

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Orladeyo 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg berotralstata (v obliki diklorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Kapsula (19,4 mm x 6,9 mm) z belim neprosojnim telesom z vtisnjanim napisom „150“ in svetlo modrim neprosojnim pokrovčkom z vtisnjanim napisom „BCX“.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Orladeyo je indicirano za rutinsko preprečevanje ponavljajočih se napadov hereditarnega angioedema (HAE) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare 12 let ali več in s telesno maso ≥ 40 kg, je 150 mg berotralstata enkrat dnevno.

Izpuščeni odmerki

Bolnik naj izpuščeni odmerek vzame čim prej, pri čemer pa v enem dnevu ne sme vzeti več kot enega odmerka.

Zdravilo Orladeyo ni namenjeno za zdravljenje akutnih napadov HAE (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejša populacija

Pri bolnikih, starejših od 65 let, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je uporabi berotralstata bolje izogibati. Če je potrebno zdravljenje, je treba razmisliti o ustreznem spremljanju (npr. z EKG-ji) (glejte poglavje 4.4).

Na voljo ni kliničnih podatkov o uporabi berotralstata pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD), pri katerih je potrebna hemodializa. Iz previdnostnih razlogov se je pri bolnikih z ESRD uporabi berotralstata boljše izogibati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Uporabi berotralstata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (razred B ali C po Child-Pughovi lestvici) se je treba izogibati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost berotralstata pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Orladeyo je namenjeno peroralni uporabi. Bolniki lahko kapsulo vzamejo ob kateri koli uri; vzeti jo je treba s hrano (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Orladeyo ni namenjeno za zdravljenje akutnih napadov HAE; individualizirano zdravljenje je treba začeti z odobrenim zdravilom za obvladovanje napadov.

Na voljo ni kliničnih podatkov o uporabi berotralstata pri bolnikih s HAE z normalno aktivnostjo zaviralca esteraze C1 (C1-INH).

Na voljo ni podatkov o uporabi berotralstata pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg, zato se je treba uporabi berotralstata pri teh bolnikih izogibati.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter se lahko pojavijo zvišane serumske koncentracije berotralstata, ki so povezane s tveganjem za podaljšanje intervala QT. Uporabi berotralstata pri teh bolnikih se je treba izogibati.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic morda obstaja tveganje za podaljšanje intervala QT. Uporabi berotralstata pri teh bolnikih se je boljše izogibati. Če je potrebno zdravljenje, je treba razmisliti o ustreznem spremljanju (npr. z EKG-ji).

Na voljo ni podatkov o uporabi berotralstata pri bolnikih z neodvisnimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so motnje v uravnavanju elektrolitov, znano že obstoječe podaljšanje intervala QT (pridobljeno ali družinsko), visoka starost (glejte poglavje 4.2) ali sočasna uporaba drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT. Uporabi berotralstata pri teh bolnikih se je boljše izogibati. Če je potrebno zdravljenje, je treba razmisliti o ustreznem spremljanju (npr. z EKG-ji).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Berotralstat je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti za raka dojke (BCRP).

Vpliv drugih zdravil na berotralstat

Zaviralci P-gp in BCRP

Ciklosporin, zaviralec P-gp in BCRP, je povečal najvišjo koncentracijo berotralstata v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max}) za 25 % in območje berotralstata pod krivuljo (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja za 55 %. S sočasnim dajanjem zaviralcev P-gp in BCRP se lahko izpostavljenost berotralstatu poveča, vendar prilagoditev odmerka ni potrebna. V primeru sočasne uporabe z zaviralci P-gp in BCRP se priporoča pozorno spremljanje glede neželenih dogodkov.

Induktorji P-gp in BCRP

Berotralstat je substrat P-gp in BCRP. Induktorji P-gp in BCRP (npr. rifampicin, šentjanževka) lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo berotralstata, kar lahko povzroči zmanjšano učinkovitost berotralstata. Uporaba induktorjev P-gp skupaj z berotralstatom ni priporočljiva.

Vpliv berotralstata na druga zdravila

Substrati CYP3A4

Berotralstat je zmeren zaviralec CYP3A4 in povečuje C_{max} in AUC peroralnega midazolama za 45 % oz. 124 % ter C_{max} in AUC amlodipina za 45 % oz. 77 %. Sočasna uporaba lahko poveča koncentracije drugih zdravil, ki so substrati CYP3A4. Glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki se uporabljajo sočasno in ki se pretežno presnavljajo z encimom CYP3A4, zlasti zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. ciklosporin, fentanil). Morda bo treba prilagoditi odmerek teh zdravil (glejte poglavje 5.2).

