

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orladeyo 150 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 150 mg berotralstat (som dihydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

Kapsel (19,4 mm × 6,9 mm) med hvit opak hoveddel trykket med «150» og lyseblå opak overdel trykket med «BCX».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Orladeyo er indisert for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier ≥ 40 kg er 150 mg berotralstat én gang daglig.

Glemte doser

Hvis en dose med berotralstat glemmes, skal pasienten ta den glemte dosen så fort som mulig uten å overskride én dose per dag.

Orladeyo er ikke indisert for behandling av akutte HAE-anfall (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter over 65 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, er det anbefalt å unngå bruk av berotralstat. Hvis det er nødvendig med behandling skal passende overvåking (f.eks. EKG-er) vurderes (se pkt. 4.4). Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for bruken av berotralstat hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Som et sikkerhetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av berotralstat hos pasienter med ESRD (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Bruk av berotralstat hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse B eller C) bør unngås (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av berotralstat hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Orladeyo er til oral bruk. Kapselen kan tas når som helst på dagen, med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ene) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Orladeyo er ikke indisert for behandling av akutte HAE-anfall. Individuell behandling må igangsettes med en godkjent akuttmedisin.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for bruken av berotralstat hos HAE-pasienter med normal C1-esterasehemmeraktivitet (C1-INH).

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruken av berotralstat hos pasienter som veier mindre enn 40 kg, og bruk av berotralstat hos disse pasientene skal unngås.

QT-forlengelse

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan utvikle økte serumkonsentrasjoner av berotralstat, som er assosiert med en risiko for forlenget QT. Bruk av berotralstat hos disse pasientene skal unngås.

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ha større risiko for forlenget QT. Det er anbefalt å unngå bruk av berotralstat hos disse pasientene. Hvis det er nødvendig med behandling skal passende overvåkning (f.eks. EKG-er) vurderes.

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruken av berotralstat hos pasienter med uavhengige risikofaktorer for QT-forlengelse, for eksempel elektrolyttforstyrrelser, kjent pre-eksisterende QT-forlengelse (enten ervervet eller familiær), økende alder (se pkt. 4.2) eller samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT. Det er anbefalt å unngå bruk av berotralstat hos disse pasientene. Hvis det er nødvendig med behandling skal passende overvåkning (f.eks. EKG-er) vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Berotralstat er et substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP).

Virknninger av andre legemidler på berotralstat

P-gp- og BCRP-hemmere

Ciklosporin, en P-gp- og BCRP-hemmer, økte maksimal konsentrasjon (C_{max}) av berotralstat ved steady-state med 25 % og AUC av berotralstat med 55 %. Berotralstateksponeering kan økes ved

samtidig administrasjon av P-gp- og BCRP-hemmere, men dosejustering er ikke nødvendig. Nøye overvåking av bivirkninger anbefales for samtidig bruk med P-gp og BCRP-hemmere.

P-gp- og BCRP-induktorer

Berotrastat er et substrat av P-gp og BCRP. P-gp- og BCRP-induktorer (f.eks. rifampicin, johannesurt) kan redusere plasmakonsentrasjonen av berotrastat, noe som fører til redusert effekt av berotrastat. Bruk av P-gp-induktorer anbefales ikke med berotrastat.

Virkinger av berotrastat på andre legemidler

CYP3A4-substrater

Berotrastat er en moderat hemmer av CYP3A4, og øker C_{max} og AUC for oral midazolam med henholdsvis 45 % og 124 %, og C_{max} og AUC for amlodipin med henholdsvis 45 % og 77 %. Samtidig administrasjon kan øke konsentrasjonene av andre legemidler som er CYP3A4-substrater. Les preparatomtalen for legemidler som tas samtidig, som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, spesielt de med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, fentanyl). Det kan være nødvendig å justere dosene for disse legemidlene (se pkt. 5.2).

