

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orladeyo 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg berotralstaati (divesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Kapsel (19,4 mm × 6,9 mm), millel on valge läbipaistmatu kapslikorpus, millele on trükitud „150“, ja helesinine läbipaistmatu kapslikaas, millele on trükitud „BCX“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Orladeyo on näidustatud päriliku angioödeemi korduvate hoogude rutiinseks ennetamiseks täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutele ja vähemalt 12-aastastele noorukitele kehamassiga ≥ 40 kg on 150 mg berotralstaati üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud annused

Kui berotralstaadi annus jääb vahele, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik, kuid ületamata üht annust ööpäevas.

Orladeyo ei ole ette nähtud päriliku angioödeemi ägedate hoogude raviks (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav berotralstaadi kasutamist vältida. Kui ravi on vaja, tuleb kaaluda asjakohast jälgimist (nt EKG) (vt lõik 4.4).

Puuduvad kliinilised andmed berotralstaadi kasutamise kohta hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Ettevaatusmeetmena on lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel soovitatav berotralstaadi kasutamist vältida (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka või raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B või C) patsientidel tuleb berotralstaadi kasutamist vältida (vt lõik 5.2).

Lapsed

Berotralstaadi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Orladeyo on suukaudne ravim. Kapsli tohib võtta mis tahes kellaajal koos toiduga (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldteave

Orladeyo ei ole ette nähtud päriliku angioödeemi ägedate hoogude raviks ja alustada tuleb individualiseeritud ravi heakskiidetud kiiretoimelise ravimiga.

Puuduvad kliinilised andmed berotralstaadi kasutamise kohta päriliku angioödeemiga patsientidel, kelle C1-esteraasi inhibiitori (C1-INH) aktiivsus on normaalne.

Puuduvad andmed berotralstaadi kasutamise kohta alla 40 kg kehakaaluga patsientidel ja berotralstaadi kasutamist nendel patsientidel tuleb vältida.

QT-intervalli pikenemine

QT-intervalli pikenemine võib olla võimalik kõrgemate berotralstaadi kontsentratsioonide juures (vt lõik 5.1).

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel võib berotralstaadi kontsentratsioon seerumis suureneda, mida seostatakse QT-intervalli pikenemise riskiga. Berotralstaadi kasutamist nendel patsientidel tuleb vältida.

Raske neerukahjustusega patsientidel võib esineda QT-intervalli pikenemise risk. Berotralstaadi kasutamist nendel patsientidel on soovitatav vältida. Kui ravi on vaja, tuleb kaaluda asjakohast jälgimist (nt EKG).

Puuduvad andmed berotralstaadi kasutamise kohta patsientidel, kellel on sõltumatuid QT-intervalli pikenemise riskitegureid, näiteks elektrolüütide tasakaalu häired, teadaolevalt olemasolev pikenenud QT-intervall (kas omandatud või perekondlik), kõrgem vanus (vt lõik 4.2) või teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegne kasutamine. Berotralstaadi kasutamist nendel patsientidel on soovitatav vältida. Kui ravi on vaja, tuleb kaaluda asjakohast jälgimist (nt EKG).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Berotralstaat on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat.

Teiste ravimite toime berotralstaadile

P-gp ja BCRP inhibiitorid

Tsüklosporiin, mis on P-gp ja BCRP inhibiitor, vähendas berotralstaadi maksimaalset kontsentratsiooni ($C_{\max}$) ühekordse 150 mg berotralstaadi annuse puhul 7% võrra ning suurendas berotralstaadi AUC-väärtust 27% võrra. Berotralstaadi annust ei soovitata kohandada samaaegsel kasutamisel koos P-gp ja BCRP inhibiitoritega.

P-gp ja BCRP indutseerijad

Berotralstaat on P-gp ja BCRP substraat. P-gp ja BCRP indutseerijad (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) võivad vähendada berotralstaadi plasmakontsentratsiooni, põhjustades berotralstaadi efektiivsuse vähenemist. P-gp indutseerijaid ei soovitata kasutada koos berotralstaadiga.

Berotralstaadi toime teistele ravimitele

CYP3A4 substraadid

Berotralstaat on CYP3A4 mõõdukas inhibiitor, mis suurendab suukaudse midasolaami $C_{\max}$ -väärtust ja AUC-väärtust vastavalt 45% ja 124% võrra ning amlodipiini $C_{\max}$ -väärtust ja AUC-väärtust vastavalt 45% ja 77% võrra. Samaaegne manustamine võib suurendada teiste CYP3A4 substraatideks olevate ravimite kontsentratsiooni. Tutvuge samaaegselt võetavate peamiselt CYP3A4 metaboliseeritavate ravimite, eelkõige kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt tsüklosporiin, fentanüül) ravimi omaduste kokkuvõtetega. Nende ravimite annuseid võib olla vaja kohandada (vt lõik 5.2).

CYP2D6 substraadid

Berotralstaat on CYP2D6 mõõdukas inhibiitor, mis suurendab dekstrometorfaani $C_{\max}$ -väärtust ja AUC-väärtust vastavalt 196% ja 177% võrra ning desipramiini $C_{\max}$ -väärtust ja AUC-väärtust vastavalt 64% ja 87% võrra. Samaaegne manustamine võib suurendada teiste CYP2D6 substraatideks olevate ravimite ekspositsiooni. Tutvuge samaaegselt võetavate peamiselt CYP2D6 metaboliseeritavate ravimite, eelkõige kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt tioridasiin, pimosiid) või ravimite, mille ravimiteabes soovitatakse terapeutilist jälgimist (nt tritsüklilised antidepressandid), ravimi omaduste kokkuvõtetega. Nende ravimite annuseid võib olla vaja kohandada (vt lõik 5.2).

CYP2C9 substraadid

Berotralstaat on CYP2C9 nõrk inhibiitor, mis suurendab tolbutamiidi $C_{\max}$ -väärtust ja AUC-väärtust vastavalt 19% ning 73% võrra. Peamiselt CYP2C9 metaboliseeritavate ravimite (nt tolbutamiid) samaaegsel kasutamisel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Berotralstaadi toime desogestreeli CYP2C9 vahendatud konversioonile etonogestreeliks (aktiivne metaboliit) oli tühine. Desogestreeli samaaegsel kasutamisel ei soovitata annust kohandada.

CYP2C19 substraadid

Berotralstaat ei ole CYP2C19 inhibiitor, kuna omeprasooli $C_{\max}$ ja AUC suurenesid vastavalt ainult 21% ning 24% võrra. Peamiselt CYP2C19 metaboliseeritavate ravimite (nt omeprasool) samaaegsel kasutamisel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

P-gp substraadid

Berotralstaat on nõrk P-gp inhibiitor ja suurendas P-gp substraadi digoksiini $C_{\max}$ -väärtust ning AUC-väärtust vastavalt 58% ja 48% võrra. Tutvuge samaaegselt võetavate P-gp substraadiks olevate ravimite, eelkõige kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt digoksiin) või ravimite, mille ravimiteabes soovitatakse terapeutilist jälgimist (nt dabigatraan), ravimi omaduste kokkuvõtetega. Nende ravimite annuseid võib olla vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Suukaudsed kontratseptiivid

CYP3A4 mõõduka inhibiitorina võib berotralstaat suurendada CYP3A4 metaboliseeritavate suukaudsete kontratseptiivide kontsentratsiooni. Berotralstaadi ja desogestreeli koosmanustamine suurendas etonogestreeli (aktiivse metaboliidi) AUC-d 58%; $C_{\max}$ ei muutunud. Berotralstaadi toime

desogestreeli CYP2C9 vahendatud konversioonile etonogestreeliks oli tühine. Desogestreeli samaaegsel kasutamisel ei soovitata annust kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal berotralstaadiga ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Berotralstaati ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Berotralstaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Berotralstaati ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et berotralstaat eritub piima (vt lõik 5.3).

Riski imikule ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mittealustamine Orladeyoga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei tuvastatud toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Orladeyo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on kõhuvalu (kõigis kõhupiirkondades) (kõrvaltoimest teatas 21% patsientidest), kõhulahtisus (kõrvaltoimest teatas 15% patsientidest) ja peavalu (kõrvaltoimest teatas 13% patsientidest). Seedetrakti häiretest teatati peamiselt Orladeyo kasutamise esimese 1...3 kuu jooksul (kõhuvalu alguse mediaan oli 66. päeval ja kõhulahtisuse alguse mediaan 45. päeval) ning need lahenesid ravi jätkamisel Orladeyoga ilma ravimita. Peaaegu kõik kõhuvalu juhud (99%) olid kerged või mõõdukad, mediaankestusega 3,5 päeva (95% usaldusvahemik 2...8 päeva). Peaaegu kõik kõhulahtisuse juhud (98%) olid kerged või mõõdukad, mediaankestusega 3,2 päeva (95% usaldusvahemik 2...8 päeva).

Kõrvaltoimete tabel

Orladeyo ohutust on hinnatud pikaajalistes kliinilistes uuringutes (nii kontrollita ja avatud kui ka platseebokontrolli ja pimemenetlusega uuringud) kokku 381 päriliku angioödeemiga patsiendil.