Substrati CYP2D6

Berotralstat je zmeren zaviralec CYP2D6 in povečuje C_{max} in AUC dekstrometorfana za 196 % oz. 177% ter C_{max} in AUC dezipramina za 64 % oz. 87%. Sočasna uporaba lahko poveča izpostavljenost drugim zdravilom, ki so substrati CYP2D6. Glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki se uporabljajo sočasno in ki se pretežno presnavljajo z encimom CYP2D6, zlasti zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. tioridazin, pimoizid) ali zdravil, pri katerih je v informacijah o predpisovanju priporočeno terapevtsko spremljanje (npr. triciklični antidepresivi). Morda bo treba prilagoditi odmerek teh zdravil (glejte poglavje 5.2).

Substrati CYP2C9

Berotralstat je šibek zaviralec CYP2C9 in povečuje C_{max} in AUC tolbutamida za 19 % oz. 73 %. Pri sočasni uporabi zdravil, ki se pretežno presnavljajo z encimom CYP2C9 (npr. tolbutamid), prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Vpliv berotralstata na pretvorbo CYP2C9 dezogestrela v etonogestrel (aktivni presnovek) je bil zanemarljiv. Pri sočasni uporabi dezogestrela prilagoditev odmerka ni priporočljiva.

Substrati CYP2C19

Berotralstat ni zaviralec CYP2C19, saj sta se C_{max} in AUC omeprazola povečala za samo 21 % oz. 24 %. Pri sočasni uporabi zdravil, ki se pretežno presnavljajo z encimom CYP2C19 (npr. omeprazol), prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Substrati P-gp

Berotralstat je šibek zaviralec P-gp in je C_{max} in AUC substrata P-gp digoksina povečal za 58 % oz. 48 %. Glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki so substrati P-gp, zlasti zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin) ali zdravil, pri katerih je v informacijah o predpisovanju priporočeno terapevtsko spremljanje (npr. dabigatran). Morda bo treba prilagoditi odmerek teh zdravil (glejte poglavje 5.2).

Peroralna kontracepcijska sredstva

Berotralstat je zmeren zaviralec CYP3A4, zato lahko poveča koncentracije peroralnih kontracepcijskih sredstev, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4. Pri sočasnem dajanju berotralstata z dezogestrelom se je vrednost AUC etongestrela (aktivni presnovek) povečala za 58 %, vrednost C_{max} pa je ostala

nespremenjena. Vpliv berotralstata na pretvorbo CYP2C9 dezogestrela v etonogestrel je bil zanemarljiv. Pri sočasni uporabi dezogestrela prilagoditev odmerka ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z berotralstatom in najmanj en mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Berotralstat ni priporočljiv pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi berotralstata pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih niso zadostne (glejte poglavje 5.3).

Uporaba berotralstata v nosečnosti ni priporočljiva.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih so pokazali izločanje berotralstata v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Orladeyo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Orladeyo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bolečina v trebuhu (na vseh mestih) (o njej je poročalo 21 % bolnikov), driska (o njej je poročalo 15 % bolnikov) in glavobol (o njem je poročalo 13 % bolnikov). O gastrointestinalnih dogodkih so poročali predvsem v obdobju prvih 1–3 mesecev uporabe zdravila Orladeyo (mediano trajanje do pojava je bilo 66 dni za bolečino v trebuhu in 45 dni za drisko), dogodki pa so izzveneli brez zdravila ob nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Orladeyo. Skoraj vsi dogodki (99 %) bolečine v trebuhu so bili blagi ali zmerni z medianim trajanjem 3,5 dneva (95-odstotni IZ, 2–8 dni). Skoraj vsi dogodki (98 %) driske so bili blagi ali zmerni z medianim trajanjem 3,2 dneva (95-odstotni IZ, 2–8 dni).