CYP2D6-substrater

Berotrastat er en moderat hemmer av CYP2D6 og øker C_{max} og AUC for dekstrometorfan med henholdsvis 196 % og 177 %, og C_{max} og AUC for desipramin med henholdsvis 64 % og 87 %. Samtidig administrasjon kan øke eksponeringen for andre legemidler som er CYP2D6-substrater. Les preparatomtalen for legemidler som tas samtidig, som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6, spesielt de med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. tioridazin, pimoziid) eller de der forskrivningsinformasjonen anbefaler terapeutisk overvåking (f.eks. trisykliske antidepressiva). Det kan være nødvendig å justere dosene for disse legemidlene (se pkt. 5.2).

CYP2C9-substrater

Berotrastat er en svak hemmer av CYP2C9, og øker C_{max} og AUC for tolbutamid med henholdsvis 19 % og 73 %. Ingen dosejustering er nødvendig for samtidig bruk av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C9 (f.eks. tolbutamid) (se pkt. 5.2).

Effekten av berotrastat på CYP2C9-konverteringen av desogestrel til etonogestrel (aktiv metabolitt) var ubetydelig. Ingen dosejustering er nødvendig for samtidig bruk av desogestrel.

CYP2C19-substrater

Berotrastat er ikke en hemmer av CYP2C19, ettersom C_{max} og AUC for omeprazol bare økte med henholdsvis 21 % og 24 %. Ingen dosejustering er nødvendig for samtidig bruk av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C19 (f.eks. omeprazol) (se pkt. 5.2).

P-gp-substrater

Berotrastat er en svak hemmer av P-gp og økte C_{max} og AUC for P-gp-substratet digoksin med henholdsvis 58 % og 48 %. Les preparatomtalen for legemidler som er P-gp-substrater, spesielt de med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. digoksin) eller de der forskrivningsinformasjonen anbefaler terapeutisk overvåking (f.eks. dabigatran). Det kan være nødvendig å justere dosene for disse legemidlene (se pkt. 5.2).

Orale prevensjonsmidler

Som en moderat hemmer av CYP3A4 kan berotrastat øke konsentrasjonen av orale prevensjonsmidler som metaboliseres av CYP3A4. Samtidig administrasjon av berotrastat og desogestrel økte AUC for etonogestrel (aktiv metabolitt) med 58 %, C_{max} ble ikke påvirket. Effekten av berotrastat på CYP2C9-konverteringen av desogestrel til etonogestrel var ubetydelig. Ingen dosejustering er nødvendig for samtidig bruk av desogestrel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder, må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling med berotralstat og i minst 1 måned etter siste dose. Berotralstat anbefales ikke til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av berotralstat hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Berotralstat er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av berotralstat i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Orladeyo skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Orladeyo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er abdominalsmerter (alle steder) (rapportert av 21 % av pasientene), diaré (rapportert av 15 % av pasientene) og hodepine (rapportert av 13 % av pasientene). De gastrointestinale bivirkningene ble rapportert hovedsakelig i de første 1-3 månedene ved bruk av Orladeyo (median dag for debut var dag 66 for abdominalsmerter og dag 45 for diaré) og gikk over uten legemidler mens behandlingen med Orladeyo fortsatte. Nesten alle hendelsene av abdominalsmerter (99 %) var milde eller moderate med en median varighet på 3,5 dager (95 % KI 2-8 dager). Nesten alle hendelsene av diaré (98 %) var milde eller moderate med en median varighet på 3,2 dager (95 % KI 2-8 dager).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til Orladeyo har blitt evaluert i langvarige kliniske studier på pasienter med HAE (både ukontrollert, åpne og placebokontrollerte, blindet) hos 381 pasienter. Bivirkninger er oppført nedenfor etter MedDRA-organklasser og etter frekvens. Frekvensene er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). I hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger observert i kliniske studier

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine ^a
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominalmerter ^b , diaré ^c
	Vanlige	Oppkast, gastroøsofageal refluks, flatulens
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
Undersøkelser ^d	Vanlige	Økt ALAT, økt ASAT

^aOmfatter bivirkningene hodepine og sinushodepine

^bOmfatter bivirkningene abdominalmerter, abdominalt ubehag, smerter i øvre del av abdomen, smerter i nedre del av abdomen, epigastrisk ubehag, ømhet i abdomen

