

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orladeyo 150 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg berotralstato (berotralstato dihidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Kapsulė (19,4 mm × 6,9 mm), ant kurios matinės baltos spalvos korpuso užrašyta „150“, o ant matinės mėlsvos spalvos dangtelio užrašyta „BCX“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Orladeyo skirtas suaugusiems pacientams ir 12 metų arba vyresniems paaugliams pasikartojančių paveldimos angioneurozinės edemos (PAE) priepuolių įprastinei profilaktikai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė suaugusiems ir 12 metų arba vyresniems paaugliams, sveriantiems ≥ 40 kg, yra 150 mg berotralstato kartą per parą.

Praleistos dozės

Pamiršęs išgerti berotralstato dozę, pacientas turi kiek galima greičiau ją išgerti, bet neviršyti vienos dozės per parą.

Orladeyo nėra skirtas gydyti ūmius PAE priepuolius (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvų pacientų populiacija

Vyresniems nei 65 metų pacientams koreguoti dozės nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, berotralstato geriau nevartoti. Jei gydymas būtinas, turi būti apgalvotas tinkamo stebėjimo (pvz., EKG) taikymas (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenų apie berotralstato vartojimą sergant galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kai būtina hemodializė, nėra. Atsargumo sumetimais GSIL sergantiems pacientams geriau nevartoti berotralstato (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Reikia vengti berotralstato gydyti pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas (B ar C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Berotralstato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Orladeyo skirtas vartoti per burną. Kapsulę galima išgerti bet kuriuo paros metu, vaistinį preparatą reikia vartoti su maistu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Orladeyo nėra skirtas gydyti ūmius PAE priepuolius; reikia pradėti individualizuotą gydymą įteisintu vaistiniu preparatu skubiajai pagalbai.

Klinikinių tyrimų duomenų apie berotralstato vartojimą sergant PAE, kai C1 esterazės inhibitoriaus (angl. C1-INH) aktyvumas yra normalus, nėra.

Duomenų apie berotralstato vartojimą, kai kūno svoris yra mažesnis nei 40 kg, nėra, todėl reikia vengti berotralstato gydyti tokio svorio pacientus.

QT intervalo pailgėjimas

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, serume gali susidaryti padidėjusi berotralstato koncentracija, kuri siejama su QT intervalo pailgėjimo rizika. Vartoti berotralstato tokiems pacientams turi būti vengiama.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, gali būti QT intervalo pailgėjimo rizika. Šiems pacientams geriau nevartoti berotralstato. Jei gydymas būtinas, turi būti apgalvotas tinkamo stebėjimo (pvz., EKG) taikymas.

Nėra duomenų apie berotralstato vartojimą esant nepriklausomiems QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksniams, pvz., jeigu sutrikusi elektrolitų pusiausvyra, pacientui anksčiau nustatytas QT intervalo pailgėjimas (įgytas arba šeiminis), pacientas yra vyresnio amžiaus (žr. 4.2 skyrių) arba tuo pat metu vartojami kiti vaistiniai preparatai, dėl kurių poveikio pailgėja QT intervalas. Šiems pacientams geriau nevartoti berotralstato. Jei gydymas būtinas, turi būti apgalvotas tinkamo stebėjimo (pvz., EKG) taikymas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Berotralstatas yra P-glikoproteinas (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis berotralstatui

P-gp ir KVAB inhibitoriai

P-gp ir KVAB inhibitorius ciklosporinas didžiausią koncentraciją (C_{max}), kai nusistovėjusi pusiausvyrinė apykaita, padidino 25 proc., o berotralstato AUC – 55 proc. Berotralstato vartojant kartu su P-gp ir KVAB inhibitoriais, gali padidėti berotralstato ekspozicija, bet koreguoti dozės nebūtina. Berotralstato vartojant kartu su P-gp ir KVAB inhibitoriais, rekomenduojama atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai.

P-gp ir KVAB induktoriai

Berotralstato yra P-gp ir KVAB substratas. P-gp ir KVAB induktoriai (pvz., rifampicinas, jonažolės) gali sumažinti berotralstato koncentraciją plazmoje, dėl to gali sumažėti berotralstato veiksmingumas. Nerekomenduojama P-gp induktorių vartoti kartu su berotralstatu.

Berotralstato poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4 substratai

Berotralstato yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, geriamųjų midazolamo preparatų C_{max} ir AUC padidinantis atitinkamai 45 ir 124 proc., o amlodipino C_{max} ir AUC – atitinkamai 45 ir 77 proc. Berotralstato vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai, gali padidėti jų koncentracija. Peržiūrėkite kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A4, ypač tų, kurių siauras terapinis indeksas, (pvz., ciklosporino, fentanilio) preparato charakteristikų santraukas. Gali reikėti pakoreguoti šių vaistinių preparatų dozę (žr. 5.2 skyrių).

