

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orladeyo 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Berotralstat (als Dihydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Kapsel (19,4 mm × 6,9 mm) mit weißem, undurchsichtigem Körper mit dem Aufdruck „150“ und einer hellblauen, undurchsichtigen Kappe mit dem Aufdruck „BCX“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orladeyo wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 40 kg beträgt 150 mg Berotralstat einmal täglich.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis Berotralstat versäumt wird, sollte der Patient die versäumte Dosis so schnell wie möglich einnehmen, ohne die Menge von einer Dosis pro Tag zu überschreiten.

Orladeyo ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anwendung von Berotralstat möglichst vermieden werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, ist eine angemessene Überwachung (z. B. EKG) in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) vor. Aus Vorsichtsgründen sollte die Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit ESRD vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Berotralstat bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Orladeyo ist zum Einnehmen. Die Kapsel kann zu einer beliebigen Tageszeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise

Orladeyo ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen; es ist eine individuelle Behandlung mit einem für die Akutbehandlung zugelassenen Arzneimittel einzuleiten.

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Berotralstat bei HAE-Patienten mit normaler Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) vor.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 40 kg vor, und die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten ist zu vermeiden.

QT-Verlängerung

Bei höheren Konzentrationen von Berotralstat kann eine Zunahme der QT-Verlängerung beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung können erhöhte Berotralstat-Konzentrationen im Serum auftreten, die mit einem Risiko einer verlängerten QT-Zeit einhergehen. Die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten ist zu vermeiden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann ein Risiko einer verlängerten QT-Zeit vorliegen. Die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten sollte möglichst vermieden werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, ist eine angemessene Überwachung (z. B. EKG) in Erwägung zu ziehen.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit unabhängigen Risikofaktoren für eine Verlängerung der QT-Zeit vor, wie z. B. Elektrolytstörungen, bekannte vorbestehende Verlängerung der QT-Zeit (entweder erworben oder erblich), fortgeschrittenes Alter (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die QT-Zeit verlängern. Die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten sollte möglichst vermieden werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, ist eine angemessene Überwachung (z. B. EKG) in Erwägung zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Berotrastat ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Berotrastat

P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Ciclosporin, ein Inhibitor von P-gp und BCRP, verringerte die Höchstkonzentration (C_{\max}) von Berotrastat bei einer einzelnen Dosis von 150 mg um 7 % und erhöhte die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 27 %. Für Berotrastat wird bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren keine Dosisanpassung empfohlen.

P-gp- und BCRP-Induktoren

Berotrastat ist ein Substrat von P-gp und BCRP. P-gp- und BCRP-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut) können die Plasmakonzentration von Berotrastat reduzieren, was zu einer verminderten Wirksamkeit von Berotrastat führt. Die Anwendung von P-gp-Induktoren zusammen mit Berotrastat wird nicht empfohlen.

Wirkungen von Berotrastat auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Berotrastat ist ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und erhöht die C_{\max} und die AUC von oralem Midazolam um 45 % bzw. 124 % und die C_{\max} und AUC von Amlodipin um 45 % bzw. 77 %. Die gleichzeitige Anwendung kann die Konzentrationen anderer Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind, erhöhen. Entsprechende Informationen sind der Fachinformation gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die überwiegend über CYP3A4 metabolisiert werden, zu entnehmen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Fentanyl). Bei diesen Arzneimitteln können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

CYP2D6-Substrate

Berotrastat ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6 und erhöht die C_{\max} und die AUC von Dextromethorphan um 196 % bzw. 177 % und die C_{\max} und die AUC von Desipramin um 64 % bzw. 87 %. Die gleichzeitige Anwendung kann die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln, die CYP2D6-Substrate sind, erhöhen. Entsprechende Informationen sind der Fachinformation gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, zu entnehmen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Thioridazin, Pimozid) oder bei Arzneimitteln, deren Fachinformation eine therapeutische Überwachung empfiehlt (z. B. trizyklische Antidepressiva). Bei diesen Arzneimitteln können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

CYP2C9-Substrate

Berotrastat ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 und erhöht die C_{\max} und die AUC von Tolbutamid um 19 % bzw. 73 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2C9 metabolisiert werden (z. B. Tolbutamid), wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Wirkung von Berotrastat auf die Umwandlung von Desogestrel zu Etonogestrel (aktiver Metabolit) durch CYP2C9 war vernachlässigbar. Bei gleichzeitiger Anwendung von Desogestrel wird keine Dosisanpassung empfohlen.

CYP2C19-Substrate

Berotrastat ist kein Inhibitor von CYP2C19, da die C_{\max} und die AUC von Omeprazol lediglich um 21 % bzw. 24 % erhöht waren. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Omeprazol), wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

P-gp-Substrate

Berotrastat ist ein schwacher Inhibitor von P-gp und erhöht die C_{max} und die AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 58 % bzw. 48 %. Entsprechende Informationen sind der Fachinformation gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die P-gp-Substrate sind, zu entnehmen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) oder bei Arzneimitteln, deren Fachinformation eine therapeutische Überwachung empfiehlt (z. B. Dabigatran). Bei diesen Arzneimitteln können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Orale Empfängnisverhütungsmittel

Als moderater Inhibitor von CYP3A4 kann Berotrastat die Konzentrationen oraler Kontrazeptiva, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Berotrastat mit Desogestrel erhöhte die AUC von Etonogestrel (aktiver Metabolit) um 58 %, die C_{max} war nicht beeinflusst. Die Wirkung von Berotrastat auf die Umwandlung von Desogestrel zu Etonogestrel durch CYP2C9 war vernachlässigbar. Bei gleichzeitiger Anwendung von Desogestrel wird keine Dosisanpassung empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Berotrastat und mindestens 1 Monat lang nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Anwendung von Berotrastat bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Berotrastat bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Berotrastat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Berotrastat in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Orladeyo verzichtet werden soll/die Behandlung mit Orladeyo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Orladeyo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Abdominalschmerz (alle Bereiche) (von 21 % der Patienten berichtet), Diarrhö (von 15 % der Patienten berichtet) und Kopfschmerzen (von 13 % der Patienten berichtet). Die gastrointestinalen Ereignisse wurden überwiegend in den ersten 1 bis 3 Monaten der Anwendung von Orladeyo berichtet (im Median war der Tag des Einsetzens Tag 66 für Abdominalschmerz und Tag 45 für Diarrhö), und sie klangen ohne Anwendung irgendwelcher Arzneimittel ab, während die Behandlung mit Orladeyo fortgesetzt wurde. Fast alle Ereignisse (99 %) im Zusammenhang mit Abdominalschmerz waren leicht bis mittelschwer, wobei die mediane Dauer 3,5 Tage betrug (95%-KI, 2-8 Tage). Fast alle Ereignisse (98 %) im Zusammenhang mit Diarrhö waren leicht bis mittelschwer, wobei die mediane Dauer 3,2 Tage betrug (95%-KI, 2-8 Tage).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Orladeyo wurde in klinischen Langzeitstudien bei 381 Patienten mit HAE (sowohl unkontrolliert und offen als auch placebokontrolliert und verblindet) untersucht. Die Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien und aus der Überwachung nach Markteinführung. Sie sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: In klinischen Studien und der Überwachung nach Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerz ^b , Diarrhö ^c
	Häufig	Erbrechen, gastroösophagealer Reflux, Flatulenz
	Nicht bekannt	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
Untersuchungen ^d	Häufig	ALT erhöht, AST erhöht

^a Umfasst die Ereignisse Kopfschmerzen, Sinuskopfschmerzen

^b Umfasst die Ereignisse Abdominalschmerz, abdominale Beschwerden, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch, epigastrische Beschwerden, abdominaler Druckschmerz

^c Umfasst die Ereignisse Diarrhö, Stuhl weich, häufige Darmentleerungen

^d Erhöhungen der Werte in Leberfunktionstests, die sich im Allgemeinen mit oder ohne Absetzen von Berotralstat besserten, wurden bei einigen Patienten beobachtet, und zwar hauptsächlich bei solchen Patienten, die innerhalb von 14 Tagen nach Beginn einer Orladeyo-Behandlung eine Androgentherapie absetzten. Ein abruptes Absetzen von Androgenen unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Orladeyo ist zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Orladeyo wurde in klinischen Studien in einer Untergruppe von 28 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg untersucht. Das Sicherheitsprofil war dem bei Erwachsenen beobachteten ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Es liegen keine Informationen zur Identifizierung potenzieller Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor. Sollten Symptome auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es ist kein Antidot verfügbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, Mittel zur Behandlung des Hereditären Angioödems, ATC-Code: B06AC06

