

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ekterly 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg sebetralstaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltaiset, soikeat (noin 15 mm x 9 mm), kaksoiskuperat tabletit, joihin on kaiverrettu KalVista-logo ”K” toiselle puolelle ja ”300” toiselle puolelle.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ekterly on tarkoitettu hereditaarisen angioödeeman (HAE) akuuttien kohtausten oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Päätöksen aloittaa hoidon suun kautta annettavalla sebetralstaattilla saa tehdä vain terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta HAE-potilaiden hoidosta.

Annostus

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Suosittelun annos on yksi 300 mg:n Ekterly-tabletti, joka annetaan heti kun kohtausta tunnistetaan. Toinen annos voidaan ottaa 3 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta, jos vaste ei ole riittävä tai jos oireet pahenevat tai uusiutuvat. 24 tunnin aikana saa antaa enintään kaksi annosta.

Potilaat, joilla on normaali C1-INH HAE (nC1-INH)

On harkittava sellaisten potilaiden hoidon keskeyttämistä, joilla on normaali C1-INH HAE (nC1-INH), jos kliinistä vastetta ei havaita (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ikäkkäät potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa yli 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai B).

Käyttöä ei suositella potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) (ks. kohta 5.2).

Potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät voimakasta CYP3A4:n estäjää, yksittäinen 300 mg:n annos on suositeltava hoidettaessa HAE-kohtausta (ks. kohta 4.5).

Potilaat, jotka käyttävät CYP3A4:n indusioijia

Annosta ei ole tarpeen muuttaa käytettäessä heikkoja CYP3A4:n indusioijia. Potilaille, jotka käyttävät kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A4:n indusioijia, yksittäinen 900 mg:n annos (kolme 300 mg:n tablettia) on suositeltava hoidettaessa HAE-kohtausta (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ekterly on tarkoitettu annettavaksi suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kurkunpään liittyvät kohtaukset

Sen jälkeen kun kurkunpään liittyviä kohtauksia on hoidettu, potilaiden on käännyttävä viipymättä lääkärin puoleen. Jos kurkunpään liittyvät kohtaukset pahenevat hoidon jälkeen, potilaita on hoidettava asianmukaisessa hoitolaitoksessa.

Normaali C1-esteraasin estäjä (nC1-INH)

Ekterly-valmisteen käytöstä HAE-potilaille, joilla on nC1-INH, ei ole saatavilla tietoja.

Jotkin nC1-INH HAE:n alakategoriat eivät ehkä reagoi hoitoon. Tämä johtuu vaihtoehtoisista reiteistä, joihin ei sisälly plasmakallikreinin aktivoitumista. Jos kliinistä vastetta ei havaita, on suositeltavaa tehdä nykyisten HAE-suositusten mukainen geenitesti, jos se on saatavilla, ja keskeyttää hoito (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

QT-ajan pidentyminen

Kliinisessä tutkimuksessa, jonka tarkoitus oli arvioida sydänparametreja terveillä tutkittavilla, havaittiin, että sebetralstaatti voi mahdollisesti pidentää QT-aikaa, mutta vain korkeina pitoisuuksina, joita ei odoteta suositeltavaa annosta käytettäessä. Tietoja ei ole saatavilla sebetralstaatin käytöstä potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riippumattomia riskitekijöitä, kuten jo todettu, olemassa oleva QT-ajan pidentyminen (joko hankinnainen tai synnynnäinen), elektrolyyttihäiriöt, maksan vajaatoiminta, sebetralstaatin aineenvaihduntaan vaikuttavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö tai QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö. On syytä olla varovainen, koska näillä potilailla QT-aika voi pidentyä, erityisesti potilailla, joilla on useampi kuin yksi riskitekijä (ks. kohta 5.1).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset sebetralstaattiin

Sebetralstaatti on CYP3A4:n substraatti

Itrakonatsoli, voimakas CYP3A4:n estäjä, suurensi sebetralstaatin $C_{\max}$ -arvoa 135 % ja AUC-arvoa 420 %. Verapamiili, kohtalainen CYP3A4:n estäjä, suurensi sebetralstaatin $C_{\max}$ -arvoa 76 % ja AUC-arvoa 102 %. Samanaikainen anto simetidiinin, heikon CYP3A4:n estäjän, kanssa ei muuttanut altistusta sebetralstaatile. Annosta ei ole tarpeen muuttaa käytettäessä CYP3A4:n estäjiä.

Fenytoiini, voimakas CYP3A4:n indusoiija, pienensi sebetralstaatin $C_{\max}$ -arvoa 66 % ja AUC-arvoa 83 %. Efavirensi, kohtalainen CYP3A4:n indusoiija, pienensi sebetralstaatin $C_{\max}$ -arvoa 63 % ja AUC-arvoa 79 %. Samanaikainen anto modafiniilin, heikon CYP3A4:n indusoijan, kanssa ei muuttanut sebetralstaattialtistusta kliinisesti oleellisella tavalla. Annosta ei ole tarpeen muuttaa käytettäessä heikkoja CYP3A4:n indusoijia.

Potilaille, jotka käyttävät voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A4:n indusoijia (esim. rifampisiini, efavirensi, karbamatsiini, fenytoiini, fenobarbitaali), on suositeltavaa, että HAE-kohtausta hoidetaan 900 mg:n annoksella (kolme 300 mg:n tablettia).

Potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät voimakasta CYP3A4:n estäjää (esim. erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri), yksittäinen 300 mg:n annos on suositeltava hoidettaessa HAE-kohtausta.

Mahahappoa vähentävät lääkkeet

Nimenomaista *in vivo* -lääkeyhteisvaikutustutkimusta mahahappoa vähentävien lääkkeiden kanssa ei ole tehty. Näin ollen mahahappoa vähentävien lääkkeiden vaikutusta sebetralstaatin farmakokinetiikkaan ei tunneta. On syytä olla varovainen annettaessa Ekterly-valmistetta mahan pH:ta muuntavien lääkkeiden kanssa, kuten antasidien, protonipumpun estäjien ja histamiini 2 -reseptorin antagonistien.

Sebetralstaatin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kliinisiä lääkeyhteisvaikutustutkimuksia, joissa arvioitaisiin sebetralstaatin vaikutusta muihin lääkevalmisteisiin, ei ole tehty.

In vitro tiedot viittaavat siihen, että sebetralstaatti voi estää entsyymejä CYP2C9, UGT1A4 ja UGT1A9 sekä kuljetusproteiineja OCT2, OATP1B3, MATE1 ja MATE2-K. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta. Sebetralstaatin samanaikaista antoa näiden entsyymien ja kuljetusproteiinien terapeuttiselta indeksiltään kapeiden substraattien kanssa (esim. varfariini, mykofenolihappo, siklosporiini, takrolimuusi) on vältettävä, ellei se ole kliinisesti aiheellista, sillä altistus näille samaan aikaan annetuille lääkeaineille voi lisääntyä ja toksisuuden riski siten suurentua. Jos samaan aikaan antamista ei voida välttää, suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa, mikäli mahdollista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ekterly-hoidon aikana ja 24 tunnin ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ekterly-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Ekterly-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiöön kohdistuvan mahdollisen riskin (esimerkiksi kurkunpään liittyvien, mahdollisesti hengenvaarallisten kohtausten hoitoon).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sebetralstaatti tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet sebetralstaatin ja/tai sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko Ekterly-hoito / pidättäydytäänkö Ekterly-hoidosta vai keskeytetäänkö imetys 24 tunniksi Ekterly-valmisteen ottamisen jälkeen, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ekterly-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ekterly-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Ekterly-valmisteen käytön jälkeen on raportoitu heitehuimausta. Tämä oire voi myös ilmetä HAE-kohtauksen johdosta. Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, jos he tuntevat heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ekterly-valmistetta on annettu yhteensä 411 terveelle tutkittavalle ja 239 potilaalle, joilla on perinnöllinen angioödeema. Rekisteröintiä varten käytetyissä kliinisissä tutkimuksissa on hoidettu 1 945 HAE-kohtausta Ekterly-valmisteella.

Yleisin haittavaikutus Ekterly-valmisteella hoidetuilla HAE-potilailla on päänsärky (raportoinut 9,2 % potilaista). Raportoidut päänsärkytapahtumat olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ei vakavia, ja poistuivat ilman lisäinterventiota.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa lueteltujen haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 1. Haittavaikutusten yhteenveto elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Heitehuimaus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Vatsakipu*	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Yleinen
Verisuonisto	Kuuma aalto	Yleinen

* Sisältää tapahtumat vatsakipu ja ylävatsakipu.

Pediatriset potilaat

Nuorilla, 12 – < 18-vuotiailla potilailla (N = 32) on hoidettu yhteensä 390 HAE-kohtausta sebetralstaattilla. Turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia. Tietoja ei ole saatavilla mahdollisen yliannostuksen merkkien ja oireiden tunnistamiseksi. Jos oireita esiintyy, oireenmukaista hoitoa suositellaan. Vastalääkettä ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hematologiset valmisteet, hereditaarisen angioödeeman hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: B06AC08.

Vaikutusmekanismi

Sebetralstaatti on kompetitiivinen, reversiibeli plasmakallikreiinin (PKa) estäjä. Estämällä PKa:ta sebetralstaatti estää suurimolekyylipainoisen kininogeenin (HK) pilkkoutumista ja myöhempiä bradykiniinin (BK) muodostumista. Näin se estää HAE-kohtauksen etenemisen, johon liittyy verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja turvotuksen muodostuminen. Sebetralstaatti suppressoi myös kallikreiini-kininiini-järjestelmän (KKS) positiivisen palautemekanismin aktivoitumisen ja vähentää siten XIIa-tekijän (FXIIa) ja ylimääräisen PKa:n tuotantoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

KONFIDENT-tutkimus

Ekterly-valmisteiden tehoa HAE-kohtauksen hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla potilailla tutkittiin KONFIDENT-tutkimuksessa, jonka tutkimusasetelma oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, kolmea ryhmää käyttävä ja vaihtovuoroinen.

