioedému (*hereditary angioedema*, HAE) u:

- detí vo veku od 2 do menej ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg,
- dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre deti vo veku od 2 do menej ako 12 rokov závisí od telesnej hmotnosti a je uvedená v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Odporúčaná dávka u detí vo veku od 2 do menej ako 12 rokov**

| Telesná hmotnosť (kg)    | Odporúčaná dávka filmom obaleného granulátu Orladeyo |
|--------------------------|------------------------------------------------------|
| 15 kg až menej ako 24 kg | Jedno 72 mg vrečko jedenkrát denne                   |
| 24 kg až menej ako 32 kg | Jedno 96 mg vrečko jedenkrát denne                   |
| 32 kg až menej ako 40 kg | Jedno 108 mg vrečko jedenkrát denne                  |
| 40 kg alebo viac         | Jedno 132 mg vrečko jedenkrát denne                  |

Odporúčaná dávka pre dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg je jedno 108 mg vrečko granulátu lieku Orladeyo raz denne.

U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg je potrebné preštudovať si informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku ku kapsulám Orladeyo.

U pacientov s HAE s normálnym inhibítorom C1 esterázy (nC1-INH), u ktorých po 3 mesiacoch liečby nedošlo k dostatočnému zníženiu miery záchvatov, je potrebné zvážiť ukončenie liečby (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### *Vynechané dávky*

V prípade vynechania dávky lieku Orladeyo má pacient užiť vynechanú dávku čo najskôr, pričom nesmie prekročiť jednu dávku za deň.

Orladeyo nie je určené na liečbu akútnych záchvatov HAE (pozri časť 4.4).

#### Osobitné populácie

##### *Porucha funkcie obličiek*

V prípade pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Užívaniu berotralstatu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je vhodnejšie sa vyhnúť. Ak je liečba nevyhnutná, má sa zvážiť primerané monitorovanie (napr. EKG) (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o užívaní berotralstatu u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*end stage renal disease*, ESRD) vyžadujúcich si hemodialýzu. Z preventívnych dôvodov je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu berotralstatu u pacientov s ESRD (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Má sa predchádzať užívaniu berotralstatu u pacientov s mierne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Orladeyo u detí vo veku mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Každé vrečko je určené len na jedno použitie.

Každé vrečko filmom obaleného granulátu sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase s jedlom (pozri časť 5.2).

Filmom obalený granulát sa má prehltnúť vcelku. Aby sa zabránilo horkej chuti, pacienti by nemali granulát žuvať ani drviť.

Filmom obalený granulát Orladeyo sa môže podávať jedným z nasledujúcich spôsobov:

- Celý obsah jedného vrečka sa má nasypať priamo do úst a ihneď prehltnúť spolu s nekyslou tekutinou (vodou alebo mliekom).
- Celý obsah jedného vrečka sa má nasypať na približne jednu lyžicu (15 ml) mäkkého nekyslého jedla a ihneď skonzumovať. Jedlo má mať izbovú teplotu alebo nižšiu. Príkladmi mäkkých nekyslých potravín sú čokoládový puding, zemiaková kaša, kukuričná kaša a hrachové alebo banánové pyré.  
Kyslé potraviny, ako sú jogurt a jablkové pyré, sa nemajú používať, pretože môžu rozpustiť vrstvu na prekrytie chuti a mať za následok horkú chuť. Celý granulát sa má užiť do 10 minút od nasypania na jedlo, aby sa nerozpustil povrch na prekrytie chuti.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Všeobecné

Berotrastat nie je určený na liečbu akútnych záchvatov HAE, v takomto prípade sa má začať individualizovaná liečba so schváleným záchranným liekom.

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o užívaní berotrastatu u pacientov s HAE s aktivitou nC1-INH.

Niektoré kategórie nC1-INH HAE nemusia reagovať na liečbu z dôvodu alternatívnych ciest, ktoré nezahŕňajú aktiváciu plazmatického kalikreínu. V tejto populácii sa odporúča vykonať genetické testovanie, ak je k dispozícii, podľa aktuálnych smerníc k HAE, a ak sa nepozoruje klinická odpoveď, ukončiť liečbu (pozri časti 4.2 a 5.1).

#### Predĺženie intervalu QT

Pri vyšších koncentráciách berotrastatu možno pozorovať zvýšené riziko predĺženia QT intervalu (pozri časť 5.1). Deti nesmú užívať dávky berotrastatu vyššie, ako sú určené pre ich telesnú hmotnosť.

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa môžu rozvinúť zvýšené sérové koncentrácie berotrastatu, ktoré súvisia s rizikom predĺženého intervalu QT. Má sa predchádzať užívaniu berotrastatu u týchto pacientov.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek môžu byť vystavení riziku predĺženia intervalu QT. Užívaniu berotrastatu u týchto pacientov je vhodnejšie sa vyhnúť. Ak je liečba nevyhnutná, má sa zvážiť primerané monitorovanie (napr. EKG).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní berotrastatu u pacientov s nezávislými rizikovými faktormi predĺženia intervalu QT, ako sú poruchy rovnováhy elektrolytov, známe už existujúce predĺženie intervalu QT (buď získané, alebo vrodené), pokročilý vek alebo súbežné užívanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT. Užívaniu berotrastatu u týchto pacientov je vhodnejšie sa vyhnúť. Ak je liečba nevyhnutná, má sa zvážiť primerané monitorovanie (napr. EKG).

## Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Berotrastat je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie proti rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

### Účinky iných liekov na berotrastat

#### *Inhibítory P-gp a BCRP*

Cyklosporín, inhibítor P-gp a BCRP, znížil maximálnu koncentráciu ( $C_{\max}$ ) jednej 150 mg dávky berotrastatu o 7 % a zvýšil plochu pod krivkou koncentrácie v čase (AUC) o 27 %. Neodporúča sa žiadna úprava dávky berotrastatu v prípade súbežného podávania inhibítorov P-gp a BCRP.

#### *Induktory P-gp a BCRP*

Berotrastat je substrátom P-gp a BCRP. Induktory P-gp a BCRP (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný) môžu znížiť plazmatickú koncentráciu berotrastatu, čo vedie k zníženej účinnosti berotrastatu. Užívanie induktorov P-gp s berotrastatom sa neodporúča.

### Účinky berotrastatu na iné lieky

#### *Substráty CYP3A4*

Berotrastat je stredne silný inhibítor CYP3A4, ktorý zvyšuje  $C_{\max}$  a AUC perorálneho midazolamu o 45 % a 124 % v uvedenom poradí, a  $C_{\max}$  a AUC amlodipínu o 45 % a 77 % v uvedenom poradí. Súbežné podávanie môže zvýšiť koncentrácie iných liekov, ktoré sú substráty CYP3A4. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávané lieky, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP3A4, najmä liečiv s úzkym terapeutickým indexom (napr. cyklosporín, fentanyl). Je možné, že bude nutná úprava dávkovania týchto liekov (pozri časť 5.2).

#### *Substráty CYP2D6*

Berotrastat je stredne silný inhibítor CYP2D6, ktorý zvyšuje  $C_{\max}$  a AUC dexometrofánu o 196 % a 177 % v uvedenom poradí, a  $C_{\max}$  a AUC dezipramínu o 64 % a 87 % v uvedenom poradí. Súbežné podávanie môže zvýšiť expozíciu iných liekov, ktoré sú substráty CYP2D6. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávané lieky, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2D6, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom (napr. tioridazín, pimozid) alebo liekov, pre ktoré sa v informáciách o lieku odporúča terapeutické monitorovanie (napr. tricyklické antidepresíva). Je možné, že sa bude vyžadovať úprava dávkovania týchto liekov (pozri časť 5.2).