Wirkmechanismus

Bertralstat ist ein Inhibitor von Plasma-Kallikrein. Plasma-Kallikrein ist eine Serinprotease, die hochmolekulares Kininogen (High-Molecular Weight Kininogen, HMWK) spaltet und somit Bradykinin freisetzt, einen starken Vasodilatator, der die Gefäßpermeabilität erhöht. Bei Patienten mit HAE aufgrund eines Mangels oder einer Dysfunktion von C1-INH ist die normale Regulierung der Plasma-Kallikrein-Aktivität beeinträchtigt, was zu unkontrollierten Erhöhungen der Plasma-Kallikrein-Aktivität und der Bradykinin-Freisetzung führt und somit HAE-Attacken verursacht, die sich in Schwellungen (Angioödem) äußern.

Elektrophysiologie des Herzens

Bei der Steady-State- C_{max} von Bertralstat unter der empfohlenen Dosis von 150 mg einmal täglich erhöhte sich das mittlere korrigierte QT-Intervall um 3,4 Millisekunden (obere Grenze des 90%-KI 6,8 Millisekunden), was unter der Schwelle für einen besorgniserregenden Wert von 10 Millisekunden liegt. Bei einer supratherapeutischen Dosis von 450 mg einmal täglich waren die Expositionen im Steady-State 4-mal höher als bei der empfohlenen 150-mg-Dosis, und das korrigierte QT-Intervall erhöhte sich im Mittel um 21,9 Millisekunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Bertralstat wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie NCT 03485911 untersucht.

Studie NCT 03485911

Diese Studie umfasste 120 Patienten (114 Erwachsene und 6 Kinder ab einem Alter von 12 Jahren) mit HAE Typ I oder II, bei denen innerhalb der ersten 8 Wochen der Einleitungsphase mindestens zwei vom Prüfarzt bestätigte Attacken aufgetreten sind und die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung eingenommen hatten. Neun Patienten waren im Alter von ≥ 65 Jahren. Die Patienten wurden für die 24-wöchige Behandlungsphase in einen von drei parallelen Behandlungsarmen randomisiert, stratifiziert nach Attackenrate zu Studienbeginn und in einem Verhältnis von 1:1:1 (Bertralstat 110 mg, Bertralstat 150 mg oder Placebo peroral einmal täglich mit Nahrung).

Insgesamt 81 Patienten erhielten in der 24-wöchigen Behandlungsphase mindestens eine Dosis Bertralstat. Insgesamt waren 66 % der Patienten weiblich und 93 % der Patienten kaukasischer Abstammung, mit einem mittleren Alter von 41,6 Jahren. Laryngeale Angioödem-Attacken in der Anamnese wurden bei 74 % der Patienten berichtet, und 75 % berichteten über eine frühere

Anwendung einer Langzeitprophylaxe. Die mediane Attackenrate während der prospektiven Einleitungsphase (Basislinien-Attackenrate) betrug 2,9 pro Monat. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten hatten 70 % eine Basislinien-Attackenrate von ≥ 2 Attacken pro Monat.

Die Patienten setzten andere prophylaktische HAE-Arzneimittel vor Eintritt in die Studie ab; allerdings durften alle Patienten Rescue-Arzneimittel zur Behandlung von HAE-Durchbruchattacken anwenden.

Bei mit Berotralstat behandelten Patienten wurden 51,4 % der Durchbruchattacken mit C1-INH behandelt (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von C1-INH und Berotralstat führte zu keinen identifizierbaren Nebenwirkungen.

Orladeyo 150 mg führte gegenüber Placebo, wie in Tabelle 2 gezeigt, im Hinblick auf den primären Endpunkt in der Intent-to-treat (ITT)-Population über einen Zeitraum von 24 Wochen zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Reduktion der Rate der HAE-Attacken. Die prozentuale Reduktion der HAE-Attackenrate war bei Orladeyo 150 mg im Vergleich zu Placebo größer, unabhängig von der Attackenrate in der Einleitungsphase.