^cOmfatter bivirkningene diaré, løs avføring, hyppig avføring

^dLFT-økninger, som generelt forbedret seg med eller uten seponering av berotralstat, ble observert hos noen pasienter, hovedsakelig hos pasienter som seponerte androgen behandling innen 14 dager av oppstart av Orladeyo-behandling. Brå seponering av androgener umiddelbart før oppstart av Orladeyo skal unngås.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til Orladeyo ble evaluert i kliniske studier med en undergruppe på 28 unge pasienter i alderen 12 til < 18 år, som veide minst 40 kg. Sikkerhetsprofilen var tilsvarende den som ble observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke blitt rapportert om overdosering i kliniske studier. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon for å identifisere potensielle tegn og symptomer på overdosering. Hvis det skulle oppstå symptomer, anbefales symptomatisk behandling. Det finnes ingen antidot tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, midler ved arvet angioødem, ATC-kode: B06AC06

Virkningsmekanisme

Berotralstat er en hemmer av plasma kallikrein. Plasma kallikrein er en serinprotease som spalter kininogen med høy molekylvekt (HMWK), noe som frigir bradykinin, en potent vasodilatator, som øker vaskulær permeabilitet. Hos pasienter med HAE som følge av C1-INH-mangel eller -dysfunksjon, er normal regulering av plasma kallikreinaktivitet nedsatt, noe som fører til ukontrollerte økninger i plasma kallikreinaktivitet og bradykininfrigivelse, som resulterer i HAE-anfall med hevelse (angioødem).

Kardial elektrofysiologi

Ved steady-state C_{max} for berotralstat ved den anbefalte dosen på 150 mg én gang daglig økte det gjennomsnittlige korrigerte QT-intervallet med 3,4 msek (90 % øvre KI-grense på 6,8 msek), som er under terskelen for bekymring på 10 msek. Ved en supratherapeutisk dose på 450 mg én gang daglig

var steady-state-eksponeringer 4 ganger høyere enn den anbefalte dosen på 150 mg, og det korrigerede QT-intervallet økte med gjennomsnittlig 21,9 msec.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av berotralstat ble studert i en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert parallellgruppestudie, NCT 03485911.

Studie NCT 03485911

Denne studien inkluderte 120 pasienter (114 voksne og 6 barn over 12 år) med HAE type I eller II som opplevde minst to utprøverbekreftede anfall innen de første 8 ukene av innkjøringsperioden og tok minst én dose av studiebehandlingen. Ni pasienter var i alderen ≥ 65 år. Pasientene ble randomisert i 1 av 3 parallellbehandlingsarmer stratifisert etter baseline anfallsfrekvens i et 1:1:1-forhold (berotralstat 110 mg, berotralstat 150 mg eller placebo ved oral administrering én gang daglig, med mat) for en behandlingsperiode på 24 uker.

Totalt 81 pasienter mottok minst én dose av berotralstat i den 24 uker lange behandlingsperioden. Totalt var 66 % av pasientene kvinner og 93 % av pasientene var hvite med en gjennomsnittsalder på 41,6 år. En historikk av laryngeale angioødemfall ble rapportert hos 74 % av pasientene og 75 % rapporterte tidligere bruk av langvarig profylakse. Median anfallsfrekvens under den prospektive innkjøringsperioden (baseline anfallsfrekvens) var 2,9 per måned. Av innmeldte pasienter hadde 70 % en baseline anfallsfrekvens på ≥ 2 anfall per måned.

Pasienter seponerte andre profylaktiske HAE-legemidler før de deltok i studien, men alle pasienter hadde lov til å bruke akuttmedisiner for behandling av gjennombruddsanfall av HAE. Hos pasienter behandlet med berotralstat ble 51,4 % av gjennombruddsanfall behandlet med C1-INH (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av C1-INH og berotralstat resulterte ikke i noen identifiserbare bivirkninger.