#### *Substráty CYP2C9*

Berotrastat je slabý inhibítor CYP2C9, ktorý zvyšuje  $C_{\max}$  a AUC tolbutamidu o 19 % a 73 % v uvedenom poradí. Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2C9 (napr. tolbutamid), sa úprava dávkovania neodporúča (pozri časť 5.2).

Vplyv berotrastatu na CYP2C9 konverziu dezogestrelu na etonogestrel (aktívny metabolit) bol zanedbateľný. Pri súbežnom užívaní dezogestrelu sa úprava dávkovania neodporúča.

#### *Substráty CYP2C19*

Berotrastat nie je inhibítor CYP2C19, pretože  $C_{\max}$  a AUC omeprazolu sa zvýšili iba o 21 % a 24 % v uvedenom poradí. Pri súbežnom užívaní liekov, ktoré sú metabolizované prevažne prostredníctvom CYP2C19 (napr. omeprazol), sa úprava dávkovania neodporúča (pozri časť 5.2).

### *Substráty P-gp*

Berotrastat je slabý inhibítor P-gp, ktorý zvyšuje  $C_{\max}$  a AUC substrátu P-gp digoxínu o 58 % a 48 % v uvedenom poradí. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávané lieky, ktoré sú substráty P-gp, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín) alebo liekov, pre ktoré sa v informáciách o lieku odporúča terapeutické monitorovanie (napr. dabigatran-etexilát). Je možné, že sa bude vyžadovať úprava dávkovania týchto liekov (pozri časť 5.2).

### *Perorálne antikoncepčné prípravky*

Berotrastat ako mierny inhibítor CYP3A4 môže zvýšiť koncentráciu perorálnych antikoncepčných prípravkov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie berotrastatu s dezogestrelom zvyšovalo AUC etonogestrelu (aktívny metabolit) o 58 %, pričom nemalo vplyv na  $C_{\max}$ . Vplyv berotrastatu na CYP2C9 konverziu dezogestrelu na etonogestrel bol zanedbateľný. Pri súbežnom užívaní dezogestrelu sa úprava dávkovania neodporúča.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby berotrastatom a aspoň 1 mesiac po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu. Berotrastat sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití berotrastatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Berotrastat sa neodporúča užívať počas gravidity.

### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie berotrastatu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu berotrastatom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre novorodenca/dojča a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

V štúdiách vykonaných na zvieratách sa nepozoroval žiadny účinok berotrastatu na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Berotrastat nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neočakáva sa, že by berotrastat ovplyvnil bdelosť alebo schopnosť detí vykonávať činnosti.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov vo veku 12 rokov a starších sú bolesť brucha (všetky miesta) (hlásená u 21 % pacientov), hnačka (hlásená u 15 % pacientov) a bolesť hlavy (hlásená u 13 % pacientov). Gastrointestinálne udalosti boli hlásené najmä v prvých 1 – 3 mesiacoch užívania berotrastatu (medián dňa nástupu bolesti brucha bol 66. deň a hnačky 45. deň) a odznali bez podania lieku, zatiaľ čo liečba berotrastatom pokračovala. Takmer všetky udalosti (99 %) bolesti brucha boli mierne alebo stredne závažné, pričom medián trvania bol 3,5 dňa (95 % interval spoľahlivosti (IS) 2 – 8 dní). Takmer všetky udalosti (98 %) hnačky boli mierne alebo stredne závažné, pričom medián trvania bol 3,2 dňa (95 % IS 2 – 8 dní).

Profil bezpečnosti u pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov bol podobný ako profil u dospelých.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť berotralstatu bola hodnotená v dlhodobých klinických štúdiách s pacientmi s HAE (tak v nekontrolovaných, otvorených, ako aj placebom kontrolovaných, zaslepených), na ktorých sa zúčastnilo 381 dospelých a dospievajúcich pacientov a 29 pediatrických pacientov vo veku od 3 do < 12 rokov. Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií a zo sledovania po uvedení lieku na trh podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a frekvencie.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh**

| Trieda orgánových systémov          | Frekvencia  | Nežiaduce reakcie                                |
|-------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému           | Veľmi časté | Bolesť hlavy <sup>a</sup>                        |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Bolesť brucha <sup>b</sup> , hnačka <sup>c</sup> |
|                                     | Časté       | Vracanie, gastroezofagálny reflux, nadúvanie     |
|                                     | Neznáme     | Nevoľnosť                                        |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva   | Časté       | Vyrážka                                          |
| Poruchy pečene a žlčových ciest     | Časté       | Zvýšená hodnota ALT, zvýšená hodnota AST         |

<sup>a</sup> Zahŕňa tieto udalosti: bolesť hlavy, sínusovú bolesť hlavy

<sup>b</sup> Zahŕňa tieto udalosti: bolesť brucha, abdominálny diskomfort, bolesť hornej časti brucha, bolesť spodnej časti brucha, epigastrický diskomfort, citlivosť brucha

<sup>c</sup> Zahŕňa tieto udalosti: hnačku, mäkkú stolicu, častú stolicu

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Zvýšené hodnoty transamináz*

Zvýšené hodnoty v testoch funkcie pečene (*liver function test*, LFT), ktoré sa vo všeobecnosti zlepšili po prerušení alebo bez prerušenia užívania berotralstatu, sa pozorovali u niektorých pacientov, najmä u tých, ktorí prerušili androgénovú liečbu do 14 dní od začatia liečby berotralstatom. Má sa predchádzať náhlemu prerušeniu užívania androgénov tesne pred začatím užívania berotralstatu.

#### Pediatrická populácia

##### *Dospievajúci vo veku od 12 do menej ako 18 rokov*

Bezpečnosť berotralstatu bola hodnotená v klinických štúdiách v podskupine 28 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg. Bezpečnostný profil bol podobný profilu, ktorý sa pozoroval u dospelých.

##### *Deti vo veku od 3 do menej ako 12 rokov*

Bezpečnosť berotralstatu bola hodnotená v klinickej štúdii u 29 pacientov vo veku od 3 do < 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 14,9 kg. Bezpečnostný profil bol podobný profilu, ktorý sa pozoroval u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebol hlásený žiadny prípad predávkovania. Nie sú k dispozícii žiadne informácie na identifikáciu potenciálnych prejavov a príznakov predávkovania. Ak sa príznaky objavia, odporúča sa symptomatická liečba. Nie je k dispozícii žiadne antidotum.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické liečivá, liečivá na dedičný angioedém, ATC kód: B06AC06

#### Mechanizmus účinku

Berotrastat je inhibitor plazmatického kalikreínu. Plazmatický kalikreín je serínová proteáza, ktorá štiepi vysokomolekulárny kininogén (*high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), pričom sa uvoľňuje bradykinín, čo je silný vazodilatátor, ktorý zvyšuje vaskulárnu permeabilitu. U pacientov s HAE je v dôsledku nedostatku alebo dysfunkcie C1-INH zhoršená normálna regulácia aktivity plazmatického kalikreínu, čo vedie k nekontrolovaným zvýšeniam aktivity plazmatického kalikreínu a k uvoľneniu bradykinínu, čo vedie k záchvatom HAE vo forme opuchu (angioedém).

