PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Orladeyo 150 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg berotralstata (u obliku berotralstatdiklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Kapsula (19,4 mm x 6,9 mm) s bijelim neprozirnim tijelom na kojemu je otisnuto „150” i svjetloplavom neprozirnom kapicom na kojoj je tisnuto „BCX”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Orladeyo je indiciran za rutinsku prevenciju ponavljajućih napadaja hereditarnog angioedema (HAE) u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle osobe i adolescente u dobi od 12 godina i starije čija je tjelesna težina ≥ 40 kg iznosi 150 mg berotralstata jednom na dan.

Propuštene doze
U slučaju propuštene doze berotralstata, bolesnik mora zaboravljenu dozu primijeniti što prije, pri čemu ne smije uzeti više od jedne doze na dan.

Orladeyo nije namijenjen za liječenje akutnih napadaja HAE-a (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se izbjegavati uporabu berotralstata. Ako je potrebno liječenje, treba uzeti u obzir odgovarajuće praćenje (npr. EKG-ovi) (vidjeti dio 4.4).

Nema dostupnih kliničkih podataka za primjenu berotralstata u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) kojima je potrebna hemodijaliza. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene berotralstata u bolesnika sa ESRD-om (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Potrebno je izbjegavati primjenu berotralstata u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost berotralstata u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Orladeyo je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsula se može uzeti u bilo koje doba dana, zajedno s hranom (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Orladeyo nije namijenjen za liječenje akutnih napadaja HAE-a, potrebno je započeti individualizirano liječenje odobrenim lijekom za hitno ublažavanje simptoma (*rescue* lijek).

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni berotralstata u bolesnika s HAE-om koji imaju normalnu aktivnost inhibitora C1-esteraze (C1-INH).

Nema dostupnih podataka o primjeni berotralstata u bolesnika čija je tjelesna težina manja od 40 kg pa je potrebno izbjegavati primjenu berotralstata u tih bolesnika.

Produljenje QT intervala

Povećanje produljenja QT intervala može se primijetiti pri višim koncentracijama berotralstata (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre mogu razviti povećane koncentracije berotralstata u serumu, koje su povezane s rizikom od produljenog QT intervala. Potrebno je izbjegavati primjenu berotralstata u tih bolesnika.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega mogu biti izloženi riziku od produljenog QT intervala. Preporučuje se izbjegavati primjenu berotralstata u tih bolesnika. Ako je potrebno liječenje, treba uzeti u obzir odgovarajuće praćenje (npr. EKG-ovi).

Nema dostupnih podataka o primjeni berotralstata u bolesnika s neovisnim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala, kao što su poremećaji elektrolita, poznato već postojeće produljenje QT intervala (stečeno ili nasljedno), starija dob (vidjeti dio 4.2) ili istodobna primjena drugih lijekova za koje se zna da produljuju QT interval. Preporučuje se izbjegavati primjenu berotralstata u tih bolesnika. Ako je potrebno liječenje, treba uzeti u obzir odgovarajuće praćenje (npr. EKG-ovi).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Berotralstat je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Učinci drugih lijekova na berotralstat

Inhibitori P-gp-a i BCRP-a
Ciklosporin, inhibitor P-gp-a i BCRP-a, smanjio je maksimalnu koncentraciju (C_{max}) berotralstata primijenjenog kao jednokratna doza od 150 mg za 7 %, a AUC povećao za 27 %. Ne preporučuje se prilagodba doze berotralstata u slučaju istodobne primjene s inhibitorima P-gp-a i BCRP-a.

Induktori P-gp-a i BCRP-a
Berotralstat je supstrat P-gp-a i BCRP-a. Induktori P-gp-a i BCRP-a (npr. rifampicin, gospina trava) mogu smanjiti koncentraciju berotralstata u plazmi, što dovodi do smanjene djelotvornosti berotralstata. Ne preporučuje se primjena induktora P-gp-a s berotralstatom.

Učinci berotralstata na druge lijekove

Supstrati enzima CYP3A4
Berotralstat je umjereni inhibitor enzima CYP3A4 koji povećava C_{max} i AUC oralnog midazolama za 45 % odnosno 124 %, te C_{max} i AUC amlodipina za 45 % odnosno 77 %. Istodobna primjena može dovesti do povećanja koncentracija drugih lijekova koji su supstrati enzima CYP3A4. Pogledajte sažetak opisa svojstava istodobno primijenjenih lijekova koji se pretežito metaboliziraju putem enzima CYP3A4, posebno onih s uskim terapijskim indeksom (npr. ciklosporin, fentanil). Možda će biti potrebne prilagodbe doze tih lijekova (vidjeti dio 5.2).

