

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

“▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?”

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORLADEYO 150 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 150 mg berotralstat (dihidroklörür olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert Kapsül,

Kapsül (19,4 mm × 6,9 mm), "150" baskılı beyaz opak gövde ve "BCX" baskılı açık mavi opak kapak.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ORLADEYO, 12 yaş ve üzeri hastalarda tekrarlayan herediter anjiyoödem (HAÖ) ataklarının rutin olarak önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri ≥ 40 kg ağırlığındaki ergenler için önerilen doz günde bir kez 150 mg berotralstattır.

Kaçırılan dozlar

Bir berotralstat dozu atlanırsa, hasta unutulmuş dozu günde bir dozu aşmadan mümkün olan en kısa sürede almalıdır.

ORLADEYO akut HAÖ ataklarının tedavisi için tasarlanmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

ORLADEYO ağızdan kullanım içindir. Kapsül günün herhangi bir saatinde yiyeceklerle birlikte alınabilir (bkz. bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılması tercih edilir. Tedavi gerekiyorsa, uygun izleme (örn. EKG'ler) düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).



Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda berotralstat kullanımına ilişkin mevcut klinik veri bulunmamaktadır. İhtiyati bir önlem olarak, SDBH olan hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılması tercih edilir (bkz. bölüm 5.2).

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B veya C) olan hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Berotralstat'ın 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşı 65'in üzerinde olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

ORLADEYO akut HAÖ ataklarının tedavisi için tasarlanmamıştır, onaylanmış bir kurtarıcı tıbbi ürün ile bireyselleştirilmiş tedavi başlatılmalıdır.

Normal C1 esteraz inhibitörü (C1-INH) aktivitesine sahip HAÖ hastalarında berotralstat kullanımına ilişkin mevcut klinik veri bulunmamaktadır.

40 kg'dan hafif hastalarda berotralstat kullanımına ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır ve bu hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılmalıdır.

QT uzaması

Berotralstat'ın daha yüksek konsantrasyonları ile QT uzamasında bir artış gözlemlenebilir (bkz. bölüm 5.1).

Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda QT uzaması riski ile ilişkili artmış serum berotralstat konsantrasyonları gelişebilir. Bu hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılmalıdır.

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar QT uzaması riski altında olabilir. Bu hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılması tercih edilir. Tedavi gerekiyorsa, uygun izleme (örn. EKG'ler) düşünülmelidir.

Elektrolit bozuklukları, önceden var olduğu bilinen QT uzaması (edinsel veya ailesel), ilerleyen yaş (bkz. bölüm 4.2) veya QT'yi uzattığı bilinen diğer tıbbi ürünlerin birlikte kullanımı gibi QT uzaması için bağımsız risk faktörleri olan hastalarda berotralstat kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Bu hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılması tercih edilir. Tedavi gerekiyorsa, uygun izleme (örn. EKG'ler) düşünülmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Berotralstat bir P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratıdır.



Diğer tıbbi ürünlerin berotralstat üzerindeki etkileri

P-gp ve BCRP inhibitörleri

Bir P-gp ve BCRP inhibitörü olan siklosporin, ek bir 150 mg berotralstat dozunun maksimum konsantrasyonunu (C_{max}) %7 oranında azaltmış ve EAA'sını %27 oranında artırmıştır. P-gp ve BCRP inhibitörleri ile birlikte kullanım için berotralstat doz ayarlaması önerilmemektedir.

P-gp ve BCRP indükleyicileri

Berotralstat, P-gp ve BCRP'nin bir substratıdır. P-gp ve BCRP indükleyicileri (örn. rifampisin, sarı kantaron) berotralstat plazma konsantrasyonunu azaltarak berotralstat etkinliğinin azalmasına neden olabilir. P-gp indükleyicilerinin berotralstat ile kullanımı önerilmez.