Allolevas tabelis on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelvalve käigus esinenud kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu ^a
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu ^b , kõhulahtisus ^c
	Sage	Oksendamine, gastroösofageaalne refluks, kõhupuhitus
	Teadmata	Iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
Uuringud ^d	Sage	ALAT-i sisalduse suurenemine, ASAT-i sisalduse suurenemine

^a Sealhulgas peavalu ja sinusiidiga seotud peavalu

^b Sealhulgas kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu, alakõhuvalu, ebamugavustunne epigastriumis, kõhu valulikkus

^c Sealhulgas kõhulahtisus, pehme väljaheide, sage roojamine

^d Maksafunktsiooni analüüsides väärtuste suurenemisi, mis üldiselt paranesid nii berotralstaatravi katkestamisel kui ka jätkamisel, täheldati mõnel patsiendil, eelkõige patsientidel, kes katkestasid androgeenravi kuni 14 päeva jooksul alates Orladeyoga ravi alustamisest. Vältida tuleb androgeenravi järsku katkestamist vahetult enne Orladeyoga ravi alustamist.

Lapsed

Orladeyo ohutust hinnati kliinilistes uuringutes 28 noorukiga alarühmas, kus olid 12- kuni < 18-aastased ja vähemalt 40 kg kehakaaluga patsiendid. Ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamisest teatatud. Puuduvad andmed üleannustamise võimalike nähtude ja sümptomite tuvastamiseks. Sümptomite ilmnemisel on soovitatav sümptomaatiline ravi. Antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, päriliku angioödeemi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: B06AC06

Toimemehhanism

Berotralstaat on plasma kallikreiini inhibiitor. Plasma kallikrein on seriini proteaas, mis lõhustab suure molekulmassiga kininogeeni (*high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), vabastades tugeva toimega vasodilataatori bradükiniini, mis suurendab veresoonte läbilaskvust. C1-INH vaegusest või düsfunktsioonist tingitud päriliku angioödeemiga patsientidel on plasma kallikreiini aktiivsuse normaalne reguleerimine häiritud, mis põhjustab plasma kallikreiini aktiivsuse kontrollimatut suurenemist ja bradükiniini vabanemist, mille tõttu tekivad tursena (angioödeemina) avalduvad päriliku angioödeemi hoo.

Südame elektrofüsioloogia

Berotalstaadi soovitatava annusega 150 mg üks kord ööpäevas saavutatava tasakaaluseisundi C_{max} -väärtuse korral suurenes keskmine korrigeeritud QT-intervall 3,4 ms võrra (90% usaldusvahemikuga ülempiir 6,8 ms), mis on alla ohutuskünnise 10 ms. Supraterapeutilise annuse (450 mg üks kord ööpäevas) korral oli tasakaalukontsentratsioon 4 korda suurem kui soovitatava 150 mg annuse korral ja korrigeeritud QT-intervall pikenes keskmiselt 21,9 ms.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Berotalstaadi efektiivsust uuriti mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuringus NCT 03485911.

Uuring NCT 03485911

Uuringus osales 120 patsienti (114 täiskasvanut ja 6 vähemalt 12-aastast last), kellel oli I või II tüüpi pärilik angioödeem ja kellel esines uuringu sissejuhatava perioodi esimese 8 nädala jooksul vähemalt kaks uurija kinnitatud hoogu ning kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit. Üheksa patsiendi vanus oli ≥ 65 aastat. Patsiendid randomiseeriti 24-nädalase raviperioodi ajaks ühte kolmest paralleelsest ravirühmast, mis olid stratifitseeritud hoogude algsageduse järgi suhtega 1 : 1 : 1 (110 mg berotalstaadi, 150 mg berotalstaadi või platseebo suukaudne manustamine üks kord ööpäevas koos toiduga).

24-nädalase raviperioodi jooksul said vähemalt ühe berotalstaadi annuse kokku 81 patsienti. Kokku olid patsientidest 66% naised ja 93% europiidsed, keskmise vanusega 41,6 aastat. 74%-l patsientidest olid anamneesis varasemad larüngaalse angioödeemi hood ja 75% teatas varasemast pikaajalisest profülaktika kasutamisest. Hoogude mediaansagedus prospektiivses sissejuhatavas perioodis (hoogude algsagedus) oli 2,9 hoogu kuus. Uuringusse kaasatud patsientidest oli 70%-l hoogude algsagedus ≥ 2 hoogu kuus.