Supstrati enzima CYP2D6
Berotralstat je umjereni inhibitor enzima CYP2D6 koji povećava C_{max} i AUC dekstrometorfana za 196 % odnosno 177 %, te C_{max} i AUC dezipramina za 64 % odnosno 87 %. Istodobna primjena može dovesti do veće izloženosti drugim lijekovima koji su supstrati enzima CYP2D6. Pogledajte sažetak opisa svojstava istodobno primijenjenih lijekova koji se pretežito metaboliziraju putem enzima CYP2D6, posebno onih s uskim terapijskim indeksom (npr. tioridazin, pimozid) ili u čijim se informacijama o propisivanju preporučuje terapijsko praćenje (npr. triciklički antidepresivi). Možda će biti potrebne prilagodbe doze tih lijekova (vidjeti dio 5.2).

Supstrati enzima CYP2C9
Berotralstat je slab inhibitor enzima CYP2C9 koji povećava C_{max} i AUC tolbutamida za 19 % odnosno 73 %. Ne preporučuje se prilagodba doze kod istodobne primjene lijekova koji se pretežito metaboliziraju putem enzima CYP2C9 (npr. tolbutamid) (vidjeti dio 5.2).

Učinak berotralstata na konverziju dezogestrela u etonogestrel (aktivni metabolit) djelovanjem enzima CYP2C9 bio je zanemariv. Ne preporučuje se prilagodba doze kod istodobne primjene dezogestrela.

Supstrati enzima CYP2C19
Berotralstat nije inhibitor enzima CYP2C19 jer su se C_{max} i AUC omeprazola povećali samo za 21 % odnosno 24 %. Ne preporučuje se prilagodba doze kod istodobne primjene lijekova koji se pretežito metaboliziraju putem enzima CYP2C19 (npr. omeprazol) (vidjeti dio 5.2).

Supstrati P-gp-a
Berotralstat je slab inhibitor P-gp-a te je povećao C_{max} i AUC supstrata P-gp-a digoksina za 58 % odnosno 48 %. Pogledajte sažetak opisa svojstava istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati P-gp-a, posebno onih s uskim terapijskim indeksom (npr. digoksin) ili u čijim se informacijama o propisivanju preporučuje terapijsko praćenje (npr. dabigatran eteksilat). Možda će biti potrebne prilagodbe doze tih lijekova (vidjeti dio 5.2).

Oralna kontracepcijska sredstva
Kao umjereni inhibitor enzima CYP3A4, berotralstat može povećati koncentracije oralnih kontraceptiva koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4. Istodobna primjena berotralstata s dezogestrelom povećala je AUC etonogestrela (aktivnog metabolita) za 58 %; nije bilo utjecaja na

C_{max}. Učinak berotralstata na konverziju dezogestrela u etonogestrel djelovanjem enzima CYP2C9 bio je zanemariv. Ne preporučuje se prilagodba doze kod istodobne primjene dezogestrela.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja berotralstatom i najmanje mjesec dana nakon posljednje doze. Ne preporučuje se koristiti berotralstat u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni berotralstata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).
Ne preporučuje se koristiti berotralstat tijekom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se berotralstat izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).
Ne može se isključiti rizik za dojenče.
Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Orladeyo uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nije opažen učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Orladeyo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave bol u abdomenu (sva područja) (prijavilo 21 % bolesnika), proljev (prijavilo 15 % bolesnika) i glavobolja (prijavilo 13 % bolesnika). Gastrointestinalni događaji prijavljeni su prvenstveno u prvih 1-3 mjeseca primjene lijeka Orladeyo (medijan dana pojave simptoma bio je 66. dan za bol u abdomenu i 45. dan za proljev), a povukli su bez uporabe lijeka te je liječenje lijekom Orladeyo nastavljeno. Gotovo svi događaji (99 %) boli u abdomenu bili su blagi ili umjereni s medijanom trajanja od 3,5 dana (95 % CI 2 – 8 dana). Gotovo svi događaji (98 %) proljeva bili su blagi ili umjereni s medijanom trajanja od 3,2 dana (95 % CI 2 – 8 dana).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost primjene lijeka Orladeyo procijenjena je u dugoročnim kliničkim ispitivanjima u kojima je sudjelovao 381 bolesnik s HAE-om (kako u nekontroliranim ispitivanjima otvorenog tipa, tako i u slijepim ispitivanjima kontroliranima placebom). Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja[a]
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u abdomenu[b], proljev[c]
	Često	Povraćanje, gastroezofagealni refluks, flatulencija
	Nepoznato	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
Pretrage[d]	Često	Povećana razina ALT-a, povećana razina AST-a