Berotralstat'ın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

CYP3A4 substratları

Berotralstat orta derecede bir CYP3A4 inhibitörüdür, oral midazolamın C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla %45 ve %124, amlodipinin C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla %45 ve %77 artırır. Birlikte uygulama CYP3A4 substratı olan diğer ilaçların konsantrasyonlarını arttırabilir. Özellikle dar terapötik indekse sahip olanlar (örn. siklosporin, fentanil) olmak üzere, ağırlıklı olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen eşzamanlı ilaçlar için KÜB'e bakınız. Bu ilaçların doz ayarlamaları gerekebilir (bkz. bölüm 5.2).

CYP2D6 substratları

Berotralstat orta derecede bir CYP2D6 inhibitörüdür, dekstrometorfanın C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla %196 ve %177 ve desipraminin C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla %64 ve %87 artırır. Beraber uygulama CYP2D6 substratı olan diğer ilaçların maruziyetini arttırabilir.

Özellikle dar bir terapötik indeksi olan (örn. tiyoridazin, pimozid) veya reçeteleme bilgilerinde terapötik izleme önerilen (örn. trisiklik antidepresanlar), ağırlıklı olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilen eşzamanlı ilaçlar için KÜB'e bakınız. Bu ilaçların doz ayarlamaları gerekebilir (bkz. bölüm 5.2).

CYP2C9 substratları

Berotralstat tolbutamidin C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla %19 ve %73 oranında artıran zayıf bir CYP2C9 inhibitörüdür. Ağırlıklı olarak CYP2C9 tarafından metabolize edilen ilaçların (örn. tolbutamid) birlikte kullanımında doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Berotralstat'ın desogestrel'in etonogestrele (aktif metabolit) CYP2C9 dönüşümü üzerindeki etkisi ihmal edilebilir düzeydedir. Desogestrel'in birlikte kullanımı için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

CYP2C19 substratları

Omeprazolün C_{max} ve EAA değerleri sırasıyla sadece %21 ve %24 arttığından, Berotralstat bir CYP2C19 inhibitörü değildir. Ağırlıklı olarak CYP2C19 tarafından metabolize edilen ilaçların (örn. omeprazol) birlikte kullanımı için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).



P-gp substratları

Berotrastat zayıf bir P-gp inhibitörüdür ve P-gp substratı digoksinin Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla %58 ve %48 oranında artırmıştır. P-gp substratı olan, özellikle terapötik indeksi dar olan (örn. digoksin) veya reçeteleme bilgilerinde terapötik izleme önerilen (örn. dabigatran) eş zamanlı ilaçlar için KÜB'e bakınız. Bu ilaçların doz ayarlamaları gerekebilir (bkz. bölüm 5.2).

Oral kontraseptifler

Orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü olan berotrastat, CYP3A4 tarafından metabolize edilen oral kontraseptiflerin konsantrasyonlarını artırabilir. Berotrastat'ın desogestrel ile birlikte uygulanması etonogestrel (aktif metabolit) EAA'sını %58 artırmış, Cmaks etkilenmemiştir. Berotrastat'ın desogestrel etonogestrele CYP2C9 dönüşümü üzerindeki etkisi ihmal edilebilir düzeydedir. Desogestrel ile birlikte kullanımı için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar berotrastat ile tedavi sırasında ve son dozu takiben en az 1 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır. Berotrastat, doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez.

Gebelik dönemi

Berotrastat'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı sayıdadır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). Berotrastat gebelik sırasında önerilmez.

Laktasyon dönemi

Hayvanlardaki mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler berotrastat'ın sütle atıldığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Emziren çocuk için bir risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine veya ORLADEYO tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine/tedavidan kaçınılması kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmalarında doğurganlık üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).



4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ORLADEYO'nun araç kullanımı için riski düşüktür ve büyük ölçüde kişinin duyarlılığına bağlıdır. İlaç genellikle araç kullanmayı etkilemez. Ancak hastaların araç kullanmadan önce bu riskten haberdar edilmesi gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyonlar karın ağrısı (tüm lokasyonlar) (hastaların %21'i tarafından bildirilmiştir), diyare (hastaların %15'i tarafından bildirilmiştir) ve baş ağrısıdır (hastaların %13'ü tarafından bildirilmiştir). Gastrointestinal olaylar esas olarak ORLADEYO kullanımının ilk 1-3 ayında bildirilmiştir (ortanca başlangıç günü karın ağrısı için 66. gün ve diyare için 45. gündür) ve ORLADEYO tedavisine devam edilirken tıbbi ürün olmadan düzelmiştir. Karın ağrısı vakalarının neredeyse tamamı (%99) hafif veya orta şiddette olup ortanca süresi 3,5 gündür (%95 GA 2-8 gün). Neredeyse tüm ishal vakaları (%98) hafif veya orta şiddette olup medyan süresi 3,2 gündür (%95 GA 2-8 gün).

Advers reaksiyonların tablolatırılmış özeti

ORLADEYO'nun güvenliliği HAÖ'lü hastalarda yapılan uzun süreli klinik çalışmalarda (hem kontrolsüz, açık etiketli hem de plasebo kontrollü, kör) 381 hastada değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen advers reaksiyonlar aşağıda MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplaması içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1: Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözetimde gözlenen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	SIKLIK	Advers Reaksiyon
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı ^a
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Karın ağrısı ^b , ishal ^c
	Yaygın	Kusma, Gastroözofageal reflü, Şişkinlik
	Bilinmiyor	Mide bulantısı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
Araştırmalar^d	Yaygın	ALT artmış, AST artmış

a Baş ağrısı, Sinüs baş ağrısı olaylarını içerir.

b Karın ağrısı, Karın rahatsızlığı, Üst karın ağrısı, Alt karın ağrısı, Epigastrik rahatsızlık, Karın hassasiyeti olaylarını içerir.

c İshal, Yumuşak dışkı, Sık bağırsak hareketleri olaylarını içerir.

d Bazı hastalarda, özellikle ORLADEYO tedavisine başladıktan sonraki 14 gün içinde androjen tedavisini kesenlerde, genellikle berotralstat kesilerek veya kesilmeden düzelen LFT yükselmeleri gözlenmiştir. ORLADEYO tedavisine başlamadan hemen önce androjenlerin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır.



Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

ORLADEYO'nun güvenliliği klinik çalışmalarda 12 ila 18 yaşlarında ve en az 40 kg ağırlığında 28 ergen hastadan oluşan bir alt grupta değerlendirilmiştir. Güvenlilik profili yetişkinlerde gözlenene benzer olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda aşırı doz vakası bildirilmemiştir. Doz aşımının potansiyel belirti ve semptomlarını tanımlamak için mevcut bilgi yoktur. Semptomlar ortaya çıkarsa, semptomatik tedavi önerilir. Mevcut bir antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer hematolojik ajanlar, herediter anjiyoödemde kullanılan ilaçlar, ATC kodu: B06AC06

Etki mekanizması:

Bertralstat bir plazma kallikrein inhibitörüdür. Plazma kallikreini, yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni (HMWK) parçalayarak vasküler geçirgenliği artıran güçlü bir vazodilatör olan bradikinin salgılayan bir serin proteazdır. C1-INH eksikliği veya işlev bozukluğuna bağlı HAÖ hastalarında, plazma kallikrein aktivitesinin normal düzenlenmesi bozulur, bu da plazma kallikrein aktivitesinde ve bradikinin salınımında kontrolsüz artışlara yol açarak şişlikten (anjiyoödem) oluşan HAÖ ataklarına neden olur.

Kardiyak elektrofizyoloji

Bertralstat'ın günde bir kez önerilen 150 mg dozundaki kararlı durum Cmaks değerinde, ortalama düzeltilmiş QT aralığı 3,4 msn artmıştır (%90 üst GA sınırı 6,8 msn), bu da endişe için 10 msn eşliğinin altındadır. Günde bir kez 450 mg'lık supratherapötik dozda, kararlı durum maruziyetleri önerilen 150 mg'lık dozdan 4 kat daha yüksek olmuş ve düzeltilmiş QT aralığı ortalama 21,9 msn artmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Bertralstat'ın etkililiği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışma olan NCT 03485911'de incelenmiştir.