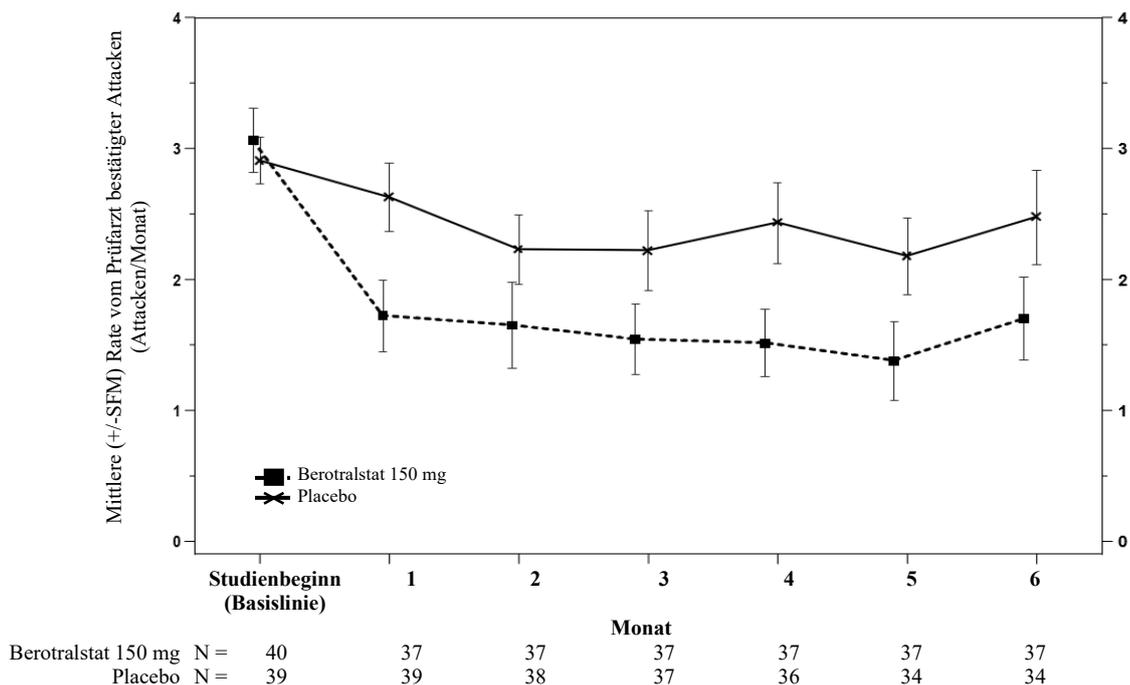
Tabelle 2: Reduktion der HAE-Attackenrate in der mit Berotralstat 150 mg behandelten ITT-Population

Ergebnis	Berotralstat 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40 ^a)
	Rate pro 28 Tage	Prozentuale Reduktion gegenüber Placebo (95%-KI)	p-Wert	Rate pro 28 Tage
HAE-Attackenrate	1,31	44,2 % (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

^a Ein Patient in der ITT-Analyse wurde zu Placebo randomisiert, aber nicht behandelt.

Die Reduktion der Attackenraten wurde über 24 Wochen hinweg aufrechterhalten, wie in Abbildung 1 gezeigt.

Abbildung 1: HAE-Attackenrate pro Monat über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen mit Berotralstat 150 mg (n = 40) oder Placebo (n = 40)



SFM: Standardfehler des Mittelwerts

Von den Patienten, die 150 mg Berotralstat erhielten, hatten 58 % eine Reduktion ihrer HAE-Attackenraten von ≥ 50 % gegenüber Studienbeginn, verglichen mit 25 % der Placebo-Patienten.

Orladeyo 150 mg reduzierte die Rate der HAE-Attacken, die eine Standardbehandlung für akute Attacken erforderten, verglichen mit Placebo um 49,2 % (95-%-KI: 25,5 %, 65,4 %) (Rate pro 28 Tage: 1,04 vs. 2,05).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Patienten, die Berotralstat 150 mg erhielten, war im Vergleich zur Placebo-Gruppe beim Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL), wie in Tabelle 3 gezeigt, eine Verbesserung im Gesamtscore und in den Domänen-Scores (Funktionsfähigkeit, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung) zu verzeichnen. Eine Reduktion um 6 Punkte wird als klinisch bedeutsame Verbesserung angesehen. Die größte Verbesserung wurde im Score für Funktionsfähigkeit beobachtet.