[a] obuhvaća događaje glavobolje, sinusne glavobolje
[b] obuhvaća događaje boli u abdomenu, nelagode u abdomenu, boli u gornjem dijelu abdomena, boli u donjem dijelu abdomena, epigastrične nelagode, osjetljivosti abdomena
[c] obuhvaća događaje proljeva, mekane stolice, učestalog pražnjenja crijeva
[d] povišene vrijednosti u testovima funkcije jetre, koje su se uglavnom poboljšale prekidom uzimanja berotralstata ili bez prekida, zabilježene su u nekih bolesnika, prvenstveno onih koji su prekinuli androgenu terapiju unutar 14 dana od početka liječenja lijekom Orladeyo. Potrebno je izbjeći nagli prekid uzimanja androgena neposredno prije početka primjene lijeka Orladeyo.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene lijeka Orladeyo procijenjena je u kliničkim ispitivanjima u podskupini od 28 bolesnika adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina čija je tjelesna težina bila najmanje 40 kg. Sigurnosni profil bio je sličan onome zabilježenom u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen slučaj predoziranja u kliničkim ispitivanjima. Nema dostupnih podataka koji bi ukazivali na moguće znakove i simptome predoziranja. U slučaju da se pojave simptomi predoziranja, preporučuje se simptomatska terapija. Antidot nije dostupan.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi hematološki lijekovi, lijekovi za liječenje hereditarnog angioedema, ATK oznaka: B06AC06

Mehanizam djelovanja

Berotralstat je inhibitor plazmatskog kalikreina. Plazmatski kalikrein je serinska proteaza koja cijepa kininogen velike molekularne mase, oslobađajući bradikinin, snažni vazodilatator koji povećava vaskularnu propusnost. U bolesnika s HAE-om uzrokovanim nedostatkom ili disfunkcijom C1-INH poremećena je normalna regulacija aktivnosti plazmatskog kalikreina, što dovodi do nekontroliranog povećanja aktivnosti plazmatskog kalikreina i oslobađanja bradikinina, uzrokujući napadaje HAE-a koji se manifestiraju oticanjem (angioedemom).

Elektrofiziologija srca

U stanju dinamičke ravnoteže C_{max} berotralstata pri preporučenoj dozi od 150 mg jednom dnevno, srednja vrijednost korigiranog QT intervala povećala se za 3,4 ms (90 % gornje granice CI od 6,8 ms), što je ispod praga za zabrinutost od 10 ms. Pri supraterapijskoj dozi od 450 mg jednom dnevno, izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže bile su 4 puta veće od onih pri preporučenoj dozi od 150 mg, a srednja vrijednost povećanja korigiranog QT intervala iznosila je 21,9 ms.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost berotralstata ispitivana je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju na usporednim skupinama NCT 03485911.

Ispitivanje NCT 03485911
Ovo ispitivanje obuhvatilo je 120 bolesnika (114 odraslih i 6 djece u dobi od 12 godina i starije) s HAE-om tipa I ili II koji su imali barem dva napadaja koje je potvrdio ispitivač u prvih 8 tjedana uvodnog razdoblja i koji su primili barem jednu dozu terapije koja se koristi u ispitivanju. Devetero bolesnika bilo je u dobi ≥ 65 godina. Bolesnici su bili randomizirani u 1 skupinu od 3 paralelne terapijske skupine, stratificirani prema stopi napadaja na početku ispitivanja, u omjeru 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg ili peroralna primjena placeba jednom dnevno, zajedno s hranom) u razdoblju liječenja od 24 tjedna.

Ukupno 81 bolesnik primio je barem jednu dozu berotralstata u razdoblju liječenja od 24 tjedna. Sveukupno 66 % bolesnika bile su žene, a 93 % bolesnika bili su bijele rase, srednje vrijednosti dobi od 41,6 godina. U povijesti bolesti 74 % bolesnika prijavilo je napadaje laringealnog angioedema, a 75 % bolesnika prijavilo je prethodnu primjenu dugotrajne profilakse. Medijan stope napadaja tijekom prospektivnog uvodnog razdoblja (početna stopa napadaja) iznosio je 2,9 napadaja mjesečno. U 70 % bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju početna stopa napadaja iznosila je ≥ 2 napadaja mjesečno.