Yhteensä 110 potilasta hoiti 264 kohtausta. Potilaiden mediaani-ikä oli 39,5 vuotta ja iän vaihteluväli 13–74 vuotta. Huomattavaa oli, että nuoria potilaita oli 13 [11,8 %] ja iäkkäitä vain 4 [3,6 %]. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli HAE-tyyppi 1 (101 potilasta [91,8 %]) tai HAE-tyyppi 2 (9 potilasta [8,2 %]). Tutkimukseen otettaessa potilaat käyttivät joko tavanomaista tarvittaessa annettavaa hoitoa (86 [78,2 %]) tai pitkäaikaista ehkäisyhoitoa (24 [21,8 %]). Hoidettujen kohtausten ominaisuudet lähtötilanteessa sisälsivät kaikki kohtausten vaikeusasteet (113 [42,8 %] lievää, 102 [38,6 %] keskivaikeaa, 38 [14,4 %] vaikeaa ja 7 [2,7 %] hyvin vaikeaa) ja kaikki anatomiset kohdat (142 [53,8 %] ihon alla, 120 [45,5 %] limakalvolla (joista 8 [3 %] oli kurkunpäässä).

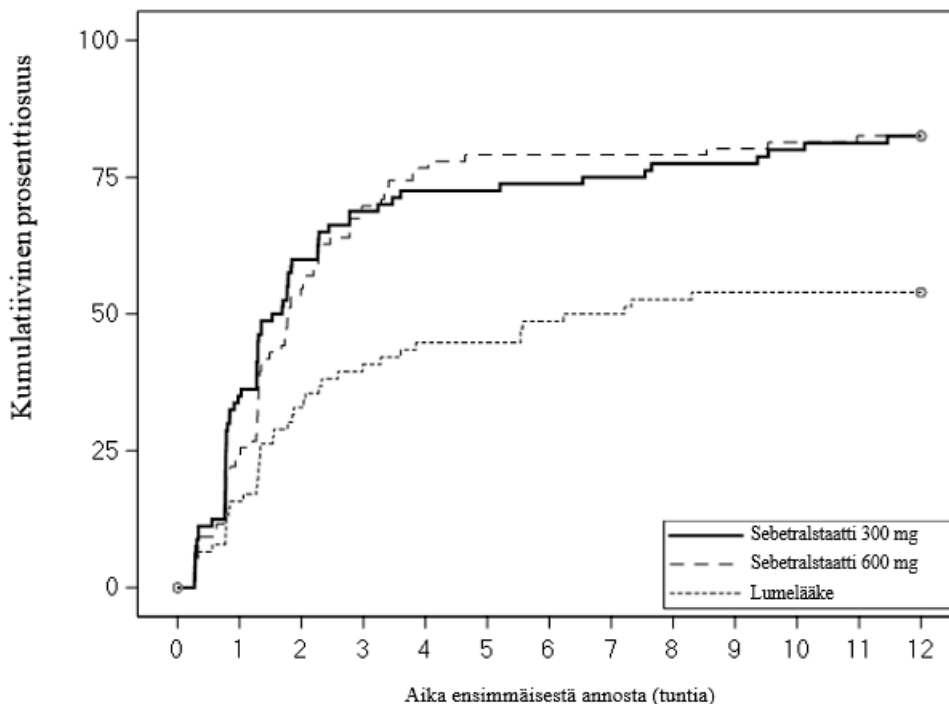
Mediaaniaika hoitoon (IQR) oli 41 (6–140) minuuttia.

264 hoidetusta kohtauksesta 87 hoidettiin 300 mg:lla sebetralstaattia, 93 hoidettiin 600 mg:lla sebetralstaattia ja 84 hoidettiin lumelääkkeellä. Jokaisen kohtauksen hoidon jälkeen, vähintään 3 tunnin kuluttua, voitiin ottaa lisäannos, jos potilas katsoi tarvitsevansa sitä oireiden perusteella.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli aika oireiden lievittymisen alkamiseen, joka määriteltiin seuraavasti: vähintään ”vähän parempi” (kaksi peräkkäistä aikapistettä) 12 tunnin sisällä ensimmäisestä sebetralstaatin annosta, PGI-C (*Patient Reported Global Impression of Change*) -asteikolla arvioituna. PGI-C edellytti, että potilaat arvioivat kohtausoireensa seitsenpisteisellä asteikolla (”paljon pahempi” – ”paljon parempi”). Ensisijaisen päätetapahtuman saavuttamiseksi potilaan oli raportoitava positiivinen ja pitkäkestoinen vaste, jonka määritelmä oli vähintään ”vähän parempi” kahdessa peräkkäisessä aikapisteessä PGI-C-asteikolla 12 tunnin sisällä.

Aika oireiden lievittymisen alkamiseen oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi käytettäessä 300 mg:n sebetralstaattiannosta (Bonferronin korjattu $p < 0,0001$) ja 600 mg:n sebetralstaattiannosta (Bonferronin korjattu $p < 0,0013$) lumelääkkeeseen verrattuna (Kuva 1).