Preglednica z neželenimi učinki

Varnost zdravila Orladeyo je bila ovrednotena v dolgoročnih kliničnih študijah pri bolnikih s HAE (v nenadzorovani, odprti študiji in s placebom nadzorovani, slepi študiji) pri 381 bolnikih. V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, in sicer v skladu s klasifikacijo organov v sistemu MedDRA in po njihovi pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol ^a
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečina v trebuhu ^b , driska ^c
	pogosti	bruhanje, gastroezofagalni refluks, napenjanje
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Preiskave ^d	pogosti	zvišana vrednost ALT, zvišana vrednost AST

^a Vključuje vse dogodke glavobola, sinusnega glavobola.

^b Vključuje vse dogodke bolečine v trebuhu, nelagodja v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v spodnjem delu trebuha, nelagodja v epigastrični regiji, občutljivosti trebuha.

^c Vključuje dogodke driske, mehkega blata, pogostega odvajanja blata.

^d Pri nekaterih bolnikih, zlasti tistih, ki so v 14 dneh od začetka zdravljenja z zdravilom Orladeyo prenehali zdravljenje z androgeni, so opazili zvišane vrednosti pri testiranju jetrne funkcije (LFT), ki so se na splošno izboljšale s prekinitvijo zdravljenja z berotralstatom ali brez nje. Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja z androgeni tik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Orladeyo.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Orladeyo je bila ovrednotena v kliničnih študijah pri podskupini 28 mladostnikov, starih od 12 do < 18 let in s telesno maso vsaj 40 kg. Varnostni profil je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Na voljo ni informacij za prepoznavanje morebitnih znakov in simptomov prevelikega odmerjanja. V primeru pojava simptomov se priporoča simptomatično zdravljenje. Na voljo ni nobeno protisredstvo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga krvna zdravila, zdravila za zdravljenje hereditarnega angioedema, oznaka ATC: B06AC06

Mehanizem delovanja

Berotralstat je zaviralec plazemskega kalikreina. Plazemski kalikrein je serinska proteaza, ki cepi kininogen z visoko molekularno maso (HMWK) in sprošča bradikinin, močan vazodilatator, ki povečuje žilno prepustnost. Pri bolnikih s HAE je zaradi pomanjkanja ali nepravilnega delovanja C1-INH normalno uravnavanje aktivnosti plazemskega kalikreina okvarjeno, kar povzroča nenadzorovano povečanje aktivnosti plazemskega kalikreina in sproščanja bradikinina, to pa povzroča napade HAE, ki vključujejo otekanje (angioedem).

Elektrofiziologija srca

Pri C_{max} berotralstata v stanju dinamičnega ravnovesja ob priporočenem odmerku 150 mg enkrat dnevno se je povprečni popravljeni interval QT povečal za 3,4 ms (zgornja meja 90-odstotnega IZ, vezanega na 6,8 ms), kar je nižje od praga za zaskrbljenost, ki znaša 10 ms. Pri supratrapevtskem odmerku 450 mg enkrat dnevno so bile izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja 4-krat višje kot pri priporočenem odmerku 150 mg, popravljeni interval QT pa se je povečal za povprečno vrednost 21,9 ms.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost berotralstata so preučevali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji z vzporednimi skupinami NCT 03485911.

Študija NCT 03485911

Študija je vključevala 120 bolnikov (114 odraslih in 6 otrok, starih 12 let ali več) s HAE tipa I ali II, ki so imeli v prvih 8 tednih uvajalnega obdobja vsaj dva napada, ki ju je potrdil raziskovalec, in so vzeli vsaj en odmerek študijskega zdravila. Devet bolnikov je bilo starih ≥ 65 let. Bolniki so bili randomizirani v 1 od 3 vzporednih zdravljenih skupin, stratificiranih glede na število napadov v izhodišču, v razmerju 1 : 1 : 1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg ali placebo s peroralnim dajanjem enkrat dnevno s hrano), za 24-tedensko obdobje zdravljenja.

Skupno 81 bolnikov je v 24-tedenskem obdobju zdravljenja prejelo vsaj en odmerek berotralstata. Skupno je bilo 66 % bolnikov žensk in 93 % bolnikov belcev s povprečno starostjo 41,6 leta. O anamnezi napadov laringealnega angioedema so poročali pri 74 % bolnikov, 75 % pa jih je poročalo o predhodni uporabi dolgoročne profilakse. Mediano število napadov med prospektivnim uvajalnim obdobjem (število napadov v izhodišču) je bilo 2,9 na mesec. Pri 70 % vključenih bolnikov je bilo število napadov v izhodišču ≥ 2 napada na mesec.