Tabelle 3: Veränderung des AE-QoL-Score* – Berotralstat im Vergleich zu Placebo in Woche 24

	Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 24, LS-Mittelwert (SF)		Mittlere LS-Differenz gegenüber Placebo (95-%-KI)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
AE-QoL-Gesamtscore	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Score für Funktionsfähigkeit	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Score für Fatigue/Stimmung	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Score für Angst/Scham	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Score für Ernährung	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

AE-QoL = Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem;

KI = Konfidenzintervall; LS = least squares; SF = Standardfehler

*Niedrigere Scores deuten auf eine verbesserte Lebensqualität (geringere Beeinträchtigung) hin

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orladeyo wurden in beiden Studien bei 28 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht. Das Sicherheitsprofil und die Attackenrate während der Studie waren mit den entsprechenden Beobachtungen bei Erwachsenen vergleichbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Berotralstat bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Orladeyo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des hereditären Angioödems zur Prävention von Attacken bei Patienten mit hereditärem Angioödem gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Berotralstat 150 mg einmal täglich betragen die C_{\max} und die Fläche unter der Kurve über das Dosierungsintervall (AUC_{τ}) 158 ng/ml (Spanne: 110 bis 234 ng/ml) bzw. 2 770 ng*h/ml (Spanne: 1 880 bis 3 790 ng*h/ml). Die Pharmakokinetik von Berotralstat bei Patienten mit HAE ist der von gesunden Personen ähnlich.

Die Exposition gegenüber Berotralstat (C_{\max} und AUC) steigt mit der Dosis stärker als proportional an, und der Steady-State wird zwischen Tag 6 und 12 erreicht.

Auswirkungen von Nahrung

Nach Verabreichung zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit wurden keine Unterschiede hinsichtlich der C_{\max} und AUC von Berotralstat beobachtet. Die mediane t_{\max} war jedoch um 3 Stunden verzögert, von 2 Stunden (nüchtern) auf 5 Stunden (gesättigt, Spanne: 1 bis 8 Stunden). Berotralstat ist mit Nahrung einzunehmen, um die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse zu minimieren.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 99 %. Nach einer Einzeldosis von 300 mg radioaktiv markiertem Berotralstat betrug der Blut/Plasma-Quotient ca. 0,92. Im Steady-State betrug für Berotralstat 150 mg einmal täglich das geometrische Mittel (% VK) des Verteilungsvolumens (V_d/F) 3123 Liter (40 %).

Biotransformation

Berotralstat wird *in vitro* durch CYP2D6 und CYP3A4 mit niedriger Umsatzrate metabolisiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg radioaktiv markiertem Berotralstat machte Berotralstat 34 % der gesamten Plasmaradioaktivität aus, mit 8 Metaboliten, die jeweils zwischen 1,8 % und 7,8 % der gesamten Radioaktivität ausmachten. Die Strukturen von 5 der 8 Metaboliten sind bekannt. Es ist nicht bekannt, ob einer der Metaboliten pharmakologisch aktiv ist.

Berotralstat 150 mg einmal täglich ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4 und ein schwacher Inhibitor von CYP2C9. Berotralstat ist kein Inhibitor von CYP2C19.

Beim Doppelten der empfohlenen Dosis ist Berotralstat ein schwacher Inhibitor von P-gp und kein Inhibitor von BCRP.

Elimination

Nach einer Einzeldosis von 150 mg betrug die mediane Halbwertszeit von Berotralstat ca. 93 Stunden (Spanne: 39 bis 152 Stunden).

Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg radioaktiv markiertem Berotralstat wurden ca. 9 % im Urin ausgeschieden (3,4 % unverändert; Spanne: 1,8 % bis 4,7 %), und 79 % wurden in den Fäzes ausgeschieden. Zusätzliche Analysen zeigten, dass ca. 50 % der in den Fäzes wiedergefundenen Fraktion unverändertes Berotralstat waren.