CYP2D6 substratai

Berotralstato yra vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius, dekstrometorfano C_{max} ir AUC padidinantis atitinkamai 196 proc. ir 177 proc., o dezipramino C_{max} ir AUC – atitinkamai 64 proc. ir 87 proc. Berotralstato vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP2D6 substratai, gali padidėti jų ekspozicija. Peržiūrėkite kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2D6, ypač tų, kurių siauras terapinis indeksas (pvz., tioridazino, pimozido) arba kurių informacijoje apie skyrimo tvarką nurodyta, kad rekomenduojama stebėti gydymo tuo vaistiniu preparatu poveikį (pvz., triciklių antidepresantų), preparato charakteristikų santraukas. Gali reikėti pakoreguoti šių vaistinių preparatų dozę (žr. 5.2 skyrių).

CYP2C9 substratai

Berotralstato yra silpnas CYP2C9 inhibitorius, tolbutamido C_{max} ir AUC padidinantis atitinkamai 19 proc. ir 73 proc. Berotralstato vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2C9 (pvz., su tolbutamidu), koreguoti dozės nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Berotralstato poveikis CYP2C9 vykdomam dezogestrelio konvertavimui į etonogestrelį (veiklųjį metabolitą) buvo nežymus. Vartojant kartu su dezogestreliu koreguoti dozės nerekomenduojama.

CYP2C19 substratai

Berotralstato nėra CYP2C19 inhibitorius, kadangi omeprazolo C_{max} ir AUC padidėjo tik atitinkamai 21 proc. ir 24 proc. Berotralstato vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2C19 (pvz., su omeprazolu), koreguoti dozės nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

P-gp substratai

Berotralstato yra silpnas P-gp inhibitorius, P-gp substrato digoksino C_{max} ir AUC padidinantis atitinkamai 58 proc. ir 48 proc. Peržiūrėkite kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, ypač tų, kurių siauras terapinis indeksas (pvz., digoksino) arba kurių informacijoje apie skyrimo tvarką nurodyta, kad rekomenduojama stebėti gydymo tuo vaistiniu preparatu poveikį (pvz., dabigatraną), preparato charakteristikų santraukas. Gali reikėti pakoreguoti šių vaistinių preparatų dozę (žr. 5.2 skyrių).

Geriamieji kontraceptikai

Berotraltatas, kuris yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, gali padidinti geriamųjų kontraceptikų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, koncentraciją. Berotraltatą vartojant kartu su dezogestreliu, etonogestrelio (veikliojo metabolito) AUC padidėjo 58 %, poveikio C_{max} nenustatyta. Berotraltato poveikis CYP2C9 vykdomam dezogestrelio konvertavimui į etonogestrelį buvo nežymus. Vartojant kartu su dezogestreliu koreguoti dozės nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Gydymo berotraltatu laikotarpiu ir bent mėnesį po paskutinės dozės išgėrimo vaisingos moterys turi taikyti veiksmingą kontracepciją. Berotraltato nerekomenduojama vartoti kontracepcijos netaikančioms vaisingoms moterims.

Nėštumas

Duomenų apie berotraltato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Atlikta nepakankamai toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių). Berotraltato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Remiantis turimais farmakodinaminių ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, berotraltatas išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių).

Negalima paneigti rizikos žindomam vaikui.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Orladeyo.

Vaisingumas

Atliekant tyrimus su gyvūnais, poveikio vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Orladeyo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra pilvo skausmas (visose srityse) (pasireiškė 21 proc. pacientų), viduriavimas (pasireiškė 15 proc. pacientų) ir galvos skausmas (pasireiškė 13 proc. pacientų). Virškinamojo trakto reiškiniai daugiausia nustatyti per pirmus 1–3 Orladeyo vartojimo mėnesius (pilvo skausmo pradžios dienos mediana buvo 66-a diena, viduriavimo – 45-a diena) ir praėjo be vaistinių preparatų vartojimo toliau taikant gydymą Orladeyo. Beveik visi (99 proc.) pilvo skausmo reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir truko vidutiniškai 3,5 paros (95 proc. PI: 2–8 paros). Beveik visi (98 proc.) viduriavimo reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir truko vidutiniškai 3,2 paros (95 proc. PI: 2–8 paros).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Orladeyo saugumas buvo vertinamas atliekant ilgalaikius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 381 PAE sergantis pacientas (abu tyrimai buvo nekontroliuojami, atviri placebo kontroliuojami koduoti tyrimai). Toliau nurodytos nustatytos nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sisteminę klasę ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas

(<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Atliekant klinikinius tyrimus nustatytos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas ^a
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Juosmens srities skausmas ^b , viduriavimas ^c
	Dažnas	Vėmimas, gastroezofaginis refluksas, dujų kaupimasis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas
Tyrimai ^d	Dažnas	Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas

^a Apima galvos skausmo, sinusinio galvos skausmo reiškinius.

^b Apima pilvo skausmo, diskomforto pilve, skausmo viršutinėje pilvo dalyje, skausmo apatinėje pilvo dalyje, diskomforto viršutinėje pilvo dalyje, pilvo skausmingumo reiškinius.

^c Apima viduriavimo, išmatų suminkštėjimo, padažnėjusio tuštinimosi reiškinius.

^d Kai kuriems pacientams, daugiausia tiems, kuriems taikomas gydymas androgenais buvo nutrauktas per 14 dienų nuo gydymo Orladeyo pradžios, nustatyti padidėję kepenų veiklos tyrimų rodmenys, kurie dauguma atvejų sumažėjo nutraukus berotralstato vartojimą arba jo nenutraukus. Turi būti vengiama staigiai nutraukti androgenų vartojimą prieš pat gydymo Orladeyo pradžią.

Vaikų populiacija

Orladeyo saugumas buvo vertinamas atliekant klinikinį tyrimą su 28 pacientų pogrupiu, kuris buvo sudarytas iš paauglių, kurių amžius buvo nuo 12 iki mažiau nei 18 metų, o svoris – ne mažesnis kaip 40 kg. Saugumo charakteristikos buvo panašios į nustatytas atliekant tyrimus su suaugusiais.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus, perdozavimo atvejų nenustatyta. Nėra informacijos, kuria remiantis būtų galima nustatyti galimus perdozavimo požymius ir simptomus. Pasireiškus simptomams, rekomenduojama taikyti simptominį gydymą. Priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kitos hematologinės medžiagos, vaistiniai preparatai nuo paveldimos angioneurozinės edemos; ATC kodas – B06AC06.

Veikimo mechanizmas

Berotralstatas yra plazmos kalikreino inhibitorius. Plazmos kalikreinas yra serino proteazė, kuri skaido didelio molekulinio svorio kininogeną (angl. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), atpalaiduodama bradikininą – stiprų vazodilatatorių, kuris didina kraujagyslių pralaidumą. Pacientų, sergančių PAE dėl C1-INH trūkumo arba funkcijos sutrikimo, organizme sutrikęs normalus plazmos kalikreino aktyvumo reguliavimas, dėl to plazmos kalikreino aktyvumas ir bradikininio išsiskyrimas

nevaldomai didėja ir pacientui prasideda PAE priepuoliai, kurie pasireiškia patinimu (angioneurozine edema).

Širdies elektrofiziologija

Esant pusiausvyrinei apykaitai berotralstato C_{max} po rekomenduojamos 150 mg kartą per parą dozės, vidutinio koreguoto QT intervalo pailgėjimas siekė 3,4 ms (viršutinė 90 proc. PI riba – 6,8 ms), ir tai yra mažiau už susirūpinimą keliančią 10 ms slenkstinę ribą. Geriant gydomąją dozę viršijančią 450 mg kartą per parą dozę, ekspozicija, kai yra nusistovėjusi pusiausvyrinė apykaita, buvo 4 kartus didesnė už susidarantią geriant rekomenduojamą 150 mg dozę, o koreguotasis QT intervalas pailgėjo vidutiniškai 21,9 ms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Berotralstato veiksmingumas buvo tiriamas atliekant daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, paralelinių grupių tyrimą NCT 03485911.

NCT 03485911 tyrimas

Šiame tyrime dalyvavo 120 pacientų (114 suaugusiųjų ir šeši 12 metų arba vyresni vaikai), sergančių I arba II tipo PAE, kuriems per pirmas 8 pradinio laikotarpio savaites pasireiškė bent du tyrėjų patvirtinti priepuoliai ir kurie išgėrė bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę. Devyni pacientai buvo ≥ 65 metų amžiaus. Atsitiktinės atrankos būdu pacientai 24 savaičių gydymo laikotarpiui buvo priskirti prie vienos iš 3 paralelinių gydymo atšakų, susluoksniuoti pagal pradinį priepuolių dažnį, santykiu 1:1:1 (110 mg berotralstato, 150 mg berotralstato arba placebo *per os* kartą per parą, su maistu).

Per 24 savaičių gydymo laikotarpį bent vieną berotralstato dozę išgėrė iš viso 81 pacientas. Apskritai 66 proc. pacientų buvo moterys, 93 proc. pacientų buvo europidai, jų amžiaus vidurkis buvo 41,6 metų. Praeityje gerklų angioneurozinės edemos priepuoliai buvo nustatyti 74 proc. pacientų, 75 proc. pacientų nurodė praeityje ilgą laiką taikė profilaktiką nuo šios ligos. Vidutinis priepuolių dažnis perspektyviojo tyrimo parengiamuoju laikotarpiu (pradinis priepuolių dažnis) buvo 2,9 priepuolio per mėnesį. Iš visų į tyrimą įtrauktų pacientų, 70 proc. pacientų pradinis priepuolių dažnis buvo ≥ 2 priepuolius per mėnesį.

Prieš pradėdami dalyvauti šiame tyrime, pacientai nutraukė kitų profilaktinių vaistinių preparatų nuo PAE vartojimą, vis dėlto visiems pacientams buvo leista vartoti vaistinių preparatų skubiajai pagalbai PAE priepuolių protrūkio gydymui.

