

1. LEGEMIDLETS NAVN

Icatibant Medical Valley 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt sprøyte på 3 ml inneholder ikatibantacetat tilsvarende 30 mg ikatibant. Hver ml oppløsning inneholder 10 mg ikatibant.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Oppløsningen er klar og fargeløs.

Oppløsningen har en pH på ca. 5,5 og en osmolalitet på ca. 300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Icatibant Medical Valley er indisert for symptomatisk behandling av akutte anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne, ungdom og barn over 2 år med mangel på C1-esteraseinhibitor.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Icatibant Medical Valley er beregnet til bruk under veiledning av helsepersonell.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose for voksne er én enkelt subkutan injeksjon av Icatibant Medical Valley 30 mg.

I de fleste tilfeller er det tilstrekkelig med én injeksjon Icatibant Medical Valley for å behandle et anfall. Ved utilstrekkelig bedring eller tilbakefall av symptomer, kan ytterligere en injeksjon Icatibant Medical Valley administreres etter 6 timer. Dersom den andre injeksjonen gir utilstrekkelig bedring eller tilbakefall av symptomer kan en tredje injeksjon Icatibant Medical Valley administreres etter ytterligere 6 timer. Maksimalt 3 injeksjoner av Icatibant Medical Valley kan administreres i løpet av 24 timer.

I kliniske studier er maksimalt 8 injeksjoner Icatibant Medical Valley administrert i løpet av en måned.

Pediatrik populasjon

Anbefalt dose av Icatibant Medical Valley basert på kroppsvekt hos barn og ungdom (mellom 2 og 17 år) er oppgitt i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1: Doseringsregime for pediatriske pasienter

Kroppsvekt	Dose (injeksjonsvolum)
12 kg til 25 kg	10 mg (1,0 ml)

26 kg til 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg til 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg til 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

I den kliniske studien er det ikke administrert mer enn 1 injeksjon Icatibant Medical Valley per HAE-anfall.

Ingen doseringsanbefaling kan gis hos barn under 2 år eller som veier under 12 kg, da sikkerhet og effekt ikke er påvist i denne pediatriske gruppen.

Eldre

Det er begrenset informasjon for pasienter eldre enn 65 år.

Det er vist at eldre har økt systemisk eksponering for ikatibant. Relevansen av dette med hensyn på sikkerhet for Icatibant Medical Valley er ukjent (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Icatibant Medical Valley er beregnet til subkutan administrasjon, fortrinnsvis i mageregionen.

Icatibant Medical Valley injeksjonsvæske, oppløsning bør injiseres sakte på grunn av volumet som skal administreres.

Hver sprøyte med Icatibant Medical Valley er kun beregnet til engangsbruk.

Se pakningsvedlegget for bruksanvisning.

Administrasjon av omsorgsperson/selvadministrasjon

Beslutningen om å igangsette administrasjon av omsorgsperson eller selvadministrasjon av Icatibant Medical Valley bør bare tas av lege med erfaring fra diagnostisering og behandling av arvet angioødem (se pkt. 4.4).

Voksne

Icatibant Medical Valley kan selvadministreres eller administreres av omsorgsperson kun etter å ha fått opplæring i subkutan injeksjonsteknikk fra helsepersonell.

Barn og ungdom fra 2-17 år

Icatibant Medical Valley kan administreres av en omsorgsperson kun etter å ha fått opplæring i subkutan injeksjonsteknikk av helsepersonell.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laryngeale anfall

Pasienter med laryngeale anfall bør tas hånd om i en passende medisinsk institusjon etter injeksjon og utskrives først når lege mener det er sikkert.

Iskemisk hjertesykdom

Ved iskemiske tilstander kan det teoretisk forekomme en svekkelse av hjertefunksjonen og reduksjon i den koronare blodstrømmen på grunn av antagonisme av bradykininreseptor type 2. Forsiktighet bør derfor utvises ved administrering av Icatibant Medical Valley til pasienter med akutt iskemisk hjertesykdom eller ustabil angina pectoris (se pkt. 5.3).

Slag

Selv om det er vist en gunstig effekt av B2-reseptorblokkade rett etter et slag, så er det en teoretisk mulighet for at ikatibant kan svekke den positive senfasen av de nevroprotektive effektene av bradykinin. Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av ikatibant til slagpasienter i ukene etter et slag.

Administrasjon av omsorgsperson/selvadministrering

Hos pasienter som ikke har fått Icatibant Medical Valley tidligere, bør første behandling gis ved en medisinsk institusjon eller under veiledning av lege.

Ved utilstrekkelig lindring eller tilbakevendende symptomer etter selvadministrering eller administrasjon av omsorgsperson anbefales det at pasienten eller omsorgspersonen oppsøker lege. For voksne bør påfølgende doser som kan være nødvendige for samme anfall, administreres i en medisinsk institusjon (se pkt. 4.2). Det finnes ingen data om administrasjon av påfølgende doser for samme anfall hos ungdom eller barn.

Pasienter som opplever et laryngealt anfall, skal alltid oppsøke lege og observeres ved en medisinsk institusjon, også etter at de har tatt injeksjonen hjemme.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hver sprøyte, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrisk populasjon

Det er begrensede erfaringer fra behandling av mer enn ett HAE-anfall med Icatibant Medical Valley i den pediatriske populasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner som involverer CYP450 er ikke forventet (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av Icatibant Medical Valley og ACE-hemmere er ikke undersøkt. ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med HAE på grunn av mulig forhøyede bradykininnivåer.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For ikatibant foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist effekter på uterin implantasjon og fødsel (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Icatibant Medical Valley bør bare brukes under graviditet dersom den potensielle fordelen oppveier en mulig risiko for fosteret, (f.eks. behandling av potensielt livstruende laryngeale anfall).

Amming

Ikatibant utskilles i melken til diegivende rotter i konsentrasjoner som ligner de som finnes i maternalt blod. Ingen effekter ble påvist i den postnatale utviklingen til rotteavkom.

Det er ukjent om ikatibant blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men det anbefales at ammende kvinner som ønsker å bruke Icatibant Medical Valley ikke bør amme i 12 timer etter behandlingen.

Fertilitet

Hos både rotter og hunder førte gjentatt bruk av ikatibant til effekter på reproduksjonsorganene. Ikatibant hadde ingen effekt på fertiliteten til hannmus og -rotter (se pkt. 5.3). En studie hos 39 friske voksne menn og kvinner som ble behandlet med 30 mg hver 6. time, 3 doser hver 3. dag, totalt 9 doser, viste ingen signifikante endringer i konsentrasjonen basale og GnRH-stimulerte kjønnshormoner, sammenlignet med baseline, verken hos kvinner eller hos menn. Det var ingen signifikante effekter av ikatibant på konsentrasjonen av progesteron i sekresjonsfasen og sekresjonsfunksjon, eller på lengden på menstruasjonssyklusen hos kvinner. Det var heller ingen signifikante effekter av ikatibant på antall sædceller, motilitet av sædceller og morfologi av sædceller hos menn. Det er ikke sannsynlig at doseringsskjemaet som ble brukt i denne studien opprettholdes i en klinisk setting.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Icatibant Medical Valley har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, letargi, tretthet, somnolens og svimmelhet er rapportert etter bruk av Icatibant Medical Valley. Disse symptomene kan opptre ved et anfall av HAE. Pasienter bør instrueres i å ikke kjøre eller bruke maskiner hvis de føler seg trette eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier som ble brukt til registrering, ble til sammen 999 HAE-anfall behandlet med 30 mg ikatibant administrert subkutant av helsepersonell. Ikatibant 30 mg subkutant er administrert av helsepersonell til 129 friske forsøkspersoner og 236 pasienter med HAE.

Nesten alle pasientene som fikk behandling med subkutan ikatibant i kliniske studier utviklet reaksjoner på injeksjonsstedet (karakterisert ved hudirritasjon, hevelse, smerte, kløe, erytem, brennende fornemmelse). Disse reaksjonene var generelt milde til moderate, forbigående og gikk over av seg selv.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er angitt i tabell 2, og er definert som følger:

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 ($< 1/10\ 000$).

Alle bivirkninger rapportert etter markedsføring er *skrevet med kursiv*.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert med ikatibant

Organklassesystem (forekomstkategori)	Foretrukket term
Nevrologiske sykdommer (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Svimmelhet Hodepine
Gastrointestinale sykdommer (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$) <i>(Ikke kjent)</i>	Utslett Erytem Pruritus Urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (Svært vanlige, $\geq 1/10$) (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Reaksjoner på injeksjonsstedet* Pyreksi
Undersøkelser	

(Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Økt nivå av transaminaser
* Bloduttredelser på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, svie på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, hypoestesi på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet, nummenhet på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, trykkfølelse på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, urtikaria på injeksjonsstedet og varme på injeksjonsstedet	

Pediatrisk populasjon

Totalt ble 32 pediatriske pasienter (8 barn fra 2-11 år og 24 ungdommer fra 12-17 år) med HAE eksponert for behandling med ikatibant i kliniske studier. Trettien pasienter fikk en enkeltdose ikatibant, og 1 pasient (en ungdom) fikk ikatibant for to HAE-anfall (totalt to doser). Ikatibant ble administrert ved subkutan injeksjon i en dose på 0,4 mg/kg basert på kroppsvekt, til en maksimal dose på 30 mg.

Flertallet av de pediatriske pasientene som ble behandlet med subkutan ikatibant, opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet, som erytem, hevelse, brennende fornemmelse, hud smerter og kløe/pruritus. Disse ble påvist å ha mild til moderat alvorlighetsgrad og samsvarende med reaksjonene som er rapportert hos voksne. To pediatriske pasienter opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet som ble vurdert som alvorlige, og som gikk helt over i løpet av 6 timer. Disse reaksjonene var erytem, hevelse, brennende fornemmelse og varmfølelse.

Ingen klinisk signifikante endringer ble observert i reproduksjonshormoner i kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenisitet

Ved gjentatte behandlinger hos voksne i de kontrollerte fase III-studiene ble det i sjeldne tilfeller observert forbigående tilfeller av positivitet for anti-ikatibantantistoffer. Alle pasientene hadde opprettholdt effekt. En pasient behandlet med ikatibant testet positivt for anti-ikatibantantistoffer før og etter behandling med ikatibant. Denne pasienten ble fulgt i 5 måneder og ytterligere prøver var negative for anti-ikatibantantistoffer. Ingen overfølsomhetsreaksjoner eller anafylaktiske reaksjoner ble rapportert med ikatibant.

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen klinisk informasjon vedrørende overdosering er tilgjengelig.

En intravenøs dose på 3,2 mg/kg (ca. 8 ganger terapeutisk dose) forårsaket forbigående erytem, kløe, rødme eller hypotensjon hos friske personer. Ingen terapeutisk intervensjon var nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, midler mot arvet angioødem, ATC-kode: B06AC02

Virkningsmekanisme

HAE (en autosomal dominant sykdom) er forårsaket av mangel på eller nedsatt funksjon av C1-esteraseinhibitor. HAE-anfall følges av økt utskillelse av bradykinin, som er den sentrale mediatoren ved utvikling av kliniske symptomer.

HAE vises ved intermitterende anfall av subkutane og/eller submukøse ødemer i øvre del av luftveiene, huden og mage- og tarmkanalen. Et anfall varer vanligvis i 2-5 dager.

Ikatibant er en selektiv kompetitiv antagonist på bradykinin type 2 (B2)-reseptor. Det er et syntetisk decapeptid med struktur som ligner bradykinin, men med 5 aminosyrer som ikke danner protein. Ved HAE er forhøyede nivåer av bradykinin den sentrale mediatoren for utvikling av kliniske symptomer.

Farmakodynamiske effekter

Hos unge, friske personer førte administrering av ikatibant 0,8 mg/kg i løpet av 4 timer, 1,5 mg/kg/dag eller 0,15 mg/kg/dag i 3 dager til at utvikling av bradykininindusert hypotensjon, vasodilatasjon og refleksstakykardi ble unngått. Det er vist at ikatibant er en kompetitiv antagonist når testdosen med bradykinin ble økt til det firedobbelte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effektdata ble hentet fra en initiell åpen fase II-studie og fra tre kontrollerte fase III-studier.

Kliniske fase III-studier (FAST-1 og FAST-2) var randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte utprøvningsstudier og hadde identisk design, bortsett fra komparatoren (én med oral traneksamsyre som sammenligningspreparat og én placebokontrollert). Totalt 130 pasienter ble randomisert til enten å få 30 mg ikatibant (63 pasienter) eller et sammenligningspreparat (enten traneksamsyre (38 pasienter) eller placebo (29 pasienter)). Senere episoder med HAE ble behandlet i en åpen forlengelse av studien. Pasienter med symptomer på laryngealt angioødem fikk åpen behandling med ikatibant. Primært effektendepunkt var tiden fram til symptomlindring, ved bruk av en visuell analog skala (VAS). Tabell 3 viser effektresultatene for disse studiene.

