

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orladeyo 150 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 150 mg berotralstat (som dihydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel)

Kapsel (19,4 × 6,9 mm) med vit ogenomskinlig underdel märkt med ”150” och ljusblå ogenomskinlig överdel märkt med ”BCX”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orladeyo är avsett för rutinmässig prevention av återkommande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger ≥ 40 kg är 150 mg berotralstat en gång dagligen.

Missade doser

Om patienten missar en dos berotralstat ska denne ta den glömda dosen så snart som möjligt utan att överskrida en dos per dag.

Orladeyo är inte avsett för behandling av akuta HAE-anfall (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre population

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Berotralstat bör undvikas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Om behandling är nödvändig ska lämplig övervakning (t.ex. EKG) övervägas (se avsnitt 4.4).

Det finns inga kliniska data om användning av berotralstat till patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som kräver hemodialys. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av berotralstat till patienter med ESRD (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Behandling med berotralstat ska undvikas för patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C) (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för berotralstat för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Orladeyo är avsett för oral användning. Kapseln kan tas när som helst på dagen, tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Orladeyo är inte avsett för behandling av akuta HAE-anfall. Individanpassad behandling ska sättas in med ett godkänt akutläkemedel.

Inga kliniska data finns tillgängliga om användning av berotralstat till HAE-patienter med normal aktivitet hos C1-esterashämmaren (C1-INH).

Inga data finns tillgängliga om användning av berotralstat till patienter som väger under 40 kg, varför användning av berotralstat till dessa patienter ska undvikas.

QT-förlängning

En ökad QT-förlängning kan observeras vid högre koncentrationer av berotralstat (se avsnitt 5.1).

Hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion kan serumkoncentrationerna av berotralstat bli högre, vilket har samband med en risk för förlängt QT-intervall. Användning av berotralstat till dessa patienter ska undvikas.

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion kan löpa risk för förlängt QT-intervall. Berotralstat bör inte användas till dessa patienter. Om behandling är nödvändig ska lämplig övervakning (t.ex. EKG) övervägas.

Inga data finns tillgängliga om användning av berotralstat till patienter med separata riskfaktorer för QT-förlängning såsom elektrolytrubbningar, känd befintlig QT-förlängning (förvärvad eller familjär), hög ålder (se avsnitt 4.2), eller samtidig användning av andra läkemedel som man vet förlänger QT-intervall. Berotralstat bör inte användas till dessa patienter. Om behandling är nödvändig ska lämplig övervakning (t.ex. EKG) övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Berotralstat är substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Effekter av andra läkemedel på berotralstat

P-gp- och BCRP-hämmare

Ciklosporin, en P-gp- och BCRP-hämmare, minskade den maximala koncentrationen ($C_{\max}$) vid en enkeldos av berotralstat 150 mg med 7 % och ökade AUC med 27 %. Ingen dosjustering av berotralstat rekommenderas vid samtidig användning av P-gp- och BCRP-hämmare.

P-gp- och BCRP-inducerare

Berotralstat är substrat för P-gp och BCRP. P-gp- och BCRP-inducerare (t.ex. rifampicin och johannesört) kan minska plasmakoncentrationen av berotralstat och leda till sämre effekt av läkemedlet. Användning av P-gp-inducerare samtidigt med berotralstat rekommenderas inte.

Effekter av berotralstat på andra läkemedel

CYP3A4-substrat

Berotralstat är en måttlig hämmare av CYP3A4 och ökar $C_{\max}$ och AUC för oralt midazolam med 45 % respektive 124 %, och $C_{\max}$ och AUC för amlodipin med 45 % respektive 77 %. Samtidig administrering kan öka koncentrationen av andra läkemedel som är CYP3A4-substrat. Se produktresumén för läkemedel som administreras samtidigt och som främst metaboliseras av CYP3A4, särskilt läkemedel med snävt terapeutiskt index (t.ex. ciklosporin och fentanyl). Dosen av dessa läkemedel kan behöva justeras (se avsnitt 5.2).