Orladeyo 150 mg produserte en statistisk signifikant og klinisk meningsfull reduksjon i frekvensen av HAE-anfall sammenlignet med placebo i løpet av 24 uker hos det primære endepunktets ITT-populasjon som vist i tabell 2. Reduksjonen i hyppigheten av HAE-anfall i prosent var større med Orladeyo 150 mg sammenlignet med placebo, uavhengig av anfallsfrekvens under innkjøringsperioden.

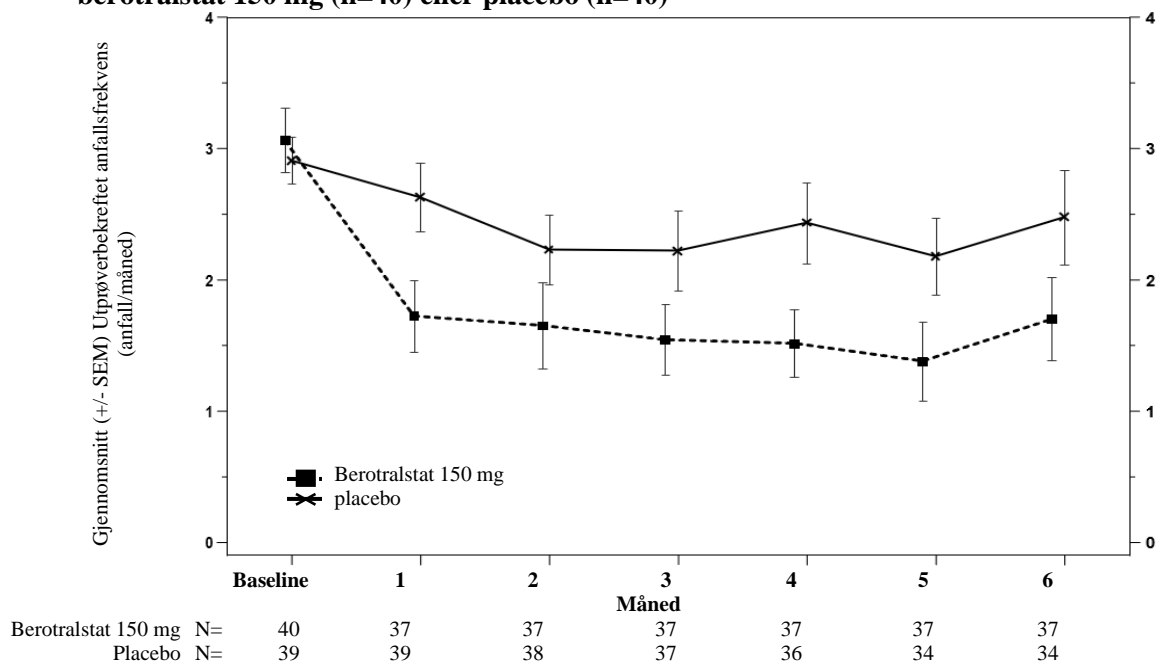
Tabell 2: Reduksjon i frekvensen av HAE-anfall hos berotralstat 150 mg ITT-populasjonen

Utfall	Berotralstat 150 mg (n=40)			Placebo (n=40 ^a)
	Frekvens per 28 dager	Prosent reduksjon fra placebo (95 % KI)	p-verdi	Frekvens per 28 dager
Frekvens av HAE-anfall	1,31	44,2 % (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

^a Én pasient i ITT-analysen ble randomisert til placebo, men ble ikke behandlet.

Reduksjon i frekvensen av anfall ble opprettholdt hele perioden på 24 uker, som vist i figur 1.

Figur 1: Frekvens av HAE-anfall per måned i hele behandlingsperioden på 24 uker med berotralstat 150 mg (n=40) eller placebo (n=40)



SEM: standard error of the mean (standardfeil for gjennomsnittet)

Av pasienter som fikk 150 mg berotralstat, opplevde 58 % en \geq 50 % reduksjon i frekvensen av HAE-anfall sammenlignet med baseline versus 25 % av placebo-pasientene.

Orladeyo 150 mg reduserte frekvensen av HAE-anfall som krevde behandling med standard akutt anfallsbehandling med 49,2 % (95 % KI: 25,5 %, 65,4 %) sammenlignet med placebo (frekvens per 28 dager: 1,04 vs. 2,05).