Berotralstato gydomų pacientų grupėje 51,4 proc. priepuolių protrūkiai buvo gydomi C1-INH (žr. 4.4 skyrių). Kartu vartojami C1-INH ir berotralstatas nesukėlė jokių nustatomų nepageidaujamų reakcijų.

150 mg Orladeyo per 24 savaites numatytų gydyti pacientų (angl. ITT) populiacijoje sukėlė statistiškai reikšmingą ir kliniškai svarbų PAE priepuolių dažnio sumažėjimą, palyginti su placebo, kaip nurodyta 2 lentelėje. Procentinis PAE priepuolių dažnio sumažėjimas vartojant 150 mg Orladeyo buvo didesnis, nei vartojant placebo, nepriklausomai nuo priepuolių dažnio parengiamuoju tyrimo laikotarpiu.

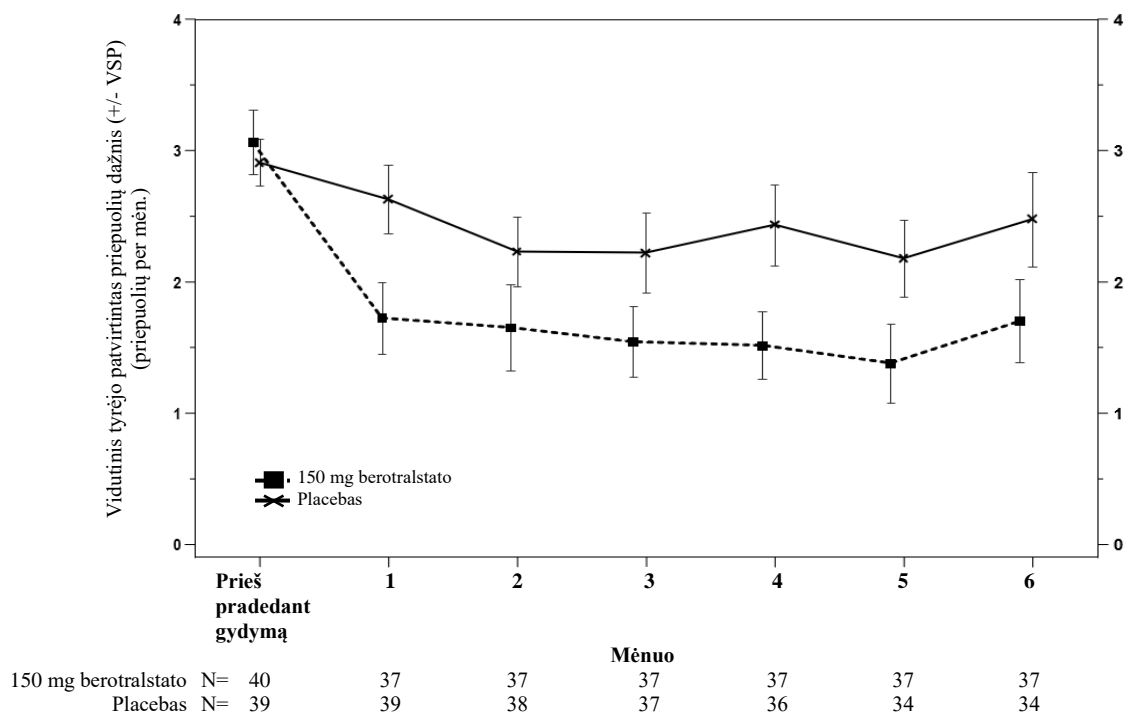
2 lentelė. PAE priepuolių dažnio sumažėjimas vartojant 150 mg berotralstato ITT populiacijoje

Gydymo rezultatai	150 mg berotralstato (n=40)			Placebas (n=40) ^{a)}
	28 dienų rodiklis	Procentinis sumažėjimas, lyginant su placebo (95 % PI)	p reikšmė	28 dienų rodiklis
PAE priepuolių dažnis	1,31	44,2 proc. (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a Vienam į ITT duomenų analizę įtrauktam pacientui atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo, bet jis nebuvo gydomas.

Priepuolių dažnio sumažėjimas išsilaikė visas 24 savaites, kaip nurodyta 1 diagramoje.

1 diagrama. PAE priepuolių dažnis per mėnesį 24 savaičių gydymo 150 mg berotralstato doze (n=40) arba placebo (n=40) laikotarpiu



VSP – vidurkio standartinė paklaida

Nuo gydymo pradžios berotralstato 150 mg dozę vartojusių pacientų grupėje PAE priepuolių dažnis ≥ 50 proc. sumažėjo 58 proc. pacientų, o placebo grupėje – 25 proc. pacientų.

