

▼ 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 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 er-

forderlich ist, ist eine angemessene Überwachung (z. B. EKG) in Erwägung zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Berotralstat

P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Ciclosporin, ein Inhibitor von P-gp und BCRP, erhöhte die Höchstkonzentration im Steady-State (C_{max}) von Berotralstat um 25 % und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Berotralstat um 55 %. Die Exposition gegenüber Berotralstat kann bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren erhöht sein, aber es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren wird eine engmaschige Überwachung auf unerwünschte Ereignisse empfohlen.

P-gp- und BCRP-Induktoren

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

Wirkungen von Berotralstat auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Berotralstat 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

Berotralstat 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. Berotrastat wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, 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 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.

Siehe Tabelle 1

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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.

Tabelle 1: In klinischen Studien 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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
Untersuchungen ^d	Häufig	ALT erhöht, AST erhöht

^aUmfasst die Ereignisse Kopfschmerzen, Sinuskopfschmerzen

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

^cUmfasst die Ereignisse Diarrhö, Stuhl weich, häufige Darmentleerungen

^dErhöhungen der Werte in Leberfunktionstests, die sich im Allgemeinen mit oder ohne Absetzen von Berotrastat 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Berotalstat 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 Berotalstat 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 Berotalstat 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 einer von drei parallelen Behandlungsarmen randomisiert, stratifiziert nach Attackenrate zu Studienbeginn und in einem Verhältnis von 1:1:1 (Berotalstat 110 mg, Berotalstat 150 mg oder Placebo peroral einmal täglich mit Nahrung).

Insgesamt 81 Patienten erhielten in der 24-wöchigen Behandlungsphase mindestens eine Dosis Berotalstat. 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 Berotalstat behandelten Patienten wurden 51,4 % der Durchbruchattacken mit C1-INH behandelt (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von C1-INH und Berotalstat 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.

Siehe Tabelle 2

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

Siehe Abbildung 1

Von den Patienten, die 150 mg Berotalstat 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 Berotalstat 150 mg erhielten, war im Vergleich zur Placebo-Gruppe beim Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Angioödem (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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

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.

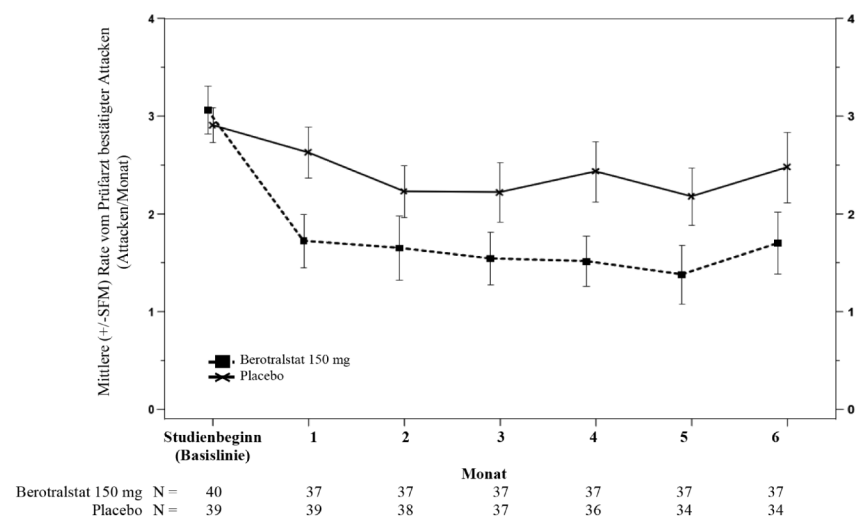
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Berotalstat bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

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

Ergebnis	Berotalstat 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

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

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



SFM: Standardfehler des Mittelwerts

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

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Orladeyo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei 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_{tau}) 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 (Vd/F) 3123 Liter (40%).

Biotransformation

Berotralstat wird *in vitro* durch CYP2D6 und CYP3A4 mit niedriger Umsatzrate metabo-

liert. Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg radioaktiv markiertem Berotralstat machte Berotralstat 34% der gesamten Plasmadioaktivität 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_{tau} 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-inf} um 78% erhöht war. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung war die C_{max} um 27% erhöht, während die AUC_{0-inf} 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 vakuolierter Makrophagen) in der Leber von Ratten (mittels Elektronenmikroskopie) beob-

achtet 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 Rattenjungern 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

Keine besonderen Anforderungen.

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

13. Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt