

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Orladeyo 150 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af berotralstati (sem díhýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

Hylki (19,4 mm × 6,9 mm) með hvítan ógegnsæjan botn með áletruninni „150“ og ljósblátt ógegnsætt lok með áletruninni „BCX“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Orladeyo er ætlað til reglubundinnar fyrirbyggjandi meðferðar við endurteknum köstum arfgengs ofsabjúgs (hereditary angioedema, HAE) hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri sem vega ≥ 40 kg er 150 mg af berotralstati einu sinni á dag.

Skammtar sem gleymast

Ef skammtur af berotralstati gleymist, skal sjúklingurinn taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er án þess að taka meira en einn skammt á dag.

Orladeyo er ekki ætlað til meðferðar á bráðum köstum arfgengs ofsabjúgs (sjá kafla 4.4).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Æskilegt er að forðast notkun berotralstats hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi. Ef meðferð er nauðsynleg skal íhuga viðeigandi eftirlit (t.d. hjartalínurit) (sjá kafla 4.4).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun berotralstats hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) sem þarfnast blóðskilunar. Til öryggis er æskilegt að forðast notkun berotralstats hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Forðast skal notkun berotralstats hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C) (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun berotralstats hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Orladeyo er til inntöku. Hylkið má taka hvenær sem er yfir daginn, með mat (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Orladeyo er ekki ætlað til meðferðar á bráðum köstum arfgengs ofsabjúgs, í slíkum tilvikum skal hefja einstaklingsmiðaða meðferð með viðurkenndu björgunarlyfi.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun berotralstats hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg og eðlilega virkni C1-esterasahemils (C1-INH).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun berotralstats hjá sjúklingum sem vega minna en 40 kg og forðast skal notkun berotralstats hjá þessum sjúklingum.

Lenging á QT-bili

Aukin lenging á QT-bili getur komið fram við aukna þéttni berotralstats (sjá kafla 5.1).

Aukin þéttni berotralstats í sermi sem tengist hættu á lengingu QT-bils, getur komið fram hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Forðast skal notkun berotralstats hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi geta verið í hættu á lengingu QT-bils. Æskilegt er að forðast notkun berotralstats hjá þessum sjúklingum. Ef meðferð er nauðsynleg skal íhuga viðeigandi eftirlit (t.d. hjartalínurit).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun berotralstats hjá sjúklingum með ótengda áhættuþætti fyrir lengingu QT-bils, eins og truflanir á blóðsöltum, þekkta lengingu QT-bils sem er til staðar (annað hvort áunna eða ættgenga), hækkandi aldur (sjá kafla 4.2) eða notkun annarra lyfja sem vitað er að lengja QT-bilið samtímis. Æskilegt er að forðast notkun berotralstats hjá þessum sjúklingum. Ef meðferð er nauðsynleg skal íhuga viðeigandi eftirlit (t.d. hjartalínurit).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Berotralstat er hvarfefni P-glykóprótíns (P-gp) og viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP e. breast cancer resistance protein).

Áhrif annarra lyfja á berotralstat

P-gp og BCRP hemlar

Cíklósporín sem er P-gp og BCRP-hemill, lækkaði hámarksþéttni ($C_{\max}$) staks 150 mg skammts af berotralstati um 7% og jók AUC um 27%. Ekki er mælt með skammtaaðlögun af berotralstati við samhliða notkun með P-gp og BCRP hemlum.

P-gp og BCRP virkjar

Berotralstat er hvarfefni P-gp og BCRP. P-gp og BCRP virkjar (t.d. rifampisín, jóhannesarjurt) geta lækkað plasmáþéttni berotralstats sem dregur úr verkun berotralstats. Ekki er mælt með notkun P-gp virkja með berotralstati.

Áhrif berotralstats á önnur lyf

Hvarfefni CYP3A4

Berotralstat er miðlungsöflugur hemill á CYP3A4 og eykur $C_{\max}$ fyrir mídasólum til inntöku um 45% og AUC um 124% og $C_{\max}$ fyrir amlódipín um 45% og AUC um 77%. Samhliða gjöf getur aukið þéttni annarra lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem gefin eru samhliða sem umbrotna að stærstum hluta fyrir tilstilli CYP3A4, einkum lyf með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. cíklósporín, fentanýl). Skammtaaðlögun þessara lyfja kann að vera nauðsynleg (sjá kafla 5.2).