150 mg Orladeyo 49,2 proc. sumažino PAE priepuolių, kurių atveju būtina taikyti standartinį gydymą nuo ūmių priepuolių dažnį (95 proc. PI: 25,5 proc.; 65,4 proc.), palyginti su placebo (dažnis per 28 paras: 1,04 plg. su 2,05).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

150 mg berotralstato vartojusių pacientų bendrasis balas pagal Sergančiųjų angioneurozine edema gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL) ir balas pagal atskiras sritis (fizinė būklė (angl. *functioning*), nuovargis / nuotaika, baimė / gėdos jausmas ir mityba) pagerėjo, palyginti su placebo grupe, kaip nurodyta 3 lentelėje. Balo sumažėjimas 6 punktais laikomas kliniškai svarbiu pagerėjimu. Didžiausias pagerėjimas nustatytas pagal fizinės būklės balą.

3 lentelė. Balo pagal AE-QoL pokytis*, lyginant berotralstato ir placebo poveikį 24-ą savaitę

	MK vidurkio pokytis (SP) nuo gydymo pradžios iki 24-os savaitės		MK vidurkio skirtumas, lyginant su placebo (95 proc. PI)
	Berotralstatas 150 mg	Placebas	
Bendrasis balas pagal AE-QoL	-14,6; (2,6)	-9,7; (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Fizinės būklės balas	-19,5; (3,4)	-10,4; (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Nuovargio / nuotaikos balas	-11,3; (3,2)	-9,2; (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Baimės / Gėdos jausmo balas	-15,4; (3,2)	-10,5; (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Mitybos balas	-8,8; (3,0)	-6,1; (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL=Sergančiųjų angioneurozine edema gyvenimo kokybės vertinimo klausimynas;

PI=pasikliautinis intervalas; MK=mažiausi kvadratai; SP=standartinė paklaida

*Mažesnis balas reiškia gyvenimo kokybės pagerėjimą (mažesnis pablogėjimas)

Vaikų populiacija

Orladeyo saugumas ir veiksmingumas gydant 28 paauglius nuo 12 iki mažiau nei 18 metų amžiaus buvo vertinami atliekant abu tyrimus. Atliekant šiuos tyrimus nustatytos saugumo charakteristikos ir priepuolių dažnis buvo panašūs į nustatytus atliekant tyrimus su suaugusiaisiais.

Berotralstato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirti.

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Orladeyo tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant paveldimą angioneurozinę edemą, kai siekiama išvengti paveldimą angioneurozinę edema sergantiems pacientams pasireiškiančių priepuolių, rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus 150 mg berotralstato kartą per parą, C_{max} ir plotas po kreive per dozavimo intervalą (AUC_{tau}) yra atitinkamai 158 ng/ml (diapazonas: nuo 110 iki 234 ng/ml) ir 2 770 ng*val./ml (diapazonas: nuo 1 880 iki 3 790 ng*val./ml). Berotralstato farmakokinetika pacientų, kuriems yra PAE, organizme yra panaši į stebimą sveikų tiriamųjų organizme.

Berotralstato ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėja daugiau nei proporcingai vaistinio preparato dozei, pusiausvyrinė apykaita nusistovi per 6–12 parų.

Maisto poveikis

Suvalgius riebaus maisto patiekalą, berotralstato C_{max} ir AUC skirtumų nenustatyta. Tačiau vidutinis t_{max} pailgėjo 3 valandomis nuo 2 valandų (nevalgius) iki 5 valandų (pavalgius, diapazonas: nuo 1 iki 8 valandų). Berotralstatą reikia vartoti su maistu, siekiant sumažinti virškinimo trakto nepageidaujamų reiškinių riziką.

Pasiskirstymas

Jungimasis prie plazmos baltymų siekia maždaug 99 proc. Išgėrus vieną radioaktyviai pažymėtą 300 mg berotralstato dozę, vaistinio koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo maždaug 0,92. Vartojant 150 mg berotralstato kartą per parą, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (proc. VK) buvo 3 123 l (40 proc.).

Biotransformacija

Berotraltatą metabolizuoja CYP2D6 ir CYP3A4 esant nedidelei apykaitai *in vitro*. Išgėrus vieną radioaktyviai pažymėtą berotraltato 300 mg dozę, berotraltatas atitiko 34 proc. bendro plazmos radioaktyvumo ir susidarė 8 metabolitai, kurių kiekvienas atitiko nuo 1,8 iki 7,8 proc. bendro radioaktyvumo. Penkių iš šių 8 metabolitų struktūra yra žinoma. Nežinoma, ar kuris nors iš metabolitų yra farmakologiškai aktyvus.

Kartą per parą vartojama 150 mg berotraltato dozė veikia kaip vidutinio stiprumo CYP2D6 ir CYP3A4 inhibitorius ir kaip silpnas CYP2C9 inhibitorius. Berotraltatas neslopina CYP2C19. Dvigubai už rekomenduojamą dozę didesnė berotraltato dozė yra silpnas P-gp inhibitorius ir neslopina KVAB.

Eliminacija

Išgėrus vieną 150 mg dozę, vidutinis berotraltato pusinio gyvavimo laikas buvo maždaug 93 val. (diapazonas: nuo 39 iki 152 valandų).