Kuva 1. KONFIDENT-tutkimus – Kaplan-Meier-kuvaaja: aika oireiden lievittymisen alkamiseen 12 tunnin sisällä annosta



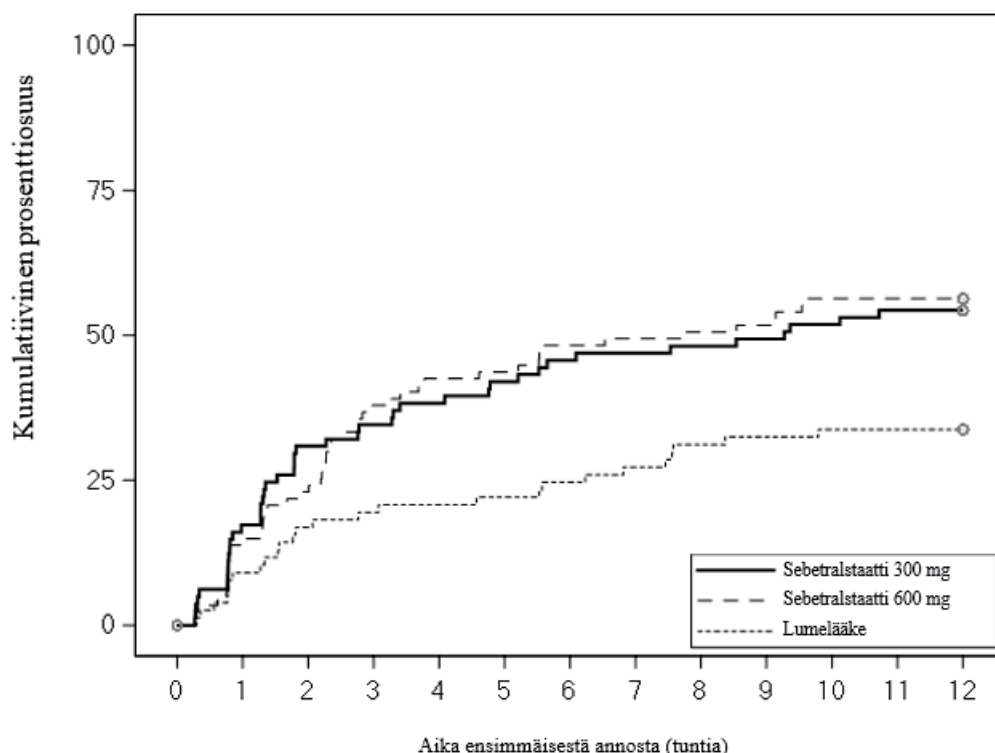
Niiden potilaiden osuus, jotka ottivat toisen annoksen 12 tunnin kuluessa, oli 29,9 % 300 mg:n sebetralstaattiannoksella ja 37,6 % 600 mg:n sebetralstaattiannoksella, mikä oli vähemmän kuin lumelääkkeen 48,8 %. Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen päätepisteen ilman toista

annosta tai ennen toista annosta, oli 93,9 % 300 mg:n sebetralstaattiannoksella ja 95,8 % 600 mg:n sebetralstaattiannoksella.

Ensimmäinen tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli aika vaikeusasteen alentumisen alkamiseen lähtötilanteeseen verrattuna (kaksi peräkkäistä aikapistettä) 12 tunnin sisällä ensimmäisestä sebetralstaatin annosta, PGI-S (*Patient Reported Global Impression of Severity*) -asteikolla arvioituna. PGI-S edellytti, että potilaat arvioivat kohtausoireensa viisipisteisellä asteikolla ("ei oireita" – "hyvin vaikea"). Ensimmäisen tärkeän toissijaisen päätetapahtuman saavuttamiseksi potilaan oli raportoitava positiivinen ja pitkäkestoinen aleneminen, jonka määritelmä oli vähintään yksi askel PGI-S-asteikolla 12 tunnin sisällä.

Aika vaikeusasteen alenemiseen oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi 300 mg:n sebetralstaattiannoksella (Bonferronin korjattu $p = 0,0036$) ja 600 mg:n sebetralstaattiannoksella (Bonferronin korjattu $p = 0,0032$) lumelääkkeeseen verrattuna (Kuva 2).

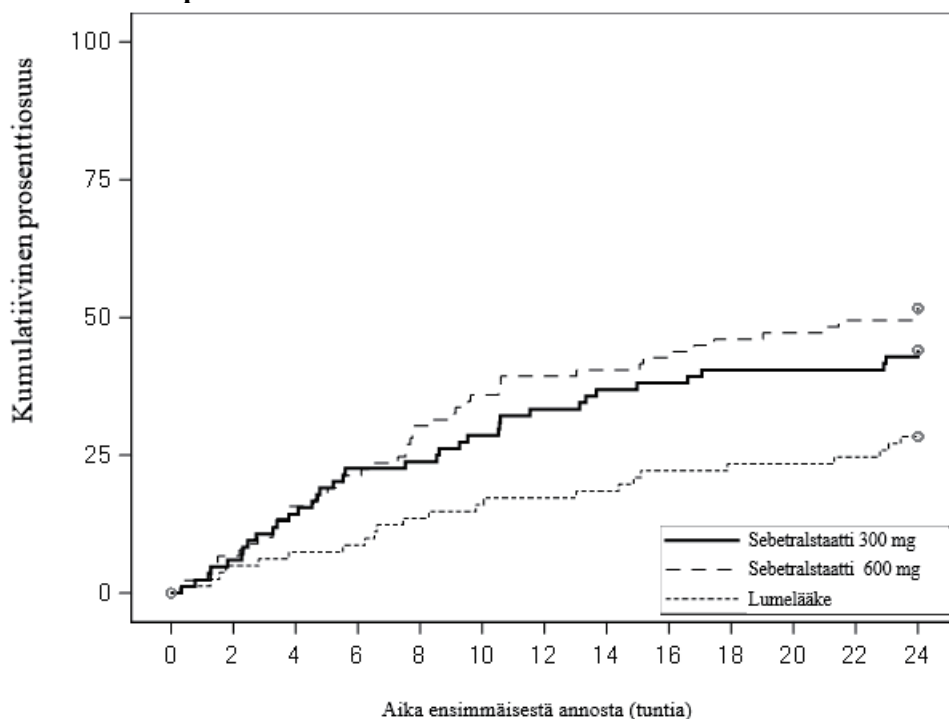
Kuva 2. KONFIDENT-tutkimus - Kaplan-Meier-kuvaaja: aika vaikeusasteen alenemiseen 12 tunnin sisällä annosta



Toinen tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli aika kohtauksen täydelliseen poistumiseen PGI-S-asteikolla arvioituna 24 tunnin sisällä annosta. Toisen tärkeän toissijaisen päätetapahtuman saavuttamiseksi potilaan oli raportoitava "ei oireita" PGI-S-asteikolla 24 tunnin sisällä.

Aika kohtauksen täydelliseen poistumiseen oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi 300 mg:n sebetralstaattiannoksella (Bonferronin korjattu $p = 0,0022$) ja 600 mg:n sebetralstaattiannoksella (Bonferronin korjattu $p < 0,0001$) lumelääkkeeseen verrattuna (Kuva 3).

Kuva 3. KONFIDENT-tutkimus - Kaplan-Meier-kuvaaja: aika kohtausten täydelliseen poistumiseen 24 tunnin sisällä annosta



Ensisijaista ja tärkeitä toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset KONFIDENT-tutkimuksen ennalta määritetyissä alaryhmissä, mukaan lukien vain tarvittaessa käytettävän hoidon tai pitkäaikaisen ehkäisyhoidon käyttö, olivat yhdenmukaisia kokonaispopulaation tulosten kanssa.

KONFIDENT-S-tutkimus

Avoimessa KONFIDENT-S-tutkimuksessa potilaat hoitivat useita kohtauksia 600 mg:n sebetralstaattiannoksella enintään 2 vuoden ajan. Yhteensä 134 potilasta (mukaan lukien 23 nuorta) hoiti 1 706 kohtausta. Hoidettujen kohtausten määrän potilaskohtainen mediaani oli 8 ja vaihteli välillä 1–61. Hoidettujen kohtausten mediaanimäärä oli 0–2 kohtausta kuukaudessa. Mediaaniaika kohtausten alkamisesta hoitoon oli 10 minuuttia. Nuorilla potilailla mediaaniaika kohtausten alkamisesta hoitoon oli 4 minuuttia. Tehotulokset olivat yhdenmukaisia KONFIDENT-tutkimuksen tulosten kanssa. Teho säilyi toistuvissa hoidoissa.

Kurkunpään liittyvät HAE-kohtaukset

Yhteensä 36 kurkunpään liittyvää kohtausta on hoidettu kliinisissä tutkimuksissa. KONFIDENT-tutkimuksessa hoidettiin neljä kurkunpään liittyvää HAE-kohtausta (kaksi 300 mg:n sebetralstaattiannoksella ja kaksi 600 mg:n sebetralstaattiannoksella). Avoimessa KONFIDENT-S-tutkimuksessa hoidettiin 32 kurkunpään liittyvää kohtausta 600 mg:n sebetralstaattiannoksella. Tulokset olivat samankaltaisia verrattuna potilaisiin, joilla oli kurkunpään liittymättömiä kohtauksia, mitä tuli oireiden lievittymisen alkamiseen kuluneeseen aikaan. Tapahtumia, joissa Ekterly-tabletteja olisi ollut vaikea niellä, ei raportoitu.

Normaali C1-INH HAE -populaatio

Ekterly-valmisteen käytöstä HAE-potilaille, joilla on nC1-INH, ei ole saatavilla tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Sydämen elektrofysiologia

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin sydämen elektrofysiologiaa, havaittiin sebetralstaatin voivan pidentää QT-aikaa, mutta vain suurina pitoisuuksina, joita ei odoteta saavutettavan suositellulla annoksella. Suurin keskimääräinen Ekterly-valmisteen annon jälkeinen QTc-ajan suureneminen oli 10,4 ms (luottamusvälin yläraja = 15,3 ms) (5 kertaa suurin suositeltu annos) terveillä tutkittavilla. QTc-ajan suureneminen oli pitoisuudesta riippuvaista (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ekterly-valmisteen käytöstä hereditaarisen angioödeeman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

300 mg:n annoksen jälkeen sebetralstaatti imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin noin 1 tunnin kohdalla.

Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutusta arvioitaessa ei havaittu eroa sebetralstaatin AUC-arvoissa annettaessa 600 mg:n annos runsasrasvaisen aterian yhteydessä. $C_{\max}$ -arvo pieneni noin 29 % ja $T_{\max}$ -arvon mediaani viivästyi noin 2 tunnilla. Kliinisissä teho- ja turvallisuustutkimuksissa Ekterly annettiin ottamatta aterioita huomioon ja se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on ihmisillä noin 77 %. Yhden radioleimatun 600 mg:n sebetralstaattiannoksen jälkeen veren ja plasman radioaktiivisuuden suhde oli noin 0,65. Näennäisen jakautumistilavuuden (V_z/F) geometrinen keskiarvo oli 208 litraa 300 mg:n annoksen jälkeen.

Eliminaatio

300 mg:n annoksen jälkeen sebetralstaatin eliminaation puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli 3,7 tuntia. Näennäisen puhdistuman (CL/F) geometrinen keskiarvo oli 38,5 l/h.

Metabolia

Sebetralstaatti metaboloituu etupäässä CYP3A4:n vaikutuksesta *in vitro*. Sebetralstaatti on P-glykoproteiinin ja BCRP:n substraatti *in vitro*. Radioleimatun 600 mg:n sebetralstaattiannoksen jälkeen sebetralstaatin osuus plasman kokonaisradioaktiivisuuden AUC_{0-24} -arvosta oli 64,1 % ja sebetralstaatin 11 metaboliitin osuudet kokonaisradioaktiivisuuden AUC_{0-24} -arvosta välillä 0,39–7,1 %. Vallitsevin plasman metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Sebetralstaatti on CYP-entsyymien 3A4 ja 2C9 ja kuljetusproteiinien OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 ja OATP1B3 estäjä *in vitro*.

Sebetralstaatti on CYP3A4:n indusoija *in vitro*. Ottaen huomioon sen ajoittainen käyttö ja nopea imeytyminen ja eliminoituminen, CYP3A4:n indusoitumisen riskiä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Erittyminen

Terveille miespuolisille tutkittaville annetun radioleimatun 600 mg:n sebetralstaattiannoksen radioaktiivisuudesta noin 32 % erittyi virtsaan ja 63 % ulosteeseen. Noin 8,7 % annoksesta erittyi virtsaan ja 12,5 % ulosteeseen muuttumattomana sebetralstaattina. Sebetralstaatti eliminoituu etupäässä ulosteeseen maksametabolian vaikutuksesta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annosalueella 5 mg – 600 mg sebetralstaatin $C_{\max}$ -arvo oli suhteessa annokseen. AUC oli suurempi kuin suhteessa annokseen, todennäköisesti koska suurten annosten terminaalinen eliminaatiovaihe pidentyi.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

600 mg:n sebetralstaattiannoksen farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, $C_{\max}$ -arvo suureni 7 % ja AUC-arvo suureni 16 % verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, $C_{\max}$ -arvo suureni 63 % ja AUC-arvo suureni 100 %. Potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät voimakasta CYP3A4:n estäjää, yksittäinen 300 mg:n annos on suositeltava hoidettaessa HAE-kohtausta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Sebetralstaatti ei eliminoidu ensi sijassa munuaisten kautta eikä sitä anneta pitkäaikaisena hoitona.

Sebetralstaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

KONFIDENT-tutkimukseen ei osallistunut riittävästi vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu määrittää, reagoivatko iäkkäät potilaat eri tavalla kuin nuoremmat aikuispotilaat (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Plasmakallikreiinin pitoisuudesta riippuvaisen estymisen, joka mitattiin spesifisen entsyymiaktiivisuuden vähenemisenä lähtötilanteesta, osoitettiin olevan nopeaa. Plasmakallikreiini suppressoitui lähes kokonaan (≥ 95 %) jopa 15 minuutissa sen jälkeen kun HAE-potilaille annettiin 300 mg:n annos Ekterly-valmistetta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Sebetralstaatin karsinogeenisuus arvioitiin 26 viikon pituisessa tutkimuksessa rasH2-Tg-transgeenisilla hiirillä ja 104 viikon pituisessa tutkimuksessa rotilla. Pahanlaatuisten kasvainten määrä ei lisääntynyt eikä karsinogeenisuudesta ollut näyttöä kummassakaan lajissa millään annoksella. Altistus suurimmilla annoksilla (perustuen plasman vapaan lääkeaineen AUC-arvoon) oli uroshiirillä 0,2 ja naarashiirillä 0,4 kertaa suurin suositeltu ihmisen annos (MRHD) ja rotilla 5,7 kertaa MRHD.

Rotilla suoritettussa hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu vaikutusta paritteluun tai hedelmällisyyteen millään annoksella, mutta preimplantaation epäonnistumisen havaittiin lisääntyvän suurella annoksella 600 mg/kg/vrk (7,7 kertaa ihmisen altistus MRHD-annoksella vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella). Alkion- ja sikiön kehitystä koskevia tutkimuksia tehtiin rotilla ja kaneilla. Rotilla sebetralstaatin ja/tai sen metaboliittien havaittiin läpäisevän istukan; epämuodostumia (kitalakihalkio, kammioväliseinän defekti) ja alkiodien ja sikiöiden kuolemia havaittiin annoksella 600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmisen altistus MRHD-annoksella vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella). Alkion ja sikiön kehityksen NOAEL-arvo oli 300 mg/kg/vrk (3,0 kertaa ihmisen altistus MRHD-annoksella vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella). Kaneilla ei havaittu epämuodostumia

tai alkion tai sikiön letaliteettia 300 mg/kg/vrk:n annoksilla (6,8 kertaa ihmisen altistus MRHD-annoksella vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella). Mahdollisia Pka:n estymiseen liittyviä kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei ehkä ole täysin havaittu kaneilla johtuen lajien välisestä erosta sebetralstaatin farmakologisessa aktiivisuudessa. Rotilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen ennen syntymää ja syntymän jälkeen annoksilla, jotka olivat enintään 450 mg/kg/vrk.

Yksittäisen radioleimatun sebetralstaattiannoksen anto maitoa erittävälle rotille sai aikaan samanlaisia kokonaisradioaktiivisuuden pitoisuuksia maidossa ja plasmassa, ja suurin pitoisuus havaittiin, kun annoksesta oli kulunut 1 tunti. Kun annoksesta oli kulunut 24 tuntia, keskimääräinen radioaktiivisuustaso sekä maidossa että plasmassa oli lähellä taustasäteilyä.

Ympäristöriskiä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet, että sebetralstaatti voi mahdollisesti kerääntyä ja että se saattaa säilyä pitkään joissakin vesisedimenttijärjestelmissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Povidoni K30 (E1201)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Glyserolimonokaprylokapraatti (tyyppi 1) (E471)
Poly(vinyylialkoholi) E1203
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Maltodekstriini (E1400)
Guargalaktomannaani (E412)
Hypromelloosi (E464)
Keskipitkäketjuiset triglyseridit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiinikantiset oPA/Al/PVC-läpipainopakkaukset (1 kalvopäällysteinen tabletti per läpipainopakkaus).

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpipainopakkaukseen, joka on suljettu lapsiturvalliseen pahvilompakkoon. Lompakot ovat pahvirasiassa.

Pakkauskoot: 4 tai 6 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1975/001

EU/1/25/1975/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Yhdistynyt kuningaskunta

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ekterly 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
sebetralstaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg sebetralstaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

4 kalvopäällysteistä tablettia.

6 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

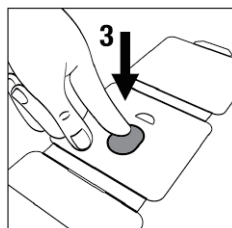
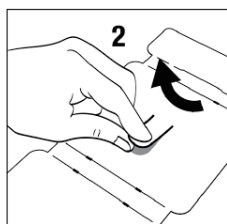
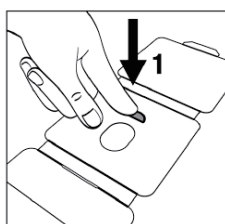
EU/1/25/1975/001 4 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/25/1975/002 6 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET



1. Työnnä puoliympyrän läpi.
2. Käännä ylösalaisin ja kuori kielekettä taaksepäin.
3. Työnnä tabletti folion läpi.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ekterly

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LAPSITURVALLINEN LOMPAKKO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ekterly 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
sebetralstaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg sebetralstaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

1 kalvopäällysteinen tabletti.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1975/001 4 kalvopäällysteistä tablettia

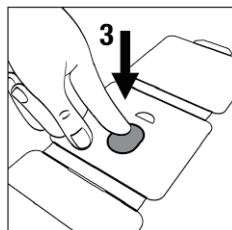
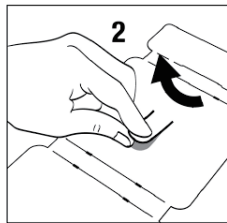
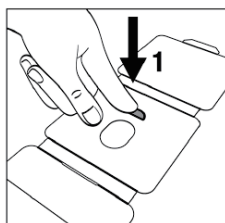
EU/1/25/1975/002 6 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET



1. Työnnä puoliympyrän läpi.
2. Käännä ylösalaisin ja kuori kielekettä taaksepäin.
3. Työnnä tabletti folion läpi.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Pistekirjoitus on kotelossa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ekterly 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
sebetralstaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ekterly 300 mg kalvopäällysteiset tabletit sebetralstaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ekterly on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ekterly-valmistetta
3. Miten Ekterly-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ekterly-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ekterly on ja mihin sitä käytetään

Ekterly on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena sebetralstaattia.

Ekterly on tarkoitettu perinnöllisen angioedeeman (HAE-taudin) akuuttien kohtausten oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla.

HAE-tautia esiintyy usein suvuissa, mutta joillakin sitä sairastavilla ei ole ollut sitä suvussa. HAE-tautia tunnetaan kolme tyyppiä, jotka perustuvat taudin aiheuttavan geenivirheen tyyppiin ja sen vaikutukseen verenkierrossa olevaan C1-esteraasin estäjäksi (C1-INH) kutsuttuun proteiiniin. HAE-taudissa C1-INH-proteiinia voi olla vain vähän (tyypin 1 HAE), C1-INH-proteiini voi olla huonosti toimivaa (tyypin 2 HAE) tai C1-INH-proteiini voi olla normaalia (tyypin nC1-INH HAE). Viimeinen tyyppi on äärimmäisen harvinainen. Kaikki kolme tyyppiä voivat aiheuttaa kohtauksia ja aiheuttaa samoja kliinisiä oireita eli paikallista turvotusta ja kipua kehon eri osissa, kuten:

- käsissä ja jalkaterissä
- kasvoissa, silmäluomissa, huulissa tai kielessä
- kurkunpäässä, jolloin hengittäminen voi vaikeutua
- sukuelimissä.

Kun C1-INH-proteiini ei toimi oikein, tämä johtaa plasmakallikreiiniksi kutsutun entsyymin liian suureen määrään, joka puolestaan lisää bradykiniinin määrää verenkierrossa. Bradykiniinin liikatuotanto aiheuttaa turvotusta ja tulehdusta.

Ekterly-valmisteen vaikuttava aine, sebetralstaatti, toimii estämällä plasmakallikreiinin toimintaa ja auttaa vähentämään bradykiniinin määrää. Sen ottaminen kohtauksen alussa tai kohtauksen aikana estää kohtausta etenemästä ja vähentää turvotusta ja kipua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ekterly-valmistetta

Älä ota Ekterly-valmistetta

- jos olet allerginen sebetralstaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ekterly-valmistetta

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, sillä se saattaa suurentaa sebetralstaatin määrää veressä
- jos sinulla QT-ajan pidentymiseksi kutsutun sydämen rytmihäiriön riski tai otat lääkettä, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa.

Jos olet ottanut Ekterly-valmistetta kurkunpään liittyvän kohtauksen vuoksi, on tärkeää, että **hakeudut sen jälkeen heti lääkärinhoitoon, erityisesti jos kurkunpään liittyvän kohtauksen oireet pahenevat hoidon jälkeen.**

HAE-tauti, jossa C1-INH-proteiini on normaalia, ei ehkä reagoi Ekterly-hoitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin tässä lääkkeessä huolestuttaa sinua.

Lapset

Ekterly-valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ekterly

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa Ekterly-valmisteen toimintaan.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat seuraavia lääkkeitä.

- Ne voivat suurentaa Ekterly-valmisteen määrää veressä ja näin ollen suurentaa haittavaikutusriskiä:
 - antibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini)
 - sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli)
 - viruslääkkeet (esim. ritonaviiri).
- Seuraavat lääkkeet voivat vähentää Ekterly-valmisteen määrää veressä ja näin ollen annosta on ehkä muutettava:
 - antibiootit (esim. rifampisiini)
 - viruslääkkeet (esim. efavirentsi)
 - epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali).

Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ekterly-valmistetta.

Ekterly ruuan ja juoman kanssa

Tämä lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 3).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Ekterly-valmisteen turvallisuudesta raskauden ja imettämisen aikana on vain vähän tietoa. Varmuuden vuoksi on suositeltavaa välttää Ekterly-valmisteen käyttöä raskauden aikana sekä välttää imettämistä 24 tunnin ajan Ekterly-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri keskustele kanssasi Ekterly-valmisteen ottamisen hyödyistä ja riskeistä raskauden ja imettämisen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet huimausta HAE-kohtauksen johdosta tai Ekterly-valmisteen käyttämisen jälkeen.

Ekterly sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ekterly-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 300 mg:n Ekterly-tabletti, joka on otettava heti kun huomaat, että sinulla on kohtaus. Jos oireet jatkuvat, 3 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta voidaan ottaa toinen 300 mg:n Ekterly-tabletti. Ekterly-valmistetta saa ottaa 24 tunnin aikana enintään kaksi 300 mg:n tablettia.

Niele tabletti kokonaisena, tarvittaessa veden kanssa. Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Lääkäri neuvoo sinua ottamaan kohtauksen hoitoon vain yhden 300 mg:n Ekterly-tabletin kohtauksen hoitoon, jos sinulla on maksaongelmia (keskivaikea maksan vajaatoiminta) ja **jos otat myös** lääkkeitä, joiden tiedetään olevan voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, kuten itrakonatsolia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon.

Jos otat lääkkeitä, joiden tiedetään olevan voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A4:n indusioijia, kuten fenytoiinia (epilepsialääke) tai efavirensiä (viruslääke), lääkäri neuvoo sinua ottamaan kohtauksen hoitoon kolme 300 mg:n Ekterly-tablettia, jotka otetaan yhdellä kertaa samaan aikaan.

Jos otat enemmän Ekterly-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille heti, jos olet ottanut liian monta Ekterly-tablettia.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- oksentelu
- pahoinvointi
- vatsakipu
- heitehuimaus
- selkäkipu
- kuuma aalto
- ripuli

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ekterly-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksen lompakossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ekterly sisältää

- Vaikuttava aine on sebetralstaatti.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, povidoni K30, magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 ”Ekterly sisältää natriumia”).
Kalvopäällyste: makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri, talkki, titaanidioksidi (E171), glyserolimonokaprylokapraatti (tyyppi 1), poly(vinyylialkoholi), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), maltodekstriini, guargalaktomannaani, hypromelloosi, keskipitkäketjuiset triglyseridit.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ekterly 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita (noin 15 mm x 9 mm), kaksoiskuperia tabletteja, joihin on kaiverrettu KalVista-logo ”K” toiselle puolelle ja ”300” toiselle puolelle. Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpipainopakkaukseen, joka on suljettu lapsiturvalliseen pahvilompakkoon. Lompakot ovat pahvirasiassa. Katso avausohjeet pakkauksesta. Pakkaus sisältää 4 tai 6 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
Irlanti

Valmistaja:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Yhdistynyt kuningaskunta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.