#### Elektrofyziológia srdca

Pri  $C_{max}$  berotrastatu v rovnovážnom stave pri odporúčanej dávke 150 mg raz denne u dospelých sa priemerný korigovaný interval QT zvýšil o 3,4 ms (90 % horná hranica IS 6,8 ms), čo je menej ako prahová hodnota 10 ms vzbudzujúca obavy. Pri supratherapeutickej dávke 450 mg raz denne boli expozície v rovnovážnom stave 4-násobne vyššie ako pri odporúčanej dávke 150 mg u dospelých a korigovaný interval QT sa zvýšil priemerne o 21,9 ms.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť berotrastatu bola skúmaná v multicentrickej, randomizovanej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami NCT03485911.

#### *Štúdia NCT03485911*

Táto štúdia zahŕňala 120 pacientov (114 dospelých a 6 detí vo veku od 12 rokov) s typom I alebo II HAE, ktorí mali aspoň dva záchvaty potvrdené skúšajúcim počas prvých 8 týždňov úvodného (tzv. *run-in*) obdobia štúdie a užili aspoň jednu dávku skúšanej liečby. Deväť pacientov bolo vo veku  $\geq 65$  rokov. Pacienti boli randomizovaní do 1 z 3 paralelných liečebných skupín, stratifikovaní podľa východiskovej miery záchvatov v pomere 1 : 1 : 1 (berotrastat 110 mg, berotrastat 150 mg alebo placebo podávané perorálne s jedlom raz denne) počas 24-týždňového liečebného obdobia.

Celkovo 81 pacientov dostalo najmenej jednu dávku berotrastatu počas 24-týždňového liečebného obdobia. Zo všetkých pacientov bolo 66 % žien a 93 % belochov s priemerným vekom 41,6 rokov. Anamnéza záchvatov laryngálneho angioedému bola hlásená pri 74 % pacientov a 75 % hlásilo predchádzajúcu dlhodobú profylaxiu. Medián miery záchvatov počas prospektívneho úvodného (tzv. *run-in*) obdobia štúdie (východisková miera záchvatov) bol 2,9 záchvatu za mesiac. 70 % zo zúčastnených pacientov malo východiskovú mieru záchvatov  $\geq 2$  záchvaty za mesiac.

Pacienti prerušili užívanie iných profylaktických liekov na HAE pred zapojením sa do štúdie, všetci pacienti však mohli užívať záchranné lieky na liečbu náhlých záchvatov HAE. U pacientov liečených berotrastatom bolo 51,4 % náhlých záchvatov liečených pomocou C1-INH (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie C1-INH a berotrastatu nevedlo k žiadnym identifikovateľným nežiaducim reakciám.

Užívanie berotralstatu v dávke 150 mg viedlo k štatisticky a klinicky významnému zníženiu miery záchvatov HAE v porovnaní s placebom počas 24 týždňov v primárnom ukazovateli v populácii so zámerom liečiť (ITT), ako je uvedené v tabuľke 3. Percentuálne zníženie miery záchvatov HAE bolo výraznejšie pri berotralstate v dávke 150 mg v porovnaní s placebom bez ohľadu na mieru záchvatov počas úvodného (tzv. *run-in*) obdobia štúdie.

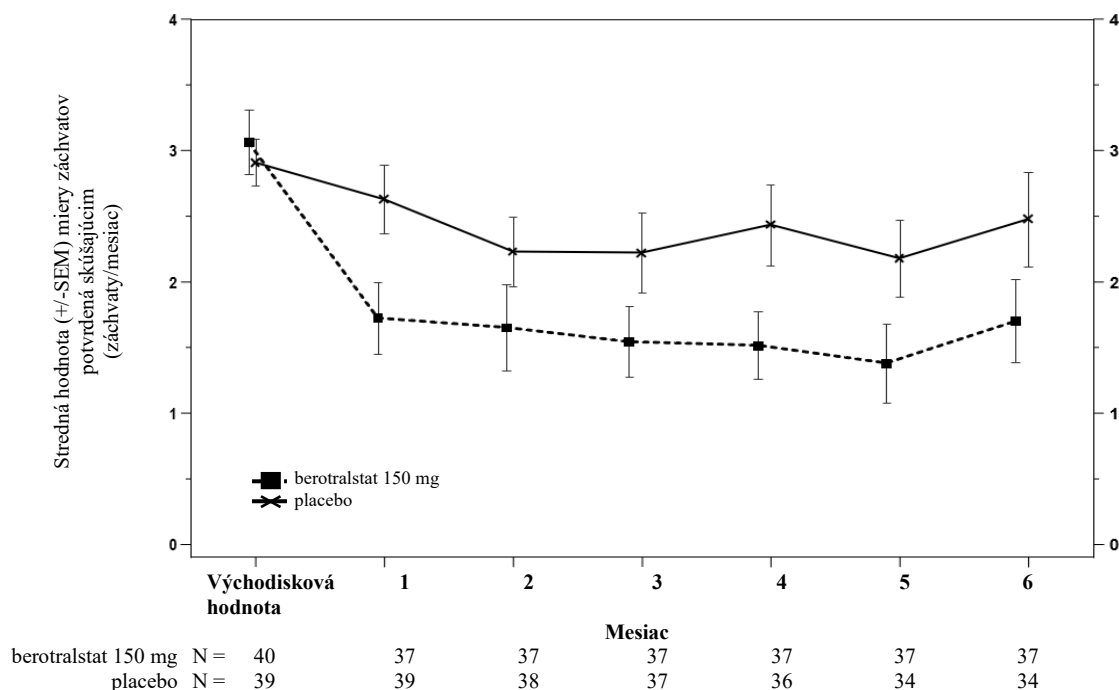
**Tabuľka 3: Zníženie miery záchvatov HAE v populácii ITT liečenej berotralstatom v dávke 150 mg**

| Výsledok            | Berotralstat 150 mg<br>(n = 40) |                                                         |              | Placebo<br>(n = 40 <sup>a</sup> ) |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------|
|                     | Miera za<br>28 dní              | Percentuálne<br>zníženie oproti<br>placebu<br>(95 % IS) | Hodnota<br>p | Miera za<br>28 dní                |
| Miera záchvatov HAE | 1,31                            | 44,2 % (23,0; 59,5)                                     | < 0,001      | 2,35                              |

<sup>a</sup> Jeden pacient v analýze ITT bol randomizovaný do skupiny s placebom, ale nebol liečený.

Zníženie miery záchvatov sa zachovalo počas 24 týždňov, ako je uvedené v grafe 1.

**Graf 1: Miera záchvatov HAE za mesiac počas 24 týždňov liečby berotralstatom v dávke 150 mg (n = 40) alebo placebom (n = 40)**



SEM (*standard error of the mean*): štandardná chyba priemeru

Z pacientov užívajúcich 150 mg berotralstatu malo 58 % zníženie miery záchvatov HAE o  $\geq 50$  % v porovnaní s východiskovým údajom oproti 25 % pacientov užívajúcich placebom.

Berotralstat v dávke 150 mg znížil mieru záchvatov HAE, ktoré si vyžadujú liečbu akútnych záchvatov so štandardnou starostlivosťou, o 49,2 % (95 % IS: 25,5 %, 65,4 %) v porovnaní s placebom (miera za 28 dní: 1,04 vs. 2,05).

#### Kvalita života súvisiaca so zdravím

Pacienti užívajúci berotralstat 150 mg dosiahli celkové zlepšenie skóre v dotazníku kvality života s angioedémom (AE-QoL), ako aj zlepšenie v skóre jednotlivých domén (funkčná, únava/nálada,

strach/zahanbenie a výživa) v porovnaní so skupinou s placebom, ako je uvedené v tabuľke 4. Zníženie o 6 bodov sa považuje za klinicky významné zlepšenie. Najvýraznejšie zlepšenie sa pozorovalo vo funkčnom skóre.