Išgėrus vieną radioaktyviai pažymėtą berotraltato 300 mg dozę, jo maždaug 9 proc. buvo išskirta su šlapimu (3,4 proc. nepakitusia forma; diapazonas: nuo 1,8 iki 4,7 proc.), 79 proc. – su išmatomis. Atlikus papildomas analizes, nustatyta, kad maždaug 50 proc. į išmatas patekusios frakcijos buvo nepakitęs berotraltatas.

Ypatingos populiacijos

Populiacinės farmakokinetikos analizės atskleidė, kad amžius, lytis ir rasė nedarė reikšmingos įtakos berotraltato farmakokinetikai. Kūno svoris buvo nustatytas kaip lydintysis kintamasis, apibūdinantis klirenso ir pasiskirstymo tūrio kintamumą, dėl kurio vaistinio preparato ekspozicija (AUC ir C_{max}) mažiau sveriančių pacientų organizme yra didesnė. Vis dėlto, šis skirtumas nėra kliniškai svarbus ir koreguoti vaistinio preparato dozės pagal šiuos demografinius duomenis nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizėmis, į kurias buvo įtraukti bent 40 kg sveriantys pacientai nuo 12 iki mažiau nei 18 metų, berotraltato ekspozicija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vartojant 150 mg dozę kartą per parą šioje pacientų grupėje buvo šiek tiek (29 proc.) didesnė nei suaugusiųjų grupėje, ir apskaičiuotasis AUC_{tau} geometrinis vidurkis (proc. VK) siekė 2 515 (38,6) ng*val./ml. Vis dėlto, šis skirtumas nėra kliniškai svarbus ir 40 kg ar daugiau sveriantiems vaikams nuo 12 iki mažiau nei 18 metų koreguoti vaistinio preparato dozės nerekomenduojama.

Sutrikusi inkstų veikla

Vienos geriamojo berotraltato 200 mg dozės farmakokinetika buvo tiriama su pacientais, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] mažesnis nei 30 ml/min). Lyginant su atitinkama tiriamųjų, kurių inkstų veikla nesutrikusi (aGFG didesnis nei 90 ml/min), kohorta, C_{max} buvo 39 proc. didesnė, o AUC skirtumų nenustatyta. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, gali būti QT intervalo pailgėjimo rizika. Šiems pacientams berotraltato geriau nevartoti.

Berotraltato farmakokinetika esant inkstų nepakankamumui, kai būtina hemodializė, neištirta. Atsižvelgiant į tai, kad berotraltatas stipriai jungiasi su plazmos baltymais, mažai tikėtina, kad jis būtų pašalintas iš organizmo hemodializės būdu.

Sutrikusi kepenų veikla

Vienos geriamojo berotraltato 150 mg dozės farmakokinetika buvo tiriama su pacientais, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų veiklos sutrikimas (A, B arba C pagal *Child–Pugh* klasifikaciją). Berotraltato farmakokinetika pacientų, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, organizme buvo tokia pati, kaip pacientų, kurių kepenų veikla nesutrikusi. Pacientams, kuriems yra

vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, C_{\max} buvo padidėjusi 77 proc., o $AUC_{0-\text{inf}}$ – 78 proc. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, C_{\max} buvo padidėjusi 27 proc., o $AUC_{0-\text{inf}}$ – sumažėjusi 6 proc. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų veiklos sutrikimas, nustatytas apskaičiuotasis vidutinio QTcF intervalo pailgėjimas siekė iki 8,8 ms (dvipusio 90 proc. PI viršutinė riba – 13,1 ms). Turi būti vengiama berotralstato skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas (B ar C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).

Senyvi pacientai

Berotralstato tyrimų su vyresniais nei 75 metų pacientais neatlikta, vis dėlto manoma, kad amžius berotralstato ekspozicijai įtakos nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant neklinikinius, ilgalaikius, kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai, žiurkių kepenyse (elektronų mikroskopijos būdu) nustatyta fosfolipidų (putotų, pūslelių prisipildžiusių makrofagų), taip pat manoma, kad esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms šių darinių būna žiurkių ir beždžionių kepenyse, plonosiose žarnose, plaučiuose, blužnyje ir limfoidiniame audinyje. Klinikinė šių tyrimų rezultatų reikšmė nežinoma.

Atliekant 2 metų (viso gyvenimo) trukmės tyrimą su žiurkėmis, nustatyta skeleto raumenų skaidulų degeneracijos (nekrozės) atvejų. Vaisto ekspozicija, kuriai esant nepasireiškia nepageidaujamas poveikis (angl. *NOAEL*) buvo 4,5 karto didesnė už ekspoziciją, atsirandančią (pagal AUC) vartojant klinikinę 150 mg berotralstato dozę.

Įprastų genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atlikus 6 mėnesių trukmės tyrimą su Tg rasH2 transgeninėmis pelėmis, navikų atvejų skaičiaus padidėjimo nenustatyta. Vaistinio preparato ekspozicija atliekant šį kancerogeniškumo tyrimą su pelėmis buvo 10 kartų didesnė už atsirandančią (pagal AUC) vartojant klinikinę 150 mg berotralstato dozę.