Bolniki so pred vključitvijo v študijo prenehali jemati druga zdravila za preprečevanje HAE, vsem bolnikom pa je bila dovoljena uporaba zdravil za obvladovanje prebijajočih napadov HAE. Pri bolnikih, zdravljenih z berotralstatom, je bilo 51,4 % prebijajočih napadov zdravljenih s C1-INH (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba C1-INH in berotralstata ni povzročila očitnih neželenih učinkov.

Kot je prikazano v preglednici 2, je bilo v 24-tedenskem obdobju v populaciji s primarnim ciljem študije namen zdravljenja (Intent-To-Treat – ITT) s 150-miligramskim odmerkom zdravila Orladeyo doseženo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje števila napadov HAE v primerjavi s placebom. Pri 150-miligramskem odmerku zdravila Orladeyo je bilo zmanjšanje števila napadov HAE v odstotkih večje kot pri placebu, ne glede na število napadov v uvajalnem obdobju.

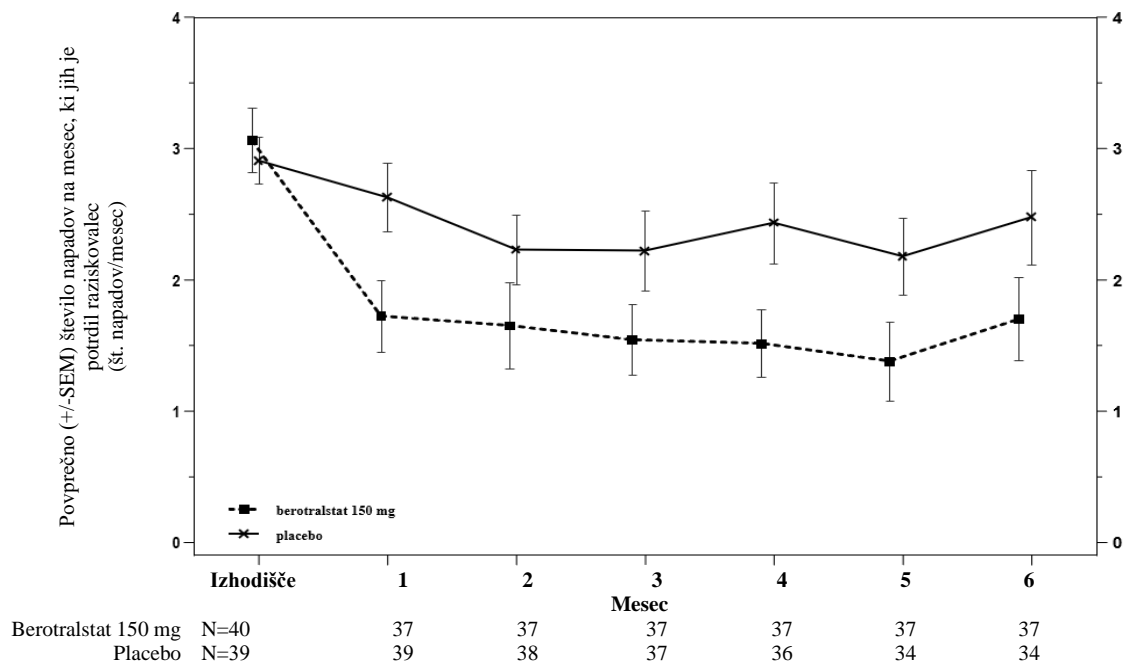
Preglednica 2: Zmanjšanje števila napadov HAE v populaciji ITT z berotralstatom 150 mg

Izid	Berotralstat 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40 ^a)
	Število na 28 dni	Zmanjšanje v odstotkih glede na placebo (95-odstotni IZ)	Vrednost p	Število na 28 dni
Število napadov HAE	1,31	44,2 % (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a En bolnik iz analize ITT je bil randomiziran na placebo, vendar ni bil zdravljen.

Zmanjšanje števila napadov je bilo vzdrževano v celotnem 24-tedenskem obdobju, kot je prikazano na sliki 1.

Slika 1: Število napadov HAE na mesec v 24-tedenskem obdobju zdravljenja s 150 mg berotralstata (n = 40) ali placebom (n = 40)



SEM: standardna napaka aritmetične sredine

Pri 58 % bolnikov, ki so prejeli 150 mg berotralstata, se je število napadov HAE zmanjšalo za $\geq 50\%$ v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, medtem ko se je pri bolnikih, ki so prejeli placebo, zmanjšalo za 25 %.