FAST-3 var en randomisert, placebokontrollert, studie med parallelle grupper av 98 voksne pasienter med en median alder på 36 år. Pasientene ble randomisert til å få enten ikatibant 30 mg eller placebo ved subkutan injeksjon. Et delsett av pasientene i denne studien opplevde akutte HAE-anfall, mens de fikk androgener, antifibrinolytiske stoffer eller C1-hemmere. Det primære endepunktet var tiden før start på symptomlindring, som ble vurdert med en 3-punkts sammensatt visuell analog skår (VAS-3), som besto av vurderinger av hevelse i huden, hudsmerte og abdominalsmerter. Tabell 4 viser effektresultatene for FAST-3.

I disse studiene hadde pasienter som fikk ikatibant, kortere median tid til symptomlindring (henholdsvis 2,0, 2,5 og 2,0 timer) sammenlignet med traneksamsyre (12,0 timer) og placebo (4,6 og 19,8 timer). Behandlingseffekten av ikatibant ble bekreftet ved sekundære effektendepunkter.

Ved en integrert analyse av disse kontrollerte fase III-studiene, var tiden før start på symptomlindring og tiden før start på primær symptomlindring tilsvarende, uavhengig av aldersgruppe, kjønn, etnisitet, vekt eller om pasienten brukte androgener eller antifibrinolytiske midler.

Responser var også konsistent på tvers av gjentatte anfall i de kontrollerte fase III-studiene. Til sammen ble 237 pasienter behandlet med 1386 doser av 30 mg ikatibant for 1278 anfall av akutt HAE. Hos de første 15 ikatibant-behandlede anfallene (1114 doser for 1030 anfall) var mediantiden før start på symptomlindring tilsvarende på tvers av anfallene (2,0 til 2,5 timer). 92,4 % av disse anfallene ble behandlet med en enkeltdose ikatibant.

Tabell 3. Effekresultater for FAST-1 og FAST-2

Kontrollert klinisk studie med ikatibant vs traneksamsyre eller placebo: Effekresultater					
	FAST-2			FAST-1	
	Ikatibant	Traneksamsyre		Ikatibant	Placebo
Antall personer i ITT-populasjonen	36	38	Antall personer i ITT-populasjonen	27	29
Baseline VAS (mm)	63,7	61,5	Baseline VAS (mm)	69,3	67,7
Endring fra baseline til 4 timer	-41,6	-14,6	Endring fra baseline til 4 timer	-44,8	-23,5
Forskjell mellom behandlingene (95 % KI, p-verdi)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Forskjell mellom behandlingene (95 % KI, p-verdi)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Endring fra baseline til 12 timer	-54,0	-30,3	Endring fra baseline til 12 timer	-54,2	-42,4
Forskjell mellom behandlingene (95 % KI, p-verdi)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Forskjell mellom behandlingene (95 % KI, p-verdi)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Median tid til start av symptomlindring (timer)			Median tid til start av symptomlindring (timer)		
Alle episoder (N = 74)	2,0	12,0	Alle episoder (N = 56)	2,5	4,6
Responstrate (% , KI) ved 4 timer etter behandlingsstart			Responstrate (% , KI) ved 4 timer etter behandlingsstart		
Alle episoder (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Alle episoder (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Median tid til start av symptomlindring: alle symptomer (timer):			Median tid til start av symptomlindring: alle symptomer (timer):		
Magesmerter	1,6	3,5	Magesmerter	2,0	3,3
Hevelse i huden	2,6	18,1	Hevelse i huden	3,1	10,2
Smerter i huden	1,5	12,0	Smerter i huden	1,6	9,0
Median tid til nesten fullstendig lindring av symptomer (timer)			Median tid til nesten fullstendig lindring av symptomer (timer)		
Alle episoder (N = 74)	10,0	51,0	Alle episoder (N = 56)	8,5	19,4
Median tid til tilbakefall av symptomer, ved pasienten (timer)			Median tid til tilbakefall av symptomer, ved pasienten (timer)		
Alle episoder (N = 74)	0,8	7,9	Alle episoder (N = 56)	0,8	16,9
Median tid til pasient bedring, ved legen (timer)			Median tid til pasient bedring, ved legen (timer)		
Alle episoder	1,5	6,9	Alle episoder	1,0	5,7

Kontrollert klinisk studie med ikatibant vs traneksamsyre eller placebo: Effekteresultater					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Traneksamsyre		Ikatibant	Placebo
(N = 74)			(N = 56)		