Hvarfefni CYP2D6

Berotralstat er miðlungsöflugur hemill á CYP2D6 og eykur $C_{\max}$ fyrir dextrómetorfan um 196% og AUC um 177% og $C_{\max}$ fyrir desipramín um 64% og AUC um 87%. Samhliða gjöf getur aukið útsetningu fyrir öðrum lyfjum sem eru hvarfefni CYP2D6. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem gefin eru samhliða sem umbrotna að stærstum hluta fyrir tilstilli CYP2D6, einkum lyf með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. tíórídasín, pímosíð) eða þar sem mælt er með því í samantekt á eiginleikum lyfsins að fylgst sé með meðferðaráhrifum (t.d. þríhringlaga þunglyndislyf). Skammtaaðlögun þessara lyfja kann að vera nauðsynleg (sjá kafla 5.2).

Hvarfefni CYP2C9

Berotralstat er vægur hemill á CYP2C9 og eykur $C_{\max}$ fyrir tólbútamíð um 19% og AUC um 73%. Ekki er mælt með skammtaaðlögun við samtímisnotkun lyfja sem umbrotna að stærstum hluta fyrir tilstilli CYP2C9 (t.d. tólbútamíð) (sjá kafla 5.2).

Áhrif berotralstats á umbreytingu desogestrels yfir í etonogestrel (virkt umbrotsefni) fyrir tilstilli CYP2C9 voru hverfandi. Ekki er mælt með skammtaaðlögun við samtímisnotkun desogestrels.

Hvarfefni CYP2C19

Berotralstat er ekki hemill á CYP2C19, þar sem $C_{\max}$ og AUC fyrir ómeprasól jókst aðeins um 21% og AUC aðeins um 24%. Ekki er mælt með skammtaaðlögun við samhliða notkun lyfja sem umbrotna að stærstum hluta fyrir tilstilli CYP2C19 (t.d. ómeprasól) (sjá kafla 5.2).

P-gp hvarfefni

Berotralstat er vægur hemill á P-gp og jók $C_{\max}$ fyrir P-gp hvarfefnið dígoxín um 58% og AUC um 48%. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem gefin eru samtímis sem eru P-gp hvarfefni, einkum lyf með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. dígoxín) eða þar sem mælt er með því í samantekt á eiginleikum lyfsins að fylgst sé með meðferðaráhrifum t.d. dabíгатran). Skammtaaðlögun þessara lyfja kann að vera nauðsynleg (sjá kafla 5.2).

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Berotralstat, sem er miðlungsöflugur hemill á CYP3A4, getur aukið þéttni getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf berotralstats og desogestrels jók AUC fyrir etonogestrel (virkt umbrotsefni) um 58% en hafði engin áhrif á $C_{\max}$. Áhrif berotralstats á umbreytingu desogestrels yfir í etonogestrel fyrir tilstilli CYP2C9 voru hverfandi. Ekki er mælt með skammtaaðlögun við samhliða notkun desogestrels.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með berotralstati stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir síðasta skammtinn. Berotralstat er ekki ætlað konum á sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun berotralstats hjá þunguðum konum. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um eiturveðir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Berotralstat er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að berotralstat skilst út í móðurmjólk dýra (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Orladeyo.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Orladeyo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru kviðverkir (allir staðir) (tilkynnt um hjá 21% sjúklinga), niðurgangur (tilkynnt um hjá 15% sjúklinga) og höfuðverkur (tilkynnt um hjá 13% sjúklinga). Aukaverkanirnar í meltingarfærum voru einkum tilkynntar á fyrstu 1-3 mánuðunum eftir að notkun Orladeyo var hafin (miðgildi fyrir upphafsdag einkenna var dagur 66 fyrir kviðverki og dagur 45 fyrir niðurgang) og þær gengu til baka án lyfjagjafar á meðan meðferð með Orladeyo var haldið áfram. Nær öll tilvik (99%) kviðverkja voru væg eða miðlungsmikil og miðgildi tímalengdar var 3,5 dagar (95% öryggisbil 2-8 dagar). Nær öll tilvik (98%) niðurgangs voru væg eða miðlungsmikil og miðgildi tímalengdar var 3,2 dagar (95% öryggisbil 2-8 dagar).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi Orladeyo hefur verið metið í klínískum langtímarannsóknnum hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg (bæði án samanburðar, opnum og með samanburði við lyfleysu, blinduðum) hjá 381 sjúklingi. Aukaverkanirnar sem fengnar eru úr klínískum rannsóknnum og við notkun eftir markaðssetningu eru flokkaðar hér að neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokkum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur ^a
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir ^b , niðurgangur ^c
	Algengar	Uppköst, vélindabakflæði, vindgangur
	Tíðni ekki þekkt	Ógleði
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot
Rannsóknaniðurstöður ^d	Algengar	Hækkað ALAT, hækkað ASAT

^a Felur í sér tilvikin höfuðverkur, skútahöfuðverkur

^b Felur í sér tilvikin kviðverkur, óþægindi í kvið, verkur í efri hluta kviðar, verkur í neðri hluta kviðar, óþægindi í uppmagál, eymsli í kvið

^c Felur í sér tilvikin niðurgangur, linar hægðir, tíðar hægðir

^d Hækkun á lifrarprófum, sem yfirleitt gekk til baka hvort sem meðferð með berotralstati var hætt eða ekki, kom fram hjá sumum sjúklingum, einkum hjá þeim sem hættu andrógenmeðferð innan við 14 dögum áður en meðferðin með Orladeyo var hafin. Forðast skal að hætta skyndilega notkun andrógena rétt áður en meðferð með Orladeyo er hafin.

Börn

Öryggi Orladeyo var metið í klínískum rannsóknum hjá undirhópi 28 sjúklinga á aldrinum 12 til < 18 ára sem vógu að minnsta kosti 40 kg. Öryggi reyndist svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið tilkynnt um tilvik ofskömmtnunar í klínískum rannsóknum. Engar upplýsingar liggja fyrir til að greina hugsanleg teikn og einkenni ofskömmtnunar. Ef einkenni koma fyrir er mælt með einkennameðferð. Ekkert móteitur er fánlegt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, lyf notuð við arfgengum ofsabjúg, ATC-flokkur: B06AC06

Verkunarháttur

Berotalstat er hemill á kallikrein í plasma. Kallikrein í plasma er sérínpróteasi sem klýfur kínínógen með mikinn sameindamassa (high-molecular-weight-kininogen, HMWK) og losar bradykínín, öflugan æðavíkkara sem eykur gegndræpi æða. Hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg vegna skorts á eða vanstarfsemi C1-INH, er eðlileg stjórn á virkni kallikreins í plasma skert, sem leiðir til stjórnlausrar aukningar á virkni kallikreins í plasma og losunar bradykíníns, sem veldur ofsabjúgsköstum sem fela í sér bólgu (ofsabjúg).

Raflífeðlisfræði hjartans

Við C_{max} berotalstats við jafnvægi þegar gefinn var ráðlagði skammturinn 150 mg einu sinni á dag, jókst meðalgildi leiðrétt QT-bils um 3,4 msek. (efri 90% mörk öryggisbils voru 6,8 msek.), sem er undir 10 msek. viðmiðunarmörkunum sem ber að varast. Við skammtinn 450 mg einu sinni á dag, sem

er hærri en meðferðarskammtur, var útsetning við jafnvægi 4-falt hærri en við ráðlagðan 150 mg skammt og leiðrétt QT-bilið jókst að meðaltali um 21,9 msek.

Verkun og öryggi

Verkun berotralstats var rannsökuð í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu, NCT 03485911.

Rannsókn NCT 03485911

Rannsóknin tók til 120 sjúklinga (114 fullorðinna og 6 barna 12 ára og eldri) með arfgengan ofsabjúg af tegund I eða II, sem fengu að minnsta kosti tvö köst sem staðfest voru af rannsóknaraðila á fyrstu 8 vikum undirbúningstímabilsins og tóku að minnsta kosti einn skammt af rannsóknarlyfi. Níu sjúklingar voru ≥ 65 ára. Sjúklingum var slembiraðað í 1 af 3 samhlíða meðferðarörmmum og var lagskipt eftir tíðni kasta í upphafi rannsóknar í hlutfallinu 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg eða lyfleysa til inntöku einu sinni á dag, með mat) á 24 vikna meðferðartímabili.

Alls fékk 81 sjúklingur að minnsta kosti einn skammt af berotralstat á 24 vikna meðferðartímabilinu. Alls voru 66% sjúklinga konur og 93% sjúklinga voru hvítir með meðalaldurinn 41,6 ár. Tilkynnt var um sögu um ofsabjúgsköst í barkakýli hjá 74% einstaklinga og 75% höfðu áður verið á fyrirbyggjandi langtíma meðferð. Miðgildi fyrir tíðni kasta á framskyggna undirbúningstímabilinu (tíðni kasta í upphafi rannsóknar) var 2,9 á mánuði. Hjá 70% sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var tíðni kasta í upphafi rannsóknarinnar ≥ 2 köst á mánuði.

Sjúklingar hættu meðferð með öðrum lyfjum til fyrirbyggingar á arfgengum ofsabjúg áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni, þó máttu allir sjúklingar nota björgunarlyf til meðferðar við gegnumbrotsköstum arfgengs ofsabjúgs. Hjá sjúklingunum sem fengu berotralstat voru 51,4% gegnumbrotskastanna meðhöndluð með C1-INH (sjá kafla 4.4). Samtímisnotkun C1-INH og berotralstats olli engum greinanlegum aukaverkunum.

Orladeyo 150 mg olli tölfraðilega marktækri og klínískt mikilvægri lækkun á tíðni ofsabjúgskasta samanborið við lyfleysu í 24 vikur við aðalendapunkt hjá meðferðarákvörðunarþýðinu (Intent-to-Treat, ITT) eins og sýnt er í töflu 2. Hlutfallsleg lækkun á tíðni ofsabjúgskasta var meiri með Orladeyo 150 mg samanborið við lyfleysu, óháð tíðni kasta á undirbúningstímabilinu.

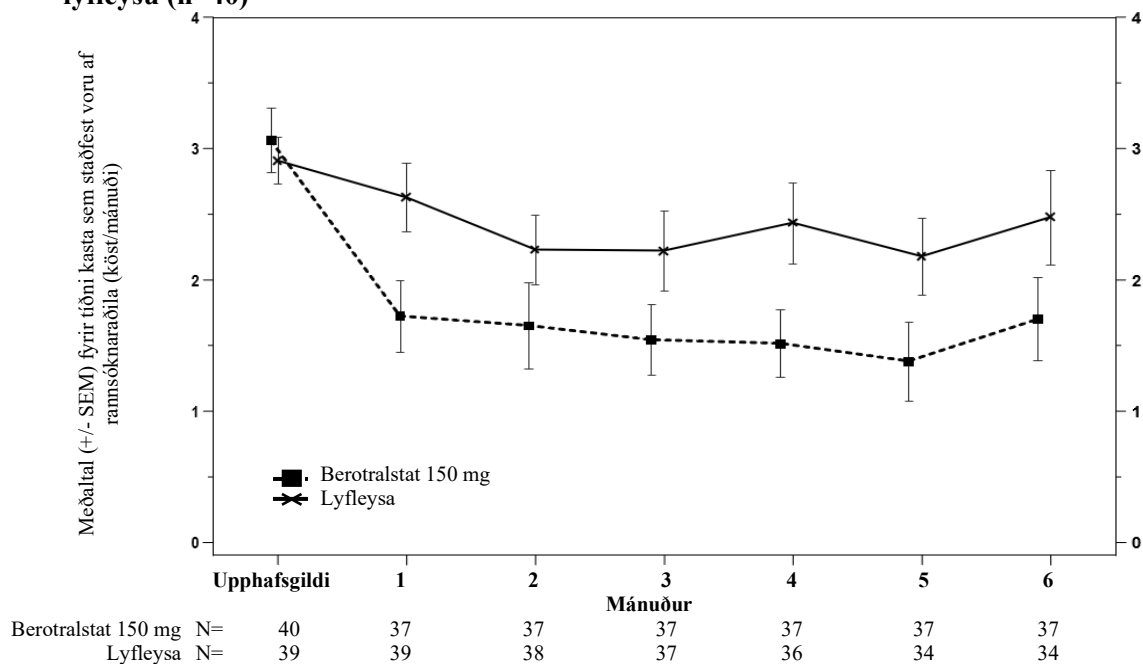
Tafla 2: Lækkun á tíðni ofsabjúgskasta hjá ITT þýðinu sem fékk berotralstat 150 mg

Niðurstaða	Berotralstat 150 mg (n=40)			Lyfleysa (n=40 ^a)
	Tíðni á 28 dögum	Hlutfallsleg lækkun frá lyfleysu (95% CI)	p-gildi	Tíðni á 28 dögum
Tíðni kasta arfgengs ofsabjúgs	1,31	44,2% (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a Einum sjúklingi í ITT þýðinu var slembiraðað til að fá lyfleysu en fékk ekki meðferð.

Lækkun á tíðni kasta var viðvarandi í 24 vikur, eins og sýnt er á mynd 1.

Mynd 1: Fækkun á tíðni kasta á mánuði á 24 vikna meðferð með berotralstati 150 mg (n=40) eða lyfleysu (n=40)



SEM: staðalskekkja meðaltalsins

58% af sjúklingunum sem fengu 150 mg af berotralstati náðu $\geq 50\%$ lækkun á tíðni ofsabjúgskasta frá upphafsgildi samanborið við 25% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Orladeyo 150 mg dró úr tíðni ofsabjúgskasta sem kröfðust hefðbundinna meðferða við bráðum köstum um 49,2% (95% CI: 25,5%; 65,4%) samanborið við lyfleysu (tíðni á 28 dögum: 1,04 samanborið við 2,05).

Heilsutengd lífsgæði

Sjúklingar sem fengu 150 mg af berotralstati sýndu framför í heildarstigum og sviðsbundnum stigum (virkni, þreyta/skap, ótti/skömm og næring) á spurningarlistanum fyrir lífsgæði hjá sjúklingum með ofsabjúg (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL) samanborið við lyfleysuhópin eins og sýnt er í töflu 3. Lækkun sem nemur 6 stigum er talin vera klínískt marktæk framför. Mestu framfarirnar komu fram á virknistigunum.

Tafla 3: Breyting á AE-QoL stigum*- berotralstat samanborið við lyfleysu í viku 24

	Breyting á meðaltali LS (SE) frá upphafsgildi í viku 24		Munur á meðaltali LS (SE) miðað við lyfleysu (95% CI)
	Berotralstat 150 mg	Lyfleysa	
Heildarstig á AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Stig fyrir virkni	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Stig fyrir þreytu/skap	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Stig fyrir ótta/skömm	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Stig fyrir næringu	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL=spurningalisti um lífsgæði sjúklinga með ofsabjúg (Angioedema Quality of Life Questionnaire); CI=öryggisbil (confidence interval); LS=minnstu kvaðratar; SE=staðalskekka
*Lægri stig gefa til kynna bætt lífsgæði (minni skerðingu)

Börn

Öryggi og verkun Orladeyo var metin hjá 28 sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára í báðum rannsóknunum. Öryggi og tíðni kasta í rannsókninni var svipuð og hjá fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun berotralstats hjá börnum yngri en 12 ára.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Orladeyo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á arfgengum ofsabjúg til að koma í veg fyrir köst hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku berotralstats 150 mg einu sinni á dag er C_{max} 158 ng/ml (á bilinu 110 til 234 ng/ml) og flatarmál undir ferli (AUC_{tau}) 2.770 ng*klst./ml (á bilinu 1.880 til 3.790 ng*klst./ml) á tímabilinu milli skammta. Lyfjahvörf berotralstats hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg eru sambærileg og hjá heilbrigðu fólki.

Útsetning fyrir berotralstati (C_{max} og AUC) eykst meira en í réttu hlutfalli við skammt og jafnvægi næst á dögum 6 til 12.

Áhrif matar

Enginn munur sást á C_{max} og AUC berotralstats eftir gjöf með fituríkri máltíð. Hins vegar var miðgildi t_{max} seinkað um 3 klukkustundir, frá 2 klukkustundum (fastandi) upp í 5 klukkustundir (eftir máltíð, á bilinu 1 til 8 klukkustundir). Berotralstat á að gefa með mat til að draga úr aukaverkunum í meltingarvegi.

Dreifing

Prótínbinding í blóðvökva er um það bil 99%. Eftir stakan 300 mg skammt af geislamerktu berotralstati var hlutfallið á milli magns þess í blóði og plasma um það bil 0,92. Við jafnvægi var margfeldis meðaltal (% fráviksstuðull) Vd/F 3.123 l (40%) fyrir berotralstat 150 mg einu sinni á dag.

Umbrot

Berotralstat umbrotnar fyrir tilstilli CYP2D6 og CYP3A4 með lágum umsetningarhraða *in vitro*. Eftir stakan 300 mg skammt af geislamerktu berotralstati til inntöku reyndist berotralstat standa fyrir 34% af heildargeislavirkninni í plasma með 8 umbrotsefnum, sem hvert um sig stóð fyrir á milli 1,8 og 7,8% af heildargeislavirkninni. Bygging 5 af 8 umbrotsefnum er þekkt. Ekki er þekkt hvort umbrotsefnin eru lyfjafræðilega virk.

Berotralstat 150 mg einu sinni á dag er miðlungsöflugur hemill á CYP2D6 og CYP3A4 og vægur hemill á CYP2C9. Berotralstat er ekki hemill á CYP2C19.

Berotralstat í tvöföldum ráðlögðum skammti er vægur P-gp hemill og er ekki hemill á BCRP.

Brotthvarf

Eftir stakan 150 mg skammt var miðgildi helmingunartíma berotralstats um það bil 93 klukkustundir (á bilinu 39 til 152 klukkustundir).

Eftir stakan geislamerktan 300 mg skammt af berotralstati til inntöku skildist u.p.b. 9% út með þvagi (3,4% óbreytt; á bilinu 1,8 til 4,7%) og 79% skildust út með hægðum. Viðbótargreiningar bentu til þess að um það bil 50% af hlutanum sem fannst í hægðum væri óbreytt berotralstat.

Sérstakir hópar

Lyfjahvarfagreiningar á þýði sýndu að aldur, kyn og kynþáttur hafa ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf berotralstats. Líkamsþyngd var auðkennd sem stýribreyta sem lýsir breytileika úthreinsunar og dreifingarrúmmáls og veldur aukinni útsetningu (AUC og C_{max}) hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd. Þessi munur er þó ekki talinn hafa klínísku þýðingu og ekki er mælt með skammtaaðlögun fyrir neinn af þessum lýðfræðilegu þáttum.

Börn

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningum á þýði sem tóku til sjúklinga 12 til < 18 ára sem vógu a.m.k. 40 kg var útsetning við jafnvægi eftir inntöku 150 mg af berotralstati einu sinni á dag örlítið hærri (29% hærri) en útsetning hjá fullorðnum, með áætlað margfeldismeðaltal (frávíksstuðull %) AUC_{tau} sem nam 2.515 (38,6) ng*klst./ml. Þessi munur er þó ekki talinn hafa klínísku þýðingu og ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vega 40 kg eða meira.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf staks 200 mg skammts af berotralstati til inntöku voru rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR minna en 30 ml/mín.). Við samanburð við þýði með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR hærri en 90 ml/mín.) jókst C_{max} um 39% en enginn munur sást á AUC . Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi geta verið í hættu á lengingu QT-bils. Æskilegt er að forðast notkun berotralstats hjá þessum sjúklingum.

Lyfjahvörf berotralstats hjá sjúklingum með nýrnabilun sem þurfa á blóðskilun að halda hafa ekki verið rannsökuð. Með hliðsjón af mikilli prótínbindingu berotralstats í plasma er ólíklegt að það hreinsist út með blóðskilun.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf staks 150 mg skammts af berotralstati voru rannsökuð hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A, B eða C). Lyfjahvörf berotralstats voru óbreytt hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi jókst C_{max} um 77% en AUC_{0-inf} jókst um 78%. Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi jókst C_{max} um 27% en AUC_{0-inf} minnkaði um 6%. Áætluð aukning á meðaltali QTcF hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrastarfsemi var allt að 8,8 msek. (efri 90% mörk öryggisbil voru 13,1 msek.). Forðast skal notkun berotralstats hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C).

Aldraðir

Berotralstat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 75 ára, hins vegar er ekki búist við að aldur hafi áhrif á útsetningu fyrir berotralstati.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum við langvarandi endurtekna skammta kom í ljós (með rafeindasmásjá) uppsöfnun fosfólípíða (phospholipidosis) (tilvist froðukenndra stórátfrumna með frymisbólum) í lifur hjá rottum og grunur var um slíkt í lifur, smáþörmum, lungum, milta og eitilvef hjá rottum og öpum við útsetningu sem hefur klínísku þýðingu. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er óþekkt.

Hrörnun/drep í vöðvaþráðum í stoðkerfi kom fram í 2 ára (ævilangri) rannsókn á rottum. Útsetning við mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) hjá rottum var 4,5-föld sú útsetning (byggt á AUC) sem fæst við meðferðarskammtinn 150 mg af berotralstati hjá mönnum.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum á erfðæfni.

Engin aukning var á æxlum í 6 mánaða rannsókn á Tg rasH2 erfðabreyttum músum. Útsetning í þessari rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun hjá músum var 10-föld sú útsetning (byggt á AUC) sem fæst við meðferðarskammtinn 150 mg af berotralstati hjá mönnum.

Mjög sjaldgæf grunnvefssarkmein (stromal sarcomas) í legslímhúð og formlaus (undifferentiated) sarkmein í húð komu fram í 2 ára (ævilangri) rannsókn á rottum sem fengu berotralstat við útsetningu sem var 4,5-föld sú útsetning (byggt á AUC) sem fæst við meðferðarskammtinn 150 mg af berotralstati hjá mönnum. Ekki er hægt að draga ályktanir af þessum niðurstöðum en tíðnin var örlítið hærri en í samanburðarhópnum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt.

Berotralstat barst yfir fylgjuþröskuld hjá rottum og kaninum. Rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs sem gerð var á ungafullum rottum sem fengu berotralstat í 9,7-faldri þeirri útsetningu (byggt á AUC) sem fæst við meðferðarskammtinn 150 mg af berotralstati hjá mönnum, sýndi ekki fram á neinar vísbendingar um skaðleg áhrif á þroska fósturs. Önnur rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs hjá viðeigandi tegundum öðrum en nagdýrum var ekki gerð.

Berotralstat greindist í plasma hjá rottuungum á 14. degi mjólkurgjafar í þéttni sem var u.þ.b. 5% af plasmabéttni móður.

Berotralstat hafði engin áhrif á þörun eða frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum við skammt sem samsvaraði 2,9-földum 150 mg meðferðskammtinum af berotralstati hjá mönnum, byggt á mg/m².

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Krospóvídón (gerð A)
Magnesíumsterat
Kísilkvoða, vatnsfrí
Sterkja, forhleypt

Hylkisskel

Gelátín
Títantvíoxíð (E 171)
Índígókarmín (E 132)
Svart járnnoxíð (E 172)
Rautt járnnoxíð (E 172)

Prentblek

Svart járnnoxíð (E 172)
Kalíumhýdroxíð
Skellakk
Própýlenglýkól (E 1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrimæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PCTFE/PVC-ál þynnur í öskju með 7 hylkjum í hverri þynnu

Pakkningastærð: 28 eða 98 hörð hylki

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. apríl 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Orladeyo 150 mg hörð hylki
berotralstat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af berotralstati (sem díhýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki
28 hörð hylki
98 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Orladeyo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Orladeyo 150 mg hylki
berotralstat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BioCryst Ireland Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Orladeyo 150 mg hörð hylki berotralstat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Orladeyo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Orladeyo
3. Hvernig nota á Orladeyo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Orladeyo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Orladeyo og við hverju það er notað

Orladeyo er lyf sem inniheldur virka efnið berotralstat. Það er notað til að **koma í veg fyrir ofsabjúgsköst** hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem eru með arfgengan ofsabjúg.

Arfgengur ofsabjúgur

Arfgengur ofsabjúgur er sjúkdómur sem oft gengur í erfðir í fjölskyldum. Hann getur takmarkað daglega virkni þína með því að valda bólgu og verkjum í mismunandi líkamshlutum, þar á meðal:

- höndum og fótum
- andliti, augnlokum, vörum eða tungu
- barkakýli, sem getur gert öndun erfiða
- kynfærum
- maga og þörmum

Hvernig Orladeyo virkar

Við arfgengan ofsabjúg er ekki nægilega mikið af prótíni í blóðinu sem kallast C1-hemill, eða prótínið virkar ekki rétt. Þetta leiðir til of mikils magns af ensíminu kallikreini í plasma, sem veldur því að aukið magn af bradykíníni myndast í blóðrásinni. Of mikið af bradykíníni veldur einkennum arfgengs ofsabjúgs. Berotralstat, virka efnið í Orladeyo, hindrar virkni kallikreins í plasma og dregur þannig úr magni bradykíníns. Þetta kemur í veg fyrir bólgu og verki sem arfgengur ofsabjúgur getur valdið.

2. Áður en byrjað er að nota Orladeyo

Ekki má nota Orladeyo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir berotralstati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Orladeyo er notað:

- ef þú ert með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifraráhrifum en það getur aukið þéttni berotralstats í blóðinu
- ef þú ert með verulega skerðingu á nýrnaráhrifum
- ef þú átt á hættu að fá óeðlilegan hjartslátt sem kallast lenging á QT-bili

Meðhöndlaðu kast af arfgengum ofsabjúg með björgunarlyfinu sem þú notar venjulega án þess að taka viðbótarskammta af Orladeyo. Ekki er þekkt hvort Orladeyo virki sem skyndimeðferð við köstum af arfgengum ofsabjúg.

Börn og unglingar

Orladeyo er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Orladeyo hefur ekki verið rannsakað hjá unglingum sem vega minna en 40 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Orladeyo

Látið lækniinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækniinn vita áður en þú tekur Orladeyo ef þú notar:

- tíórídasín eða pímosíð, sem eru lyf til að meðhöndla geðraskanir
- amlódípin, sem er lyf við háum blóðþrýstingi eða tegund brjóstverkja sem kallast hjartaöng
- cíklósporín, sem er lyf til að bæla ónæmiskerfið, meðhöndla alvarlega húðsjúkdóma og alvarlega bólgu í augum eða liðum
- dabígafrán, sem er lyf til að koma í veg fyrir blóðstorkun
- rifampísín, sem er lyf til að meðhöndla berkl eða tiltekna aðrar sýkingar
- desípramín, jóhannesarjurt og önnur lyf til að meðhöndla þunglyndi sem kallast þríhringlaga þunglyndislyf
- dextrómetorfan, sem er hófastillandi lyf
- dígoxín, sem er lyf til að meðhöndla hjartasjúkdóma og óreglulegan hjartslátt
- fentanýl, sem er sterkt verkjalyf
- mídasólám, sem er lyf til að meðhöndla svefntruflanir og til svæfingar
- tólbútamíð, sem er lyf til að lækka blóðsykur
- getnaðarvarnarlyf til inntöku, sem eru lyf notuð til getnaðarvarnar

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Orladeyo á meðgöngu og við brjóstgjöf. Til öryggis ætti að forðast notkun Orladeyo á meðgöngu og við brjóstgjöf. Læknirinn mun ræða við þig um áhættuna og ávinninginn af því að taka þetta lyf.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir síðasta skammtinn. Orladeyo er ekki ætlað til notkunar handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki nota getnaðarvarnir.

Akstur og notkun véla

Orladeyo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Orladeyo

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri sem vega ≥ 40 kg er eitt hylki einu sinni á dag.

Orladeyo er ekki ætlað sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Ef nýrnastarfsemi þín er verulega skert skal forðast meðferð með Orladeyo. Ef lækinn telur hins vegar þörf á meðferð með Orladeyo, gæti þurft viðbótareftirlit, þar á meðal eftirlit með hjartslætti með prófum eins og hjartalínuriti (EKG, próf á rafvirkni hjartans). Ef þú ert í skilun vegna nýrnasjúkdóms ætti að forðast meðferð með Orladeyo.

Lyfjagjöf

Taktu hylkið með mat og einu glasi af vatni á sama tíma á hverjum degi. Það má taka hvenær sem er dagsins.

Ef tekinn er stærri skammtur af Orladeyo en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þetta á sér stað.

Ef gleymist að taka Orladeyo

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp hylki sem gleymst hefur að taka. Taktu skammtinn sem gleymdist um leið og þú manst eftir því, en ekki taka meira en einn skammt á dag.

Ef hætt er að nota Orladeyo

Mikilvægt er að **taka** lyfið reglulega og **eins lengi og lækinn ávísar því**. Ekki hætta að taka það án samþykkis læknisins.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar, geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur
- magaverkir, þar með talin óþægindi í kvið (maga), eymsli í kvið
- niðurgangur og tíðar hægðir

Algengar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- uppköst
- brjóstsviði
- vindgangur
- blóðrannsóknir sýna aukið magn lifrarensíma sem kallast ALAT og ASAT
- útbrot

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ógleði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Orladeyo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Orladeyo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er berotralstat. Hvert hylki inniheldur 150 mg af berotralstati (sem díhýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - forhleypt sterkja, krospóvídón (tegund A), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, gelatín, títantvíoxíð (E 171)
 - litarefni: indígókarmín (E 132), svart járnoxíð (E 172), rautt járnoxíð (E 172)
 - ætt prentblek: svart járnoxíð (E 172), kalíumhýdroxíð, skellakk, própýlenglýkól (E 1520)

Lýsing á útliti Orladeyo og pakkningastærðir

Orladeyo hylki eru með hvítan ógegnsæjan botn með áletruninni „150“ og ljósblátt ógegnsætt lok með áletruninni „BCX“ (19,4 mm × 6,9 mm). Þeim er pakkað í plast/álþynnur í öskju með 7 hylkjum í hverri þynnu.

Pakkningastærð: 28 eða 98 hörð hylki

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

- **Markaðsleyfishafi**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Írland
- **Framleiðandi**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Írland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir berotralstat eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um ógleði úr sjálfsprottnum skýrslum, þar sem stundum var um að ræða nánin tímatengsl, jákvætt afnám og/eða enduráskorun og með hliðsjón af trúverðugum verkunarhætti, telur PRAC að orsakasamhengi milli berotralstat og ógleði sé að minnsta kosti sanngjarn möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti vöruupplýsingum um vörur sem innihalda berotralstat til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir berotralstat telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda berotralstat sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.