Besondere Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass Alter, Geschlecht und Rasse die Pharmakokinetik von Berotralstat nicht wesentlich beeinflussten. Das Körpergewicht wurde als eine Kovariate zur Beschreibung der Variabilität bei Clearance und Verteilungsvolumen identifiziert, was bei Patienten mit geringerem Gewicht zu einer höheren Exposition (AUC und C_{\max}) führt. Diese Differenz wird jedoch nicht als klinisch relevant angesehen, und für keine dieser demografischen Gruppen sind Dosisanpassungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen an pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg war die Exposition im Steady-State nach einmal täglicher oraler Anwendung von 150 mg Berotralstat geringfügig höher (29 % höher) als die Exposition bei Erwachsenen, mit einem geschätzten geometrischen Mittel (VK%) der AUC_{τ} von 2 515 ng*h/ml (38,6). Diese Differenz wird jedoch nicht als klinisch relevant angesehen, und für pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik einer oralen 200-mg-Einzeldosis Berotralstat wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR von weniger als 30 ml/min) untersucht. Im Vergleich zu einer gleichzeitig behandelten Kohorte mit normaler Nierenfunktion (eGFR größer als 90 ml/min) war die C_{\max} um 39 % erhöht, während hinsichtlich der AUC kein Unterschied beobachtet wurde. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung vorliegen. Die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten sollte möglichst vermieden werden.

Die Pharmakokinetik von Berotralstat bei Patienten mit hämodialysepflichtigem Nierenversagen wurde nicht untersucht. Angesichts der hohen Plasmaproteinbindung von Berotralstat ist es unwahrscheinlich, dass diese Substanz durch Hämodialyse entfernt wird.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik einer oralen 150-mg-Einzeldosis Berotralstat wurde bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B oder C) untersucht. Die Pharmakokinetik von Berotralstat war bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion unverändert. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung war die C_{\max} um 77 % erhöht, während die $AUC_{0-\infty}$ um 78 % erhöht war. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung war die C_{\max} um 27 % erhöht, während die $AUC_{0-\infty}$ um 6 % vermindert war. Die geschätzte Verlängerung der nach Fridericia korrigierten QT-Zeit (QTcF) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung betrug bis zu 8,8 Millisekunden (obere Grenze des 2-seitigen 90%-Konfidenzintervalls 13,1 Millisekunden). Die Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) ist zu vermeiden.

Ältere Patienten

Berotralstat wurde bei Patienten in einem Alter von über 75 Jahren nicht untersucht; es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass das Alter Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Berotralstat hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nichtklinischen Studien zur chronischen Toxizität bei wiederholter Gabe wurde bei klinisch relevanten Expositionen eine Phospholipidose (Vorliegen schaumiger vakuolisierter Makrophagen) in der Leber von Ratten (mittels Elektronenmikroskopie) beobachtet sowie in Leber, Dünndarm, Lunge, Milz und Lymphgewebe von Ratten und Affen vermutet. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

In der 2-jährigen (Lebenszeit-)Studie bei Ratten wurden Degenerationen/Nekrosen in Skelettmuskelfasern beobachtet. Die Exposition bei der Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkungen (NOEAL) für diese Befunde bei Ratten lag beim 4,5-Fachen der Exposition, die (basierend auf der AUC) bei der klinischen 150-mg-Dosis Berotralstat erreicht wurde.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 6-monatigen Studie bei transgenen Tg.rasH2-Mäusen wurde kein Anstieg der Inzidenz von Tumoren beobachtet. Die Exposition in dieser Studie zur Karzinogenität bei Mäusen betrug das 10-Fache der Exposition, die (basierend auf der AUC) bei der klinischen 150-mg-Dosis Berotralstat erreicht wurde.