S 150-miligramskim odmerkom zdravila Orladeyo se je število napadov HAE, pri katerih je potrebno zdravljenje s standardnimi zdravili za zdravljenje akutnih napadov, zmanjšalo za 49,2 % (95-odstotni IZ: 25,5 %; 65,4 %) v primerjavi s placebom (število na 28 dni: 1,04 v primerjavi z 2,05).

Kakovost življenja, povezana z zdravjem

Kot je prikazano v preglednici 3, sta se pri bolnikih, ki so prejeli 150 mg berotralstata, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, v vprašalniku o kakovosti življenja bolnikov z angioedemom (AE-QoL) izboljšala skupni rezultat in rezultat po področjih (opravljanje dejavnosti, utrujenost/razpoloženje, strah/sram in prehrana). Zmanjšanje za 6 točk se šteje kot klinično pomembno izboljšanje. Največje izboljšanje je bilo opaziti pri rezultatu za opravljanje dejavnosti.

Preglednica 3: Sprememba rezultata* iz vprašalnika AE-QoL – berotralstat v primerjavi s placebom v 24. tednu

	Povprečna sprememba vrednosti NK (SN) glede na izhodišče v 24. tednu		Povprečna razlika med vrednostjo NK in placebom (95-odstotni IZ)
	berotralstat 150 mg	placebo	
Skupni rezultat AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Rezultat za opravljanje dejavnosti	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	9,10 (-18,58; 0,38)
Rezultat za utrujenost/razpoloženje	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	2,16 (-11,35; 7,03)
Rezultat za strah/sram	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	4,96 (-14,05; 4,13)
Rezultat za prehrano	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL = Vprašalnik o kakovosti življenja bolnikov z angioedemom; IZ = interval zaupanja; NK = najmanjši kvadrati; SN = standardna napaka

* Nižji rezultati kažejo na izboljšano kakovost življenja (manjša prizadetost).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Orladeyo sta bili v obeh študijah ovrednoteni pri 28 mladostnikih, starih od 12 do < 18 let. Varnostni profil in število napadov v študiji sta bila podobna, kot sta bila opažena pri odraslih.

Varnost in učinkovitost berotralstata pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Orladeyo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju hereditarnega angioedema za preprečevanje napadov pri bolnikih s hereditarnim angioedemom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju 150 mg berotralstata enkrat dnevno znašata C_{max} in območje pod krivuljo v intervalu med odmerki (AUC_{tau}) 158 ng/ml (razpon: od 110 do 234 ng/ml) oz. 2 770 ng*h/ml (razpon: od 1 880 do 3 790 ng*h/ml). Farmakokinetika berotralstata pri bolnikih s HAE je podobna kot pri zdravih posameznikih.

Izpostavljenost berotralstatu (C_{max} in AUC) se povečuje hitreje kot bi bilo sorazmerno z odmerkom, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo med 6. in 12. dnem.

Vpliv hrane

Po dajanju berotralstata skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob niso opazili razlik v vrednostih C_{max} in AUC berotralstata. Vendar pa se je mediana vrednost t_{max} povečala za 3 ure, z 2 ur (na tešče) na 5 ur (na poln želodec, razpon: od 1 do 8 ur). Berotralstat je treba dajati s hrano, da se čim bolj zmanjšajo gastrointestinalni neželeni dogodki.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine je približno 99-odstotna. Po enkratnem odmerku 300 mg radioaktivno označenega berotralstata je bilo razmerje med krvjo in plazmo približno 0,92. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri odmerku 150 mg berotralstata enkrat dnevno geometrijska sredina (% KV) Vd/F 3 123 l (40 %).

Biotransformacija

Berotrastat se presnavlja z encimoma CYP2D6 in CYP3A4 z nizko premeno *in vitro*. Po enkratnem peroralnem odmerku 300 mg radioaktivno označenega berotrastata je berotrastat predstavljal 34 % skupne plazemske radioaktivnosti, z osmimi presnovki, od katerih je vsak prispeval med 1,8 in 7,8 % skupne radioaktivnosti. Strukture za pet od teh osmih presnovkov so znane. Ni znano, ali je kateri od presnovkov farmakološko aktiven.