CYP2D6-substrat

Berotralstat är en måttlig hämmare av CYP2D6 och ökar $C_{\max}$ och AUC för dextrometorfan med 196 % respektive 177 %, och $C_{\max}$ och AUC för desipramin med 64 % respektive 87 %. Samtidig administrering kan öka exponeringen för andra läkemedel som är CYP2D6-substrat. Se produktresumén för läkemedel som administreras samtidigt och som främst metaboliseras av CYP2D6, särskilt läkemedel med snävt terapeutiskt index (t.ex. tioridazin och pimozid) eller vars förskrivningsinformation rekommenderar behandlingsövervakning (t.ex. tricykliska antidepressiva). Dosen av dessa läkemedel kan behöva justeras (se avsnitt 5.2).

CYP2C9-substrat

Berotralstat är en svag hämmare av CYP2C9 och ökar $C_{\max}$ och AUC för tolbutamid med 19 % respektive 73 %. Ingen dosjustering rekommenderas vid samtidig användning av läkemedel som främst metaboliseras av CYP2C9 (t.ex. tolbutamid) (se avsnitt 5.2).

Berotralstats effekt på omvandlingen av desogestrel till etonogestrel (aktiv metabolit) via CYP2C9 var försumbar. Ingen dosjustering rekommenderas vid samtidig användning av desogestrel.

CYP2C19-substrat

Berotralstat hämmar inte CYP2C19, eftersom $C_{\max}$ och AUC för omeprazol ökade med endast 21 % respektive 24 %. Ingen dosjustering rekommenderas vid samtidig användning av läkemedel som främst metaboliseras av CYP2C19 (t.ex. omeprazol) (se avsnitt 5.2).

P-gp-substrat

Berotralstat är en svag hämmare av P-gp och ökade $C_{\max}$ och AUC för P-gp-substratet digoxin med 58 % respektive 48 %. Se produktresumén för läkemedel som administreras samtidigt och som är P-gp-substrat, särskilt läkemedel med snävt terapeutiskt index (t.ex. digoxin) eller vars förskrivningsinformation rekommenderar behandlingsövervakning (t.ex. dabigatran). Dosen av dessa läkemedel kan behöva justeras (se avsnitt 5.2).

Orala preventivmedel

I egenskap av en måttlig hämmare av CYP3A4 kan berotralstat öka koncentrationen av orala preventivmedel som metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av berotralstat och desogestrel ökade AUC för etonogestrel (aktiv metabolit) med 58 %. $C_{\max}$ påverkades inte. Berotralstats effekt på omvandlingen av desogestrel till etonogestrel via CYP2C9 var försumbar. Ingen dosjustering rekommenderas vid samtidig användning av desogestrel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med berotralstat och i minst 1 månad efter den sista dosen. Berotralstat rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av berotralstat hos gravida kvinnor. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Berotralstat rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att berotralstat utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Orladeyo efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Orladeyo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är buksmärta (alla lokalisationer) (rapporteras av 21 % av patienterna), diarré (rapporteras av 15 % av patienterna) och huvudvärk (rapporteras av 13 % av patienterna). Biverkningar i magtarmkanalen rapporterades främst under de första 1-3 månaderna med Orladeyo (median för debuttidpunkt var dag 66 för buksmärta och dag 45 för diarré) och gick tillbaka utan annan läkemedelsbehandling vid fortsatt behandling med Orladeyo. Så gott som samtliga (99 %) fall av buksmärta var lindriga eller måttliga med en medianduration på 3,5 dagar (95 % KI 2-8 dagar). Så gott som samtliga (98 %) fall av diarré var lindriga eller måttliga med en medianduration på 3,2 dagar (95 % KI 2-8 dagar).

Tabell över biverkningar

Säkerheten med Orladeyo har utvärderats i kliniska långtidsstudier på patienter med HAE (både utan kontroll, öppna och placebokontrollerade, blindade) hos 381 patienter. Nedan anges biverkningar som erhållits från kliniska studier och övervakning efter godkännande för försäljning indelade efter MedDRA:s organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar observerade i kliniska studier och övervakning efter godkännande för försäljning

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärtor ^b , diarré ^c
	Vanliga	Kräkningar, gastroesofagal reflux, flatulens
	Ingen känd frekvens	Illamående
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Utredningar ^d	Vanliga	Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT

^a Inkluderar huvudvärk, sinushuvudvärk.

^b Inkluderar buksmärta, obehag från buken, övre magsmärta, nedre magsmärta, obehag i maggropen, bukömhet.

^c Inkluderar diarré, lös avföring, täta tarmtömningar.

^d Förhöjda leverfunktionsvärden, som vanligen förbättrades med eller utan avbruten berotralstatbehandling, observerades hos vissa patienter, främst dem som avbröt androgenbehandling inom 14 dagar före insättning av Orladeyo. Abrupt avbrytande av androgenbehandling omedelbart innan Orladeyo sätts in ska undvikas.

Pediatrisk population

Säkerheten för Orladeyo utvärderades i kliniska studier på en undergrupp bestående av 28 ungdomar i åldern 12 till < 18 år som vägde minst 40 kg. Säkerhetsprofilen var densamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier. Det finns ingen information tillgänglig om potentiella tecken och symtom på överdosering. Om symtom uppkommer rekommenderas symptomatisk behandling. Ingen antidot finns tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga hematologiska medel, medel använda vid ärftligt angioödem, ATC-kod: B06AC06

Verkningsmekanism

Berotralstat är en hämmare av plasmakallikrein. Plasmakallikrein är ett serinproteas som klyver högmolekylärt kininogen (HMWK) och därmed frisätter bradykinin, en kraftfull vasodilatator som ökar kärlpermeabiliteten. Hos patienter med HAE orsakad av brist på eller dysfunktion hos C1-INH är den normala regleringen av plasmakallikrein nedsatt, vilket leder till okontrollerad ökning av plasmakallikreinets aktivitet och frisättningen av bradykinin och resulterar i HAE-anfall med svullnad (angioödem).

Hjärtats elektrofysiologi

Vid $C_{\max}$ vid steady state för berotralstat vid den rekommenderade dosen 150 mg en gång dagligen ökade genomsnittligt korrigerat QT-intervall med 3,4 ms (gränsvärde för 90 % övre KI 6,8 ms), vilket understiger tröskelvärde på 10 ms för att ge upphov till farhågor. Vid den supratherapeutiska dosen 450 mg en gång dagligen var exponering vid steady state 4 gånger högre än vid den rekommenderade dosen 150 mg, och korrigerat QT-intervall förlängdes med i genomsnitt 21,9 ms.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av berotralstat studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper, NCT 03485911.

Studie NCT 03485911

I studien deltog 120 patienter (114 vuxna och 6 barn från 12 års ålder) med HAE typ I eller II, som fick minst två av prövaren bekräftade anfall under de första 8 veckorna av inkörningsperioden och som tog minst en dos studieläkemedel. Nio patienter var ≥ 65 år. Patienterna randomiserade till en av tre parallella behandlingsarmar, stratifierat efter anfallsfrekvens vid baslinjen, i förhållandet 1:1:1 (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg eller placebo, administrerade peroralt en gång dagligen tillsammans med föda) för den 24 veckor långa behandlingsperioden.

Totalt fick 81 patienter minst en dos berotralstat under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Av patienterna var 66 % kvinnor och 93 % var kaukasier. Genomsnittsåldern var 41,6 år. Anamnes på angioödem i struphuvudet rapporterades hos 74 % av patienterna, och 75 % rapporterade tidigare användning av långtidsprofylax. Genomsnittlig anfallsfrekvens under den prospektiva inkörningsperioden (anfallsfrekvens vid baslinjen) var 2,9 per månad. Av patienterna som rekryterades hade 70 % vid baslinjen ≥ 2 anfall i månaden.

Patienterna avbröt användning av andra profylaktiska HAE-läkemedel innan de påbörjade studien; dock tilläts samtliga patienter använda akutläkemedel ("rescue") för behandling av genombrottsanfall i HAE.

Hos patienterna som fick berotralstat behandlades 51,4 % av genombrottsanfallen med C1-INH (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av C1-INH och berotralstat ledde inte till några identifierbara biverkningar.

Orladeyo 150 mg gav en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull minskning av frekvensen HAE-anfall jämfört med placebo till och med vecka 24 i ITT-populationen för analys av det primära effektmåttet (se tabell 2). Den procentuella minskningen av antalet HAE-anfall var större med Orladeyo 150 mg än med placebo, oavsett anfallsfrekvens under inkörningsperioden.

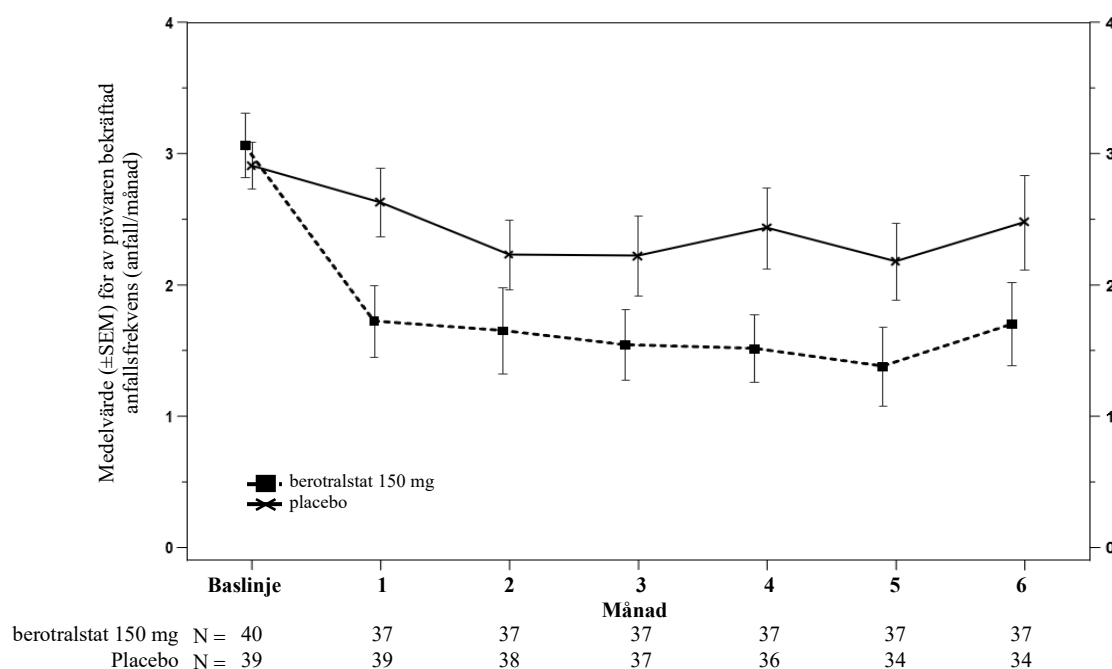
Tabell 2: Reducerad frekvens HAE-anfall i ITT-populationen med berotralstat 150 mg

Resultat	Berotralstat 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40 ^a)
	Frekvens per 28-dagarsperiod	Procentuell minskning jämfört med placebo (95 % KI)	p-värde	Frekvens per 28-dagarsperiod
Frekvens HAE-anfall	1,31	44,2 % (23,0; 59,5)	< 0,001	2,35

^a En patient i ITT-analysen randomiserades till placebo men behandlades inte.

Den minskade anfallsfrekvensen kvarstod t.o.m. vecka 24, vilket visas i figur 1.

Figur 1: Frekvens HAE-anfall per månad t.o.m. 24 veckors behandling med berotralstat 150 mg (n = 40) eller placebo (n = 40).



SEM: medelvärdeets standardfel

Av de patienter som fick 150 mg berotralstat hade 58 % $\geq$ 50 % färre HAE-anfall än vid baslinjen jämfört med 25 % av patienterna som fick placebo.

Orladeyo 150 mg minskade frekvensen HAE-anfall som krävde behandling med standardbehandlingen för akuta anfall med 49,2 % (95 % KI: 25,5 %, 65,4 %) jämfört med placebo (frekvens per 28 dagarsperiod: 1,04 mot 2,05).

Hälsorelaterad livskvalitet

Patienter som fick berotralstat 150 mg fick en högre totalpoäng på frågeformuläret för livskvalitet vid angioödem (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL) och högre domänpoäng (funktionsförmåga, trötthet/humör, rädsla/skam och nutrition) jämfört med placebogrupper, vilket visas i tabell 3. En minskning på 6 poäng betraktas som en kliniskt meningsfull förbättring. Den största förbättringen sågs i poäng för funktionsförmåga.

Tabell 3: Förändring av AE-QoL-poäng* – berotralstat jämfört med placebo vecka 24

	LS-medelförändring (SE) från baslinjen till vecka 24		LS-medeldifferens jämfört med placebo (95 % KI)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Totalpoäng för AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Poäng för funktionsförmåga	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Poäng för trötthet/humör	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Poäng för rädsla/skam	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Poäng för nutrition	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL = frågeformulär om livskvalitet vid angioödem; KI = konfidensintervall; LS = minsta kvadrat; SE = standardfel.

*Lägre poäng innebär förbättrad livskvalitet (lägre nedsättning).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Orladeyo för 28 ungdomar i åldern 12 till < 18 år utvärderades i båda studierna. Säkerhetsprofilen och anfallsfrekvensen motsvarade den hos vuxna.

Säkerhet och effekt för berotralstat för pediatriska patienter under 12 år har inte fastställts.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Orladeyo för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av hereditärt angioödem för prevention av anfall hos patienter med hereditärt angioödem (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering av berotralstat 150 mg en gång dagligen, är C_{max} och area under kurvan över doseringsintervallet (AUC_{tau}) 158 ng/ml (intervall: 110-234 ng/ml) respektive 2 770 ng*h/ml (intervall: 1 880-3 790 ng*h/ml). Berotralstats farmakokinetik hos patienter med HAE motsvarar den hos friska personer.

Berotralstatexponeringen (C_{max} och AUC) ökar mer än proportionellt med dosen, och steady state uppnås dag 6-12.

Effekt av föda

Inga skillnader i C_{max} eller AUC för berotralstat observerades efter administrering samtidigt med en fettrik måltid. Median t_{max} fördröjdes däremot med 3 timmar, från 2 timmar (vid fasta) till 5 timmar (vid födointag, intervall: 1-8 timmar). Berotralstat ska administreras tillsammans med mat för att minimera mag- och tarmbiverkningar.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 99 %. Efter en engångsdos av radiomärkt berotralstat 300 mg var blod/plasmakvoten cirka 0,92. Vid steady state var geometriskt medelvärde (%CV) för Vd/F 3 123 l (40 %) för berotralstat 150 mg en gång dagligen.

Metabolism

Berotralstat metaboliseras av CYP2D6 och av CYP3A4 med låg omsättning *in vitro*. Efter en oral engångsdos av radiomärkt berotralstat 300 mg utgjorde berotralstat 34 % av den totala radioaktiviteten i plasma med 8 metaboliter, där var och en stod för mellan 1,8 % och 7,8 % av den totala radioaktiviteten. Strukturen är känd hos 5 av de 8 metaboliterna. Det är okänt om några metaboliter är farmakologiskt aktiva.

Berotralstat 150 mg en gång dagligen är en måttlig hämmare av CYP2D6 och CYP3A4 och en svag hämmare av CYP2C9. Berotralstat är inte någon hämmare av CYP2C19.

Berotralstat i dubbel rekommenderad dos är en svag hämmare av P-gp och hämmar inte BCRP.

Eliminering

Efter en engångsdos om 150 mg var halveringstiden för berotralstat i median cirka 93 timmar (intervall: 39-152 timmar).

Efter en oral engångsdos av radiomärkt berotralstat 300 mg utsöndrades cirka 9 % i urinen (3,4 % oförändrat; intervall 1,84,7 %) och 79 % i avföringen. Ytterligare analyser visade att cirka 50 % av fraktionen som återfanns i avföringen var oförändrat berotralstat.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att ålder, kön och etnicitet inte hade någon betydelsefull inverkan på berotralstats farmakokinetik. Kroppsvikten var en kovariat som beskrev variabiliteten för clearance och distributionsvolym, vilket resulterar i högre exponering (AUC och $C_{\max}$) hos patienter med lägre kroppsvikt. Denna skillnad anses dock inte vara kliniskt relevant, och inga dosjusteringar rekommenderas för någon av dessa demografiska grupper.

Pediatrik population

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som vägde minst 40 kg, var exponeringen vid steady state efter peroral administrering av berotralstat 150 mg en gång dagligen något högre (29 % högre) än exponeringen hos vuxna, med ett beräknat geometriskt medelvärde (CV%) för AUC_{tau} på 2 515 (38,6) ng*h/ml. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant, och inga dosjusteringar rekommenderas till pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som väger 40 kg eller mer.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för en oral engångsdos om 200 mg berotralstat studerades hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min). Vid jämförelse med en samtidig kohort med normal njurfunktion (eGFR över 90 ml/min) var $C_{\max}$ 39 % högre, medan ingen skillnad sågs i AUC. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion kan löpa risk för förlängt QT-intervall. Berotralstat bör inte användas till dessa patienter.

Farmakokinetiken för berotralstat hos patienter med njursvikt som kräver hemodialys har inte studerats. Med tanke på den höga plasmabindningsgraden för berotralstat kan substansen sannolikt inte elimineras genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för en oral engångsdos om 150 mg berotralstat studerades hos patienter med lätt, måttlig och svår leverdysfunktion (Child-Pugh klass A, B eller C). Berotralstats farmakokinetik var oförändrad hos patienter med lätt leverfunktionsnedsättning jämfört med hos patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning ökade $C_{\max}$ med 77 % och $AUC_{0-\text{inf}}$ med 78 %. Hos försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion ökade $C_{\max}$ med 27 %, medan $AUC_{0-\text{inf}}$ minskade med 6 %. Beräknad ökning av genomsnittligt QTcF hos patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning var upp till 8,8 ms (2-sidigt 90 % övre gränsvärde var 13,1 ms). Berotralstat ska undvikas för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C).

Äldre

Berotralstat har inte studerats hos patienter över 75 år, men ålder förväntas inte påverka exponeringen för berotralstat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I icke-kliniska långtidsstudier av toxicitet vid upprepad dosering observerades fosfolipidos (förekomst av vakuoliserade skumcellsmakrofager) i levern hos råttor (vid elektronmikroskopi) och misstänktes i levern, tunntarmen, lungorna, mjälten och lymfatisk vävnad hos råttor och apa, vid kliniskt relevanta exponeringar. Den kliniska relevansen av dessa resultat är inte känd.

Degeneration/nekros av skelettmuskelfibrer observerades i den 2-åriga (livslånga) studien på råttor. Exponeringen vid nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) för dessa resultat hos råttor var

4,5 gånger den exponering som uppnåddes (baserat på AUC) vid den kliniska dosen berotralstat på 150 mg.

Gångse studier avseende gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I en 6-månadersstudie på transgena Tg rasH2-möss sågs ingen ökning av antalet tumörer. Exponeringen i denna karcinogenicitetsstudie på möss var 10 gånger högre än den exponering som uppnås (baserat på AUC) vid den kliniska berotralstatdosen på 150 mg.

Sällsynta stromasarkom i endometriet och odifferentierade hudsarkom observerades i en 2-årig (livslång) studie på råttor som fick berotralstat med en exponering som var 4,5 gånger högre än den som uppnås (baserat på AUC) vid den kliniska berotralstatdosen på 150 mg. Inga slutsatser kan dras av dessa resultat, som visar på en något högre incidens än i kontrollgrupperna. Den kliniska relevansen av dessa resultat är inte känd.

Berotralstat passerade placentabarriären hos råttor och kanin. I en studie av embryofetal utveckling sågs ingen evidens för fosterskador hos dräktiga råttor som fick berotralstat med exponeringar som var 9,7 gånger högre än exponeringen (baserat på AUC) vid den kliniska berotralstatdosen på 150 mg. Någon ytterligare studie av embryofetal utveckling hos en relevant art av icke-gnagare utfördes inte.

Berotralstat detekterades i plasma hos rättungar på laktationsdag 14 med ungefär 5 % av moderdjurets plasmakoncentration.

Berotralstat hade inga effekter på parning eller fertilitet hos han- och honrättor vid en dos som var 2,9 gånger högre än den kliniska berotralstatdosen på 150 mg baserat på mg/m².

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Krospovidon (typ A)
Magnesiumstearat
Vattenfri, kolloidal kiselgel
Pregelatiniserad stärkelse

Kapselskal

Gelatin
Titandioxid (E 171)
Indigokarmin (E 132)
Svart järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)

Tryckfärger

Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid
Shellack
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PCTFE/PVC-Al-blistar i kartong med 7 kapslar per blister

Förpackningsstorlek: 28 eller 98 hårda kapslar

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 april 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Orladeyo 150 mg hårda kapslar
berotralstat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 150 mg berotralstat (som dihydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel
28 hårda kapslar
98 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Orladeyo

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Orladeyo 150 mg kapslar
berotralstat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BioCryst Ireland Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Orladeyo 150 mg hårda kapslar berotralstat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Orladeyo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Orladeyo
3. Hur du tar Orladeyo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Orladeyo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Orladeyo är och vad det används för

Orladeyo är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen berotralstat. Det används för att **förebygga angioödem** hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med arftligt (ärftligt) angioödem.

Vad ärftligt angioödem är

Ärftligt angioödem är en sjukdom som kan drabba flera personer i samma släkt. Sjukdomen kan försvåra dina dagliga aktiviteter genom att orsaka anfallsvis svullnad och smärta i olika delar av kroppen såsom

- händer och fötter
- ansikte, ögonlock, läppar eller tunga
- struphuvud, vilket kan göra det svårt att andas
- könsorgan
- magsäck och tarmar.

Hur Orladeyo verkar

Vid ärftligt angioödem innehåller blodet för lite av ett protein som kallas C1-hämmare, eller så fungerar proteinet inte som det ska. Följden blir en för stor mängd av enzymet plasmakallikrein, vilket i sin tur ökar mängden bradykinin i blodet. Alltför mycket bradykinin leder till symptom på ärftligt angioödem. Berotralstat, den aktiva substansen i Orladeyo, hämmar plasmakallikreinets aktivitet och minskar därmed mängden bradykinin. Detta förhindrar den svullnad och smärta som ärftligt angioödem kan orsaka.

2. Vad du behöver veta innan du tar Orladeyo

Ta inte Orladeyo

- om du är allergisk mot berotralstat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Orladeyo om du

- har måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion eftersom det kan öka mängden berotralstat i blodet
- har kraftigt nedsatt njurfunktion
- löper risk för ett visst hjärtproblem, så kallad QT-förlängning.

Om du får ett anfall av ärftligt angioödem ska du ta ditt vanliga akutläkemedel utan någon extra dos av Orladeyo. Man vet inte om Orladeyo fungerar som akutbehandling av anfall av ärftligt angioödem.

Barn och ungdomar

Orladeyo rekommenderas inte till barn under 12 år eftersom Orladeyo inte har studerats i denna åldersgrupp.

Orladeyo har inte studerats hos ungdomar som väger under 40 kg.

Andra läkemedel och Orladeyo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du innan du tar Orladeyo talar om för läkaren om du använder

- tioridazin eller pimozid, läkemedel mot psykiska störningar
- amlodipin, ett läkemedel mot högt blodtryck eller en typ av bröstsmärtor som kallas angina (kärlkramp)
- ciklosporin, ett läkemedel för att dämpa immunsystemet, behandla allvarliga hudsjukdomar och allvarliga ögon- eller ledinflammationer
- dabigatran, ett läkemedel som förhindrar blodproppar
- rifampicin, ett läkemedel mot tuberkulos och vissa andra infektioner
- desipramin, johannesört och andra läkemedel mot depression, så kallade tricykliska antidepressiva
- dextrometorfan, ett hostdämpande läkemedel
- digoxin, ett läkemedel mot hjärtproblem och oregelbundna hjärtslag
- fentanyl, ett kraftfullt smärtlindrande läkemedel
- midazolam, ett läkemedel mot sömnstörningar och för anestesi
- tolbutamid, ett läkemedel för att minska blodsockret
- p-piller.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns begränsad information om användning av Orladeyo under graviditet och amning. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Orladeyo under graviditet och amning. Läkaren kommer att tala med dig om fördelarna och riskerna med att ta detta läkemedel.

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 1 månad efter den sista dosen. Orladeyo rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Orladeyo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

3. Hur du tar Orladeyo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger 40 kg eller mer är en kapsel en gång dagligen.

Orladeyo rekommenderas inte till patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Om din njurfunktion är kraftigt nedsatt ska behandling med Orladeyo undvikas. Om din läkare anser att behandling med Orladeyo behövs kan dock ytterligare övervakning, inklusive övervakning av din hjärtrytm med undersökningar som EKG (elektrokardiografi, en undersökning av hjärtats elektriska aktivitet) krävas. Om du får dialys på grund av njursjukdom ska behandling med Orladeyo undvikas.

Administreringssätt

Ta kapseln tillsammans med mat och ett glas vatten, vid samma tid varje dag. Tidpunkten på dagen har ingen betydelse.

Om du har tagit för stor mängd av Orladeyo

Kontakta omedelbart läkaren om detta händer.

Om du har glömt att ta Orladeyo

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd kapsel. Ta den dos som du har missat så snart du kommer ihåg det, men ta aldrig mer än en dos per dag.

Om du slutar att ta Orladeyo

Det är viktigt att **ta** detta läkemedel regelbundet och **så länge som läkaren har ordinerat**. Sluta inte att ta det utan att läkaren har godkänt det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Mycket vanliga, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:

- huvudvärk
- magsmärtor, vilket inkluderar obehag i magen, bukömhet
- diarré och täta tarmtömningar.

Vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- kräkningar
- halsbränna
- tarmgaser
- ökad mängd av leverenzymerna ALAT och ASAT som påvisas i blodprover
- hudutslag.

Ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data

- illamående

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Orladeyo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är berotralstat. Varje kapsel innehåller 150 mg berotralstat (som dihydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är
 - pregelatiniserad stärkelse, krospovidon (typ A), kolloidal vattenfri kiselgel, magnesiumstearat, gelatin, titandioxid (E 171)
 - färgämnen: indigokarmin (E 132), svart järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172)
 - bläck för märkning: svart järnoxid (E 172), kaliumhydroxid, shellack, propylenglykol (E 1520).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Orladeyo kapslar har en vit ogenomskinlig underdel märkt med ”150” och ljusblå ogenomskinlig överdel märkt med ”BCX” (19,4 mm × 6,9 mm). De är förpackade i blisterkartor av plast/aluminium, i en kartong med 7 kapslar per blister.

Förpackningsstorlek: 28 eller 98 hårda kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

- **Innehavare av godkännande för försäljning**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Irland

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för berotralstat är PRAC:s slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data om illamående från spontana rapporter, som i vissa fall inkluderar ett nära tidsmässigt samband, en positiv de-challenge och/eller re-challenge och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan berotralstat och illamående åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC:s slutsats var att produktinformationen för produkter som innehåller berotralstat bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för berotralstat anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller berotralstat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.