**Tabuľka 4: Zmena v skóre AE-QoL\* – berotralstat v porovnaní s placebom v 24. týždni**

|                          | Priemerná zmena (SE) metódou LS od východiskovej hodnoty v 24. týždni |             | Priemerný rozdiel metódou LS oproti placebu (95 % IS) |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------|
|                          | Berotralstat 150 mg                                                   | Placebo     |                                                       |
| Celkové skóre AE-QoL     | -14,6 (2,6)                                                           | -9,7 (2,6)  | -4,90<br>(-12,23; 2,43)                               |
| Funkčné skóre            | -19,5 (3,4)                                                           | -10,4 (3,4) | -9,10<br>(-18,58; 0,38)                               |
| Skóre únavy/nálady       | -11,3 (3,2)                                                           | -9,2 (3,3)  | -2,16<br>(-11,35; 7,03)                               |
| Skóre strachu/zahanbenia | -15,4 (3,2)                                                           | -10,5 (3,3) | -4,96<br>(-14,05; 4,13)                               |
| Výživové skóre           | -8,8 (3,0)                                                            | -6,1 (3,1)  | -2,68<br>(-11,27; 5,92)                               |

AE-QoL = dotazník kvality života s angioedémom; IS = interval spoľahlivosti; LS = najmenšie štvorce; SE = smerodajná odchýlka

\* Nižšie skóre naznačujú zlepšenú kvalitu života (nižšiu mieru zhoršenia).

#### Populácia s normálnym C1-INH HAE

Analýza observačných klinických údajov sa vykonala u 311 dospelých pacientov s nC1-INH HAE, ktorí boli liečení berotralstatom maximálne 18 mesiacov. Typ HAE sa stanovil na základe hladín C1-INH, funkcie C1-INH a hladín C4 bez genetického testovania. Táto observačná štúdia naznačuje podobnú tendenciu účinnosti u pacientov s nC1-INH HAE.

#### Pediatrická populácia

##### *Dospievajúci vo veku od 12 do menej ako 18 rokov*

V oboch štúdiách (*štúdia NCT03485911*, *štúdia NCT03472040*) bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť berotralstatu u 28 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov. Bezpečnostný profil a miera záchvatov v štúdiu boli podobné ako v prípade dospelých pacientov.

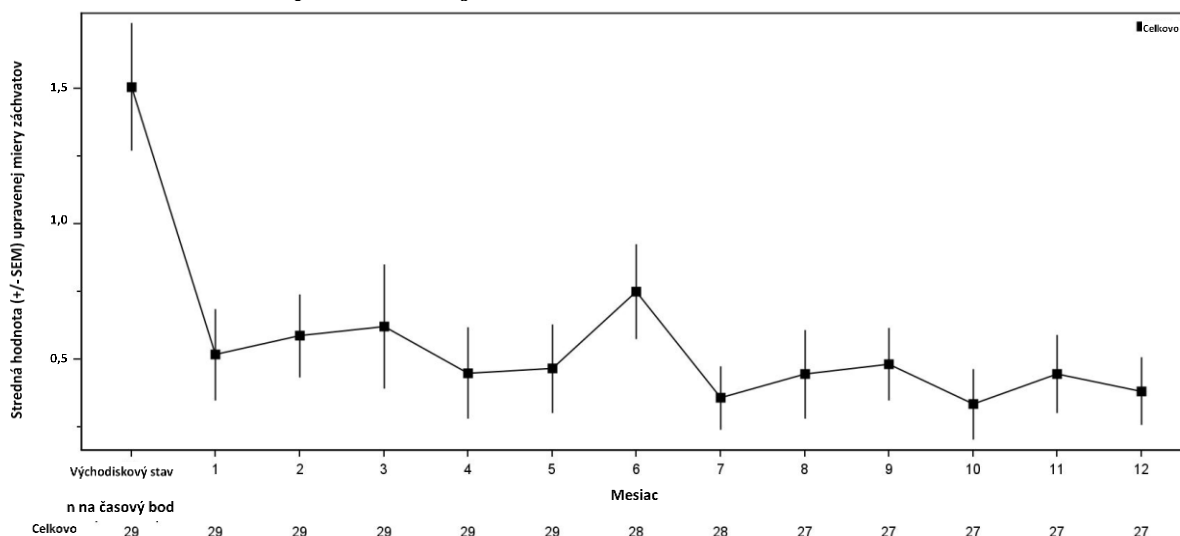
##### *Deti vo veku od 2 do menej ako 12 rokov*

Bezpečnosť a účinnosť berotralstatu sa hodnotili v multicentrickej, nezaslepenej, sekvenčnej klinickej štúdii s jediným ramenom, ktorá hodnotila 29 pediatrických pacientov vo veku od 3 do < 12 rokov s HAE, ktorí užívali granulát Orladeyo jedenkrát denne s jedlom (*štúdia NCT05453968*). Medián miery záchvatov hlásených vo východiskovom stave (obdobie štandardnej starostlivosti) bol 0,96 záchvatov za mesiac (rozmedzie: 0 až 5 záchvatov za mesiac). Aby sa dosiahli expozície lieku podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov liečených dávkou 150 mg, pacienti boli zaradení do jednej zo 4 skupín podľa dávky na základe telesnej hmotnosti vo východiskovom stave:  $\geq 40$  kg (n = 7), 32 až < 40 kg (n = 9), 24 až < 32 kg (n = 9) a 12 až < 24 kg (n = 4).

12 týždňov liečby berotralstatom dokončilo všetkých 29 pacientov, pričom 27 pacientov dokončilo 48 týždňov liečby.

Zníženie oproti východiskovému stavu v mesačnej strednej hodnote miery záchvatov sa udržalo počas 48 týždňov (graf 2).

**Graf 2: Upravená stredná hodnota miery záchvatov HAE za mesiac<sup>a</sup> počas 48 týždňov liečby dávkami berotralstatu podľa telesnej hmotnosti**



<sup>a</sup> Upravená stredná hodnota miery záchvatov HAE za mesiac nebola primárnym ukazovateľom klinickej štúdie.

Bezpečnosť a účinnosť berotralstatu u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky neboli stanovené.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní berotralstatu v dávke 150 mg raz denne je  $C_{max}$  a AUC v dávkovacom intervale ( $AUC_{tau}$ ) 158 ng/ml (rozsah: 110 až 234 ng/ml) a 2 770 ng\*h/ml v uvedenom poradí (rozsah: 1 880 až 3 790 ng\*h/ml). Farmakokinetika berotralstatu u pacientov s HAE je podobná ako u zdravých ľudí.

Expozícia berotralstatu ( $C_{max}$  a AUC) sa zvyšuje viac než úmerne s dávkou a rovnovážnom stav sa dosiahne do 6 až 12 dní.

Filmom obalený granulát Orladeyo a tvrdé kapsuly Orladeyo poskytujú po 7 dňoch užívania dávok porovnateľnú expozíciu.

### Vplyv jedla

Po podaní berotralstatu s jedlom s vysokým obsahom tuku neboli pozorované žiadne rozdiely v  $C_{max}$  a AUC. Hodnota mediánu  $t_{max}$  sa však oneskorila o 3 hodiny, a to z 2 hodín (nalačno) na 5 hodín (s jedlom, rozsah: 1 až 8 hodín). Berotralstat sa má podávať s jedlom, aby sa minimalizovali gastrointestinálne nežiaduce reakcie.

### Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je približne 99 %. Po podaní jednorazovej 300 mg dávky rádioaktívne označeného berotralstatu bol pomer v krvi a plazme približne 0,92. V ustálenom stave bol pre berotralstat 150 mg podávaný raz denne geometrický priemer (%CV)  $V_d/F$  3123 l (40 %).

## Biotransformácia

Berotrastat je metabolizovaný prostredníctvom CYP2D6 a CYP3A4 s pomalým obratom *in vitro*. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 300 mg rádioaktívne značeného berotrastatu predstavoval berotrastat 34 % celkovej rádioaktivity plazmy, pričom išlo o 8 metabolitov a každý predstavoval od 1,8 do 7,8 % celkovej rádioaktivity. Štruktúry 5 z 8 metabolitov sú známe. Nie je známe, či je niektorý metabolit farmakologicky aktívny.

Berotrastat v dávke 150 mg podávaný raz denne je stredne silný inhibítor CYP2D6 a CYP3A4 a slabý inhibítor CYP2C9. Berotrastat nie je inhibítor CYP2C19.

Berotrastat je pri dvojnásobne odporúčanej dávke slabým inhibítorom P-gp, a nie je inhibítorom BCRP.

## Eliminácia

Po podaní jednorazovej dávky 150 mg bol medián polčasu berotrastatu približne 93 hodín (rozsah: 39 až 152 hodín).

Po podaní jednorazovej perorálnej 300 mg dávky rádioaktívne označeného berotrastatu sa približne 9 % vylúčilo močom (3,4 % v nezmenenej podobe; rozsah 1,8 až 4,7 %) a 79 % sa vylúčilo stolicou. Dodatočné analýzy ukázali, že približne 50 % frakcie získanej zo stolice predstavoval berotrastat v nezmenenej podobe.

## Osobitné populácie

Analýzy farmakokinetiky v populácii preukázali, že vek, pohlavie a rasa nemali významný vplyv na farmakokinetiku berotrastatu. Telesná hmotnosť sa identifikovala ako premenná opisujúca variabilitu klírensu a distribučného objemu, vedúca k vyššej expozícii ( $AUC$  a  $C_{max}$ ) u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou. Tento rozdiel sa však nepovažuje za klinicky relevantný u dospelých a neodporúča sa úprava dávkovania pre žiadnu z týchto demografických charakteristík.

### *Pediatrická populácia*

Na základe analýz farmakokinetiky v populácii, ktorá zahŕňala pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, bola expozícia v rovnovážnom stave po perorálnom podaní berotrastatu v dávke 150 mg raz denne mierne vyššia (vyššia o 29 %) než expozícia u dospelých s odhadovaným geometrickým priemerom (CV %)  $AUC_{tau}$  2 515 (38,6) ng\*h/ml. Tento rozdiel sa však nepovažuje za klinicky relevantný a u pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov s telesnou hmotnosťou od 40 kg sa neodporúča úprava dávkovania.

Dávkovacia schéma na základe telesnej hmotnosti je potrebná na dosiahnutie expozícií berotrastatu u pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov podobných tým, ktoré sa pozorovali u dospelých pacientov liečených berotrastatom v odporúčanej dávke 150 mg. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie poskytujú odporúčané dávky na základe telesnej hmotnosti u pacientov vo veku od 2 do < 12 rokov podobnú expozíciu ako účinná dávka u dospelých; hodnota  $C_{max}$  v ustálenom stave bola o niečo vyššia (až o 24 % vyššia) ako expozícia u dospelých, tento rozdiel sa však nepovažuje za klinicky významný.

### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika jednorazovej 200 mg perorálnej dávky berotrastatu sa skúmala u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadované GFR nižšie než 30 ml/min). Pri porovnaní súbežnej kohorty s normálnou funkciou obličiek (GFR vyššie než 90 ml/min) sa  $C_{max}$  zvýšila o 39 %, zatiaľ čo v  $AUC$  nebol zistený žiadny rozdiel. V prípade pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek môžu byť vystavení riziku predĺženia intervalu QT. Užívaniu berotrastatu u týchto pacientov je vhodnejšie sa vyhnúť.

Nevykonala sa štúdia o farmakokinetike berotralstatu u pacientov so zlyhaním obličiek, ktorí potrebujú hemodialýzu. Vzhľadom na to, že sa berotralstat vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že by sa hemodialýzou odstránil.

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika jednorazovej 150 mg perorálnej dávky berotralstatu sa skúmala u dospelých pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A, B alebo C podľa Childa-Pugha). Farmakokinetika berotralstatu sa nezmenila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredne závažným zhoršením funkcie pečene sa  $C_{max}$  zvýšila o 77 %, zatiaľ čo  $AUC_{0-inf}$  sa zvýšila o 78 %. U pacientov so závažným zhoršením funkcie pečene sa  $C_{max}$  zvýšila o 27 %, zatiaľ čo  $AUC_{0-inf}$  sa znížila o 6 %. Odhadované zvýšenie priemerného intervalu QTcF u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene bolo do 8,8 ms (2-stranná 90 % UB 13,1 ms). Má sa predchádzať užívaniu berotralstatu u pacientov s mierne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha).

#### *Starší pacienti*

Berotralstat sa neskúmal u pacientov starších ako 75 rokov, neočakáva sa však, že vek má vplyv na expozíciu berotralstatu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V neklinických štúdiách chronickej toxicity po opakovanej dávke sa pozorovala fosfolipidóza (prítomnosť penových vakuolizovaných makrofágov) v pečeni potkanov (elektrónovou mikroskopiou) a predpokladá sa jej prítomnosť v pečeni, tenkom čreve, pľúcach, slezine a lymfatickom tkanive u potkanov a opíc, a to v klinicky relevantných expozíciách. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Skeletálna myofibrilná degenerácia/nekróza sa pozorovala v 2-ročnej (celoživotnej) štúdii u potkanov. Expozícia pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*no observed adverse effect level*, NOAEL) pre tieto zistenia u potkanov bola 4,5-násobkom expozície dosiahnutej (na základe AUC) pri klinickej dávke 150 mg berotralstatu.

Neklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 6-mesačnej štúdii u transgénnych myší Tg rasH2 sa nezaznamenal žiadny nárast nádorov. Expozícia v tejto štúdii karcinogenity u myší bola 10-násobkom expozície dosiahnutej (na základe AUC) pri klinickej dávke 150 mg berotralstatu.

Zriedkavé stromálne sarkómy endometria a nediferencované sarkómy kože boli zistené v 2-ročnej (celoživotnej) štúdii u potkanov, ktorým bol podaný berotralstat pri expozícii, ktorá bola 4,5-násobkom expozície dosiahnutej (na základe AUC) pri klinickej dávke 150 mg berotralstatu. Tieto zistenia nie sú presvedčivé, keďže incidencia je mierne vyššia ako v kontrolných skupinách. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Berotralstat prechádza u potkanov a králikov cez placentárnu bariéru. Štúdia embryo-fetálneho vývoja vykonaná na gravidných potkanoch, ktorým bol podávaný berotralstat pri expozícii, ktorá bola 9,7-násobkom expozície dosiahnutej (na základe AUC) pri klinickej dávke 150 mg berotralstatu, neodhalila žiadny dôkaz o poškodení vyvíjajúceho sa plodu. Druhá štúdia embryo-fetálneho vývoja na relevantných druhoch nehlodavcov nebola vykonaná.