Bolesnici su prekinuli uporabu drugih profilaktičnih lijekova protiv HAE-a prije sudjelovanja u ispitivanju. Međutim, svim je bolesnicima dopušteno uzimanje *rescue* lijekova za liječenje probojnih napadaja HAE-a.
U bolesnika liječenih berotralstatom 51,4 % probojnih napadaja liječeno je pomoću C1-INH (vidjeti dio 4.4). Istodobno uzimanje C1-INH i berotralstata nije dovelo ni do kakvih nuspojava koje se mogu utvrditi.

Primjenom lijeka Orladeyo u dozi od 150 mg došlo je do statistički značajnog i klinički važnog smanjenja stope napadaja HAE-a u usporedbi s placebom tijekom 24 tjedna u mjeri primarnog ishoda u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) kako je prikazano u Tablici 2. Postotno smanjenje stope napadaja HAE-a bilo je veće uz primjenu lijeka Orladeyo u dozi od 150 mg u usporedbi s placebom, bez obzira na stopu napadaja tijekom uvodnog razdoblja.

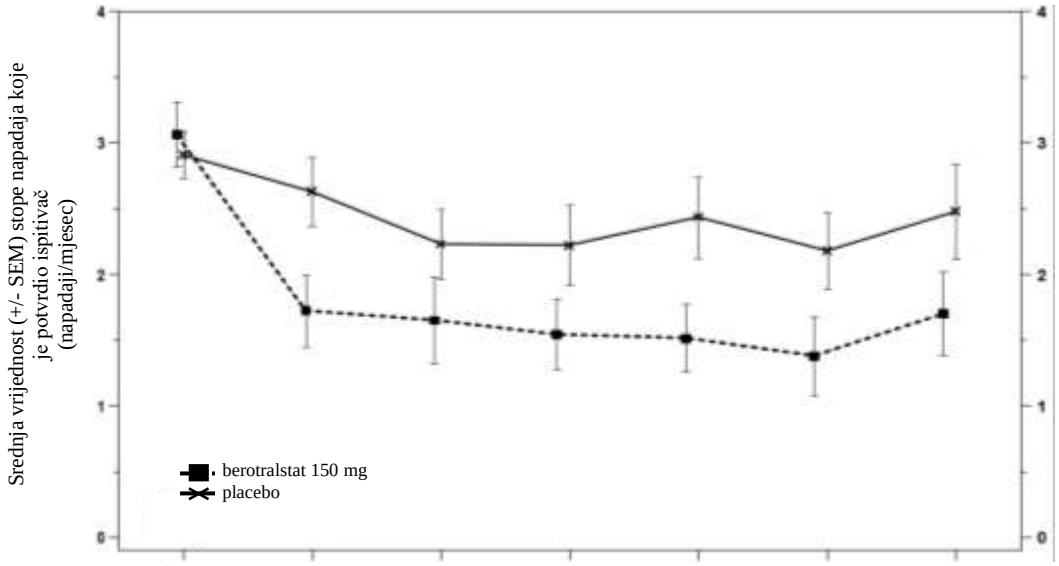
Tablica 2. Smanjenje stope napadaja HAE-a u populaciji predviđenoj za liječenje berotralstatom u dozi od 150 mg

Ishod	**Berotralstat 150 mg** (n = 40)			**Placebo** (n = 40[a])
	Stopa u 28 dana	**Postotno smanjenje u odnosu na placebo** (95 % CI)	**p-vrijednost**	**Stopa u 28 dana**
Stopa napadaja HAE-a	1,31	44,2 % (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

[a] Jedan bolesnik u analizi podataka bolesnika predviđenih za liječenje randomiziran je za primanje placeba, ali nije liječen.

Smanjenje stopa napadaja održalo se tijekom 24 tjedna, kako je prikazano na slici 1.

Slika 1. Mjesečna stopa napadaja HAE-a tijekom 24-tjednog liječenja berotralstatom u dozi od 150 mg (n = 40) ili placebom (n = 40)



		Početna vrijednost	1	2	3	4	5	6
		Mjesec						
berotralstat 150 mg	N =	40	37	37	37	37	37	37
Placebo	N =	39	39	38	37	36	34	34

SEM: standardna pogreška srednje vrijednosti (engl. *standard error of the mean*)

Od bolesnika koji su primali 150 mg berotralstata, u 58 % njih stope napadaja HAE-a smanjile su se za ≥ 50 % u usporedbi s početnom vrijednosti, naspram 25 % bolesnika koji su primali placebo.