NCT Çalışması 03485911

Bu çalışmaya, çalışma döneminin ilk 8 haftası içinde araştırmacı tarafından doğrulanmış en az iki atak geçiren ve en az bir doz çalışma tedavisi alan tip I veya II HAÖ'lü 120 hasta (114 yetişkin ve 12 yaş ve üzeri 6 çocuk) dahil edilmiştir. Dokuz hasta ≥ 65 yaşındaydı. Hastalar, 24 haftalık tedavi dönemi için 1:1:1 oranında (bertralstat 110 mg, bertralstat 150 mg veya plasebo, günde bir kez, gıda ile birlikte oral uygulama) başlangıç atak oranına göre tabakalandırılmış 3 paralel tedavi kolundan birine randomize edilmiştir.



Toplam 81 hasta 24 haftalık tedavi döneminde en az bir doz berotralstat almıştır. Genel olarak, hastaların %66'sı kadın ve %93'ü beyaz ırktan olup ortalama yaşları 41,6'dır. Hastaların %74'ünde laringeal anjiyoödem atağı öyküsü ve %75'inde daha önce uzun süreli profilaksi kullanımı bildirilmiştir. Prospektif çalışma dönemindeki medyan atak oranı (başlangıç atak oranı) ayda 2,9 idi. Kaydedilen hastaların %70'inin başlangıçtaki atak oranı ayda ≥ 2 ataktı. Hastalar çalışmaya girmeden önce diğer profilaktik HAÖ tıbbi ürünlerini kesmiştir; ancak, tüm hastaların atak HAÖ ataklarının tedavisi için kurtarma tıbbi ürünleri kullanmasına izin verilmiştir. Berotralstat ile tedavi edilen hastalarda, atakların %51,4'ü C1-INH ile tedavi edilmiştir (bkz. bölüm 4.4). C1-INH ve berotralstat'ın birlikte kullanımı tanımlanabilir herhangi bir advers reaksiyona yol açmamıştır.

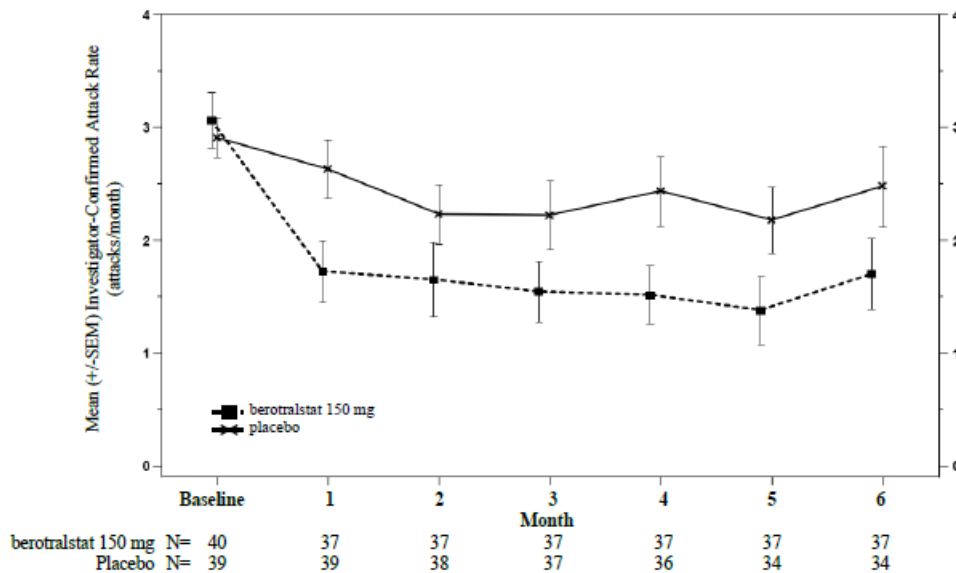
ORLADEYO 150 mg, Tablo 2'de gösterildiği gibi birincil sonlanım noktası Tedaviye Yönelik (ITT) popülasyonunda 24 hafta boyunca plaseboya kıyasla HAÖ atak oranında istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır. HAE atak oranındaki yüzde azalma, alıştırma dönemindeki atak oranından bağımsız olarak ORLADEYO 150 mg ile plaseboya kıyasla daha fazla olmuştur.