Berotralstat bol zistený v plazme mláďat potkanov na 14. deň laktácie v koncentrácii zodpovedajúcej približne 5 % koncentrácii v materskej plazme.

Berotrastat nemal žiadne účinky na párenie ani na fertilitu samcov a samíc potkanov pri dávke, ktorá bola 2,9-násobkom klinickej dávky 150 mg berotrastatu na základe mg/m<sup>2</sup>.

V definitívnej štúdii juvenilnej toxikológie pri samcoch a samiciach potkanov neboli pozorované žiadne nové zistenia. Pri dávkach do 50 mg/kg/deň sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky s expozíciou AUC<sub>0-24</sub> v rozsahu 5,8- až 6,5- násobku odporúčaných pediatrických terapeutických expozícií.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro granulátu

krospovidón (typ A)  
stearát horečnatý  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
predželatinovaný škrob

#### Povrchová úprava granulátu

kopolymér bázického butylovaného metakrylátu (E1205)  
laurylsíran sodný  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
kyselina stearová  
mastenec (E553b)  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Vrecká z laminovanej fólie PET/Al/PE.

Veľkosť balenia: 28 vreciek (každá škatuľa obsahuje 4 skladacie obaly po 7 vreciek).

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/21/1544/003

EU/1/21/1544/004

EU/1/21/1544/005

EU/1/21/1544/006

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. apríl 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. február 2026

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 150 mg tvrdé kapsuly  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

28 tvrdých kapsúl

98 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Orladeyo kapsuly

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH<br/>BLISTER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

|                       |
|-----------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU</b> |
|-----------------------|

Orladeyo 150 mg kapsuly  
berotralstat

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|----------------------------------------------------|

BioCryst Ireland Limited

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|               |
|---------------|
| <b>5. INÉ</b> |
|---------------|

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 72 mg filmom obalený granulát vo vrecku  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 72 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalený granulát vo vrecku

28 vreciek  
4 skladacie obaly po 7 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/21/1544/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Orladeyo 72 mg granulát

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE****SKLADACÍ OBAL NA VRECKO****1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 72 mg filmom obalený granulát vo vrecku  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 72 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalený granulát vo vrecku  
7 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|--------------------------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/21/1544/003

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA</b> |
|---------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>15. POKYNY NA POUŽITIE</b> |
|-------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME</b> |
|------------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>VRECKÁ</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA</b> |
|-----------------------------------------|

Orladeyo 72 mg filmom obalený granulát  
berotralstat  
Perorálne použitie

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 96 mg filmom obalený granulát vo vrecku  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 96 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalený granulát vo vrecku

28 vreciek  
4 skladacie obaly po 7 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/21/1544/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Orladeyo 96 mg granulát

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE****SKLADACÍ OBAL NA VRECKO****1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 96 mg filmom obalený granulát vo vrecku  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 96 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalený granulát vo vrecku  
7 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|--------------------------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/21/1544/004

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA</b> |
|---------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>15. POKYNY NA POUŽITIE</b> |
|-------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME</b> |
|------------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>VRECKÁ</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA</b> |
|-----------------------------------------|

Orladeyo 96 mg filmom obalený granulát  
berotralstat  
Perorálne použitie

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 108 mg filmom obalený granulát vo vreckách  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 108 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalený granulát vo vrecku

28 vreciek  
4 skladacie obaly po 7 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/21/1544/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Orladeyo 108 mg granulát

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE****SKLADACÍ OBAL NA VRECKO****1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 108 mg filmom obalený granulát vo vreckách  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 108 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalený granulát vo vrecku  
7 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|--------------------------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/21/1544/005

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA</b> |
|---------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>15. POKYNY NA POUŽITIE</b> |
|-------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME</b> |
|------------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>VRECKÁ</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA</b> |
|-----------------------------------------|

Orladeyo 108 mg filmom obalený granulát  
berotralstat  
Perorálne použitie

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 132 mg filmom obalený granulát vo vrecku  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 132 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalený granulát vo vrecku

28 vreciek  
4 skladacie obaly po 7 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/21/1544/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Orladeyo 132 mg granulát

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE****SKLADACÍ OBAL NA VRECKO****1. NÁZOV LIEKU**

Orladeyo 132 mg filmom obalený granulát vo vrecku  
berotralstat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé vrecko obsahuje 132 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalený granulát vo vrecku  
7 vreciek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|--------------------------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/21/1544/006

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA</b> |
|---------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>15. POKYNY NA POUŽITIE</b> |
|-------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME</b> |
|------------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>VRECKÁ</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA</b> |
|-----------------------------------------|

Orladeyo 132 mg filmom obalený granulát  
berotralstat  
Perorálne použitie

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

BioCryst Ireland Limited

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Orladeyo 150 mg tvrdé kapsuly berotralstat

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Orladeyo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orladeyo
3. Ako užívať Orladeyo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Orladeyo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Orladeyo a na čo sa používa**

Orladeyo je liek, ktorý obsahuje liečivo berotralstat. Orladeyo sa používa na **prevenciu záchvatov angioedému** u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg s hereditárnym angioedémom.

#### **Čo je hereditárny angioedém**

Hereditárny angioedém je ochorenie, ktoré sa v rodinách často dedí. Sú známe tri typy HAE na základe typu genetickej poruchy a jeho účinku na bielkovinu, ktorá cirkuluje v krvi, nazývanú inhibitor C1 esterázy (C1-INH). Osoby môžu mať nízke hladiny C1-INH v tele (1. typ HAE), slabo fungujúci C1-INH (2. typ HAE) alebo HAE s normálnym inhibítorom C1 esterázy (HAE nC1-INH). Posledný typ je extrémne zriedkavý. Všetky tri typy môžu spôsobiť záchvaty a rovnaké klinické príznaky miestneho opuchu a bolesti v rôznych častiach tela vrátane:

- rúk a chodidiel,
- tváre, očných viečok, pier a jazyka,
- hrtana, čo môže sťažovať dýchanie,
- pohlavných orgánov,
- žalúdka a čriev.

#### **Ako Orladeyo účinkuje**

Keď bielkovina nazývaná C1 inhibitor nefunguje správne, vedie to k nadmernému množstvu enzýmu plazmatického kalikreínu, ktorý zase zvyšuje hladiny bradykinínu v krvnom obehu. Príveľa bradykinínu spôsobuje príznaky hereditárneho angioedému. Berotralstat, liečivo v Orladeyu, blokuje aktivitu plazmatického kalikreínu, a tak znižuje množstvo bradykinínu. To zabraňuje opuchu a bolesti, ktoré môže hereditárny angioedém spôsobovať.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orladeyo**

### **Neužívajte Orladeyo**

- ak ste alergický na berotralstat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Orladeyo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte stredne závažnú alebo závažnú poruchu funkcie pečene, čo môže zvýšiť hladinu berotralstatu v krvi,
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak u vás existuje riziko určitej abnormálnej srdcovej činnosti známej ako predĺženie intervalu QT.

Záchvat hereditárneho angioedému liečte svojím zvyčajným záchranným liekom bez užitia ďalších dávok Orladeya. Nie je známe, či Orladeyo účinkuje na okamžitú liečbu záchvatov hereditárneho angioedému.

Hereditárny angioedém s normálnym inhibítorom C1 nemusí reagovať na liečbu liekom Orladeyo. Ak máte akékoľvek obavy týkajúce sa tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára.