Berotrastat v enkratnem dnevnem odmerku 150 mg je zmeren zaviralec CYP2D6 in CYP3A4 ter šibek zaviralec CYP2C9. Berotrastat ni zaviralec CYP2C19.

Berotrastat v dvojnem priporočenem odmerku je šibek zaviralec P-gp in ni zaviralec BCRP.

Izločanje

Po enkratnem odmerku 150 mg je bila mediana razpolovna doba berotrastata približno 93 ur (razpon: od 39 do 152 ur).

Po enkratnem odmerku 300 mg radioaktivno označenega berotrastata se je približno 9 % le-tega izločilo z urinom (3,4 % nespremenjenega; razpon od 1,8 do 4,7 %), 79 % pa z blatom. Dodatne analize so pokazale, da je bilo približno 50 % frakcije, odkrite v blatu, nespremenjeni berotrastat.

Posebne populacije

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da starost, spol in rasa niso pomembno vplivali na farmakokinetiko berotrastata. Telesna masa je bil opredeljena kot kovariata, ki opisuje variabilnost očiščanja in volumna porazdelitve, kar vodi k večji izpostavljenosti (AUC in C_{max}) pri bolnikih z nižjo telesno maso. Vendar pa ta razlika ne velja za klinično pomembno, zato za nobeno od navedenih demografskih skupin ni priporočljiva prilagoditev odmerka.

Pediatrična populacija

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz, ki so vključevale pediatrične bolnike, stare od 12 do < 18 let in s telesno maso vsaj 40 kg, je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralnem dajanju 150 mg berotrastata enkrat dnevno nekoliko višja (29 % višja) kot izpostavljenost pri odraslih, z ocenjeno geometrijsko sredino (KV %) $AUC_{tau} 2\ 515$ (38,6) ng*h/ml. Vendar pa ta razlika ne velja za klinično pomembno, zato pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let in s telesno maso 40 kg ali več, ni priporočljiva prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka 200 mg berotrastata so preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjena GFR manjša od 30 ml/min). V primerjavi z vzporedno skupino z normalnim delovanjem ledvic (ocenjena GFR večja od 90 ml/min) se je vrednost C_{max} povečala za 39 %, pri vrednosti AUC pa niso opazili nobene razlike. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic morda obstaja tveganje za podaljšanje intervala QT. Uporabi berotrastata pri teh bolnikih se je boljše izogibati.

Farmakokinetike berotrastata pri bolnikih z odpovedjo ledvic, pri katerih je potrebna hemodializa, niso preučevali. Glede na visoko vezavo berotrastata na plazemske proteine ni verjetno, da bi se očistil s hemodializo.

Okvara jeter

Farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka 150 mg berotrastata so preučevali pri bolnikih z blago, zmerno in hudo jetrno disfunkcijo (razred A, B in C po Child-Pughovi lestvici). Farmakokinetika berotrastata je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter nespremenjena v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je bila vrednost C_{max} večja za 77 %, vrednost AUC_{0-inf} pa za 78 %. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bila vrednost C_{max} večja za 27 %, vrednost AUC_{0-inf} pa manjša za 6 %. Ocenjeno povečanje povprečne vrednosti QTcF pri

bolnikih z zmerno do hudo jetrno disfunkcijo je znašalo do 8,8 ms (zgornja meja dvostranskega 90-odstotnega intervala zaupanja, 13,1 ms). Uporabi berotralstata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (razred B ali C po Child-Pughovi lestvici) se je treba izogibati.

Starejše osebe

Berotralstata niso preučevali pri bolnikih, starejših od 75 let, vendar ni pričakovati, da bi starost vplivala na izpostavljenost berotralstatu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah kronične toksičnosti pri ponovljenem odmerku so pri klinično pomembnih izpostavljenostih v jetrih podgan (z elektronsko mikroskopijo) opazili fosfolipidozo (prisotnost penastih makrofagov z vakuolami), nanjo pa so sumili v jetrih, tankem črevesju, pljučih, vranici in limfatičnem tkivu podgan in opic. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

V dvoletni študiji (študiji v življenjski dobi) pri podganah so opazili degeneracijo/nekrozo skeletnih mišičnih vlaken. Izpostavljenost pri ravni brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL) za te ugotovitve pri podganah je znašala 4,5-kratnik izpostavljenosti, dosežene (na osnovi AUC) s kliničnim odmerkom 150 mg berotralstata.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V šestmesečni študiji pri transgenskih miših Tg rasH2 se tumorji niso povečali. Izpostavljenost v tej študiji kancerogenosti pri miših je znašala 10-kratnik izpostavljenosti, dosežene (na osnovi AUC) s kliničnim odmerkom 150 mg berotralstata.