Enne uuringus osalemise alustamist lõpetasid patsiendid teiste päriliku angioödeemi profülaktiliste ravimite kasutamise, kuid kõigil patsientidel lubati siiski kasutada kiiretoimelisi ravimeid päriliku angioödeemi läbimurdehoogude raviks.

Berotalstaadiga ravitud patsientidest raviti 51,4%-l läbimurdehooge C1-INH-ga (vt lõik 4.4). C1-INH ja berotalstaadi samaaegne kasutamine ei põhjustanud mingeid tuvastatavaid kõrvaltoimeid.

150 mg Orladeyo kasutamisel vähenes päriliku angioödeemi hoogude sagedus 24 nädala jooksul esmase tulemusnäitaja ravikavatsuse populatsioonis platseeboga võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral, nagu on näidatud tabelis 2. Päriliku angioödeemi hoogude sageduse protsentuaalne vähenemine oli 150 mg Orladeyo kasutamisel suurem võrreldes platseeboga, olenemata hoogude sagedusest uuringu sissejuhatavas perioodis.

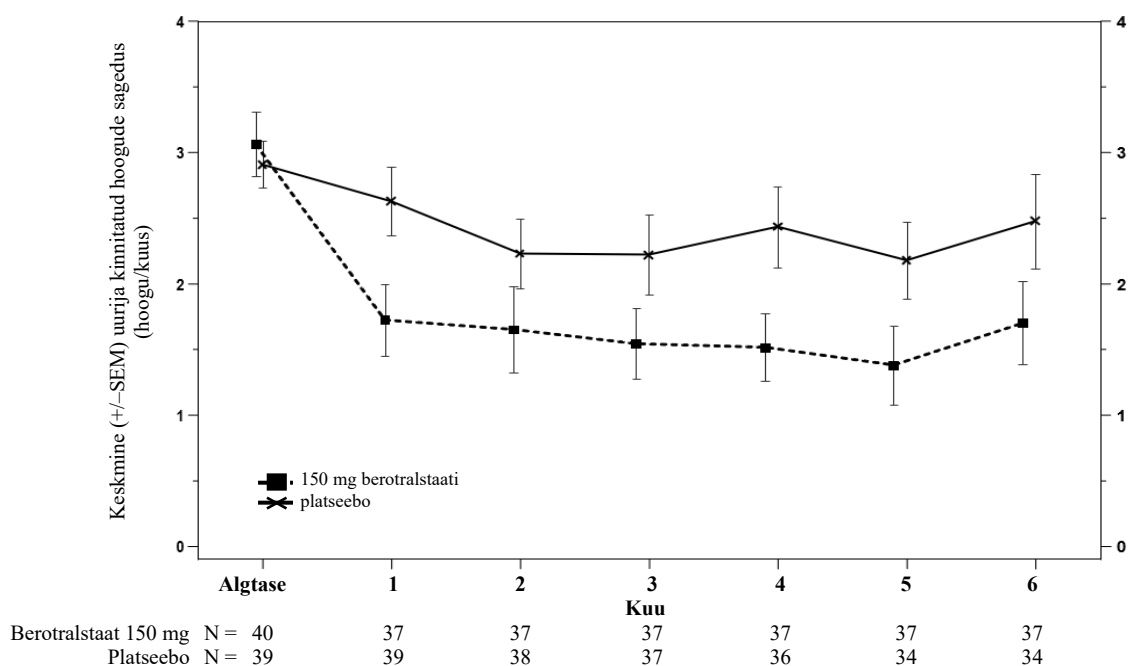
Tabel 2. Päriliku angioödeemi hoogude sageduse vähenemine 150 mg berotalstaadi ravikavatsuse populatsioonis

Tulemus	Berotalstaad 150 mg (n = 40)			Platseebo (n = 40 ^a)
	Sagedus 28 päeva kohta	Protsentuaalne vähenemine võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik)	p- väärtus	Sagedus 28 päeva kohta
Päriliku angioödeemi hoogude sagedus	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a Üks ravikavatsuse analüüsi patsient randomiseeriti platseeborühma, kuid teda ei ravitud.

Hoogude sageduse vähenemine püsis 24 nädala jooksul, nagu on näidatud joonisel 1.

Joonis 1. Päriliku angioödeemi hoogude sagedus kuus 24 ravinädala jooksul 150 mg berotralstaadi (n = 40) või platseeboga (n = 40).



SEM: keskmise standardviga (*standard error of the mean*)

150 mg berotralstaadi rühmas oli patsiente, kellel Päriliku angioödeemi hoogude sagedus võrreldes algsega vähenes $\geq 50\%$ võrra 150 mg berotralstaadi rühmas 58%-l patsientidest ja platseeborühmas 25%-l patsientidest.

Orladeyo 150 mg annus vähendas päriliku angioödeemi selliste hoogude sagedust, mis vajasis ägedate hoogude standardravi, 49,2% võrra (95% usaldusvahemik: 25,5%, 65,4%) võrreldes platseeboga (sagedus 28 päeva kohta: 1,04 vs. 2,05).

Tervisega seotud elukvaliteet

150 mg berotralstaati saanud patsientidel paranesid angioödeemi elukvaliteedi küsimustiku (AE-QoL) üldskoor ja valdkondade skoorid (tegevusvõime, väsimus/meeleolu, hirm/häbi ja toitumine) võrreldes platseeborühmaga, nagu on näidatud tabelis 3. 6-punktilist vähenemist peetakse kliiniliselt oluliseks paranemiseks. Suurimat paranemist täheldati tegevusvõime skooris.

Tabel 3. AE-QoL-skoori muutus* – berotralstaat võrreldes platseeboga 24. nädalal

	LS-keskmise muutus (SE) 24. nädalal võrreldes algsega		LS-keskmise erinevus platseebost (95% CI)
	Berotalstaat 150 mg	Platseebo	
AE-QoL-i üldskoor	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Tegevusvõime skoor	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Väsimuse/tuju skoor	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Hirmu/häbi skoor	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Toitumise skoor	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL = angioödeemi elukvaliteedi küsimustik (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*); CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); LS = vähimruudud (*least squares*); SE = standardviga (*standard error*)

* Väiksemad skoorid viitavad paranenud elukvaliteedile (väiksem kahjustus)

Lapsed

Orladeyo ohutust ja efektiivsust hinnati mõlemas uuringus kokku 28 noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat. Ohutusprofiil ja hoogude sagedus uuringu ajal oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Berotralstaadi ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Orladeyoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta päriliku angioödeemi ravis päriliku angioödeemiga patsientide hoogude ennetamiseks (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 150 mg berotralstaadi suukaudset manustamist üks kord ööpäevas olid C_{max} ja kõveraallune pindala annusevahemikus (AUC_{tau}) vastavalt 158 ng/ml (vahemik: 110...234 ng/ml) ja 2770 ng*h/ml (vahemik: 1880...3790 ng*h/ml). Päriliku angioödeemiga patsientidel on berotralstaadi farmakokineetika sarnane tervete inimeste omaga.

Berotralstaadi ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suureneb annuse suurendamisel proportsionaalsest rohkem ning tasakaaluseisund saavutatakse 6.–12. päevaks.

Toidu mõju

Pärast suure rasvasisaldusega toiduga manustamist ei täheldatud berotralstaadi C_{max} -väärtuse ega AUC-väärtuse osas erinevusi. Sellegipoolest lükkus mediaanne t_{max} 3 tunni võrra edasi (2 tunnilt tühja kõhuga 5 tunnini täis kõhuga, vahemik: 1...8 tundi). Seedetrakti kõrvalnähtude minimeerimiseks tuleb berotralstaati manustada koos toiduga.

Jaotumine

Plasmavalkudega seundumine on ligikaudu 99%. Pärast ühekordset radiomärgistatud berotralstaadi 300 mg annust oli vere ja plasma suhe ligikaudu 0,92. Berotralstaadi annusega 150 mg üks kord ööpäevas oli tasakaaluseisundi geomeetriline keskmine (%CV) Vd/F oli 3123 l (40%).

Biotransformatsioon

Berotralstaati metaboliseerivad CYP2D6 ja CYP3A4 ning *in vitro* muundumine on aeglane. Pärast radiomärgistatud berotralstaadi ühekordset suukaudset 300 mg annust moodustas berotralstaat plasma koguradioaktiivsusest 34% ja sellel oli 8 metaboliiti, millest igaüks moodustas koguradioaktiivsusest 1,8...7,8%. Viie metaboliidi struktuurid 8-st on teada. Ei ole teada, kas metaboliidid on farmakoloogilise toimega.

Üks kord ööpäevas manustatav berotralstaadi 150 mg annus on CYP2D6 ja CYP3A4 mõõdukas inhibiitor ning CYP2C9 nõrk inhibiitor. Berotralstaat ei ole CYP2C19 inhibiitor. Soovitavast annusest kaks korda suuremas annuses on berotralstaat P-gp nõrk inhibiitor ja ei ole BCRP inhibiitor.

Eritumine

Pärast ühekordset 150 mg annust oli berotralstaadi poolväärtusaja mediaan ligikaudu 93 tundi (vahemik: 39...152 tundi).