Atliekant 2 metų (viso gyvenimo) trukmės tyrimą su žiurkėmis, berotralstato ekspozicijai 4,5 karto viršijant ekspoziciją, kuri atsiranda (pagal AUC) vartojant klinikinę 150 mg berotralstato dozę, nustatyta retų gimdos gleivinės stromos sarkomų ir nediferencijuotų odos sarkomų atvejų. Šių rezultatų nepakanka tvirtoms išvadoms padaryti, kadangi minėtų reiškinų atvejų skaičius tik šiek tiek didesnis, nei nustatytas kontrolinėse grupėse. Klinikinė šių tyrimų rezultatų reikšmė nežinoma.

Berotralstatas prasiskverbė pro žiurkių ir triušių placentos barjerą. Atliekant poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą su vaikingomis žiurkėmis, berotralstato ekspozicijai 9,7 karto viršijant ekspoziciją, kuri atsiranda (pagal AUC) vartojant klinikinę 150 mg berotralstato dozę, duomenų, patvirtinančių žalingą vaistinio preparato poveikį besivystančiam vaisiui, nenustatyta. Antras poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimas su tinkamų ne graužikų rūšių gyvūnais nebuvo atliktas.

14-ą laktacijos dieną berotralstato buvo aptikta žiurkių jauniklių plazmoje; jo koncentracija buvo maždaug 5 proc. vaistinio preparato koncentracijos motininės patelės plazmoje.

Berotralstatas, kuris buvo vartojamas 2,9 karto didesnėmis dozėmis už klinikinę 150 mg dozę (pagal mg/m^2), nedarė jokio poveikio žiurkių poravimuisi ir jų patinų bei patelių vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės užpildas

Krospovidonas (A tipo)

Magnio stearatas

Koloidinis bevandenis silicio oksidas
Pregelifikuotas krakmolos

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Indigokarminas (E 132)

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Spausdinimo rašalas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Kalio hidroksidas

Šelakas

Propilenglikolis (E 1520)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Į dėžutę supakuotos PCTFE/PVC-Al lizdinės plokštelės po 7 kapsules kiekvienoje lizdinėje plokštelėje.

Pakuotės dydis – 28 arba 98 kietosios kapsulės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

BioCryst Ireland Limited

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

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1544/001

EU/1/21/1544/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. balandžio 30 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orladeyo 150 mg kietosios kapsulės
berotralstatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg berotralstato (berotralstato dihidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė
28 kietosios kapsulės
98 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Orladeyo

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orladeyo 150 mg kietosios kapsulės
berotralstatas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BioCryst Ireland Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Orladeyo 150 mg kietosios kapsulės berotralstatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Orladeyo ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant Orladeyo
3. Kaip vartoti Orladeyo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Orladeyo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Orladeyo ir kam jis vartojamas?

Orladeyo – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos berotralstato. Jis skiriamas siekiant **išvengti angioneurozinės edemos priepuolių**, pasireiškiančių paveldima angioneurozine edema sergantiems suaugusiesiems ir 12 metų arba vyresniems paaugliams.

Kas yra paveldima angioneurozinė edema

Paveldima angioneurozinė edema – tai šeimoje iš kartos į kartą perduodama liga. Ji gali trikdyti kasdienę veiklą sukeldama tinimo ir skausmo priepuolius įvairiose kūno dalyse, įskaitant:

- plaštakas ir pėdas;
- veidą, akių vokus, lūpas ir liežuvį;
- balso klostes (gerklas), dėl to gali būti sunku kvėpuoti;
- lyties organus;
- skrandį ir žarnas.

Kaip veikia Orladeyo

Sergant paveldima angioneurozine edema, paciento kraujyje nepakanka baltymo, vadinamo C1 inhibitoriumi, arba yra sutrikęs šio baltymo veikimas. Dėl šios priežasties kraujyje susikaupia pernelyg daug plazmos fermento kalikreino, kuris savo ruožtu padidina bradikinino kiekį kraujotakos sistemoje. Susidarius pernelyg dideliu bradikinino kiekiui, pasireiškia paveldimos angioneurozinės edemos simptomai. Veiklioji Orladeyo medžiaga berotralstatas stabdo plazmos kalikreino veikimą ir taip sumažina bradikinino kiekį. Taip išvengiama tinimo ir skausmo, kuriuos gali sukelti paveldima angioneurozinė edema.

2. Kas žinotina prieš vartojant Orladeyo

Orladeyo vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija berotralstatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš vartodami Orladeyo, jeigu Jums:

- yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dėl kurių gali padidėti berotralstato koncentracija kraujyje;
- yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas;
- yra tam tikro širdies ritmo nukrypimo nuo normos, dar vadinamo QT intervalo pailgėjimu, rizika.

Pasireiškus paveldimos angioneurozinės edemos priepuoliui, vartokite Jums paskirtą įprastą vaistą skubiai pagalbai, negerkite papildomų Orladeyo dozių. Nežinoma, ar Orladeyo yra veiksmingas siekiant skubiai numalšinti paveldimos angioneurozinės edemos priepuolius.