Helserelatert livskvalitet

Pasienter som fikk berotralstat 150 mg opplevde en forbedring i total skår i spørreskjemaet Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) samt domenskår (funksjonsevne, fatigue/humør, frykt/skam og ernæring) sammenlignet med placebo-gruppen, som vist i tabell 3. En reduksjon på 6 poeng anses som klinisk meningsfull forbedring. Den største forbedringen ble observert i skåren for funksjonsevne.

Tabell 3: Endring i AE-QoL-skår* – berotralstat sammenlignet med placebo ved uke 24

	Endring i LS-gjennomsnitt (SE) fra baseline ved uke 24		LS-gjennomsnittlig forskjell fra placebo (95 % KI)
	Berotralstat 150 mg	Placebo	
Total skår i AE-QoL	-14,6 (2,6)	-9,7 (2,6)	-4,90 (-12,23; 2,43)
Skår for funksjonsevne	-19,5 (3,4)	-10,4 (3,4)	-9,10 (-18,58; 0,38)
Skår for fatigue/humør	-11,3 (3,2)	-9,2 (3,3)	-2,16 (-11,35; 7,03)
Skår for frykt/skam	-15,4 (3,2)	-10,5 (3,3)	-4,96 (-14,05; 4,13)
Skår for ernæring	-8,8 (3,0)	-6,1 (3,1)	-2,68 (-11,27; 5,92)

AE-QoL = Angioedema Quality of Life Questionnaire; KI = konfidensintervall; LS = least squares (minste kvadraters); SE = standard error (standardfeil)

*Lavere skårer indikerer forbedret livskvalitet (mindre svekkelse)

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Orladeyo ble evaluert hos 28 unge pasienter i alderen 12 til < 18 år på tvers av begge studiene. Sikkerhetsprofilen og frekvensen av anfall i studien var tilsvarende det som ble observert hos voksne.

Sikkerhet og effekt av berotralstat hos pediatrik pasienter under 12 år har ikke blitt fastslått.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Orladeyo i én eller flere undergrupper av den pediatrik populasjonen ved behandling av arvet angioødem for forebygging av anfall hos pasienter med arvet angioødem (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av berotralstat 150 mg én gang daglig, er C_{max} og areal under kurven over doseringsintervallet (AUC_{tau}) henholdsvis 158 ng/ml (variasjonsbredde: 110 til 234 ng/ml) og 2770 ng*t/ml (variasjonsbredde: 1880 til 3790 ng*t/ml). Farmakokinetikken til berotralstat hos pasienter med HAE er tilsvarende den hos friske personer.

Berotralstat-eksponering (C_{max} og AUC) øker mer enn proporsjonalt med dose og steady-state nås innen dag 6 til 12.

Innvirkning av mat

Det ble ikke observert noen forskjeller i C_{max} og AUC for berotralstat etter administrasjon av et fettrikt måltid. Median t_{max} ble imidlertid forsinket med 3 timer fra 2 timer (fastende) til 5 timer (etter måltid, variasjonsbredde: 1 til 8 timer). Berotralstat skal administreres med mat for å minimere gastrointestinale bivirkninger.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding er ca. 99 %. Etter én enkelt dose med røntgenmerket berotralstat 300 mg var blod til plasma-forholdet ca. 0,92. Ved steady-state var det geometriske gjennomsnittet (% CV) Vd/F 3123 l (40 %) for berotralstat 150 mg én gang daglig.

Biotransformasjon

Berotralstat metaboliseres av CYP2D6 og av CYP3A4 med lav omdanning *in vitro*. Etter én enkelt oral dose med 300 mg røntgenmerket berotralstat, representerte berotralstat 34 % av den totale plasmaradioaktiviteten, med 8 metabolitter, der hver av dem sto for mellom 1,8 og 7,8 % av den totale radioaktiviteten. Struktur for 5 av de 8 metabolittene er kjent. Det er ikke kjent om noen metabolitter er farmakologisk aktive.