In einer 2-jährigen (Lebenszeit-)Studie bei Ratten mit einer Berotralstat-Exposition, die dem 4,5-Fachen der bei der klinischen 150-mg-Berotralstat-Dosis erreichten Exposition (basierend auf der AUC) entsprach, wurden seltene Stromasarkome des Endometriums und undifferenzierte Sarkome der Haut festgestellt. Diese Befunde sind nicht schlüssig, wobei die Inzidenz gegenüber den Kontrollgruppen leicht erhöht ist. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Bei Ratten und Kaninchen überwand Berotralstat die Plazentaschranke. Eine Studie zur embryofetalen Entwicklung, die an trächtigen Ratten durchgeführt wurde, welche Berotralstat in Expositionen erhielten, welche dem 9,7-Fachen der bei der klinischen 150-mg-Berotralstat-Dosis erreichten Exposition (basierend auf der AUC) entsprachen, zeigte keine Hinweise auf eine Schädigung des sich entwickelnden Fötus. Eine zweite Studie zur embryofetalen Entwicklung bei einer relevanten Nicht-Nagetier-Spezies wurde nicht durchgeführt.

Berotralstat wurde an Laktationstag 14 im Plasma von Rattenjungen in einer Konzentration von ca. 5 % der maternalen Plasmakonzentration nachgewiesen.

Berotralstat hatte in einer Dosis, die auf einer mg/m²-Basis dem 2,9-Fachen der klinischen 150-mg-Berotralstat-Dosis entsprach, keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung

Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Vorverkleisterte Stärke

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Druckfarbe

Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid
Schellack
Propylenglycol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PCTFE/PVC-Alu-Blisterpackungen in einem Karton mit 7 Kapseln pro Blisterpackung

Packungsgröße: 28 oder 98 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1544/001

EU/1/21/1544/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orladeyo 150 mg Hartkapseln
Berotralstat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Berotralstat (als Dihydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
28 Hartkapseln
98 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Orladeyo

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orladeyo 150 mg Kapseln
Berotralstat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioCryst Ireland Limited

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Orladeyo 150 mg Hartkapseln Berotralstat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Orladeyo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orladeyo beachten?
3. Wie ist Orladeyo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orladeyo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Orladeyo und wofür wird es angewendet?

Orladeyo ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Berotralstat enthält. Es wird zur **Vorbeugung von Angioödem-Attacken** bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit hereditärem Angioödem angewendet.

Was ist das hereditäre Angioödem?

Das hereditäre Angioödem ist eine Erkrankung, die oft in Familien weitergegeben wird. Es kann Sie in Ihren Alltagsaktivitäten einschränken, indem es Attacken von Schwellungen und Schmerzen in verschiedenen Teilen Ihres Körpers verursacht, darunter:

- Hände und Füße
- Gesicht, Augenlider, Lippen oder Zunge
- Kehlkopf (Larynx), was zu Atembeschwerden führen kann
- Genitalien
- Magen und Darm.

Wie wirkt Orladeyo?

Beim hereditären Angioödem enthält Ihr Blut zu wenig von einem Protein (Eiweißstoff) namens C1-Inhibitor, oder dieses Protein funktioniert nicht richtig. Dies führt dazu, dass zu viel des Enzyms Plasma-Kallikrein vorhanden ist, wodurch wiederum der Bradykininspiegel in Ihrem Blutkreislauf ansteigt. Zu viel Bradykinin führt zu den Symptomen des hereditären Angioödems. Berotralstat, der Wirkstoff in Orladeyo, hemmt die Aktivität von Plasma-Kallikrein und reduziert dadurch das Bradykinin. Dadurch wird den Schwellungen und Schmerzen vorgebeugt, die das hereditäre Angioödem verursachen kann.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orladeyo beachten?

Orladeyo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Berotralstat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Orladeyo einnehmen, wenn:

- Sie eine mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung haben, die dazu führen kann, dass die Konzentrationen von Berotralstat im Blut ansteigen
- Sie eine schwere Nierenfunktionsstörung haben
- bei Ihnen das Risiko für eine bestimmte Herzrhythmusstörung besteht, die als QT-Verlängerung bezeichnet wird.

Behandeln Sie eine Attacke des hereditären Angioödems mit Ihrem üblichen Bedarfsmedikament, ohne zusätzliche Orladeyo-Dosen einzunehmen. Es ist nicht bekannt, ob Orladeyo bei unmittelbarer Behandlung von Attacken des hereditären Angioödems wirksam ist.

Kinder und Jugendliche

Orladeyo wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen. Der Grund dafür ist, dass Orladeyo in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden ist.

Orladeyo wurde bei Jugendlichen mit einem Gewicht von weniger als 40 kg nicht untersucht.