Primjenom lijeka Orladeyo u dozi od 150 mg smanjila se stopa napadaja HAE-a koji zahtijevaju standardno liječenje akutnih napadaja za 49,2 % (95 % CI: 25,5 %; 65,4 %) u usporedbi s placebom (stopa u 28 dana: 1,04 u odnosu na 2,05).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Bolesnici koji su primali berotralstat u dozi od 150 mg primijetili su poboljšanje mjereno upitnikom kvalitete života kod angioedema (engl. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL), kako ukupno tako i u rezultatima domena (funkcioniranje, umor/raspoloženje, strah/sram i prehrana), u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, kako je prikazano u Tablici 3. Smanjenje od 6 bodova smatra se klinički važnim poboljšanjem. Najveće poboljšanje zabilježeno je u rezultatu domene funkcioniranja.

Tablica 3. Promjena u rezultatu upitnika AE-QoL* – berotralstat u usporedbi s placebom u 24. tjednu

	Srednja vrijednost promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) od početne vrijednosti u 24. tjednu		Srednja vrijednost razlike u odnosu na placebo dobivena metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Ukupni rezultat upitnika AE-QoL	–14,6 (2,6)	–9,7 (2,6)	–4,90 (-12,23; 2,43)
Rezultat domene funkcioniranja	–19,5 (3,4)	–10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Rezultat domene umor/raspoloženje	–11,3 (3,2)	–9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Rezultat domene strah/sram	–15,4 (3,2)	–10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Rezultat domene prehrana	–8,8 (3,0)	–6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL = upitnik kvalitete života kod angioedema; CI = interval pouzdanosti; SE = standardna pogreška
* Niži rezultati ukazuju na poboljšanu kvalitetu života (manje oštećenje)

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Orladeyo procijenjene su u 28 bolesnika adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina u oba ispitivanja. Sigurnosni profil i stopa napadaja u ispitivanju bili su slični onima zabilježenima u odraslih osoba.
Sigurnost i djelotvornost berotralstata u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 12 godina nisu još ustanovljene.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Orladeyo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju hereditarnog angioedema za prevenciju napadaja u bolesnika s hereditarnim angioedemom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene berotralstata u dozi od 150 mg jednom dnevno, C_{max} i površina ispod krivulje iznad doznog intervala (AUC_{tau}) iznose 158 ng/ml (raspon: od 110 do 234 ng/ml), odnosno 2770 ng*h/ml (raspon: od 1880 do 3790 ng*h/ml). Farmakokinetika berotralstata u bolesnika s HAE-om slična je onoj zdravih osoba.

Izloženost berotralstatu (C_{max} i AUC) raste više nego proporcionalno dozi, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se od 6. do 12. dana.

Učinak hrane
Nisu zabilježene razlike u pogledu C_{max} i AUC-a berotralstata nakon primjene uz obrok s visokim udjelom masti. Međutim, medijan t_{max} odgođen je za 3 sata, odnosno s 2 sata (natašte) na 5 sati (nakon jela, raspon: od 1 do 8 sati). Berotralstat se mora primjenjivati s hranom kako bi se gastrointestinalni štetni događaji sveli na najmanju moguću mjeru.

Distribucija

Vezanje za proteine plazme iznosi otprilike 99 %. Nakon jednokratne doze od 300 mg radioaktivno označenog berotralstata omjer u krvi i plazmi bio je otprilike 0,92. U stanju dinamičke ravnoteže geometrijska srednja vrijednost (% CV) Vd/F iznosila je 3123 l (40 %) za berotralstat u dozi od 150 mg jednom dnevno.

Biotransformacija

Berotralstat se metabolizira putem enzima CYP2D6 i CYP3A4 sa sporom izmjenom *in vitro*. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 300 mg radioaktivno označenog berotralstata, udio berotralstata u ukupnoj radioaktivnosti u plazmi iznosio je 34 %, s 8 metabolita od kojih je svaki imao udio u ukupnoj radioaktivnosti između 1,8 i 7,8 %. Poznate su strukture 5 od 8 metabolita. Nije poznato jesu li neki metaboliti farmakološki aktivni.