V dvoletni študiji (študiji v življenjski dobi) pri podganah, ki so prejemale berotralstat pri izpostavljenosti, ki je znašala 4,5-kratnik izpostavljenosti, dosežene (na osnovi AUC) s kliničnim odmerkom 150 mg berotralstata, so odkrili redke endometrijske stromalne sarkome in nediferencirane kožne sarkome. Te ugotovitve ne omogočajo dokončnega sklepa, stopnja incidence pa je nekoliko večja kot v kontrolnih skupinah. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Pri podganah in kuncih je berotralstat prehajal skozi placentno pregrado. V študiji embriofetalnega razvoja pri brejih podganah, ki so prejemale berotralstat pri izpostavljenostih, ki so znašale 9,7-kratnik izpostavljenosti, dosežene (na osnovi AUC) s kliničnim odmerkom 150 mg berotralstata, niso dokazali škodljivega učinka na razvijajoči se plod. Druga študija embriofetalnega razvoja pri ustreznih neglodalskih vrstah ni bila izvedena.

Berotralstat so zaznali v plazmi podganjih mladičev na 14. dan laktacije, in sicer v vrednosti približno 5 % plazemske koncentracije pri materi.

Berotralstat ni vplival na parjenje ali plodnost samcev in samic podgane v odmerku, ki je znašal 2,9-kratnik kliničnega odmerka 150 mg berotralstata na osnovi mg/m².

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Polnilo kapsule

krospovidon (tip A)
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
predgeliran škrob

Ovoj kapsule

želatina

titanov dioksid (E 171)

indigo karmin (E 132)

črni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E 172)

Črnilo

črni železov oksid (E 172)

kalijev hidroksid

šelak

propilenglikol (E 1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PCTFE/PVC-aluminijasti pretisni omoti v škatli s 7 kapsulami na pretisni omot

Velikost pakiranja: 28 ali 98 trdih kapsul

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioCryst Ireland Limited

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

Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1544/001

EU/1/21/1544/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. april 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Orladeyo 150 mg trde kapsule
berotralstat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg berotralstata (v obliki diklorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula
28 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Orladeyo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Orladeyo 150 mg kapsule
berotralstat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioCryst Ireland Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Orladeyo 150 mg trde kapsule berotralstat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Orladeyo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orladeyo
3. Kako jemati zdravilo Orladeyo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Orladeyo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Orladeyo in za kaj ga uporabljamo

Orladeyo je zdravilo, ki vsebuje učinkovino berotralstat. Uporablja se za **preprečevanje napadov angioedema** pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, z dednim angioedemom.

Kaj je dedni angioedem

Dedni angioedem je bolezen, ki se pogosto deduje. S povzročanjem napadov otekanja in bolečine v različnih delih telesa lahko omejuje vaše dnevne dejavnosti. Otekanje in bolečina se lahko med drugim pojavita na spodaj naštetih mestih:

- dlani in stopala
- obraz, veke, ustnice ali jezik
- grlo (larinks), zaradi česar je lahko dihanje oteženo
- spolovila
- trebuh in črevesje

Kako zdravilo Orladeyo deluje

Pri dednem angioedemu v vaši krvi ni dovolj beljakovine, imenovane zaviralec C1, ali pa ta beljakovina ne deluje pravilno. To povzroči preveliko količino encima, imenovanega plazemski kalikrein, kar poveča ravni bradikinina v krvnem obtoku. Previsoka raven bradikinina povzroča simptome dednega angioedema. Berotralstat, učinkovina zdravila Orladeyo, zavira delovanje plazemskega kalikreina in tako zniža raven bradikinina. To preprečuje otekanje in bolečino, ki ju dedni angioedem lahko povzroča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orladeyo

Ne jemljite zdravila Orladeyo

- če ste alergični na berotralstat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Orladeyo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate zmerno ali hudo zmanjšano delovanje jeter, ki lahko poveča raven berotralstata v krvi;
- imate hudo zmanjšano delovanje ledvic;
- pri vas obstaja tveganje za anomalijo srčnega utripa, znano kot podaljšanje intervala QT.