Einnahme von Orladeyo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt vor der Einnahme von Orladeyo, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:

- Thioridazin oder Pimozid, Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen
- Amlodipin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder einer Art von Brustschmerz namens Angina
- Ciclosporin, ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems sowie zur Behandlung schwerer Hauterkrankungen und schwerer Augen- oder Gelenkentzündungen
- Dabigatran, ein Arzneimittel zur Blutgerinnungshemmung
- Rifampicin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose oder bestimmten anderen Infektionen
- Desipramin, Johanniskraut und sogenannte trizyklische Antidepressiva, Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen
- Dextromethorphan, ein Arzneimittel zur Hustenlinderung
- Digoxin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen und unregelmäßigem Herzschlag
- Fentanyl, ein starkes Schmerzmittel
- Midazolam, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen und zur Anästhesie
- Tolbutamid, ein Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels
- Orale Kontrazeptiva, Empfängnisverhütungsmittel zum Einnehmen

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Orladeyo während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Orladeyo während der Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden. Ihr Arzt wird den Nutzen und die Risiken der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihnen besprechen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens 1 Monat lang nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Anwendung von Orladeyo bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Orladeyo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist Orladeyo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg beträgt eine Kapsel einmal täglich.

Orladeyo wird bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Wenn Ihre Nierenfunktion stark eingeschränkt ist, sollte eine Behandlung mit Orladeyo vermieden werden. Wenn Ihr Arzt jedoch eine Behandlung mit Orladeyo für notwendig hält, kann eine zusätzliche Überwachung erforderlich sein, die die Aufzeichnung Ihres Herzrhythmus mittels Elektrokardiographie (EKG, eine Untersuchung der elektrischen Aktivität Ihres Herzens) einschließt. Wenn Sie aufgrund einer Nierenerkrankung dialysepflichtig sind, sollte eine Behandlung mit Orladeyo vermieden werden.

Art der Anwendung

Nehmen Sie die Kapsel jeden Tag zur gleichen Zeit mit einer Mahlzeit und einem Glas Wasser ein. Dies kann jede beliebige Tageszeit sein.

Wenn Sie eine größere Menge von Orladeyo eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn dies der Fall ist.

Wenn Sie die Einnahme von Orladeyo vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie eine vergessene Dosis ein, sobald es Ihnen einfällt; nehmen Sie jedoch nicht mehr als eine Dosis pro Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von Orladeyo abbrechen

Es ist wichtig, dieses Arzneimittel regelmäßig und **so lange einzunehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt**. Brechen Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ohne Zustimmung Ihres Arztes ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen, einschließlich Bauchbeschwerden, Druckschmerzen im Bauchbereich
- Durchfall und häufiger Stuhlgang.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Erbrechen
- Sodbrennen
- Blähungen
- Erhöhte Konzentrationen der Leberenzyme ALT und AST in Bluttests
- Ausschlag.

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Übelkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Orladeyo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Karton und der Blisterpackung nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Orladeyo enthält

- Der Wirkstoff ist: Berotralstat. Jede Kapsel enthält 150 mg Berotralstat (als Dihydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - vorverkleisterte Stärke, Crospovidon (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E 171)
 - Farbstoffe: Indigocarmin (E 132), Eisen(II, III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)
 - essbare Druckfarbe: Eisen(II, III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid, Schellack, Propylenglycol (E 1520).

Wie Orladeyo aussieht und Inhalt der Packung

Orladeyo-Kapseln haben einen weißen, undurchsichtigen Kapselkörper mit dem Aufdruck „150“ und eine hellblaue, undurchsichtige Kapselkappe mit dem Aufdruck „BCX“ (19,4 mm × 6,9 mm). Sie sind in Blisterpackungen aus Kunststoff/Aluminium in einem Karton mit 7 Kapseln pro Blisterpackung verpackt.

Packungsgröße: 28 oder 98 Hartkapseln

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

- **Pharmazeutischer Unternehmer**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Irland
- **Hersteller**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Berotralstat zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Übelkeit aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive De-Challenge und/oder Re-Challenge aufweisen, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Berotralstat und Übelkeit zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von berotralstathaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Berotralstat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Berotralstat enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.