Tablo 2: Berotralstat 150 mg ITT popülasyonunda HAÖ atak oranında azalma

Sonuç	Berotralstat 150 mg (n=40)			Plasebo (n=40 ^a)
	28 günlük oran	Plaseboya göre azalma yüzdesi (%95 GA)	p-değeri	28 günlük
HAÖ atak oranı	1,31	%44,2 (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

^a ITT analizindeki bir hasta plaseboya randomize edilmiş ancak tedavi edilmemiştir. Şekil 1'de gösterildiği gibi, atak oranlarındaki azalma 24 hafta boyunca devam etmiştir.

Şekil 1: Berotralstat 150 mg (n=40) veya plasebo (n=40) ile 24 haftalık tedavi boyunca aylık HAÖ atak oranı



SEM: ortalamanın standart hatası

150 mg berotralstat alan hastaların %58'inin HAÖ atak oranlarında başlangıca kıyasla $\geq$ %50 azalma görülürken, plasebo alan hastaların oranı %25 olmuştur.



ORLADEYO 150 mg, plaseboya kıyasla standart bakım akut atak tedavileriyle tedavi gerektiren HAÖ ataklarının oranını %49,2 (%95 GA: %25,5, %65,4) azaltmıştır (28 günde oran: 1,04'e karşı 2,05).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

Tablo 3'te gösterildiği gibi, berotralstat 150 mg alan hastalar Anjiyoödem Yaşam Kalitesi Anketi (AE-QoL) toplam puanı ve alan puanlarında (işlevsellik, yorgunluk/ruh hali, korku/utanç ve beslenme) plasebo grubuna kıyasla iyileşme yaşamıştır. 6 puanlık bir azalma klinik olarak anlamlı bir iyileşme olarak kabul edilmektedir. En büyük iyileşme işlevsellik skorunda gözlenmiştir.

Tablo 3: AE-QoL skorundaki değişim* - 24. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında berotralstat

	LS 24. haftada başlangıç düzeyine göre ortalama değişim (SE)		LS plaseboya göre ortalama fark (%95 GA)
	Berotralstat 150 mg	Plasebo	
AE-QoL toplam puanı	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23 - 2,43)
İşlevsellik puanı	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58 - 0,38)
Yorgunluk/Ruh hali skoru	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35 - 7,03)
Korku/Utanç puanı	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05 - 4,13)
Beslenme puanı	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27 - 5,92)

AE-QoL=Anjiyoödem Yaşam Kalitesi Anketi; GA=güven aralığı; LS=en küçük kareler; SE=standart hata

*Düşük puanlar yaşam kalitesinin iyileştiğini gösterir (daha düşük bozulma)

Pediyatrik Popülasyon

ORLADEYO'nun güvenliliği ve etkinliği her iki çalışmada da yaşları 12 ila 18 arasında değişen 28 ergen hastada değerlendirilmiştir. Çalışmadaki güvenlik profili ve atak oranı yetişkinlerde gözlenenlere benzerdi.

Berotralstat'ın 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Avrupa İlaç Ajansı, herediter anjiyoödem hastalarında atakların önlenmesi için herediter anjiyoödem tedavisinde ORLADEYO ile pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Günde bir kez 150 mg berotralstat oral uygulamasını takiben, C_{maks} ve doz aralığı boyunca eğri altında kalan alan (EAA_{tau}) sırasıyla 158 ng/mL (aralık: 110 ila 234 ng/mL) ve 2770 ng*h/mL'dir (aralık: 1880 ila 3790 ng*h/mL). Berotralstat'ın HAÖ'lü hastalardaki farmakokinetiği sağlıklı insanlardakine benzerdir.

Berotralstat maruziyeti (C_{maks} ve EAA) dozla orantılı olarak daha fazla artar ve kararlı duruma 6 ila 12. günlerde ulaşılır.