Pärast ühekordset suukaudset 300 mg radiomärgistatud berotralstaadi annust eritus uriiniga ligikaudu 9% (muutumatuna 3,4%; vahemik 1,8...4,7%) ja roojaga 79%. Lisaanalüüsides selgus, et ligikaudu 50% roojas leiduvast fraktsioonist oli muutumatu berotralstaad.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitasid, et vanus, sugu ja rass ei mõjuta oluliselt berotralstaadi farmakokineetikat. Kehamass tuvastati kovariandina, mis kirjeldab kliirensi ja jaotusruumala varieeruvust ning mille tõttu on väiksema kehamassiga patsientidel suurem ekspositsioon (AUC ja C_{max}). Seda erinevust ei peeta siiski kliiniliselt oluliseks ning annust ei soovitata kohandada nendest ühegi demograafilise rühma korral.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal, mis hõlmasid lapsi vanuses 12 kuni < 18 aastat kehamassiga vähemalt 40 kg, oli pärast berotralstaadi 150 mg annuse suukaudset manustamist üks kord ööpäevas tasakaaluseisundis ekspositsioon veidi suurem (29% võrra) kui ekspositsioon täiskasvanutel, kusjuures hinnanguline geomeetriline keskmine ($CV\%$) AUC_{tau} oli 2515 (38,6) $ng \cdot h/ml$. Seda erinevust ei peetud siiski kliiniliselt oluliseks ning 12- kuni < 18-aastastel ja vähemalt 40 kg kehamassiga lastel ei soovitata annust kohandada.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega ($eGFR$ alla 30 ml/min) patsientidel uuriti berotralstaadi ühekordse 200 mg suukaudse annuse farmakokineetikat. Võrreldes samaaegse normaalse neerufunktsiooniga ($eGFR$ üle 90 ml/min) kohordiga suurenes C_{max} 39% võrra, samas kui AUC -väärtuses erinevusi ei täheldatud. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel võib esineda QT-intervalli pikenemise risk. Berotralstaadi kasutamist nendel patsientidel on soovitatav vältida.

Berotralstaadi farmakokineetikat ei ole uuritud hemodialüüsi vajavatel neerupuudulikkusega patsientidel. Arvestades berotralstaadi suurt seondumismäära plasmavalkudega, ei ole tõenäoline, et seda saab eemaldada hemodialüüsiga.

Maksakahjustus

Berotralstaadi ühekordse 150 mg suukaudse annuse farmakokineetikat uuriti kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A, B või C) patsientidel. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei muutunud berotralstaadi farmakokineetika võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurenes C_{max} 77% võrra ja AUC_{0-inf} 78% võrra. Raske maksakahjustusega patsientidel suurenes C_{max} 27% võrra ja AUC_{0-inf} vähenes 6% võrra. Mõõduka kuni raske maksapuudulikkusega patsientidel pikenes keskmine QTcF-intervall hinnanguliselt kuni 8,8 ms (kahepoolne 90% ülempiir 13,1 ms). Mõõduka või raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B või C) patsientidel tuleb berotralstaadi kasutamist vältida.

Eakad

Berotralstaadi ei ole uuritud üle 75-aastastel patsientidel; vanus ei mõjuta eeldatavalt berotralstaadi ekspositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes korduvannuste toksilisuse uuringutes täheldati kliiniliselt oluliste ekspositsioonide korral rottide maksas (elektronmikroskoopia abil) fosfolipidoosi (vahuste vakuoliseeritud makrofaagide olemasolu) ning selle esinemist kahtlustati ka rottide ja ahvide maksas, peensooles, kopsus, põrnas ning lümfikoes. Nende tulemuste kliiniline olulisus ei ole teada.

Rottidega tehtud 2-aastases (eluaegses) uuringus täheldati skeletilihaskiudude degeneratsiooni/nekroosi. Nende tulemuste korral oli ekspositsioon rottidel täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 4,5 korda suurem ekspositsioonist, mis saavutati berotralstaadi kliinilise 150 mg annusega (AUC -väärtuse alusel).

Genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tg rasH2-transgeensete hiirtega tehtud 6-kuulises uuringus ei suurenenud kasvajate esinemissagedus. Ekspositsioon selles hiirte kartsinogeensuse uuringus oli 10 korda suurem ekspositsioonist, mis saavutati berotralstaadi kliinilise annusega 150 mg (AUC-väärtuse alusel).

Harvaesinevaid endomeetriumi stromaalseid sarkoome ja naha diferentseerumata sarkoome leiti 2-aastases (eluaegses) uuringus rottidel, kellele manustati berotralstaati ekspositsiooniga, mis oli 4,5 korda suurem ekspositsioonist, mis saavutati (AUC-väärtuse alusel) berotralstaadi kliinilise annusega 150 mg. Need tulemused on ebaselged, kontrollrühmadest veidi suurema avaldumusega. Nende tulemuste kliiniline olulisus ei ole teada.

Rottidel ja küülikutel läbis berotralstaat platsentaarbarjääri. Embrüofetaalse arengu uuringus tiinetel rottidel, kellele manustati berotralstaati ekspositsiooniga, mis oli 9,7 korda suurem ekspositsioonist, mis saavutati (AUC-väärtuse alusel) berotralstaadi kliinilise annusega 150 mg, ei leitud tõendeid kahjulikust toimest lootele. Teist embrüofetaalse arengu uuringut olulisel mittenäriiliste liigil ei ole tehtud.

14. laktatsioonipäeval täheldati rotipoegade plasmas berotralstaati kontsentratsioon, mis vastas ligikaudu 5%-le emaslooma plasmakontsentratsioonist.

Berotralstaat ei mõjutanud isaste ega emaste rottide paaritumist ega fertiilsust annuses, mis oli 2,9 korda suurem berotralstaadi kliinilisest 150 mg annusest mg/m² alusel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Krospovidoon (A-tüüp)
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Eelželatiniseeritud tärklis

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E 171)
Indigokarmiin (E 132)
Must raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)

Trükivärv

Must raudoksiid (E 172)
Kaaliumhüdroksiid
Šellak
Propüleenglükool (E 1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PCTFE/PVC-alumiiniumist blistrid karbis, 7 kapslit blistris

Pakendi suurus: 28 või 98 kõvakapslit

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. aprill 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orladeyo 150 mg kõvakapslid
berotralstaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg berotralstaati (divesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

kõvakapsel
28 kõvakapslit
98 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Orladeyo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orladeyo 150 mg kapslid
berotralstaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BioCryst Ireland Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Orladeyo 150 mg kõvakapslid berotralstaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Orladeyo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Orladeyo võtmist
3. Kuidas Orladeyot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Orladeyot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Orladeyo ja milleks seda kasutatakse

Orladeyo on ravim, mis sisaldab toimeainena berotralstaati. Seda kasutatakse **angioödeemi hoogude ennetamiseks** päriliku angioödeemiga täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel.

Mis on pärilik angioödeem

Pärilik angioödeem on haigusseisund, mis esineb sageli perekonniti. See võib piirata teie igapäevast tegevust, põhjustades turse ja valu hooge eri kehapiirkondades, sealhulgas

- kätel ja jalgadel,
- näol, silmalaugudel, huultel või keelel,
- kõris, mis võib raskendada hingamist,
- suguelunditel,
- maos ja soolestikus.

Kuidas Orladeyo toimib

Päriliku angioödeemi korral ei ole teie veres piisavalt teatud valku (C1-inhibiitor) või ei toimi see valk õigesti. Seetõttu tekib liiga palju ensüümi plasma kallikreiin, mis omakorda suurendab bradükiniini sisaldust vereringes. Liiga suur bradükiniinisaldus põhjustab päriliku angioödeemi sümptomeid. Orladeyo toimeaine berotralstaat blokeerib plasma kallikreiini toime ja vähendab seega bradükiniinisaldust. See ennetab turset ja valu, mida pärilik angioödeem võib põhjustada.

2. Mida on vaja teada enne Orladeyo võtmist

Orladeyot ei tohi võtta

- kui olete berotralstaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Orladeyo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on mõõdukas või raske maksatalitluse häire, mis võib suurendada berotralstaadi sisaldust veres;
- kui teil on raske neerutalitluse häire;
- kui teil on QT-intervalli pikenemise (teatud südamerütmihäire) risk.

Ravige päriliku angioödeemi hoogu oma tavapärase kiiretoimelise ravimiga ilma Orladeyo lisaannust võtmata. Ei ole teada, kas Orladeyo toimib päriliku angioödeemi hoogude kohese ravina.

Lapsed ja noorukid

Orladeyot ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel, sest selles vanuserühmas ei ole seda uuritud. Orladeyot ei ole uuritud alla 40 kg kehakaaluga noorukitel.

Muud ravimid ja Orladeyo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on enne Orladeyo võtmist pidada arstiga nõu siis, kui kasutate järgmisi ravimeid:

- tioridasiin või pimosiid (vaimse tervise häirete ravimid);
- amlodipiin (kõrge vererõhu ja teatud tüüpi rindkerevalu – stenokardia – ravim);
- tsüklosporiin (immuunsüsteemi pärssiv, raskete nahahaiguste ja raske silma- või liigesepõletiku ravim);
- dabigatraan (vere hüübimist takistav ravim);
- rifampitsiin (tuberkuloosi ja teatud muude infektsioonide ravim);
- desipramiin, liht-naistepuna või teatud muud depressiooniravimid, mida nimetatakse tritsüklilisteks antidepressantideks;
- dekstrometorfaan (köha leevendav ravim);
- digoksiin (südamehaiguste ja südamerütmihäirete ravim);
- fentanüül (tugev valuvaigisti);
- midasolaam (unehäirete ravim ja anesteetikum);
- tolbutamiid (vere glükoosisisaldust vähendav ravim);
- suukaudsed kontratseptiivid (rasestumisvastased ravimid).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Teave Orladeyo kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal on piiratud. Ettevaatusena on soovitatav vältida Orladeyo kasutamist raseduse ja imetamise ajal. Teie arst arutab teiega selle ravimi võtmise riske ja kasulikkust.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Orladeyot ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Orladeyo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Orladeyot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus täiskasvanutele ja vähemalt 12-aastastele noorukitele kehamassiga ≥ 40 kg on üks kapsel üks kord ööpäevas.

Orladeyot ei soovitata kasutada mõõduka kuni raske maksatalitluse häirega patsientidel.

Kui teil on oluliselt vähenenud neerufunktsioon, tuleb Orladeyoga ravi vältida. Kui teie arst leiab siiski, et ravi Orladeyoga on vajalik, võib olla vajalik täiendav jälgimine, muu hulgas südamerütmi jälgimine, nt elektrokardiogramm (EKG, südame elektrilise tegevuse jälgimine) tegemine. Kui teile on neeruhaiguse tõttu määratud dialüüs, tuleb ravi Orladeyoga vältida.

Manustamisviis

Võtke kapsel koos toidu ja klaasitäie veega iga päev samal ajal. Võite seda teha mis tahes kellaajal.

Kui te võtate Orladeyot rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole.

Kui te unustate Orladeyot võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata. Võtke vahelejäanud annus niipea, kui see teile meenub, kuid ärge võtke üle ühe annuse ööpäevas.

Kui te lõpetate Orladeyo võtmise

Seda ravimit on oluline **võtta** regulaarselt ja **nii kaua, kui arst on teile määranud**. Ärge lõpetage selle võtmist arsti loata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla järgmine.

Väga sage (võib esineda enam kui 1 patsiendil 10st)

- peavalu
- kõhuvalu, sealhulgas ebamugavustunne kõhus, kõhupiirkonna hellus
- kõhulahtisus ja sage roojamine

Sage (võib esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- oksendamine
- kõrvetised
- kõhupuhitus
- maksaensüümide (ALAT ja ASAT) suurenenud sisaldus vereanalüüsides

- lööve

Teadmata, sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- iiveldus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa)** kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Orladeyot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Orladeyo sisaldab

- Toimeaine on berotralstaat. Üks kapsel sisaldab 150 mg berotralstaati (divesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on:
 - eelželatiniseeritud tärklis, krosprovidoon (A-tüüp), ränidioksiid, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, želatiin, titaandioksiid (E 171)
 - värvained: indigokarmiin (E 132), must raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172)
 - söödav trükivärv: must raudoksiid (E 172), kaaliumhüdroksiid, šellak, propüleenglükool (E 1520)

Kuidas Orladeyo välja näeb ja pakendi sisu

Orladeyo kapslitel on valge läbipaistmatu kapslikorpus, millele on trükitud „150“, ja helesinine läbipaistmatu kapslikaas, millele on trükitud „BCX“ (19,4 mm × 6,9 mm). Need on pakendatud plastist/alumiiniumist blistritesse, mis on karbis, 7 kapslit blistris.

Pakendi suurus: 28 või 98 kõvakapslit

Müügiloa hoidja ja tootja

- **Müügiloa hoidja**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Iirimaa
- **Tootja**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Iirimaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet berotralstaadi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas spontaansetest teatistest saadaval olevaid andmeid iivelduse kohta, sealhulgas mõnel juhul lähedast ajalist seost, kõrvaltoime kadumist ravimi ärajätmisel ja/või kõrvaltoime uuesti tekkimist ravimi uuesti kasutamisel ning võttes arvesse tõenäolist toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee berotralstaadi põhjuslikku seost iiveldusega vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et berotralstaati sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Berotralstaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et berotralstaati sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.