Za zdravljenje napada dednega angioedema uporabite običajno zdravilo za obvladovanje napada in ne vzemite dodatnih odmerkov zdravila Orladeyo. Ni znano, ali zdravilo Orladeyo deluje pri takojšnjem obvladovanju napadov dednega angioedema.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Orladeyo ni priporočljivo za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let. Razlog za to je, da zdravilo v tej starostni skupini ni bilo preučeno.

Zdravila Orladeyo niso preučevali pri mladostnikih s telesno maso manj kot 40 kg.

Druga zdravila in zdravilo Orladeyo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zlasti zdravnika pred začetkom jemanja zdravila Orladeyo obvestite, če uporabljate:

- tioridazin ali pimozid, zdravila za zdravljenje duševnih motenj;
- amlodipin, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali vrste bolečine v prsih, imenovane angina pectoris;
- ciklosporin, zdravilo za zaviranje delovanja imunskega sistema, zdravljenje hudih kožnih bolezni in hudih vnetij oči ali sklepov;
- dabigatran, zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi;
- rifampicin, zdravilo za zdravljenje tuberkuloze ali nekaterih drugih okužb;
- dezipramin, šentjanževko in druga zdravila za zdravljenje depresije, imenovana triciklični antidepresivi;
- dekstrometorfan, zdravilo za pomirjanje kašlja;
- digoksin, zdravilo za zdravljenje težav s srcem in nerednega srčnega utripa;
- fentanil, močno protibolečinsko zdravilo;
- midazolam, zdravilo za zdravljenje motenj spanja in za anestezijo;
- tolbutamid, zdravilo za zniževanje krvnega sladkorja;
- peroralna kontracepcijska sredstva, zdravila za preprečevanje zanositve.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

O uporabi zdravila Orladeyo med nosečnostjo in dojenjem je na voljo malo informacij. Iz previdnostnih razlogov se je uporabi zdravila Orladeyo med nosečnostjo in dojenjem boljše izogibati. Zdravnik se bo z vami posvetoval o tveganjih in koristih jemanja tega zdravila.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in najmanj en mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zdravilo Orladeyo ni priporočljivo pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Orladeyo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo Orladeyo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare 12 let ali več in s telesno maso ≥ 40 kg, je ena kapsula enkrat dnevno.

Uporaba zdravila Orladeyo ni priporočljiva pri bolnikih z zmerno ali hudo zmanjšanim delovanjem jeter. Iz previdnostnih razlogov to velja tudi za bolnike na dializi.

Način uporabe

Kapsulo vzemite skupaj s hrano in kozarcem vode, in sicer vsak dan ob isti uri. Kapsulo lahko vzamete ob kateri koli uri.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Orladeyo, kot bi smeli

Če vzamete prevelik odmerek, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Orladeyo

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Izpuščeni odmerek vzemite takoj, ko se spomnite, vendar pa v enem dnevu ne vzemite več kot enega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo Orladeyo

Pomembno je, da to zdravilo **jemljete** redno in **toliko časa, kot vam je to predpisal zdravnik**. Ne prenehajte ga jemati, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol
- bolečina v trebuhu, vključno z nelagodjem v trebuhu, občutljivostjo trebuha
- driska in pogosto odvajanje blata

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- bruhanje
- zgaga
- vetrovi

- krvni testi, ki kažejo zvišane vrednosti jetrnih encimov, imenovanih ALT in AST
- izpuščaj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Orladeyo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Orladeyo

- Učinkovina je berotralstat. Ena kapsula vsebuje 150 mg berotralstata (v obliki diklorida).
- Druge sestavine zdravila so:
predgeliran škrob, krosповidon (tip A), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, želatina, titanov dioksid (E 171);
barvila: indigo karmin (E 132), črni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172);
užitno črnilo: črni železov oksid (E 172), kalijev hidroksid, šelak, propilenglikol (E 1520).

Izgled zdravila Orladeyo in vsebina pakiranja

Kapsule zdravila Orladeyo imajo belo neprosojno telo z vtisnjenim napisom „150“ in svetlo moder neprosojen pokrovček z vtisnjenim napisom „BCX“ (19,4 mm × 6,9 mm). Pakirane so v plastične/aluminijaste pretisne omote v škatli s 7 kapsulami na pretisni omot.

Velikost pakiranja: 28 ali 98 trdih kapsul

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

- **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Irška
- **Proizvajalec**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Irška

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.