Gıda etkisi

Yüksek yağlı bir öğünle birlikte uygulandıktan sonra berotralstat C_{maks} ve EAA değerlerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak medyan t_{maks} değeri 2 saatten (açlık) 5 saate (tokluk, aralık: 1 ila 8 saat) 3 saat gecikmiştir. Berotralstat, gastrointestinal advers olayları en aza indirmek için gıda ile birlikte uygulanmalıdır.

Dağılım:

Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %99'dur. Radyoaktif işaretli berotralstat 300 mg'ın tek bir dozundan sonra, kan plazma oranı yaklaşık 0.92'dir. Kararlı durumda, geometrik ortalama (%CV) V_d/F günde bir kez 150 mg berotralstat için 3123 L (%40) olmuştur.

Biyotransformasyon:

Berotralstat CYP2D6 ve CYP3A4 tarafından in vitro düşük turnover ile metabolize edilir. Tek bir oral radyoaktif işaretli berotralstat 300 mg dozundan sonra, berotralstat toplam plazma radyoaktivitesinin %34'ünü temsil etmiştir ve her biri toplam radyoaktivitenin %1,8 ila 7,8'ini oluşturan 8 metaboliti vardır. 8 metabolitten 5'inin yapısı bilinmektedir. Herhangi bir metabolitin farmakolojik olarak aktif olup olmadığı bilinmemektedir.

Berotralstat 150 mg günde bir kez orta derecede CYP2D6 ve CYP3A4 inhibitörü ve zayıf CYP2C9 inhibitörüdür. Berotralstat CYP2C19 inhibitörü değildir. Önerilen dozun iki katı dozda Berotralstat zayıf bir P-gp inhibitörüdür ve bir BCRP inhibitörü değildir.

Eliminasyon:

Tek doz 150 mg'dan sonra berotralstat'ın medyan yarılanma ömrü yaklaşık 93 saattir (aralık: 39 ila 152 saat).

Tek bir oral radyoaktif işaretli berotralstat 300 mg dozundan sonra, yaklaşık %9'u idrarla (%3,4'ü değişmeden; aralık %1,8 ila 4,7) ve %79'u feçesle atılmıştır. Ek analizler dışkıda geri kazanılan fraksiyonun yaklaşık %50'sinin değişmemiş berotralstat olduğunu göstermiştir.

Özel Popülasyonlar

Popülasyon farmakokinetik analizleri yaş, cinsiyet ve ırkın berotralstat farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemediğini göstermiştir. Vücut ağırlığı, klerens ve dağılım hacminin değişkenliğini tanımlayan bir ortak değişken olarak belirlenmiş ve daha hafif olan hastalarda daha yüksek maruziyet (EAA ve C_{maks}) ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, bu farkın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir ve bu demografik özelliklerin hiçbirisi için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

12-18 yaş arası ve en az 40 kg ağırlığındaki pediyatrik hastaları içeren popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, günde bir kez 150 mg berotralstat oral uygulamasını takiben kararlı durumdaki maruziyet, 2515 (38.6) ng*h/mL'lik tahmini geometrik ortalama (%CV) EAA_{tau} ile yetişkin maruziyetinden biraz daha yüksektir (%29 daha yüksek). Bununla birlikte, bu farkın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir ve 12 ila 18 yaş arası 40 kg veya daha ağır pediyatrik hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği

Tek bir 200 mg oral berotralstat dozunun farmakokinetiği, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR 30 mL/dak'dan az) incelenmiştir. Normal böbrek fonksiyonuna (eGFR 90 mL/dak'dan büyük) sahip eş zamanlı bir kohort ile karşılaştırıldığında; C_{maks} %39 oranında artarken, EAA'da herhangi bir fark gözlenmemiştir. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği



olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar QT uzaması riski altında olabilir. Bu hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılması tercih edilir. Hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda berotralstat farmakokinetiği çalışılmamıştır. Berotralstat'ın yüksek plazma protein bağlanması göz önüne alındığında, hemodiyaliz ile temizlenmesi olası değildir.

