

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orladeyo 150 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 150 mg berotralstat (som dihydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Kapsel (19,4 mm × 6,9 mm) med hvid uigennemsigtig underdel præget med "150" og lyseblå uigennemsigtig overdel præget med "BCX".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Orladeyo er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arvet angioødem (HAE) hos voksne og unge patienter fra 12 år.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis til voksne og unge fra 12 år, der vejer ≥ 40 kg, er 150 mg berotralstat én gang dagligt.

Glemte doser

Hvis en dosis berotralstat er blevet glemt, bør patienten tage den glemte dosis så hurtigt som muligt uden at overskride den daglige dosis.

Orladeyo er ikke beregnet til behandling af akutte HAE-anfald (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter over 65 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion anbefales det at undgå anvendelse af berotralstat. Hvis behandling er nødvendig, bør passende overvågning (f.eks. ekg) overvejes (se pkt. 4.4).

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende anvendelse af berotralstat hos patienter med terminal nyresygdom, som kræver hæmodialyse. Som forsigtighedsforanstaltning bør det undgås at anvende berotralstat hos patienter med terminal nyresygdom (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion. Anvendelse af berotralstat hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) bør undgås (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Berotralstats sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Orladeyo er til oral anvendelse. Kapslen kan tages når som helst på dagen sammen med mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Orladeyo er ikke beregnet til behandling af akutte HAE-anfald; individuelt tilpasset behandling bør iværksættes med en godkendt nødmedicin.

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende anvendelse af berotralstat hos HAE-patienter med normal C1-esterasehæmmer (C1-INH)-aktivitet.

Der foreligger ingen tilgængelige data vedrørende anvendelse af berotralstat hos patienter, der vejer under 40 kg; anvendelse af berotralstat hos disse patienter bør undgås.

QT-forlængelse

En stigning i QT-forlængelse kan ses ved højere koncentrationer af berotralstat (se pkt. 5.1).

Hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion kan der ses forhøjede berotralstat-koncentrationer i serum, som er forbundet med risiko for forlænget QT-interval. Anvendelse af berotralstat hos disse patienter bør undgås.

Patienter med svært nedsat nyrefunktion kan have risiko for forlænget QT-interval. Det anbefales, at anvendelse af berotralstat hos disse patienter undgås. Hvis behandling er nødvendig, bør passende overvågning (f.eks. ekg) overvejes.

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse af berotralstat hos patienter med uafhængige risikofaktorer for QT-forlængelse som f.eks. elektrolytforstyrrelser, kendt eksisterende QT-forlængelse (enten erhvervet eller familiær), høj alder (se pkt. 4.2) eller samtidig anvendelse af andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet. Det anbefales, at anvendelse af berotralstat hos disse patienter undgås. Hvis behandling er nødvendig, bør passende overvågning (f.eks. ekg) overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Berotralstat er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkræftresistent protein (BCRP).

Andre lægemidlers indvirkning på berotralstat

P-gp- og BCRP-hæmmere

Ciclosporin, der er en P-gp- og BCRP-hæmmer, reducerede den maksimale plasmakonzentration ($C_{\max}$) for en enkelt dosis berotralstat på 150 mg med 7 % og øgede AUC-værdien med 27 %. Det er ikke anbefalet at justere dosis af berotralstat ved samtidig anvendelse af P-gp- og BCRP-hæmmere.

P-gp- og BCRP-inducere

Berotralstat er et substrat for P-gp og BCRP. P-gp- og BCRP-inducere (f.eks. rifampicin, prikbladet perikon) kan reducere plasmakonzentrationen af berotralstat og dermed effekten af berotralstat. Anvendelse af P-gp-inducere samtidig med berotralstat anbefales ikke.

Berotralstats indvirkning på andre lægemidler

CYP3A4-substrater

Berotralstat er en moderat hæmmer af CYP3A4, der øger $C_{\max}$ og AUC for oralt midazolam med hhv. 45 % og 124 % og $C_{\max}$ og AUC for amlodipin med hhv. 45 % og 77 %. Samtidig administration kan øge koncentrationen af andre lægemidler, der er CYP3A4-substrater. Se produktresuméet for samtidige lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP3A4, navnlig dem med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. ciclosporin, fentanyl). Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler (se pkt. 5.2).

CYP2D6-substrater

Berotralstat er en moderat hæmmer af CYP2D6, der øger $C_{\max}$ og AUC for dextromethorphan med hhv. 196 % og 177 % og $C_{\max}$ og AUC for desipramin med hhv. 64 % og 87 %. Samtidig administration kan øge eksponeringen for andre lægemidler, der er CYP2D6-substrater. Se produktresuméet for samtidige lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP2D6, navnlig dem med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. thioridazin, pimozid) eller dem, hvor man i ordinationsoplysningerne anbefaler terapeutisk overvågning (f.eks. tricykliske antidepressiva). Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler (se pkt. 5.2).

CYP2C9-substrater

Berotralstat er en svag hæmmer af CYP2C9, der øger $C_{\max}$ og AUC for tolbutamid med hhv. 19 % og 73 %. Det anbefales ikke at justere dosis ved samtidig anvendelse af lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP2C9 (f.eks. tolbutamid) (se pkt. 5.2).

Berotralstats virkning på CYP2C9-konverteringen af desogestrel til etonogestrel (aktiv metabolit) var ubetydelig. Det anbefales ikke at justere dosis ved samtidig anvendelse af desogestrel.

CYP2C19-substrater

Berotralstat er ikke en hæmmer af CYP2C19, da $C_{\max}$ og AUC for omeprazol kun øges med hhv. 21 % og 24 %. Det anbefales ikke at justere dosis ved samtidig anvendelse af lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. omeprazol) (se pkt. 5.2).

P-gp-substrater

Berotralstat er en svag hæmmer af P-gp, der øger $C_{\max}$ og AUC for P-gp-substratet digoxin med hhv. 58 % og 48 %. Se produktresuméet for samtidige lægemidler, der er P-gp-substrater, navnlig dem med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. digoxin) eller dem, hvor man i ordinationsoplysningerne anbefaler terapeutisk overvågning (f.eks. dabigatran). Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler (se pkt. 5.2).

P-piller

Som en moderat hæmmer af CYP3A4 kan berotralstat øge koncentrationen af orale præventionsmidler, der metaboliseres af CYP3A4. Administration af berotralstat sammen med desogestrel øgede AUC for etonogestrel (aktiv metabolit) med 58 %, $C_{\max}$ var ikke påvirket. Berotralstats virkning på CYP2C9-konverteringen af desogestrel til etonogestrel var ubetydelig. Det anbefales ikke at justere dosis ved samtidig anvendelse af desogestrel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med berotralstat og i mindst 1 måned efter den sidste dosis. Berotralstat bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af berotralstat hos gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Berotralstat bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at berotralstat udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Orladeyo skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

I dyrestudier sås ingen indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Orladeyo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er smerter i maven (rapporteret hos 21 % af patienterne), diarré (rapporteret hos 15 % af patienterne) og hovedpine (rapporteret hos 13 % af patienterne). De gastrointestinale hændelser blev fortrinsvis rapporteret i de første 1-3 måneder af Orladeyo-behandlingen (den mediane dag for debut var dag 66 for mavesmerter og dag 45 for diarré), og de fortog sig uden lægemidler, mens Orladeyo-behandlingen fortsatte. Næsten alle tilfælde af mavesmerter (99 %) var milde eller moderate med en median varighed på 3,5 dage (95 %-KI: 2-8 dage). Næsten alle tilfælde af diarré (98 %) var milde eller moderate med en median varighed på 3,2 dage (95 %-KI: 2-8 dage).

Oversigt over bivirkninger

Sikkerheden ved Orladeyo er blevet vurderet hos 381 HAE-patienter i kliniske langtidsstudier (både ikke-kontrollerede, placebokontrollerede, åbne og blinde studier). Bivirkningerne, der er indsamlet fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring, er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger, der er set i kliniske studier og overvågning efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine ^a
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Mavesmerter ^b , diarré ^c
	Almindelig	Opkastning, gastroøsofageal refluks, flatulens
	Ikke kendt	Kvalme
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
Undersøgelser ^d	Almindelig	Forhøjet ALAT, forhøjet ASAT

^a Omfatter hovedpine, sinushovedpine

^b Omfatter abdominale smerter, abdominalt ubehag, smerter i øvre mave-region, smerter i nedre mave-region, epigastrisk ubehag, abdominal ømhed

^c Omfatter diarré, blød afføring, hyppig afføring

^d Forhøjede leverværdier, der generelt bedredes med eller uden seponering af berotralstat, sås hos nogle patienter, fortrinsvis dem, der ophørte med androgenerapi inden for 14 dage efter påbegyndelse af Orladeyo-behandlingen. Pludselig seponering af androgener lige inden påbegyndelse af Orladeyo-behandling bør undgås.

Pædiatrisk population

Sikkerheden ved Orladeyo er vurderet i kliniske studier hos en delgruppe med 28 unge patienter i alderen 12 til < 18 år, der vejede mindst 40 kg. Sikkerhedsprofilen var den samme som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke beskrevet tilfælde af overdosering i kliniske studier. Der foreligger ingen data om identificering af potentielle tegn og symptomer på overdosering. Hvis der opstår symptomer, anbefales symptomatisk behandling. Der findes ingen antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, midler til arvelig angioødem, ATC-kode: B06AC06

Virkningsmekanisme

Berotralstat er en hæmmer af plasmakallikrein. Plasmakallikrein er en serinprotease, der spalter højmolekylært kininogen (HMWK), hvormed der frigives bradykinin, der er en potent vasodilator, som øger den vaskulære permeabilitet. Hos patienter med HAE, der skyldes insufficiens eller dysfunktion af C1-INH, er den normale regulering af plasmakallikreins aktivitet nedsat. Det fører til ukontrollerede stigninger i plasmakallikreins aktivitet og frigivelse af bradykinin, så der opstår HAE-anfald i form af hævelse (angioødem).

Hjertets elektrofysiologi

Ved *steady state*- $C_{\max}$ for berotralstat i den anbefalede dosis på 150 mg én gang dagligt blev det gennemsnitlige korrigerede QT-interval øget med 3,4 msek (øvre grænse for 90 %-KI: 6,8 msek), hvilket er under 10 msek-tærsklen for betænkelighed. Ved en supratherapeutisk dosis på 450 mg én gang dagligt var eksponeringerne ved *steady state* 4 gange højere end for den anbefalede dosis på 150 mg, og det korrigerede QT-interval var øget med 21,9 msek i gennemsnit.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af berotralstat er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppestudie på flere centre (NCT 03485911).

Studie NCT 03485911

Dette studie omfattede 120 patienter (114 voksne og 6 børn fra 12 år) med HAE af type I eller II, der oplevede mindst to investigatorbekræftede anfald inden for de første 8 uger af indkøringsperioden, og som fik mindst én dosis forsøgslægemiddel. 9 patienter var ≥ 65 år. Patienterne blev randomiseret til 1 af 3 parallelle behandlingsgrupper, der blev stratificeret efter anfaldsrate ved *baseline*, i forholdet 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg eller placebo ved oral administration én gang dagligt sammen med mad) i behandlingsperioden på 24 uger.

I alt 81 patienter fik mindst én dosis berotralstat i behandlingsperioden på 24 uger. 66 % af patienterne var kvinder, 93 % af patienterne var kaukasoider, og den gennemsnitlige alder var 41,6 år. 74 % af patienterne rapporterede om tidligere anfald af larynxødem, og 75 % af patienterne rapporterede om tidligere brug af langsigtet profylakse. Den mediane anfaldsrate i den prospektive indkøringsperiode (anfaldsrate ved *baseline*) var 2,9 pr. måned. Af de inkluderede patienter havde 70 % en anfaldsrate ved *baseline* på ≥ 2 anfald pr. måned.

Patienterne seponerede andre profylaktiske HAE-lægemidler inden inklusion i forsøget; alle patienter havde dog lov til at bruge nødmedicin til behandling af gennembrudsanfald.

Hos berotralstat-behandlede patienter blev 51,4 % af gennembrudsanfaldene behandlet med C1-INH (se pkt. 4.4). Samtidig anvendelse af C1-INH og berotralstat medførte ingen identificerbare bivirkninger.

Orladeyo 150 mg medførte en statistisk signifikant og klinisk meningsfuld reduktion i forekomsten af HAE-anfald (primært effektmål) sammenholdt med placebo i 24 uger i ITT-populationen, jf. tabel 2. Den procentvise reduktion i forekomsten af HAE-anfald var større for Orladeyo 150 mg end for placebo, uanset hvordan anfaldsraten var i indkøringsperioden.

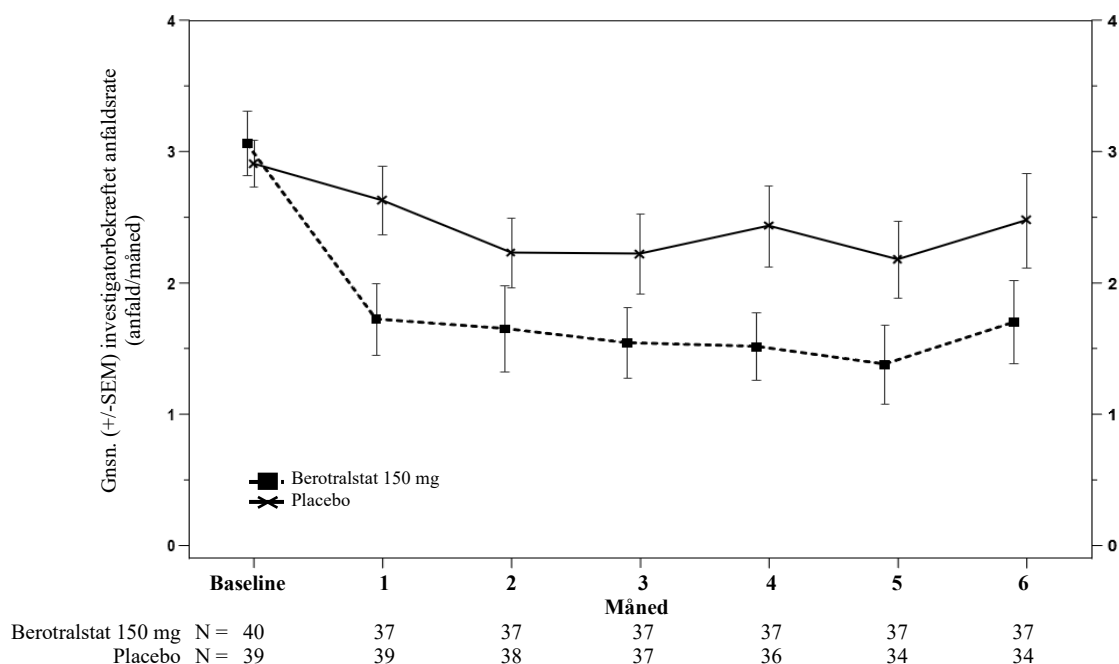
Tabel 2: Reduktion i forekomsten af HAE-anfald i ITT-populationen (berotralstat 150 mg)

Resultat	Berotralstat 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40 ^a)
	Antal pr. 28 dage	Reduktion i procent ift. placebo (95 %-KI)	p-værdi	Antal pr. 28 dage
Forekomst af HAE-anfald	1,31	44,2 % (23,0-59,5)	< 0,001	2,35

^a Én patient i ITT-analysen blev randomiseret til placebo, men blev ikke behandlet.

Reduktionen i forekomsten af anfald blev opretholdt i 24 uger, jf. figur 1.

Figur 1: Forekomst af HAE-anfald pr. måned i løbet af 24 ugers behandling med berotralstat 150 mg (n = 40) eller placebo (n = 40)



SEM: standardfejl for middelværdi (*standard error of the mean*)

Hos 58 % af de patienter, der fik 150 mg berotralstat, sås en reduktion i forekomsten af HAE-anfald på ≥ 50 % sammenholdt med *baseline*, hvilket kun sås hos 25 % af placebo-patienterne.

Orladeyo 150 mg reducerede forekomsten af HAE-anfald, der krævede gængs behandling med akut anfaldsmedicin, med 49,2 % (95 %-KI: 25,5 %-65,4 %) sammenholdt med placebo (rate pr. 28 dage: 1,04 vs. 2,05).

Helbredsrelateret livskvalitet

Hos patienter, der fik berotralstat 150 mg, sås en forbedring i AE-QoL-scoren (Angioedema Quality of Life Questionnaire), både for samlet score og domænespecifikke scorere (funktionsevne, træthed/humør, frygt/skam og ernæring) sammenholdt med placebo-gruppen, jf. tabel 3. En reduktion på 6 point anses som en klinisk betydningsfuld forbedring. Den største forbedring sås i scoren for funktionsevne.

Tabel 3: Ændring i AE-QoL-score* – berotralstat sammenholdt med placebo i uge 24

	Gnsn. ændring iht. mindste kvadraters metode (SE) ift. <i>baseline</i> i uge 24		Gnsn. forskel ift. placebo iht. mindste kvadraters metode (95 %-KI)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Samlet AE-QoL-score	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23-2,43)
Score for funktionsevne	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58-0,38)
Score for træthed/humør	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35-7,03)
Score for frygt/skam	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05-4,13)
Score for ernæring	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27-5,92)

AE-QoL = Angioedema Quality of Life Questionnaire, KI = konfidensinterval, SE = standardfejl

*Jo lavere score, desto bedre livskvalitet (lavere forringelse)

Pædiatrisk population

Orladeyos sikkerhed og virkning er vurderet hos 28 unge patienter i alderen 12 til < 18 år i begge studier. Sikkerhedsprofilen og anfaldsraten var de samme som hos voksne.

Berotrastats sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 12 år er ikke klarlagt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Orladeyo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hereditært angioødem til forebyggelse af anfald hos patienter med hereditært angioødem (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af berotrastat 150 mg én gang dagligt er C_{max} og arealet under kurven over doseringsintervallet (AUC_{tau}) hhv. 158 ng/ml (interval: 110-234 ng/ml) og 2 770 ng*t/ml (interval: 1 880-3 790 ng*t/ml). Farmakokinetikken ved berotrastat hos HAE-patienter er den samme som hos raske personer.

Berotrastat-eksponeringen (C_{max} og AUC) øges mere end proportionalt med dosis, og *steady state* nås dag 6-12.

Indvirkning af mad

Der sås ingen forskel i C_{max} og AUC for berotrastat efter administration sammen med et fedtrigt måltid. Median t_{max} blev dog forsinket med 3 timer, fra 2 timer (fastende) til 5 timer (med mad, interval: 1-8 timer). Berotrastat skal administreres sammen med mad for at minimere gastrointestinale bivirkninger.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ca. 99 %. Efter en enkelt dosis radioaktivt mærket berotrastat 300 mg var blod/plasma-ratioen ca. 0,92. Det geometriske gennemsnitlige (% CV) fordelingsvolumen (V_d/F) ved *steady state* var 3 123 l (40 %) for berotrastat 150 mg én gang dagligt.

Biotransformation

Berotrastat metaboliseres af CYP2D6 og CYP3A4 med lav omsætning *in vitro*. Efter en enkelt oral dosis radioaktivt mærket berotrastat 300 mg stod berotrastat for 34 % af den samlede radioaktivitet i plasma med 8 metabolitter, der hver især tegnede sig for mellem 1,8 og 7,8 % af den samlede radioaktivitet. Strukturerne for 5 af de 8 metabolitter er kendte. Det vides ikke, om nogen af metabolitterne er farmakologisk aktive.

Berotrastat 150 mg én gang dagligt er en moderat hæmmer af CYP2D6 og CYP3A4 og en svag hæmmer af CYP2C9. Berotrastat er ikke en hæmmer af CYP2C19.

Berotrastat i en dosis, der er dobbelt så stor som den anbefalede, er en svag hæmmer af P-gp og er ikke en hæmmer af BCRP.

Elimination

Efter en enkelt dosis på 150 mg var den mediane halveringstid for berotrastat ca. 93 timer (interval: 39-152 timer).

Efter en enkelt oral radioaktivt mærket dosis berotralstat 300 mg blev ca. 9 % udskilt i urinen (3,4 % uomdannet; interval 1,8-4,7 %), og 79 % blev udskilt i fæces. Yderligere analyser viste, at ca. 50 % af den del, der blev udskilt i fæces, var uomdannet berotralstat.

Særlige populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser har vist, at alder, køn og etnisk oprindelse ikke har væsentlig indvirkning på farmakokinetikken ved berotralstat. Legemsvægt er identificeret som en kovariat, der beskriver variabiliteten i clearance og fordelingsvolumen, idet der ses højere eksponering (AUC og $C_{\max}$) hos patienter, der vejer mindre. Denne forskel vurderes dog ikke at være klinisk relevant, og dosisjustering anbefales ikke på grundlag af disse demografiske karaktertræk.

Pædiatrisk population

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser, der omfattede pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år med en vægt på mindst 40 kg, var eksponeringen ved *steady state* efter oral administration af berotralstat 150 mg én gang dagligt lidt højere (29 % højere) end eksponeringen hos voksne, med en estimeret geometrisk middelværdi (CV %) for AUC_{tau} på 2 515 (38,6) ng*t/ml. Denne forskel vurderes dog ikke at være klinisk relevant, og dosisjustering anbefales ikke hos pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, der vejer 40 kg eller derover.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken ved en enkelt oral dosis berotralstat på 200 mg blev undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR under 30 ml/min). Ved sammenligning med en parallel kohorte med normal nyrefunktion (eGFR over 90 ml/min) var $C_{\max}$ øget med 39 %, mens der ikke sås nogen forskel i AUC. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion kan have risiko for forlænget QT-interval. Det anbefales, at anvendelse af berotralstat hos disse patienter undgås.

Farmakokinetikken ved berotralstat hos patienter med nyresvigt, der kræver hæmodialyse, er ikke undersøgt. Da berotralstat har høj plasmaproteinbinding, vil det sandsynligvis ikke blive elimineret ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken ved en enkelt oral dosis berotralstat på 150 mg blev undersøgt hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, B eller C). Farmakokinetikken ved berotralstat var uændret hos patienter med let nedsat leverfunktion sammenholdt med patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var $C_{\max}$ øget med 77 %, og $AUC_{0-\text{inf}}$ var øget med 78 %. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion var $C_{\max}$ øget med 27 %, mens $AUC_{0-\text{inf}}$ var reduceret med 6 %. Den estimerede stigning i gennemsnitlig QTcF hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion var op til 8,8 msek (2-sidet 90 % øvre grænse: 13,1 msek). Anvendelse af berotralstat bør undgås hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C).

Ældre

Berotralstat er ikke undersøgt hos patienter over 75 år; alder forventes dog ikke at have betydning for eksponeringen for berotralstat.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske toksicitetsstudier med gentagne doser blev fosfolipidose (tilstedeværelse af skumagtige vakuoliserede makrofager) observeret i leveren hos rotter (ved elektronmikroskopi) og formodet i leveren, tyndtarmen, lungerne, milten og lymfevævet hos rotter og aber ved klinisk relevante eksponeringer. Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt.

Degeneration/nekrose af skeletmuskelfibre blev observeret i det 2-årige (livstids)studie med rotter. Eksponeringen ved nuleffekt-niveauet (NOAEL) for disse fund hos rotter var 4,5 gange højere end den eksponering, der sås (baseret på AUC) ved den kliniske dosis berotralstat på 150 mg.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet.

Der sås ikke øget forekomst af tumorer i et 6-måneders studie med Tg rasH2-transgene mus. Eksponeringen i dette karcinogenicitetsstudie med mus var 10 gange højere end den eksponering, der sås (baseret på AUC) ved den kliniske dosis på 150 mg berotralstat.

Sjældne stromale sarkomer i endometriet og uspecificerede sarkomer i huden blev observeret i et 2-årigt (livstids)studie med rotter, der fik berotralstat med en eksponering, som var 4,5 gange højere end den eksponering, der opnås (baseret på AUC) med den kliniske dosis berotralstat på 150 mg. Fundene er inkonklusive med en incidens, der er lidt højere end i kontrolgrupperne. Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt.

Berotralstat krydser placentabarrieren hos rotter og kaniner. I et embryoføtalt udviklingsstudie hos drægtige rotter, der fik berotralstat med eksponeringer, som var 9,7 gange højere end den eksponering, der sås (baseret på AUC) ved den kliniske dosis berotralstat på 150 mg, sås ingen evidens for skade på fosterets udvikling. Et andet embryoføtalt udviklingsstudie hos en relevant ikke-gnaver blev ikke gennemført.

Berotralstat blev detekteret i plasma hos diende rotteunger på dag 14 i en mængde på ca. 5 % af den maternelle plasmakoncentration.

Berotralstat havde ingen effekt på parringen eller fertiliteten hos han- og hunrotter ved en dosis, der var 2,9 gange højere end den kliniske dosis berotralstat på 150 mg (mg/m²).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselfyld

Crospovidon (type A)
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri
Prægelatineret stivelse

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Sort jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

Trykfarve

Sort jernoxid (E172)
Kaliumhydroxid
Shellac
Propylenglycol (E1520)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æske med blisterkort af PCTFE/PVC-aluminium (7 kapsler pr. blisterkort)

Pakningsstørrelse: 28 eller 98 hårde kapsler

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. april 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orladeyo 150 mg hårde kapsler
berotralstat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg berotralstat (som dihydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hård
28 kapsler, hårde
98 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Orladeyo

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orladeyo 150 mg kapsler
berotralstat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioCryst Ireland Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Orladeyo 150 mg hårde kapsler berotralstat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Orladeyo
3. Sådan skal du tage Orladeyo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Orladeyo er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof berotralstat. Det anvendes til **forebyggelse af angioødem-anfald** (hævelse) hos voksne og unge fra 12 år med arveligt angioødem.

Hvad er arveligt angioødem?

Arveligt angioødem er en medfødt sygdom. Sygdommen kan begrænse dine daglige aktiviteter som følge af anfald med hævelse og smerter i forskellige dele af kroppen, herunder:

- hænder og fødder
- ansigt, øjenlåg, læber eller tunge
- strubehoved, hvilket kan give vejtrækningsbesvær
- kønsorganer
- mave og tarme

Hvordan virker Orladeyo?

Ved arveligt angioødem har blodet ikke nok af det såkaldte C1-hæmmer-protein, eller også fungerer proteinet ikke, som det skal. Dette medfører for meget af enzymet plasmakallikrein, som så øger niveauet af bradykinin i blodbanen. Ved for meget bradykinin opstår der symptomer på arveligt angioødem. Berotralstat, der er det aktive stof i Orladeyo, blokerer for aktiviteten af plasmakallikrein, hvorved mængden af bradykinin reduceres. På den måde forebygges hævelsen og smerterne ved arveligt angioødem.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Orladeyo

Tag ikke Orladeyo

- hvis du er allergisk over for berotralstat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Orladeyo (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Orladeyo, hvis du:

- har moderat eller svært nedsat leverfunktion, da dette kan øge niveauet af berotralstat i blodet
- har svært nedsat nyrefunktion
- har risiko for såkaldt QT-forlængelse (en type unormal hjerterytme).

Du skal behandle et anfald af arveligt angioødem med din sædvanlige nødmedicin uden at tage yderligere doser af Orladeyo. Det vides ikke, om Orladeyo er egnet til akut behandling af anfald af arveligt angioødem.

Børn og unge

Orladeyo anbefales ikke til børn under 12 år, da lægemidlet ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe. Orladeyo er ikke undersøgt hos unge, der vejer under 40 kg.

Brug af andre lægemidler sammen med Orladeyo

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Før du begynder at tage Orladeyo, er det særligt vigtigt at sige det til lægen, hvis du tager:

- thioridazin eller pimozid (mod psykiske lidelser)
- amlodipin (mod forhøjet blodtryk eller angina pectoris (brystkrampe))
- ciclosporin (immundæmpende lægemiddel til behandling af hudsygdomme og alvorlig øjen- eller ledbetændelse)
- dabigatran (til forebyggelse af blodpropper)
- rifampicin (mod tuberkulose og visse andre infektioner)
- desipramin, prikbladet perikon og såkaldte tricykliske antidepressiva (mod depression)
- dextromethorphan (hostelindrende middel)
- digoxin (mod hjerteproblemer, herunder uregelmæssig hjerterytme)
- fentanyl (et stærkt smertestillende middel)
- midazolam (et sove- og bedøvelsesmiddel)
- tolbutamid (til reduktion af blodsukkeret)
- p-piller (præventionsmiddel).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der foreligger kun begrænsede data om brugen af Orladeyo under graviditet og amning. Som forsigtighedsforanstaltning anbefales det at undgå anvendelse af Orladeyo under graviditet og amning. Din læge vil tale med dig om risici og fordele ved at tage dette lægemiddel.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 1 måned efter den sidste dosis. Orladeyo bør ikke anvendes hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke bruger prævention.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Orladeyo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Orladeyo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis til voksne og unge fra 12 år, der vejer ≥ 40 kg, er én kapsel én gang dagligt.

Orladeyo anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Hvis din nyrefunktion er svært nedsat, skal behandling med Orladeyo undgås. Hvis din læge stadig vurderer, at behandling med Orladeyo er nødvendig, kan yderligere overvågning, herunder overvågning af din hjerterytme med undersøgelser såsom et elektrokardiogram (EKG, en undersøgelse af hjertets elektriske aktivitet) dog være påkrævet. Hvis du er i dialyse på grund af nyresygdom, skal behandling med Orladeyo undgås.

Indgivelsesmåde

Tag kapslen sammen med mad og et glas vand på samme tidspunkt hver dag. Du kan selv bestemme tidspunktet på dagen.

Hvis du har taget for meget Orladeyo

Sig det til lægen med det samme, hvis det sker.

Hvis du har glemt at tage Orladeyo

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt kapsel. Tag den glemte dosis, så snart du kommer i tanker om det (men du må kun tage én dosis om dagen).

Hvis du holder op med at tage Orladeyo

Det er vigtigt at **tage** dette lægemiddel på regelmæssig vis og i **så lang tid, som lægen har ordineret**. Du må ikke holde op med at tage Orladeyo uden lægens godkendelse.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne kan optræde med følgende hyppigheder:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- mavesmerter, herunder ubehag eller ømhed i maveregionen
- diarré og hyppig afføring

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- opkastning
- halsbrand
- luft i tarmene
- forhøjede leverenzymmer (ALAT og ASAT)

- udslæt

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- kvalme

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Orladeyo indeholder:

- Aktivt stof: berotralstat. Hver kapsel indeholder 150 mg berotralstat (som dihydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - prægelatineret stivelse, crospovidon (type A), silica, kolloid vandfri, magnesiumstearat, gelatine, titandioxid (E171)
 - farvestoffer: indigocarmin (E132), sort jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172)
 - spiselig trykfarve: sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid, shellac, propylenglycol (E1520)

Udseende og pakningsstørrelser

Orladeyo-kapsler har en hvid uigennemsigtig underdel præget med "150" og en lyseblå uigennemsigtig overdel præget med "BCX" (19,4 mm × 6,9 mm). Kapslerne er pakket i blisterkort af plast/aluminium i en æske med 7 kapsler pr. blisterkort.

Pakningsstørrelser: 28 eller 98 hårde kapsler

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

- **Indehaver af markedsføringstilladelsen**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, Dublin 2, D02HW77
Irland
- **Fremstiller**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,

Co. Meath, K32 YD60
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for berotralstat er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om kvalme fra spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv dechallenge og/eller rechallenge og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem berotralstat og kvalme er i hvert fald en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder berotralstat, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for berotralstat er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende berotralstat forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.