### **Deti a dospievajúci**

Kapsuly Orladeyo sa neodporúčajú u dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg ani u detí vo veku do 12 rokov. Iné formy tohto lieku (granulát vo vrecku) sú dostupné vo vhodných silách dávky; opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **Iné lieky a Orladeyo**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Pred užitím Orladeya informujte svojho lekára, najmä ak užívate:

- tioridazín alebo pimozyd, lieky na liečbu duševných porúch,
- amlodipín, liek na liečbu vysokého krvného tlaku alebo bolesti na hrudníku nazývanej angina pectoris,
- cyklosporín, liek na potlačenie imunitného systému, na liečbu ťažkých kožných ochorení a závažného zápalu očí alebo kĺbov,
- dabigatran-etexilát, liek na prevenciu krvných zrazenín,
- rifampicín, liek na liečbu tuberkulózy alebo určitých iných infekcií,
- dezipramín, ľubovník bodkovaný a iné lieky na liečbu depresie nazývané tricyklické antidepresíva,
- dextrometorfán, liek na tlmenie kašľa,
- digoxín, liek na liečbu problémov so srdcom a nepravidelnej srdcovej činnosti,
- fentanyl, silný liek proti bolesti,
- midazolam, liek na liečbu porúch spánku a na anestéziu,
- tolbutamid, liek na zníženie hladiny cukru v krvi,
- perorálne antikoncepcné prípravky, lieky používané na kontrolu počatia.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

O použití Orladeya počas tehotenstva a dojčenia je k dispozícii obmedzené množstvo informácií. Z preventívnych dôvodov je vhodnejšie sa vyhnúť užívaniu Orladeya počas tehotenstva a dojčenia. Váš lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania tohto lieku.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby a aspoň 1 mesiac po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu. Orladeyo sa neodporúča užívať u žien v plodnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Orladeyo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **3. Ako užívať Orladeyo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg je jedna kapsula raz denne.

Orladeyo sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene.

Ak máte závažnú poruchu funkcie obličiek, liečbe Orladeyom sa treba vyhnúť. Ak však váš lekár usúdi, že liečba Orladeyom je potrebná, môže byť potrebné ďalšie sledovanie vrátane sledovania vášho srdcového rytmu pomocou vyšetrení, ako je elektrokardiogram (EKG, test elektrickej aktivity srdca). Ak ste na dialýze z dôvodu ochorenia obličiek, liečbe Orladeyom je potrebné vyhnúť.

### **Spôsob podávania**

Kapsulu užívajte s jedlom a zapite ju pohárom vody každý deň v tom istom čase. Môžete si vybrať akýkoľvek čas počas dňa.

### **Ak užijete viac Orladeya, ako máte**

Ak k tomu dôjde, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

### **Ak zabudnete užiť Orladeyo**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite vynechanú dávku hneď, ako si spomeniete, ale neužite viac než jednu dávku za deň.

### **Ak prestanete užívať Orladeyo**

Je dôležité **užívať** tento liek pravidelne a **tak dlho, ako vám to predpíše váš lekár**. Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s touto častotou:

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy,
- bolesť žalúdka vrátane nepríjemných pocitov v bruchu, citlivosť brucha,
- hnačka a častá stolica.

**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- vracanie,
- pálenie záhy,
- plynatosť,
- krvné testy vykazujúce zvýšené hladiny pečeňových enzýmov nazývaných ALT a AST,
- vyrážka.

**Neznáme:** častot výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- nevoľnosť

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Orladeyo**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Orladeyo obsahuje**

- Liečivo je berotralstat. Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú:
  - predželatinovaný škrob, krospovidón (typ A), koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý, želatína, oxid titaničitý (E 171)
  - farbivá: indigotín (E 132), čierny oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172)
  - jedlá tlačiarenská farba: čierny oxid železitý (E 172), hydroxid draselný, šelak, propylénglykol (E 1520)

### **Ako vyzerá Orladeyo a obsah balenia**

Tvrdé kapsuly Orladeya (kapsula) majú (má) biele nepriehľadné telo s potlačou „150“ a svetlomodré nepriehľadné viečko s potlačou „BCX“ (19,4 mm x 6,9 mm). Sú balené v plastových/hliníkových blistroch v škatuli so 7 kapsulami v jednom blistri.

Veľkosť balenia: 28 alebo 98 tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

BioCryst Ireland Limited

Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77

Írsko

**Výrobca**

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus,

Stamullen,

Co. Meath, K32 YD60

Írsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<https://www.ema.europa.eu>.

## Písomná informácia pre používateľa

**Orladeyo 72 mg filmom obalený granulát vo vrecku**  
**Orladeyo 96 mg filmom obalený granulát vo vrecku**  
**Orladeyo 108 mg filmom obalený granulát vo vrecku**  
**Orladeyo 132 mg filmom obalený granulát vo vrecku**  
berotralstat

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo na lekárničku.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo na lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Orladeyo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Orladeyo
3. Ako užívať Orladeyo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Orladeyo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Orladeyo a na čo sa používa**

Orladeyo je liek, ktorý obsahuje liečivo berotralstat. Orladeyo sa používa na **prevenciu záchvatov hereditárneho angioedému** u:

- detí vo veku od 2 do menej ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg
- dospievajúcich vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg.

### **Čo je hereditárny angioedém**

Hereditárny angioedém je ochorenie, ktoré sa v rodinách často dedí. Sú známe tri typy HAE na základe typu genetickej poruchy a jeho účinku na bielkovinu, ktorá cirkuluje v krvi, nazývanú inhibitor C1 esterázy (C1-INH). Osoby môžu mať nízke hladiny C1-INH v tele (1. typ HAE), slabo fungujúci C1-INH (2. typ HAE) alebo HAE s normálnym inhibítorom C1 esterázy (HAE nC1-INH). Posledný typ je extrémne zriedkavý. Všetky tri typy môžu spôsobiť záchvaty a rovnaké klinické príznaky miestneho opuchu a bolesti v rôznych častiach tela vrátane:

- rúk a chodidiel,
- tváre, očných viečok, pier a jazyka,
- hrtana, čo môže sťažovať dýchanie,
- pohlavných orgánov,
- žalúdka a čriev.

### **Ako Orladeyo účinkuje**

Keď bielkovina nazývaná C1 inhibitor nefunguje správne, vedie to k nadmernému množstvu enzýmu plazmatického kalikreínu, ktorý zase zvyšuje hladiny bradykinínu v krvnom obeh. Príliš veľa bradykinínu spôsobuje príznaky hereditárneho angioedému. Berotralstat, liečivo v Orladeyu, blokuje aktivitu plazmatického kalikreínu, a tak znižuje množstvo bradykinínu. To zabráňuje opuchu a bolesti, ktoré môže hereditárny angioedém spôsobovať.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Orladeyo**

### **Nepodávajte Orladeyo**

- ak je vaše dieťa alergické na berotralstat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako vaše dieťa začne užívať Orladeyo, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo na lekárnika:

- ak má vaše dieťa stredne závažnú alebo závažnú poruchu funkcie pečene, čo môže zvýšiť hladinu berotralstatu v krvi,
- ak má vaše dieťa závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak u vášho dieťaťa existuje riziko určitej abnormálnej srdcovej činnosti známej ako predĺženie intervalu QT.

Záchvat hereditárneho angioedému liečte zvyčajným záchranným liekom vášho dieťaťa bez užitia ďalších dávok Orladeya. Nie je známe, či Orladeyo účinkuje na okamžitú liečbu záchvatov hereditárneho angioedému.

Hereditárny angioedém s normálnym inhibítorom C1 nemusí reagovať na liečbu liekom Orladeyo. Ak máte akékoľvek obavy týkajúce sa tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára.

### **Deti**

Orladeyo sa neodporúča u detí mladších ako 2 roky. Orladeyo nebol totiž v tejto vekovej skupine skúmaný.

### **Iné lieky a Orladeyo**

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Pred užitím Orladeya informujte lekára vášho dieťaťa, najmä ak vaše dieťa užíva:

- tioridazín alebo pimozyd, lieky na liečbu duševných porúch,
- amlodipín, liek na liečbu vysokého krvného tlaku alebo bolesti na hrudníku nazývanej angina pectoris,
- cyklosporín, liek na potlačenie imunitného systému, na liečbu ťažkých kožných ochorení a závažného zápalu očí alebo kĺbov,
- dabigatran-etexilát, liek na prevenciu krvných zrazenín,
- rifampicín, liek na liečbu tuberkulózy alebo určitých iných infekcií,
- dezipramín, ľubovník bodkovaný a iné lieky na liečbu depresie nazývané tricyklické antidepresíva,
- dextrometorfán, liek na tlmenie kašľa,
- digoxín, liek na liečbu problémov so srdcom a nepravidelnej srdcovej činnosti,
- fentanyl, silný liek proti bolesti,
- midazolam, liek na liečbu porúch spánku a na anestéziu,
- tolbutamid, liek na zníženie hladiny cukru v krvi,
- perorálne antikoncepčné prípravky, lieky používané na kontrolu počatia.

## Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

O použití Orladeya počas tehotenstva a dojčenia je k dispozícii obmedzené množstvo informácií. Z preventívnych dôvodov je vhodnejšie sa vyhnúť užívaniu Orladeya počas tehotenstva a dojčenia. Váš lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania tohto lieku.

Ženy v plodnom veku musia počas liečby a aspoň 1 mesiac po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu. Orladeyo sa neodporúča užívať u žien v plodnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Orladeyo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť ovládať vozidlo (napr. bicykel). Nemá žiadny vplyv na bdelosť ani schopnosť vášho dieťaťa vykonávať činnosti.

## Orladeyo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Orladeyo

Vždy podávajte tento liek vášmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa alebo u lekárnika.

U detí vo veku od 2 do menej ako 12 rokov je odporúčaná dávka stanovená na základe telesnej hmotnosti:

| Telesná hmotnosť (kg)    | Odporúčaná dávka granulátu Orladeyo  |
|--------------------------|--------------------------------------|
| 15 kg až menej ako 24 kg | Jedno 72 mg vrecko jedenkrát denne.  |
| 24 kg až menej ako 32 kg | Jedno 96 mg vrecko jedenkrát denne.  |
| 32 kg až menej ako 40 kg | Jedno 108 mg vrecko jedenkrát denne. |
| 40 kg alebo viac         | Jedno 132 mg vrecko jedenkrát denne. |

U detí vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg je odporúčaná dávka jedno 108 mg vrecko granulátu berotralstatu jedenkrát denne.

Granulát Orladeyo sa neodporúča u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov alebo starších s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg. Iné formy tohto lieku (kapsuly) sú dostupné vo vhodnej sile dávky; opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Orladeyo sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene.

Ak má vaše dieťa závažnú poruchu funkcie obličiek, liečba Orladeyom sa treba vyhnúť. Ak však lekár vášho dieťaťa usúdi, že liečba Orladeyom je potrebná, môže byť potrebné ďalšie sledovanie vrátane sledovania srdcového rytmu vášho dieťaťa pomocou vyšetrení, ako je elektrokardiogram (EKG, test elektrickej aktivity srdca). Ak je vaše dieťa na dialýze z dôvodu ochorenia obličiek, liečba Orladeyom je potrebné sa vyhnúť.

## Spôsob podávania

Každé vrečko je určené na jedno použitie.

Filmom obalený granulát Orladeyo podávajú každý deň približne v rovnakom čase s jedlom.

Užívanie filmom obaleného granulátu Orladeyo:

- Držte vrečko tak, aby bola čiara na prestrihnutie hore.
- Jemne pretrepte vrečko, aby sa obsah usadil.
- Otvorte vrečko pozdĺž čiary na prestrihnutie.
- Granulát Orladeyo podajte jedným z nasledujúcich spôsobov:
  - o Celý obsah jedného vrečka granulátu nasypťte vášmu dieťaťu priamo do úst, aby ho ihneď prehltnú spolu s nekyslou tekutinou, napr. vodou alebo mliekom.  
**alebo**
  - o Celý obsah jedného vrečka granulátu nasypťte na približne jednu lyžicu (15 ml) mäkkého, nekyslého jedla a ihneď ho podajte svojmu dieťaťu. Jedlo má mať izbovú teplotu alebo nižšiu. Príkladmi nekyslých potravín sú čokoládový pudíng, zemiaková kaša, kukuričná kaša, hrachové alebo banánové pyré.
- Aby sa zabránilo rozpusteniu povrchovej úpravy na prekrytie chuti, čo by malo za následok horkú chuť:
  - o Granulát sa má prehltnúť do 10 minút od nasypania na jedlo.
  - o Granulát nesypťte na kyslé potraviny ako sú jogurt a jablkové pyré.
  - o Granulát sa má prehltnúť celý. Nesmie sa žuvať ani drviť.

### Ak vaše dieťa užije viac Orladeya, ako má

Ak k tomu dôjde, okamžite to oznámte lekárovi vášho dieťaťa.

### Ak zabudnete dieťaťu podať Orladeyo

Nepodávajú vášmu dieťaťu dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Podajte vynechanú dávku hneď, ako si spomeniete, ale nepodávajú vášmu dieťaťu viac než jednu dávku za deň.

### Ak prestanete podávať vášmu dieťaťu Orladeyo

Je dôležité **užívať** tento liek pravidelne a **tak dlho, ako to predpíše lekár vášho dieťaťa**.

Neprestávajú podávať tento liek bez toho, aby ste sa poradili s lekárom vášho dieťaťa.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára/lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s touto častotou:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy,
- bolesť žalúdka vrátane nepríjemných pocitov v bruchu, citlivosť brucha,
- hnačka a častá stolica.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vracanie,

- pálenie záhy,
- plynatosť,
- krvné testy vykazujúce zvýšené hladiny pečeňových enzýmov nazývaných ALT a AST,
- vyrážka.

**Neznáme** (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- nevoľnosť

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo na lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Orladeyo**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli/skladacom obale/vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Orladeyo obsahuje**

Liečivo je berotralstat.

#### Orladeyo 72 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 72 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

#### Orladeyo 96 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 96 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

#### Orladeyo 108 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 108 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

#### Orladeyo 132 mg filmom obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 132 mg berotralstatu (vo forme dihydrochloridu).

Ďalšie zložky sú:

- Jadro granulátu: predželatinovaný škrob, krospovidón (typ A), koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý,
- Obal granulátu: kopolymér bázického butylovaného metakrylátu (E1205), laurylsíran sodný, koloidný bezvodý oxid kremičitý, kyselina stearová, mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171) (pozri časť 2 „Orladeyo obsahuje sodík“).

### **Ako vyzerá Orladeyo a obsah balenia**

Filmom obalený granulát Orladeyo je biely až sivobiely okrúhly filmom obalený granulát s hladkým povrchom.

Filmom obalený granulát sa dodáva vo vreckách.

Veľkosť balenia po 28 vreciek (každá škatuľa obsahuje 4 skladacie obaly po 7 vreciek).

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>.