Vaikams ir paaugliams

Orladeyo nerekomenduojamas jaunesniems nei 12 metų vaikams, nes šioje amžiaus grupėje šio vaisto poveikio tyrimų neatlikta.

Orladeyo tyrimų su mažiau nei 40 kg sveriančiais paaugliais neatlikta.

Kiti vaistai ir Orladeyo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Visų pirma, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Orladeyo, jeigu vartojate:

- tioridaziną arba pimozidą – vaistus, kuriais gydomi psichikos sutrikimai;
- amlodipiną – vaistą, kuriuo gydomas padidėjęs kraujospūdis arba tam tikro tipo krūtinės skausmas, vadinamas krūtinės angina;
- ciklosporiną – vaistą, kuriuo slopinama imuninė sistema, gydomos sunkios odos ligos ir stiprus akių arba sąnarių uždegimas;
- dabigatraną – vaistą, kuris vartojamas siekiant išvengti trombo susidarymo;
- rifamiciną – vaistą, kuriuo gydoma tuberkuliozė arba kai kurios kitos infekcijos;
- dezipraminą, jonažolės preparatus ir kitus vaistus, kuriais gydoma depresija, vadinamus tricikliais antidepresantais;
- dekstrometorfaną – kosulį slopinantį vaistą;
- digoksiną – vaistą, kuriuo gydomi širdies veiklos sutrikimai ir sutrikęs širdies ritmas;
- fentanilį – stiprų nuskausminamąjį vaistą;
- midazolamą – vaistą, kuriuo gydomi miego sutrikimai ir kuris naudojamas neįtraukti sukelti;
- tolbutamidą – vaistą, kuriuo mažinamas cukraus kiekis kraujyje;
- geriamuosius kontraceptikus – nuo pastojimo apsaugančius vaistus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Informacijos apie Orladeyo vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu yra nedaug. Atsargumo sumetimais nėštumo ir žindymo laikotarpiu Orladeyo geriau nevartoti. Jūsų gydytojas aptars su Jumis šio vaisto vartojimo minėtu laikotarpiu naudą ir keliamą riziką.

Gydymo Orladeyo laikotarpiu ir bent mėnesį po paskutinės dozės išgėrimo vaisingos moterys turi taikyti veiksmingą kontracepciją. Orladeyo nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios netaiko kontracepcijos.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vaistas Orladeyo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti Orladeyo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama dozė suaugusiems ir 12 metų arba vyresniems paaugliams, sveriantiems ≥ 40 kg, yra viena kapsulė kartą per parą.

Orladeyo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas. Atsargumo sumetimais šis vaistas taip pat nerekomenduojamas pacientams, kuriems atliekama dializė.

Vartojimo metodas

Išgerkite vieną kapsulę valgio metu, užsigėrdami stikline vandens, tuo pačiu laiku kiekvieną dieną. Tai galite daryti bet kuriuo paros metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Orladeyo dozę?

Jeigu taip nutiktų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Orladeyo

Negalima išgerti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą kapsulę. Išgerkite praleistą dozę, kai tik prisiminsite, tačiau negerkite daugiau kaip vienos dozės per parą.

Nustojus vartoti Orladeyo

Yra svarbu šio vaisto **vartoti reguliariai ir tiek laiko, kiek paskyrė Jūsų gydytojas**. Nenustokite vartoti šio vaisto, jeigu tam dar nepritarė Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu.

Labai dažnas, gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10:

- galvos skausmas,
- pilvo skausmas, įskaitant diskomfortą pilve, pilvo skausmingumą,
- viduriavimas ir padažnėjęs tuštinimasis.

Dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10:

- vėmimas,

- rėmuo,
- dujų kaupimasis,
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kepenų fermentų, vadinamų ALT ir AST, aktyvumas,
- išbėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Orladeyo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Orladeyo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra berotralstatas. Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg berotralstato (berotralstato dihidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos:
 - pregelifikuotas krakmolos, krospovidonas (A tipo), koloidinis bevandenis silicio oksidas, magnio stearatas, želatina, titano dioksidas (E 171);
 - dažikliai: indigokarminas (E 132), juodasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172);
 - valgomasis spausdinimo rašalas: juodasis geležies oksidas (E 172), kalio hidroksidas, šelakas, propilenglikolis (E 1520).

Orladeyo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Orladeyo – tai kapsulės, ant kurių matinės baltos spalvos korpuso užrašyta „150“, o ant matinės melsvos spalvos dangtelio užrašyta „BCX“ (19,4 mm × 6,9 mm). Jos supakuotos į plastiko ir aliuminio lizdines plokšteles, po 7 kapsules kiekvienoje lizdinėje plokštelėje, kurios sudėtos į dėžutę.

Pakuotės dydis – 28 arba 98 kietosios kapsulės.

Registruotojas ir gamintojas

- **Registruotojas**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Airija
- **Gamintojas**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.