

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orladeyo 150 mg, kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 150 mg berotralstaattia (dihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli)

Kapseli (19,4 mm × 6,9 mm) on valkoinen ja läpinäkymätön, ja siihen on painettu merkintä ”150”. Sen korkki on vaaleansininen ja läpinäkymätön, ja siihen on painettu merkintä ”BCX”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orladeyo on tarkoitettu perinnöllisen angioödeeman (HAE) toistuvien kohtausten rutiininomaiseen ehkäisemiseen aikuisilla sekä 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille, joiden paino on ≥ 40 kg, on 150 mg berotralstaattia kerran vuorokaudessa.

Väliin jääneet annokset

Jos berotralstaattiannos on jäänyt väliin, potilaan on otettava unohtunut annos mahdollisimman pian ilman, että vuorokausiannos ylittyy.

Orladeyo-valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien HAE-kohtausten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa yli 65-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Berotralstaatin käyttöä on suositeltavaa välttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos hoito on tarpeen, on harkittava asianmukaista seurantaa (esim. EKG) (ks. kohta 4.4).

Kliinistä tietoa berotralstaatin käytöstä hemodialyysissä edellyttävän loppuvaiheen munuaissairauden (ESRD) potilailla ei ole saatavilla. Varotoimenä on suositeltavaa välttää berotralstaatin käyttöä ESRD-potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Berotralstaatin käyttöä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C), on vältettävä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Berotralstaatin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Orladeyo otetaan suun kautta. Kapseli voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Orladeyo-valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien HAE-kohtausten hoitoon, vaan yksilöllinen hoito on aloitettava kohtausten hoitoon hyväksytyllä valmisteella.

Kliinistä tietoa berotralstaatin käytöstä HAE-potilailla, joiden C1-esteraasin estäjän (C1-INH) toiminta on normaalia, ei ole saatavilla.

Tietoa berotralstaatin käytöstä potilailla, joiden paino on alle 40 kg, ei ole saatavilla, ja berotralstaatin käyttöä näillä potilailla on vältettävä.

QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentymisen kohoamista voidaan mahdollisesti havaita korkeimmilla berotralstaatin pitoisuuksilla (katso kohta 5.1).

Seerumin berotralstaatin pitoisuus potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, voi kohota, mikä on yhdistetty QT-ajan pidentymisen riskiin. Berotralstaatin käyttöä näillä potilailla on vältettävä.

Potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta, voi olla QT-ajan pidentymisen riski. Berotralstaatin käyttöä näillä potilailla on suositeltavaa välttää. Jos hoito on tarpeen, on harkittava asianmukaista seurantaa (esim. EKG).

Saatavilla ei ole tietoa berotralstaatin käytöstä potilailla, joilla on QT-ajan pidentymisen yksittäisiä riskitekijöitä, kuten elektrolyytitasapainon häiriöt, jo entuudestaan pidentynyt QT-aika (joko hankittu tai perinnöllinen), ikääntyminen (ks. kohta 4.2) tai muiden sellaisen lääkkeiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Berotralstaatin käyttöä näillä potilailla on suositeltavaa välttää. Jos hoito on tarpeen, on harkittava asianmukaista seurantaa (esim. EKG).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Berotralstaatti on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset berotralstaattiin

P-gp:n ja BCRP:n estäjät

Siklosporiini, joka on P-gp:n ja BCRP:n estäjä, vähensi yksittäisen berotralstaatin 150 mg:n annoksella mitattua enimmäispitoisuutta ($C_{\max}$) 7 prosenttia ja lisäsi berotralstaatin AUC-arvoa 27 prosenttia. Berotralstaattiannosta ei suositella muutettavan, kun P-gp:n ja BCRP:n estäjiä käytetään samanaikaisesti.

P-gp:n ja BCRP:n indusioijat

Berotralstaatti on P-gp:n ja BCRP:n substraatti. P-gp:n ja BCRP:n indusioijat (esim. rifampisiini tai mäkikuisma) voivat vähentää berotralstaatin pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa berotralstaatin tehon heikkenemiseen. P-gp:n indusioijien käyttöä ei suositella yhdessä berotralstaatin kanssa.

Berotralstaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A4:n substraattit

Berotralstaatti on keskivahva CYP3A4:n estäjä, ja se lisää suun kautta otettavan midatsolaamin $C_{\max}$ -arvoa 45 prosenttia ja AUC-arvoa 124 prosenttia ja amlodipiinin $C_{\max}$ -arvoa 45 prosenttia ja AUC-arvoa 77 prosenttia. Samanaikainen antaminen voi lisätä CYP3A4:n substraatteja olevien lääkkeiden pitoisuuksia. Katso valmisteyhteenvedosta samanaikaisesti käytetyt lääkkeet, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-entsyymillä välityksellä, erityisesti ne, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. siklosporiini ja fentanyl). Näiden lääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 5.2).

CYP2D6:n substraattit

Berotralstaatti on keskivahva CYP2D6:n estäjä, ja se lisää dekstrometorfaanin $C_{\max}$ -arvoa 196 prosenttia ja AUC-arvoa 177 prosenttia ja desipramiinin $C_{\max}$ -arvoa 64 prosenttia ja AUC-arvoa 87 prosenttia. Samanaikainen antaminen voi lisätä altistusta CYP2D6:n substraatteja oleville lääkkeille. Katso valmisteyhteenvedosta samanaikaisesti käytetyt lääkkeet, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6-entsyymillä välityksellä, erityisesti ne, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. tiordatsiini ja pimotsidi) tai joiden valmisteyhteenvedossa suositellaan vasteen seurantaa (esim. trisykliset masennuslääkkeet). Näiden lääkkeiden annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 5.2).

CYP2C9:n substraattit

Berotralstaatti on heikko CYP2C9:n estäjä, ja se lisää tolbutamidin $C_{\max}$ -arvoa 19 prosenttia ja AUC-arvoa 73 prosenttia. Annoksen muuttamista ei suositella käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2C9-entsyymillä välityksellä (esim. tolbutamidi) (ks. kohta 5.2).

Berotralstaatilla oli hyvin vähäinen vaikutus desogestreelin konvertoitumiseen etonogestreeliksi (aktiiviseksi metaboliitiksi) CYP2C9-entsyymillä välityksellä. Annoksen muuttamista ei suositella käytettäessä samanaikaisesti desogestreeliä.

CYP2C19:n substraattit

Berotralstaatti ei ole CYP2C19:n estäjä, sillä omepratsolin $C_{\max}$ -arvo kohosi vain 21 prosenttia ja AUC-arvo vain 24 prosenttia. Annoksen muuttamista ei suositella käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2C19-entsyymillä välityksellä (esim. omepratsoli) (ks. kohta 5.2).

P-gp:n substraattit

Berotralstaatti on heikko P-gp:n estäjä, ja se lisäsi P-gp:n substraatin digoksiinin $C_{\max}$ -arvoa 58 prosenttia ja AUC-arvoa 48 prosenttia. Katso valmisteyhteenvedosta samanaikaisesti käytetyt lääkkeet, jotka ovat P-gp:n substraatteja, erityisesti ne, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. digoksiini) tai joiden valmisteyhteenvedossa suositellaan vasteen seurantaa (esim. dabigatraani). Näiden lääkkeiden annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 5.2).

Ehkäisyypillerit

Koska berotralstaatti on keskivahva CYP3A4:n estäjä, se voi lisätä CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien ehkäisyypillereiden pitoisuuksia. Berotralstaatin antaminen samanaikaisesti desogestreelin kanssa suurensi etonogestreelin (aktiivisen metaboliitin) AUC-arvoa 58 % mutta ei vaikuttanut $C_{\max}$ -arvoon. Berotralstaatilla oli hyvin vähäinen vaikutus desogestreelin konvertoitumiseen etonogestreeliksi CYP2C9-entsyymien välityksellä. Annoksen muuttamista ei suositella käytettäessä samanaikaisesti desogestreeliä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä berotralstaattihoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Berotralstaattia ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Raskaus

Berotralstaatin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja tai niitä on vain vähän. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Berotralstaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Saatavissa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet berotralstaatin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Orladeyo-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Orladeyo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat vatsakipu (koko vatsan alueella) (ilmoitusten mukaan 21 %:lla potilaista), ripuli (15 %:lla potilaista) ja päänsärky (13 %:lla potilaista). Ruoansulatuselimistöön liittyvistä tapahtumista ilmoitettiin pääasiassa, kun Orladeyo-valmistetta oli käytetty ensimmäiset 1-3 kuukautta (alkamisen mediaanipäivä vatsakivulle oli päivä 66 ja ripulille päivä 45), ja ne hävisivät ilman lääkettä, kun Orladeyo-hoitoa jatkettiin. Lähes kaikki vatsakiputapahtumat (99 %) olivat lieviä tai keskivaikeita, ja niiden mediaanikesto oli 3,5 päivää (95 %, CI 2–8 päivää). Lähes kaikki ripulitapahtumat (98 %) olivat lieviä tai keskivaikeita, ja niiden mediaanikesto oli 3,2 päivää (95 %, CI 2–8 päivää).

Haittavaikutustaulukko

Orladeyo-valmisteen turvallisuus on arvioitu (sekä kontrolloimattomissa avoimissa että lumekontrolloiduissa sokkoutetuissa) pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa 381 HAE-potilaalla. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa MedDRA:n elinluokan ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys

määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky ^a
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu ^b , ripuli ^c
	Yleinen	Oksentelu, gastroesofageaalinen refluksi, ilmavaivat
	Tuntematon	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
Tutkimukset ^d	Yleinen	Kohonnut ALT, kohonnut AST

^a Sisältää tapahtumat päänsärky, poskiontelopäänsärky

^b Sisältää tapahtumat vatsakipu, vatsavaiva, ylävatsakipu, alavatsakipu, epigastrinen vaiva, vatsan arkuus

^c Sisältää tapahtumat ripuli, pehmeä uloste, tiheä ulostustarve

^d Maksa-arvojen nousua, joka yleisesti pysähtyi sekä berotralstaatin käytön lopettamisella että jatkamisella, todettiin joillakin potilailla, eritoten niillä, jotka lopettivat androgeenihoidon 14 päivän kuluessa Orladeyo-hoidon aloittamisesta. Androgeenien äkillistä lopettamista heti Orladeyo-hoidon aloittamisen jälkeen on vältettävä.

Pediatriset potilaat

Orladeyo-valmisteen turvallisuutta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa alaryhmässä, jossa oli 28 nuorta potilasta, joiden ikä oli 12–< 18 vuotta ja paino vähintään 40 kg. Turvallisuusprofiili vastasi aikuisissa todettua.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksista ei ole ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa. Tietoja ei ole saatavilla mahdollisten 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, perinnöllisen angioödeeman hoitoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: B06AC06

Vaikutusmekanismi

Berotralstaatti on plasmakallikreiinin estäjä. Plasmakallikreiini on seriiniproteaasi, joka pilkkoo korkeamolekyylipainoisia kininogeenia (HMWK) vapauttaen bradykiniiniä, joka laajentaa verisuonia voimakkaasti ja lisää verisuonten läpäisevyyttä. C1-INH-entsyymin puuttumisen tai toimintahäiriön vuoksi HAE-potilaiden plasmakallikreiinin normaali sääntely on heikentynyt, mikä johtaa

plasmakallikreinin toiminnan ja bradykiniinin vapautumisen kontrolloimattomaan lisääntymiseen, mikä puolestaan aiheuttaa turvotusta aiheuttavia HAE-kohtauksia (angioödeema).

Sydämen sähköfysiologia

Kun berotralstaatin C_{max} -arvo oli vakaassa tilassa kerran vuorokaudessa annetulla 150 mg:n suositellulla annoksella, korjattu QT-ajan keskiarvo kohosi 3,4 ms (90 % CI:n yläraja 6,8 ms), mikä on alle huolestuttavana pidetyn 10 ms:n rajan. Kerran vuorokaudessa annetulla 450 mg:n supratherapeuttisella annoksella vakaassa tilassa mitatut altistukset olivat nelinkertaisesti suurempia kuin suositellulla 150 mg:n annoksella, ja korjattu QT-aika piteni keskimäärin 21,9 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus

Berotralstaatin tehoa tutkittiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa NCT 03485911.

Tutkimus NCT 03485911

Tutkimukseen osallistui 120 potilasta (114 aikuista ja 6 vähintään 12-vuotiaasta lasta), joilla on tyypin I tai II HAE ja joilla oli ollut vähintään kaksi tutkijan vahvistamaa kohtausta aloitusvaiheen ensimmäisten 8 viikon aikana ja jotka saivat vähintään yhden tutkimushoitoannoksen. Potilaista yhdeksän olivat iältään ≥ 65 -vuotiaita. Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta rinnakkaisesta hoitoryhmästä, jotka oli ryhmitelty lähtötilanteen kohtausten lukumäärän mukaan suhteessa 1:1:1 (berotralstaatti 110 mg, berotralstaatti 150 mg tai lumelääke suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa), 24 viikon hoitojakson ajaksi.

Yhteensä 81 potilasta sai vähintään yhden annoksen berotralstaattia 24 viikon hoitojakson aikana. Potilaista 66 % oli naisia ja 93 % valkoihoisia. Potilaiden keski-ikä oli 41,6 vuotta. Potilaista 74 %:lla oli ollut aiemmin kurkunpään angioödeமாகোhtauksia, ja 75 % ilmoitti käyttäneensä aiemmin pitkäaikaista estolääkitystä. Kohtausmäärien mediaani mahdollisen aloitusvaiheen aikana (lähtötilanteen kohtausten lukumäärä) oli 2,9 kohtausta kuukaudessa. Tutkimukseen osallistuneista potilaista 70 %:lla lähtötilanteen kohtausten lukumäärä oli ≥ 2 kohtausta kuukaudessa.

Potilaat lopettivat muut ennaltaehkäisevät HAE-lääkkeet ennen tutkimukseen osallistumista; kaikki potilaat saivat kuitenkin käyttää kohtauslääkkeitä HAE-läpilyöntikohtausten hoitamiseen. Berotralstaattia saaneista potilaista 51,4 %:lla läpilyöntikohtauksia hoidettiin C1-INH:lla (ks. kohta 4.4). C1-INH:n ja berotralstaatin samanaikainen käyttö ei aiheuttanut tunnistettavia haittavaikutuksia.

Orladeyo 150 mg vähensi HAE-kohtauksia tilastollisesti ja kliinisesti merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna 24 viikon aikana ensisijaisen päätetapahtuman ITT-populaatiossa (intent-to-treat), kuten taulukosta 2 käy ilmi. HAE-kohtausten prosentuaalinen väheneminen oli suurempaa Orladeyo 150 mg -valmisteella lumelääkkeeseen verrattuna huolimatta siitä, miten paljon kohtauksia oli aloitusvaiheen aikana.

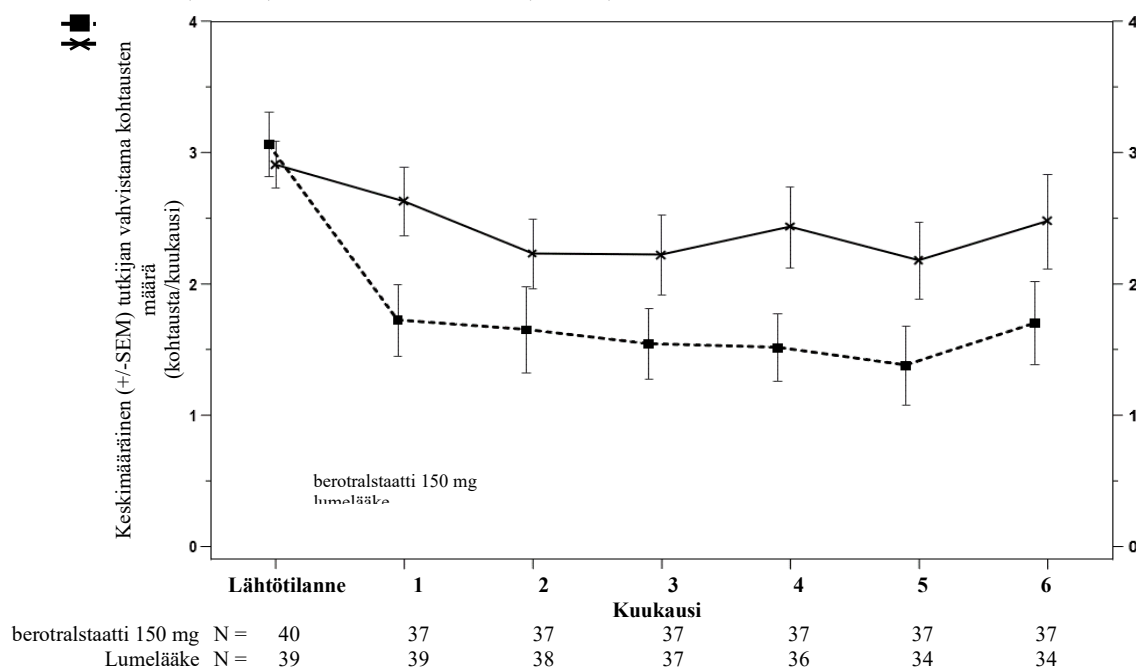
Taulukko 2: HAE-kohtausten määrän väheneminen berotralstaatti 150 mg ITT -populaatiossa

Tulokset	Berotralstaatti 150 mg (n = 40)			Lumelääke (n = 40 ^a)
	Määrä 28 päivän aikana	Prosentuaalinen väheneminen lumelääkkeellä (95 % CI)	p-arvo	Määrä 28 päivän aikana
HAE-kohtausten määrä	1,31	44,2 % (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

^a Yksi potilas oli satunnaistettu ITT-analyysissä lumelääkeryhmään, mutta häntä ei hoidettu.

Kohtausmäärät vähenivät 24 viikon ajan, kuten kuvasta 1 käy ilmi.

Kuva 1: HAE-kohtausten määrä kuukaudessa hoidettaessa 24 viikkoa berotralstaattilla 150 mg (n = 40) tai lumelääkkeellä (n = 40)



SEM: keskiarvon keskivirhe

Potilaista, jotka saivat 150 mg berotralstaattia, 58 %:lla HAE-kohtausten määrä väheni ≥ 50 % lähtötilanteeseen verrattuna. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 25 %.

Orladeyo 150 mg vähensi sellaisten HAE-kohtausten määrää, jotka vaativat hoitoa tavanomaisilla akuuttien kohtausten hoidoilla, 49,2 % (95 % CI: 25,5 %, 65,4 %) lumelääkkeeseen verrattuna (määrä 28 päivän aikana: 1,04; 2,05).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Berotralstaattia 150 mg saaneet potilaat kokivat angioödemaa koskevassa elämänlaatukselyssä (AE-QoL), että kokonaispistemäärä ja osapistemäärät (toimintakyky, väsymys/mieliala, pelko/häpeä ja ravitsemus) paranivat lumelääkeryhmään verrattuna, kuten taulukosta 3 käy ilmi. Kuuden pisteen vähennys katsotaan kliinisesti merkittäväksi paranemiseksi. Eniten parani toimintakykyä koskeva pistemäärä.

Taulukko 3: Muutos AE-QoL-pisteissä* – berotralstaatti verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 24

	LS-keskiarvon muutos (SE) lähtötilanteesta viikolla 24		LS-keskiarvon muutos lumelääkkeestä (95 % CI)
	Berotralstaatti 150 mg	Lumelääke	
AE-QoL-yhteispistemäärä	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23, 2,43)
Toimintakykyä koskeva pistemäärä	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58, 0,38)
Väsymystä/mielialaa koskeva pistemäärä	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35, 7,03)
Pelkoa/häpeää koskeva pistemäärä	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05, 4,13)
Ravitsemusta koskeva pistemäärä	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27, 5,92)

AE-QoL = angioödeemaa koskeva elämänlaatukysely; CI = luottamusväli; LS = pienin neliösumma; SE = keskivirhe

* Pienet pistemäärät tarkoittavat, että elämänlaatu on parantunut (pienempi häiriö)

Pediatriset potilaat

Orladeyo-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin kummassakin tutkimuksessa 28 nuorella potilaalla, joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta. Turvallisuusprofiili ja kohtausten määrä tutkimuksessa vastasivat aikuisissa todettuja.

Berotrastaanin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Orladeyo-valmisteen käytöstä perinnöllisen angioödeeman hoidossa perinnöllistä angioödeemaan sairastavien potilaiden kohtausten ehkäisemisessä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun berotrastaattia on annettu 150 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, C_{max} on 158 ng/ml (vaihteluväli: 110–234 ng/ml) ja käyrän alle jäävä alue annosvälin aikana (AUC_{tau}) on 2770 ng*h/ml (vaihteluväli: 1880–3790 ng*h/ml). Berotrastaatin farmakokinetiikka HAE-potilaissa vastaa terveiden henkilöiden farmakokinetiikkaa.

Berotrastaatille altistus (C_{max} ja AUC) kasvaa enemmän kuin suhteessa annokseen, ja vakaa tila saavutetaan päivinä 6–12.

Ruoan vaikutus

Berotrastaatin C_{max} - ja AUC-arvoissa ei todettu eroja annettaessa runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Arvon t_{max} mediaani viivästyi kuitenkin 3 tuntia, 2 tunnista (paasto) 5 tuntiin (ruoan kanssa, vaihteluväli 1–8 tuntia). Berotrastaatti on annettava ruoan kanssa maha-suolikanavan haattatapahtumien minimoimiseksi.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 99 %. Yhden radioleimatun 300 mg:n berotrastaattiannoksen jälkeen veren ja plasman suhde oli noin 0,92. Vakaassa tilassa geometrinen keskiarvo (%CV) Vd/F oli 3123 L (40 %) 150 mg:n annoksella berotrastaattia kerran vuorokaudessa.

Biotransformaatio

Berotrastaatti metaboloituu CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien välityksellä hitaasti *in vitro*. Yhden suun kautta annetun radioleimatun 300 mg:n berotrastaattiannoksen jälkeen berotrastaatin osuus oli 34 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta, ja metaboliitteja oli kahdeksan, joista kunkin osuus kokonaisradioaktiivisuudesta oli 1,8–7,8 %. Näistä kahdeksasta metaboliitista viiden rakenne tiedetään. Ei ole tiedossa, ovatko metaboliitit farmakologisesti aktiivisia.

Berotrastaatti 150 mg annettuna kerran vuorokaudessa on keskivahva CYP2D6:n ja CYP3A4:n estäjä ja heikko CYP2C9:n estäjä. Berotrastaatti ei ole CYP2C19:n estäjä.

Berotrastaatti suositellun annoksen kaksinkertaisella annoksella on heikko P-gp:n estäjä, ja se ei ole BCRP:n estäjä.

Eliminaatio

Yhden 150 mg:n annoksen jälkeen berotrastaatin puoliintumisajan mediaani oli noin 93 tuntia (vaihteluväli: 39–152 tuntia).

Yhden suun kautta annetun radioleimatun 300 mg:n berotralstaattiannoksen jälkeen noin 9 % poistui virtsan mukana (3,4 % muuttumattomana; vaihteluväli 1,8–4,7 %) ja 79 % poistui ulosteen mukana. Lisäanalyysit osoittivat, että noin 50 % ulosteesta löydetystä osuudesta oli muuttumatonta berotralstaattia.

Erityispotilasryhmät

Potilasryhmien farmakokineettiset analyysit osoittivat, että ikä, sukupuoli ja rotu eivät vaikuttaneet merkittävästi berotralstaatin farmakokinetiikkaan. Kehonpaino todettiin kovariaatiksi, joka kuvaa puhdistuman ja jakautumistilavuuden vaihtelua, mikä johtaa suurempaan altistukseen (AUC ja C_{max}) potilailla, jotka painavat vähemmän. Eron ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkittävä, eikä annoksen muuttamista suositella näiden demografisten tietojen vuoksi.

Pediatriset potilaat

Sellaisten potilasryhmien farmakokineettisten analyysien perusteella, joihin osallistui 12–< 18-vuotiaita ja vähintään 40 kg painavia pediatrisia potilaita, altistus vakaassa tilassa, kun berotralstaattia annettiin suun kautta 150 mg kerran vuorokaudessa, oli hieman suurempi (29 % suurempi) kuin aikuisten altistus, ja arvioitu geometrinen keskiarvo ($CV\%$) AUC_{tau} oli 2515 (38,6) ng*h/ml. Eron ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkittävä, eikä annoksen muuttamista suositella 12–< 18-vuotiaille vähintään 40 kg painaville pediatrisille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Yhden suun kautta annettavan 200 mg:n berotralstaattiannoksen farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta ($eGFR$ alle 30 ml/min). Kun tätä verrattiin samanaikaiseen kohorttiin, jonka munuaisten toiminta oli normaali ($eGFR$ yli 90 ml/min), C_{max} -arvo kohosi 39 %. AUC -arvossa ei todettu eroa. Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta, voi olla QT-ajan pidentymisen riski. Berotralstaatin käyttöä näillä potilailla on suositeltavaa välttää.

Berotralstaatin farmakokinetiikkaa potilailla, joiden munuaissairaus edellyttää hemodialyysia, ei ole tutkittu. Koska berotralstaatin sitoutuminen plasman proteiineihin on suurta, on epätodennäköistä, että se puhdistuisi hemodialyysillä.

Maksan vajaatoiminta

Yhden suun kautta annettavan 150 mg:n berotralstaattiannoksen farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A, B tai C). Berotralstaatin farmakokinetiikka oli muuttumaton potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaali. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, C_{max} -arvo kohosi 77 % ja AUC_{0-inf} -arvo 78 %. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, C_{max} -arvo kohosi 27 % ja AUC_{0-inf} -arvo pieneni 6 %. QTcF-ajan keskiarvon arvioitu piteneminen potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, oli enintään 8,8 ms (kaksipuolisen 90 %:n suurin arvo 13,1 ms). Berotralstaatin käyttöä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C), on vältettävä.

Iäkkäät potilaat

Berotralstaattia ei ole tutkittu yli 75-vuotiailla potilailla. Iän ei kuitenkaan odoteta vaikuttavan berotralstaatin altistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä toistuvien annosten kroonisissa toksisuustutkimuksissa rottien maksassa todettiin (elektronimikroskoopin avulla) fosfolipidoosia (vaahতোমোনের বাকুলেজা সিস্টারভিওন মাক্রোফাগিওন সিস্টারভিওন), ja niitä epäiltiin esiintyvän rottien ja apinoiden maksassa, ohutsuolessa, keuhkoissa, pernassa ja imukudoksissa kliinisesti merkittävillä altistuksilla. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa (elinikäisessä) tutkimuksessa havaittiin luustolihassyiden rappeumaa/kuoliota. Altistus tasolla, jolla ei ole havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli näiden löydösten osalta rotilla 4,5-kertainen verrattuna altistukseen, joka saavutettiin (AUC-arvon perusteella) kliinisellä 150 mg:n berotralstaattiannoksella.

Genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisillä.

Kasvainten määrä ei lisääntynyt Tg rasH2 -transgeenisillä hiirillä tehdyssä kuuden kuukauden tutkimuksessa. Altistus tässä hiirillä tehdyssä karsinogeenisessä tutkimuksessa oli 10-kertainen verrattuna altistukseen, joka saavutettiin (AUC-arvon perusteella) kliinisellä 150 mg:n berotralstaattiannoksella.

Harvinaisia pahanlaatuisia kohdun limakalvon sarkoomia ja ihon erilaistumattomia sarkoomia havaittiin rotilla tehdyssä kaksivuotisessa (elinikäisessä) tutkimuksessa, jossa rotille annettu berotralstaatin altistus oli 4,5-kertainen verrattuna altistukseen, joka saavutettiin (AUC-arvon perusteella) kliinisellä 150 mg:n berotralstaattiannoksella. Nämä löydökset eivät ole vakuuttavia, ja esiintyvyys on hieman suurempi kuin vertailuryhmissä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Berotralstaatti läpäisi veri-istukkaesteen rotilla ja kaneilla. Tiineillä rotilla tehdyssä alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa, jossa annettu berotralstaatin altistus oli 9,7-kertainen verrattuna altistukseen, joka saavutettiin (AUC-arvon perusteella) kliinisellä 150 mg:n berotralstaattiannoksella, ei havaittu haittaa kehittyvälle sikiölle. Toista alkion- ja sikiönkehitystutkimusta muilla kuin jyrsijöillä ei tehty.

Berotralstaattia havaittiin rotanpoikasten plasmassa 14. imetyspäivänä, ja sen pitoisuus oli noin 5 % emon plasman lääkepitoisuudesta.

Berotralstaatilla ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen annoksella, joka oli 2,9-kertainen verrattuna kliiniseen 150 mg:n berotralstaattiannokseen mg/m²-arvon perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Krospovidoni (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Esigelatinoitu tärkkelys

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painoväri

Musta rautaoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi
Sellakka
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PCTFE/PVC-alumiiniläpipainopakkaukset kartonkikotelossa; läpipainopakkauksessa on 7 kapselia

Pakkauskoko: 28 tai 98 kovaa kapselia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. huhtikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- 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(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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 määritetty 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**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orladeyo 150 mg, kovat kapselit
berotralstaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg berotralstaattia (dihydrokloridina).

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

kapseli, kova
28 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Orladeyo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orladeyo 150 mg, kapselit
berotralstaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BioCryst Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Orladeyo 150 mg, kovat kapselit berotralstaatti

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

1. Mitä Orladeyo on ja mihin sitä käytetään

Orladeyo on lääke, jonka vaikuttava aine on berotralstaatti. Sitä käytetään perinnöllistä angioödemaa sairastavien aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten **angioödeemakohtausten ehkäisemiseen**.

Mikä perinnöllinen angioödeema on

Perinnöllinen angioödeema on sairaus, joka kulkee usein suvussa. Se voi rajoittaa päivittäistä toimintaa aiheuttamalla turvotus- ja kipukohtauksia kehon eri osissa, esimerkiksi

- käsissä ja jaloissa
- kasvoissa, silmäluomissa, huulissa tai kielessä
- kurkunpäässä, mikä vaikeuttaa hengitystä
- sukupuolielimissä
- vatsassa ja suolistossa.

Miten Orladeyo vaikuttaa

Perinnöllisessä angioödeemassa veressä ei ole tarpeeksi C1:n estäjäksi kutsuttua proteiinia tai se ei toimi kunnolla. Tämä johtaa siihen, että plasmakallikreiniinientsyymejä on liikaa, mikä puolestaan lisää bradykiniinin määrää verenkierrossa. Bradykiniinin liiallinen määrä aiheuttaa perinnöllisen angioödeeman oireita. Orladeyo-valmisteen vaikuttava aine berotralstaatti estää plasmakallikreiniinin toimintaa ja vähentää siten bradykiniinin määrää. Tämä ehkäisee turvotusta ja kipua, joita perinnöllinen angioödeema voi aiheuttaa.

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

Älä käytä Orladeyo-valmistetta,

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Orladeyo-valmistetta,

- jos sinulla on keskivaikkea tai vaikea maksan vajaatoiminta, joka voi lisätä berotralstaatin määrää veressä
- jos sinulla on vakava munuaisten vajaatoiminta
- jos sinulla on riski saada tietynlainen sydämen rytmihäiriö, joka tunnetaan nimellä QT-ajan pidentyminen.

Perinnöllisen angioödeeman kohtausta hoidetaan tavallisella kohtauslääkkeellä ilman, että otetaan lisäannoksia Orladeyo-valmistetta. Ei ole tiedossa, toimiiko Orladeyo-valmiste perinnöllisen angioödeeman kohtausten välittömässä hoidossa.

Lapset ja nuoret

Orladeyo-valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tällä ikäryhmällä. Orladeyo-valmistetta ei ole tutkittu alle 40 kg painavilla nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Orladeyo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille ennen Orladeyo-valmisteen ottamista erityisesti, jos käytät

- tioridatsiinia tai pimotsidia, jotka ovat lääkkeitä psyykkisten häiriöiden hoitoon
- amlodipiinia, joka on lääke korkean verenpaineen tai rasisrintakivun hoitoon
- siklosporiinia, joka on lääke immuunijärjestelmän estämiseen, vakavien ihosairauksien sekä vakavien silmä- tai niveltulehdusten hoitoon
- dabigatraania, joka on lääke veren hyytymisen ehkäisyyn
- rifampisiinia, joka on lääke tuberkuloosin ja tiettyjen muiden infektioiden hoitoon
- desipramiinia, mäkikuismaa ja muita masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, joita kutsutaan trisyklisiksi masennuslääkkeiksi
- dekstrometorfaania, joka on yskänlääke
- digoksiinia, joka on lääke sydänvaivojen ja epäsäännöllisen sykkeen hoitoon
- fentanylia, joka on vahva särkylääke
- midatsolaamia, joka on lääke unihäiriöiden hoitoon ja anestesiaan
- tolbutamidia, joka on lääke verensokerin alentamiseen
- ehkäisytabletteja, jotka ovat lääkkeitä ehkäisyyn.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Orladeyo-valmisteen käytöstä raskauden ja imetyksen aikana on vähän tietoa. Varotoimena Orladeyo-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden ja imetyksen aikana. Lääkäri keskustele kanssasi tämän lääkkeen riskeistä ja hyödyistä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Orladeyo-valmistetta ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Orladeyo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Orladeyo-valmistetta otetaan

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

Suosittelun annos aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille, joiden paino on ≥ 40 kg, on yksi kapseli kerran vuorokaudessa.

Orladeyo-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Jos munuaisten vajaatoiminta on vaikeaa, Orladeyo-hoitoa tulisi välttää. Jos lääkärin arvion mukaan Orladeyo-hoito on siitä huolimatta tarpeen, lisäseuranta, mukaan lukien sykkeen seuranta esimerkiksi elektrokardiogrammin (EKG, mittaa sydämen sähköistä toimintaa) muodossa, saattaa olla tarpeen, Jos saat dialyysihoitoa munuaisten sairauden takia, Orladeyo-hoitoa tulisi välttää.

Antotapa

Ota kapseli ruoan ja vesilasillisen kanssa aina samaan aikaan vuorokaudesta. Lääkkeen voi ottaa mihin aikaan tahansa vuorokaudesta.

Jos otat enemmän Orladeyo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro välittömästi lääkärillesi, jos näin tapahtuu.

Jos unohdat ottaa Orladeyo-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kapselin. Ota väliin jäänyt annos heti, kun muistat; älä kuitenkaan ota useampaa kuin yhtä annosta vuorokaudessa.

Jos lopetat Orladeyo-valmisteen oton

On tärkeää, että **otat** tätä lääkettä säännöllisesti **lääkärin määräämän ajan**. Älä lopeta sen käyttöä ilman, että lääkärisi hyväksyy valmisteen käytön lopettamisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Seuraavassa luetellaan mahdolliset haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

Hyvin yleiset, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä

- päänsärky
- vatsakipu, mukaan lukien vatsavaivat, vatsan arkuus
- ripuli ja tiheä ulostustarve

Yleiset, saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- oksentaminen
- närästys
- ilmavaivat
- ALT- ja AST-maksaentsyymien kohonnut taso verikokeissa
- ihottuma

Tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- pahoinvointi

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. Orladeyo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke 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 Orladeyo sisältää

- Vaikuttava aine on berotralstaatti. Yksi kapseli sisältää 150 mg berotralstaattia (dihydrokloridina).
- Muut ainesosat ovat
 - esigelatinoitu tärkkelys, krospovidoni (tyyppi A), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, liivate, titaanidioksidi (E171)
 - väriaineet: indigokarmiini (E132), musta rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172)
 - syötävä painoväri: musta rautaoksidi (E172), kaliumhydroksidi, sellakka, propyleeniglykoli (E1520)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Orladeyo-kapseli on valkoinen ja läpinäkymätön, ja siihen on painettu merkintä ”150”. Sen korkki on vaaleansininen ja läpinäkymätön, ja siihen on painettu merkintä ”BCX” (19,4 mm× 6,9 mm). Ne on pakattu muovi-/alumiiniläpipainopakkauksiin, jotka ovat kartonkikotelossa; läpipainopakkauksessa on 7 kapselia.

Pakkauskoko: 28 tai 98 kovaa kapselia

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

- **Myyntiluvan haltija**
BioCryst Ireland Limited

Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Irlanti

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt berotralstaattia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Huomioiden saatavilla olevat pahoinvointia koskevat tiedot, jotka ovat peräisin spontaaneista raporteista, joihin liittyy joissakin tapauksissa läheinen ajallinen yhteys, oireiden häviäminen altistuksen loppumisen myötä ja/tai oireiden uudelleen ilmaantuminen altistuksen uudelleen alkamisen yhteydessä, sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, PRAC katsoo, että syy-yhteys berotralstaatin ja pahoinvoinnin välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen. PRAC totesi, että berotralstaattia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Berotralstaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että berotralstaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.