Berotralstat u dozi od 150 mg jednom dnevno umjereni je inhibitor enzima CYP2D6 i CYP3A4 te slab inhibitor enzima CYP2C9. Berotralstat nije inhibitor enzima CYP2C19.

Berotralstat u dvostrukoj dozi od preporučene slab je inhibitor P-gp-a i nije inhibitor BCRP-a.

Eliminacija

Nakon jednokratne doze od 150 mg, medijan poluvijeka berotralstata iznosio je otprilike 93 sata (raspon: od 39 sati do 152 sata).

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 300 mg radioaktivno označenog berotralstata, otprilike 9 % izlučeno je urinom (3,4 % nepromijenjeno; raspon od 1,8 do 4,7 %), a 79 % izlučeno je stolicom. Dodatne analize ukazale su na to da je otprilike 50 % udjela izlučenog u stolici bilo u obliku nepromijenjenog berotralstata.

Posebne populacije

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da dob, spol i rasa nemaju važan utjecaj na farmakokinetiku berotralstata. Utvrđeno je da je tjelesna težina kovarijat koji opisuje varijabilnost klirensa i volumena distribucije, što dovodi do veće izloženosti (AUC i C_{max}) u bolesnika s manjom tjelesnom težinom. Međutim, ta se razlika ne smatra klinički relevantnom i ne preporučaju se prilagodbe doze za bilo koju od tih demografskih skupina.

Pedijatrijska populacija
Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza koje su obuhvaćale pedijatrijske bolesnike od 12 do < 18 godina čija je tjelesna težina bila najmanje 40 kg, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene berotralstata u dozi od 150 mg jednom dnevno bila je nešto veća (29 % veća) od izloženosti odraslih, s procijenjenom geometrijskom srednjom vrijednosti (CV %) AUC_{tau} od 2515 (38,6) ng*h/ml. Međutim, ta se razlika ne smatra klinički relevantnom i ne preporučaju se prilagodbe doze za pedijatrijske bolesnike u dobi od 12 do < 18 godina čija je tjelesna težina 40 kg ili veća.

Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetika jednokratne peroralne doze berotralstata od 200 mg ispitivana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] manji od 30 ml/min). U usporedbi s usporedivom kohortom s normalnom funkcijom bubrega (eGFR veći od 90 ml/min), C_{max} je porastao za 39 %, a kod AUC-a nije primijećena nikakva razlika. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega mogu biti izloženi riziku od produljenog QT intervala. Preporučuje se izbjegavati primjenu berotralstata u tih bolesnika.

Farmakokinetika berotralstata u bolesnika sa zatajenjem bubrega kojima je potrebna hemodijaliza nije ispitivana. S obzirom na visoku razinu vezivanja berotralstata za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se ukloniti hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetika jednokratne peroralne doze berotralstata od 150 mg ispitivana je u bolesnika s blagom, umjerenom i teškom disfunkcijom jetre (Child-Pugh stadij A, B ili C). Farmakokinetika berotralstata bila je nepromijenjena u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre C_{max} je porastao za 77 %, dok se $AUC_{0\text{-}inf}$ povećao za 78 %. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre C_{max} je porastao za 27 %, dok se $AUC_{0\text{-}inf}$ smanjio za 6 %. Procijenjeni porast srednje vrijednosti QTcF-a u bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom jetre iznosio je do 8,8 ms (gornja granica dvostranog 90 % CI: 13,1 ms). Potrebno je izbjegavati primjenu berotralstata u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C).

Starije osobe
Berotralstat nije ispitivan u bolesnika starijih od 75 godina; međutim, ne očekuje se da će dob utjecati na izloženost berotralstatu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima kronične toksičnosti ponovljenih doza, fosfolipidoza (prisutnost pjenastih vakuoliziranih makrofaga) je opažena u jetri štakora (elektronskom mikroskopijom), a sumnja se na njezinu prisutnost u jetri, tankom crijevu, plućima, slezeni i limfnom tkivu u štakora i majmuna, pri klinički relevantnim razinama izloženosti. Nije poznat klinički značaj tih nalaza.

Degeneracija/nekroza vlakana skeletnih mišića opažena je u dvogodišnjem (cjeloživotnom) ispitivanju provedenom na štakorima. Izloženost pri razini bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za te nalaze u štakora bila je 4,5 puta veća od izloženosti dosegnute (na temelju AUC-a) pri kliničkoj dozi berotralstata od 150 mg.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti.

U šestomjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima soja Tg rasH2 nije zabilježen porast tumora. Izloženost u ovom ispitivanju kancerogenosti na miševima bila je 10 puta veća od izloženosti dosegnute (na temelju AUC-a) pri kliničkoj dozi berotralstata od 150 mg.

Rijetki stromalni sarkomi endometrija i nediferencirani sarkomi kože pronađeni su u dvogodišnjem (cjeloživotnom) ispitivanju provedenom na štakorima koji su primali berotralstat pri razini izloženosti koja je bila 4,5 puta veća od izloženosti dosegnute (na temelju AUC-a) pri kliničkoj dozi berotralstata od 150 mg. Ti nalazi ne omogućuju donošenje zaključka, uz incidenciju koja je nešto viša od one u kontrolnim skupinama. Nije poznat klinički značaj tih nalaza.

Berotralstat je prošao kroz placentalnu barijeru u štakora i kunića. U ispitivanju embriofetalnog razvoja u skotnih ženki štakora koje su primale berotralstat pri razini izloženosti koja je bila 9,7 puta veća od izloženosti dosegnute (na temelju AUC-a) pri kliničkoj dozi berotralstata od 150 mg nije dokazana štetnost za fetus u razvoju. Nije provedeno drugo ispitivanje embriofetalnog razvoja u relevantnim vrstama koje nisu glodavci.

Berotralstat je otkriven u plazmi mladunaca štakora 14. dana laktacije pri razini od otprilike 5 % u odnosu na koncentraciju u plazmi majke.

Berotralstat nije utjecao na parenje ili plodnost mužjaka i ženki štakora pri dozi 2,9 puta većoj od kliničke doze berotralstata od 150 mg izražene u mg/m^2.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

krospovidon (vrsta A)
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
škrob, prethodno geliran

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E 171)
Indigo carmine (E 132)
željezov oksid, crni (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E 172)
kalijev hidroksid
šelak
propilenglikol (E 1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PCTFE/PVC-Al blisteri u kutiji sa 7 kapsula po blisteru

Veličina pakiranja: 28 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. travnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekovehttps://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Orladeyo 150 mg tvrde kapsule
berotralstat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg berotralstata (u obliku berotralstatdiklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

28 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Orladeyo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Orladeyo 150 mg kapsule
berotralstat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioCryst Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Orladeyo 150 mg tvrde kapsule
berotralstat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Orladeyo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orladeyo
3. Kako uzimati Orladeyo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Orladeyo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Orladeyo i za što se koristi

Orladeyo je lijek koji sadrži djelatnu tvar berotralstat. Koristi se za **prevenciju napadaja angioedema** u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih s hereditarnim angioedemom.

Što je hereditarni angioedem

Hereditarni angioedem je bolest koja se u pojedinim obiteljima prenosi s jednog naraštaja na drugi. Može ograničiti svakodnevnu aktivnost uzrokovanjem napadaja u obliku oticanja i boli u različitim dijelovima tijela, među ostalim:
- u šakama i stopalima
- na licu, vjeđama, usnicama ili jeziku
- u glasnicama (larinks), što može otežati disanje
- na spolovilu
- u želucu i crijevima.

Kako Orladeyo djeluje

Kod hereditarnog angioedema u krvi nema dovoljno proteina koji se naziva inhibitor C1 ili taj protein ne funkcionira na ispravan način. To dovodi do prekomjerne količine enzima plazmatskog kalikreina, što pak povećava razine bradikinina u krvotoku. Prekomjerna razina bradikinina uzrokuje simptome hereditarnog angioedema. Berotralstat, djelatna tvar u lijeku Orladeyo, blokira aktivnost plazmatskog kalikreina, čime se smanjuje bradikinin. Time se sprječava oticanje i bol koje može uzrokovati hereditarni angioedem.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orladeyo

Nemojte uzimati Orladeyo

- ako ste alergični na berotralstat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Orladeyo:
- ako Vam je umjereno ili jako smanjena funkcija jetre, što može dovesti do povećanja razine berotralstata u krvi
- ako Vam je jako smanjena funkcija bubrega
- ako ste u opasnosti od razvoja određenog poremećaja otkucaja srca, poznatog kao produljenje QT intervala.

Liječite napadaj hereditarnog angioedema uobičajenim lijekom za hitno ublažavanje simptoma bez uzimanja dodatnih doza lijeka Orladeyo. Nije poznato je li Orladeyo djelotvoran za hitno liječenje napadaja hereditarnog angioedema.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Orladeyo ne preporučuje se u djece mlađe od 12 godina. To je zato što nije provedeno ispitivanje lijeka Orladeyo u toj dobnoj skupini.
Orladeyo nije ispitan u adolescenata čija je tjelesna težina manja od 40 kg.

Drugi lijekovi i Orladeyo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno obavijestite liječnika prije uzimanja lijeka Orladeyo ako uzimate:
- tioridazin ili pimozid, lijekove za liječenje psihičkih poremećaja
- amlodipin, lijek za liječenje visokog krvnog tlaka ili boli u prsnom košu koja se naziva angina
- ciklosporin, lijek za smanjivanje djelovanja imunološkog sustava, liječenje teških kožnih bolesti i teške upale oka ili zglobova
- dabigatran eteksilat, lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- rifampicin, lijek za liječenje tuberkuloze ili nekih drugih infekcija
- dezipramin, gospinu travu i druge lijekove za liječenje depresije koji se nazivaju triciklički antidepresivi
- dekstrometorfan, lijek za ublažavanje kašlja
- digoksin, lijek za liječenje srčanih problema i nepravilnih otkucaja srca
- fentanil, snažan analgetik
- midazolam, lijek za liječenje poremećaja spavanja i za anesteziju
- tolbutamid, lijek za smanjenje razine šećera u krvi
- oralne kontraceptive, lijekove za kontrolu začeća.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

O primjeni lijeka Orladeyo tijekom trudnoće i dojenja postoje ograničene informacije. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene lijeka Orladeyo tijekom trudnoće i dojenja. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima i koristima od uzimanja ovog lijeka.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje mjesec dana nakon posljednje doze. Ne preporučuje se primjena lijeka Orladeyo u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Orladeyo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati Orladeyo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle osobe i adolescente u dobi od 12 godina i starije čija je tjelesna težina ≥ 40 kg je jedna kapsula na dan.

Orladeyo se ne preporučuje u bolesnika s umjereno ili jako smanjenom funkcijom jetre.

Ako Vam je funkcija bubrega jako smanjena, liječenje lijekom Orladeyo treba izbjegavati. Međutim, ako Vaš liječnik smatra da je liječenje lijekom Orladeyo potrebno, tada može biti potrebno dodatno praćenje, uključujući praćenje srčanog ritma pretragama kao što je elektrokardiogram (EKG, pretraga koja se koristi za mjerenje električne aktivnosti srca). Ako ste na dijalizi zbog bolesti bubrega, liječenje lijekom Orladeyo treba izbjegavati.

Način primjene

Uzmite kapsulu s hranom i čašom vode u isto vrijeme svaki dan. To može biti u bilo koje doba dana.

Ako uzmete više lijeka Orladeyo nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku ako do toga dođe.

Ako ste zaboravili uzeti Orladeyo

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu. Uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Međutim, nemojte uzeti više od jedne doze na dan.

Ako prestanete uzimati Orladeyo

Važno je **uzimati** ovaj lijek redovito i **onoliko dugo koliko Vam liječnik propiše**. Nemojte ga prestati uzimati bez odobrenja Vašeg liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često, mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
- glavobolja
- bol u želucu, uključujući nelagodu u trbuhu, osjetljivost trbuha
- proljev i učestalo pražnjenje crijeva

Često, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
- povraćanje
- žgaravica
- vjetrovi
- krvne pretrage koje pokazuju povećane razine jetrenih enzima koji se zovu ALT i AST
- osip

Nepoznato, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka
- mučnina

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Orladeyo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Orladeyo sadrži

- Djelatna tvar je berotralstat. Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg berotralstata (u obliku berotralstatdiklorida).
- Drugi sastojci su:
  - prethodno geliran škrob, krospovidon (vrsta A), bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, želatina, titanijev dioksid (E 171)
  - bojila: *Indigo carmine* (E 132), crni željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172)
  - jestiva tinta za označavanje: crni željezov oksid (E 172), kalijev hidroksid, šelak, propilenglikol (E 1520)

Kako Orladeyo izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrde kapsule Orladeyo (kapsula) imaju bijelo neprozirno tijelo na kojemu je otisnuto „150" i svjetloplavu neprozirnu kapicu na kojoj je otisnuto „BCX" (19,4 mm x 6,9 mm). Kapsule su pakirane u plastičnim/aluminijskim blisterima u kutiji sa 7 kapsula po blisteru.

Veličina pakiranja: 28 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Irska

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.