Berotralstat 150 mg én gang daglig er en moderat hemmer av CYP2D6 og CYP3A4 og en svak hemmer av CYP2C9. Berotralstat er ikke en hemmer av CYP2C19.

Berotralstat ved det dobbelte av den anbefalte dosen er en svak hemmer av P-gp og er ikke en hemmer av BCRP.

Eliminasjon

Etter én enkelt dose med 150 mg var berotralstats median halveringstid ca. 93 timer (variasjonsbredde: 39 til 152 timer).

Etter én enkelt oral dose med røntgenmerket berotralstat 300 mg ble ca. 9 % skilt ut i urin (3,4 % uendret; variasjonsbredde 1,8 til 4,7 %) og 79 % ble skilt ut i feces. Ytterligere analyser indikerte at ca. 50 % av fraksjonen som ble gjenfunnet i feces, var uendret berotralstat.

Spesielle populasjoner

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at alder, kjønn og rase ikke hadde noen betydning for farmakokinetikken til berotralstat. Kroppsvekt ble identifisert som en kovariat som beskriver variabiliteten av clearance og distribusjonsvolum, noe som resulterer i høyere eksponering (AUC og C_{max}) hos pasienter som veier mindre. Denne forskjellen anses imidlertid ikke som klinisk relevant, og ingen dosejusteringer anbefales for noen av disse demografiene.

Pediatrik populasjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser som inkluderte pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år og veier minst 40 kg, var eksponering ved steady-state etter oral administrasjon av berotralstat 150 mg én gang daglig noe høyere (29 % høyere) enn eksponering hos voksne, med et estimert geometrisk gjennomsnitt (CV %) AUC_{tau} på 2515 (38,6) ng*t/ml. Denne forskjellen anses imidlertid ikke som klinisk relevant, og ingen dosejusteringer anbefales hos pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år som veier 40 kg eller mer.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til én enkelt oral 200 mg dose med berotralstat ble studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR mindre enn 30 ml/min). Sammenlignet med en samtidig kohort med normal nyrefunksjon (eGFR over 90 ml/min); C_{max} økte med 39 %, men det ble ikke observert noen forskjell i AUC. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ha større risiko for forlenget QT. Det er anbefalt å unngå bruk av berotralstat hos disse pasientene.

Farmakokinetikken til berotralstat hos pasienter med nyresvikt som krever hemodialyse, har ikke blitt studert. Med tanke på berotralstats høye plasmaproteinbinding er det lite sannsynlig at det fjernes via hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til én enkelt oral 150 mg dose med berotralstat ble studert hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse A, B eller C). Farmakokinetikken til berotralstat var uendret hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon økte C_{max} med 77 % mens AUC_{0-inf} økte med 78 %. Hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon økte C_{max} med 27 % og AUC_{0-inf} ble redusert med 6 %. Den estimerte økningen i gjennomsnittlig QTcF hos pasienter med moderat til alvorlig leverdysfunksjon, var opptil 8,8 msek (tosidig 90 % UB 13,1 msek). Bruk av berotralstat skal unngås hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse B eller C).

Eldre

Berotralstat har ikke blitt studert hos pasienter over 75 år, men alder forventes ikke å påvirke eksponeringen for berotralstat.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier av kronisk toksisitet ved gjentatt dosering ble fosfolipidose (tilstedeværelse av vakuoliserte skummakrofager) observert i leveren hos rotter (via elektronmikroskopi) og mistenkt for å være i leveren, tynntarmen, lungene, milten og lymfevevet hos rotter og aper ved klinisk relevante eksponeringer. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Myofiber-degenerering/-nekrose i skjelettet ble observert i den 2-årige (livstid) studien med rotter. Eksponering ved nivået for ingen observerte skadelige effekter (NOAEL - *no observed adverse effect*

level) for disse funnene hos rotter var 4,5 ganger eksponeringen som ble oppnådd (basert på AUC) ved den kliniske berotralstatdosen på 150 mg.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet.

Det var ingen økning i tumorer i en 6-måneders studie med Tg rasH2-transgene mus. Eksponering i denne karsinogenitetsstudien med mus var 10 ganger eksponeringen som ble oppnådd (basert på AUC) ved den kliniske berotralstatdosen på 150 mg.

Sjeldne endometriske stromalsarkomer og udifferensierte sarkomer i huden ble funnet i en 2-årig (livstid) studie med rotter som ble administrert berotralstat med en eksponering som var 4,5 ganger eksponeringen som ble oppnådd (basert på AUC) ved den kliniske berotralstatdosen på 150 mg. Disse funnene er ikke avgjørende, med en forekomst litt høyere enn i kontrollgrupper. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Berotralstat krysset placentabarrieren hos rotter og kaniner. En studie om fosterutvikling som ble utført med drektige rotter som ble administrert berotralstat ved eksponeringer 9,7 ganger eksponeringen oppnådd (basert på AUC) ved den kliniske berotralstatdosen på 150 mg, avdekket ingen bevis for skade på fostre under utvikling. En annen studie om fosterutvikling i en relevant ikke-gnagerart ble ikke gjennomført.

Berotralstat ble påvist i plasmaet til rotteunger på laktasjonsdag 14 ved ca. 5 % av plasmakonsentrasjonen hos moryret.

Berotralstat hadde ingen virkning på paring eller fertilitet hos hann- og hunnrotter ved en dose 2,9 ganger den kliniske berotralstatdosen på 150 mg, basert på mg/m².

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Krospovidon (type A)
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Stivelse, pregelatinert

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Indigokarmin (E 132)
Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

Trykkblekk

Jernoksid, svart (E 172)
Kaliumhydroksid
Skjellakk
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PCTFE/PVC-Alu-blistere i en eske med 7 kapsler per blister

Pakningsstørrelse: 28 eller 98 harde kapsler

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1544/001

EU/1/21/1544/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. april 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orladeyo 150 mg harde kapsler
berotralstat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg berotralstat (som dihydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard
28 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Orladeyo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orladeyo 150 mg kapsler
berotralstat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioCryst Ireland Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Orladeyo 150 mg harde kapsler berotralstat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se i slutten av avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Orladeyo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Orladeyo
3. Hvordan du bruker Orladeyo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Orladeyo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Orladeyo er og hva det brukes mot

Orladeyo er et legemiddel som inneholder virkestoffet berotralstat. Det brukes for å **forhindre anfall av angioødem** hos voksne og ungdom fra 12 år med arvelig angioødem (hereditært angioødem).

Hva hereditært angioødem er

Arvelig angioødem er en tilstand som ofte ligger til familier. Det kan begrense de daglige aktivitetene dine ved å forårsake anfall av hevelse og smerter i forskjellige deler av kroppen, inkludert:

- hender og føtter
- ansikt, øyelokk, lepper og tunge
- strupehodet (larynks), noe som gjør det vanskelig å puste
- kjønnsorganer
- mage og tarmer

Hvordan Orladeyo virker

Ved arvelig angioødem har ikke blodet ditt nok av et protein som kalles C1-hemmer, eller proteinet virker ikke som det skal. Dette fører til for mye av enzymet plasma-kallikrein, som igjen øker nivåene av bradykinin i blodomløpet ditt. For mye bradykinin fører til symptomer på arvelig angioødem. Berotralstat, virkestoffet i Orladeyo, blokkerer aktiviteten til plasma-kallikrein og reduserer dermed bradykinin. Dette forhindrer hevelse og smerte som arvelig angioødem kan forårsake.

2. Hva du må vite før du tar Orladeyo

Ta ikke Orladeyo

- dersom du er allergisk overfor berotralstat eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du tar Orladeyo dersom:

- du har moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon som kan øke nivået av berotralstat i blodet
- du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- du er i risikozonen for en bestemt hjerterytmefeil, kjent som QT-forlengelse

Behandle et anfall av arvelig angioødem med den vanlige akuttmedisinen din uten å ta ekstra doser av Orladeyo. Det er ikke kjent om Orladeyo virker for umiddelbar behandling av anfall av arvelig angioødem.

Barn og ungdom

Orladeyo anbefales ikke til barn under 12 år. Dette er fordi det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Orladeyo har ikke blitt studert hos ungdom som veier mindre enn 40 kg.

Andre legemidler og Orladeyo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du snakker med legen før du tar Orladeyo hvis du bruker:

- tioridazin eller pimozid – legemidler til behandling av psykisk sykdom
- amlodipin – et legemiddel til behandling av høyt blodtrykk eller en type brystmerter som kalles angina
- ciklosporin – et legemiddel som demper immunforsvaret, behandler alvorlige hudsykdommer og alvorlig betennelse i øyne eller ledd
- dabigatran – et legemiddel for å forhindre at blodpropp
- rifampicin – et legemiddel til behandling av tuberkulose eller visse andre infeksjoner
- desipramin, johannesurt og andre legemidler til behandling av depresjon, kalt trisykliske antidepressiva
- deksametozon – et legemiddel som lindrer hoste
- digoksin – et legemiddel til behandling av hjerteproblemer og uregelmessig hjerterytme
- fentanyl – et sterk smertestillende middel
- midazolam – et legemiddel til behandling av søvnproblemer og til bedøvelse
- tolbutamid – et legemiddel som reduserer blodsukkeret
- orale prevensjonsmidler – legemidler som brukes til å forhindre graviditet

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset informasjon om bruk av Orladeyo under graviditet og amming. Det er best å unngå bruk av Orladeyo under gravid og amming for sikkerhets skyld. Legen kommer til å snakke med deg om risikoene og fordelene ved å ta dette legemidlet.

Kvinner i fruktbar alder, må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandling og i minst 1 måned etter den siste dosen. Orladeyo anbefales ikke til kvinner i fruktbar alder som ikke bruker prevensjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Orladeyo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du tar Orladeyo

Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom fra 12 år som veier 40 kg eller mer, er én kapsel én gang daglig.

Orladeyo anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Som et sikkerhetstiltak gjelder dette også pasienter som går på dialyse.

Administrasjonsmåte

Ta kapselen med mat og et glass vann til samme tid hver dag. Det kan være når som helst på dagen.

Dersom du tar for mye av Orladeyo

Ta kontakt med lege umiddelbart hvis dette skjer.

Dersom du har glemt å ta Orladeyo

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt kapsel. Ta den glemte dosen så fort du husker det, men ikke ta mer enn én dose per dag.

Dersom du avbryter behandlingen med Orladeyo

Det er viktig å **ta** dette legemidlet regelmessig og **så lenge legen din forskriver det**. Ikke slutt å ta det uten at legen din har godkjent det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger kan forekomme med følgende frekvenser:

Svært vanlige – kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- hodepine
- magesmerter, inkludert ubehag i magen, ømhet i magen
- diaré og hyppig tømming av tarmen

Vanlige – kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- oppkast
- halsbrann
- tarmgass
- blodprøver som viser økte nivåer av leverenzymene som kalles ALAT og ASAT
- utslett

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Orladeyo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Orladeyo

- Virkestoff er berotralstat. Hver kapsel inneholder 150 mg berotralstat (som dihydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er:
 - stivelse, pregelatinert, krospovidon (type A), silika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat, gelatin, titandioksid (E 171)
 - fargestoffer: indigokarmin (E 132), svart jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172)
 - spiselig trykkblekk: svart jernoksid (E 172), kaliumhydroksid, skjellakk, propylenglykol (E 1520)

Hvordan Orladeyo ser ut og innholdet i pakningen

Orladeyo-kapsler har en hvit opak hoveddel trykket med «150» og lyseblå opak overdel trykket med «BCX» (19,4 mm × 6,9 mm). De er pakket i plast/aluminiumsblistere i en eske med 7 kapsler per blister.

Pakningsstørrelse: 28 eller 98 harde kapsler

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

- **Innehaver av markedsføringstillatelsen**
BioCryst Ireland Limited
Block 4, Harcourt Centre, Harcourt Road, DUBLIN 2, D02HW77
Irland
- **Tilvirker**
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.