Karaciğer yetmezliği

Tek bir 150 mg oral berotralstat dozunun farmakokinetiği hafif, orta ve şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh Sınıf A, B veya C) olan hastalarda incelenmiştir. Berotralstat'ın farmakokinetiği, normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda değişmemiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda C_{maks} %77 oranında artarken, EAA_{0-inf} %78 oranında artmıştır. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan deneklerde C_{maks} %27 artarken, EAA_{0-inf} %6 azalmıştır. Orta ila şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ortalama QTcF'deki tahmini artış 8.8 msn'ye kadar çıkmıştır (2 taraflı %90 UB 13.1 msn). Orta veya şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B veya C) olan hastalarda berotralstat kullanımından kaçınılmalıdır.

Geriatrik popülasyon

Berotralstat 75 yaş üstü hastalarda çalışılmamıştır; ancak yaşın berotralstat maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan kronik tekrar doz toksisite çalışmalarında, sıçanların karaciğerinde (elektron mikroskobu ile) fosfolipidoz (köpüklü vakuollü makrofajların varlığı) gözlenmiş ve klinik olarak ilgili maruziyetlerde sıçanlarda ve maymunlarda karaciğer, ince bağırsak, akciğer, dalak ve lenfoid dokuda şüphelenilmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan 2 yıllık (ömür boyu) çalışmada iskelet miyofiber dejenerasyonu/nekrozu gözlenmiştir. Sıçanlarda bu bulgular için gözlenen advers etki seviyesindeki (NOAEL) maruziyet, klinik 150 mg berotralstat dozunda elde edilen maruziyetin (EAA bazında) 4,5 katıydı.

Klinik olmayan veriler, geleneksel genotoksisite çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Tg rasH2 transgenik farelerde yapılan 6 aylık bir çalışmada tümörlerde artış görülmemiştir. Bu fare karsinogenisite çalışmasındaki maruziyet, klinik 150 mg berotralstat dozunda elde edilen maruziyetin (EAA bazında) 10 katıydı.

Endometriyumun nadir stromal sarkomları ve derinin farklılaşmamış sarkomları, klinik 150 mg berotralstat dozunda elde edilen maruziyetin (EAA bazında) 4,5 katı maruziyette berotralstat uygulanan sıçanlarda 2 yıllık (ömür boyu) bir çalışmada bulunmuştur. Bu bulgular kesin değildir ve insidans kontrol gruplarından biraz daha yüksektir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Berotralstat sıçanlarda ve tavşanlarda plasenta bariyerini geçmiştir. Klinik 150 mg berotralstat dozunda elde edilen maruziyetin (EAA bazında) 9,7 katı maruziyette berotralstat uygulanan gebe sıçanlarda yapılan bir embriyo-fötal gelişim çalışmasında, gelişmekte olan fetüse zarar



verdiğine dair bir kanıt bulunmamıştır. Kemirgen olmayan ilgili bir türde ikinci bir embriyo-fötal gelişim çalışması yapılmamıştır.

Berotralstat, laktasyonun 14. gününde sıçan yavrularının plazmasında maternal plazma konsantrasyonunun yaklaşık %5'i oranında tespit edilmiştir.

Berotralstat, mg/m² bazında klinik 150 mg berotralstat dozunun 2,9 katı dozda erkek ve dişi sıçanlarda çiftleşme veya doğurganlık üzerinde hiçbir etkiye sahip olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül dolumu

Krospovidon (tip A)

Magnezyum stearat

Silika, koloidal susuz

Nişasta, önceden jelatinleştirilmiş (mısır kaynaklı)

Kapsül kabuğu

Jelatin (sığır kaynaklı)

Titanyum dioksit (E 171)

İndigo karmin (E 132)

Siyah demir oksit (E 172)

Kırmızı demir oksit (E 172)

Baskı mürekkebi

Siyah demir oksit (E 172)

Potasyum hidroksit

Şellak (böcek kaynaklı)

Propilen glikol (E 1520)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3.Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajında, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

PCTFE/PVC-Alu blisterler, blister başına 7 kapsül içeren bir kartonda Paket boyutu: 28 sert kapsül

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Beşiktaş-İstanbul



Tel: (0212) 275 39 68
Faks: (0212) 211 29 77

8. RUHSAT NUMARASI
2025/613

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 17.12.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