Tabell 4. Effekteresultater for FAST-3

Effekteresultater: FAST-3; kontrollert fase – ITT-populasjon				
Endepunkt	Statistisk	Ikatibant	Placebo	p-verdi
		(n = 43)	(n = 45)	
Primært endepunkt				
Tid før start av symptomlindring – kombinert VAS (timer)	Median	2,0	19,8	< 0,001
Andre endepunkter				
Tid før start av primær symptomlindring (timer)	Median	1,5	18,5	< 0,001
Endring i kombinert VAS-skår 2 timer etter behandling	Gjennomsnitt	-19,74	-7,49	< 0,001
Endring i sammensatt forsøkspersonvurdert symptomskår ved 2 timer	Gjennomsnitt	-0,53	-0,22	< 0,001
Endring i sammensatt utprøvervurdert symptomskår ved 2 timer	Gjennomsnitt	-0,44	-0,19	< 0,001
Tid for nesten fullstendig symptomlindring (timer)	Median	8,0	36,0	0,012
Tid før forsøkspersonvurdert initial symptomforbedring (timer)	Median	0,8	3,5	< 0,001
Tid før utprøvervurdert initial visuell symptomforbedring (timer)	Median	0,8	3,4	< 0,001

Totalt 66 pasienter med HAE-anfall som påvirket larynks, ble behandlet i disse klinisk kontrollerte fase III-studiene. Resultatene var de samme som for pasienter med ikke-laryngeale anfall av HAE, med tanke på tid før start av symptomlindring.

Pediatrik populasjon

En åpen, ikke-randomisert enkeltarmstudie (HGT-FIR-086) ble gjennomført med totalt 32 pasienter. Alle pasientene fikk minst én dose ikatibant (0,4 mg/kg kroppsvekt opptil en maksimaldose på 30 mg), og flertallet av pasientene ble fulgt opp i minst 6 måneder. Elleve pasienter hadde prepubertal status, og 21 pasienter var enten pubertale eller postpubertale.

Effektpopulasjonen besto av 22 pasienter som hadde vært behandlet med ikatibant (11 prepubertale og 11 pubertale/postpubertale) for HAE-anfall.

Primært effektendepunkt var tiden før start på symptomlindring (TOSR) målt ved bruk av en sammensatt utprøverrapportert symptomskår. Tid før symptomlindring ble definert som varighet (i timer) før symptomforbedring i en størrelsesorden på 20 %.

Generelt sett var median tid før start på symptomlindring 1,0 timer (95 % konfidensintervall, 1,0-1,1 time). Én og to timer etter behandling opplevde henholdsvis ca. 50 % og 90 % av pasientene start på symptomlindring.

Generelt sett var median tid før minimale symptomer (tidligste tid etter behandling da alle symptomene var enten milde eller fraværende) var 1,1 time (95 % konfidensintervall, 1,0-2,0 timer).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til ikatibant er karakterisert i studier med både intravenøs og subkutan administrering til friske frivillige og pasienter. Den farmakokinetiske profilen til ikatibant hos pasienter med HAE ligner den hos friske frivillige.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering er den absolutte biotilgjengeligheten av ikatibant 97 %. Maksimal konsentrasjon oppnås i løpet av ca. 30 minutter.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (V_{ss}) til ikatibant er ca. 20-25 liter. Plasmaproteinbindingsgrad er 44 %.

Biotransformasjon

Ikatibant gjennomgår en omfattende metabolisme ved proteolytiske enzymer til inaktive metabolitter som utskilles primært i urinen.

In vitro-studier har vist at ikatibant ikke degraderes via oksidative metabolske veier og hemmer ikke de viktigste cytokrom P450 (CYP)-isoenzymene (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, eller 3A4) og induserer ikke CYP 1A2 og 3A4.

Eliminasjon

Ikatibant elimineres hovedsakelig ved metabolisme og mindre enn 10 % av dosen elimineres i urin som uforandret legemiddel. Clearance er ca. 15-20 liter/time uavhengig av dose. Terminal plasmahalveringstid er ca. 1-2 timer.

Spesielle populasjoner

Eldre

Data indikerer en aldersrelatert reduksjon i clearance som fører til ca. 50-60 % høyere eksponering hos eldre personer (75-80 år) sammenlignet med pasienter på 40 år.

Kjønn

Data indikerer ingen forskjell i clearance mellom kvinner og menn etter korreksjon for kroppsvekt.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Begrensede data indikerer at eksponering for ikatibant ikke påvirkes av nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Rase

Det foreligger begrenset informasjon om individuelle raseeffekter. Tilgjengelige eksponeringsdata indikerer ingen forskjell i clearance mellom ikke-hvite (n = 40) og hvite (n = 132) forsøkspersoner.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til ikatibant ble karakterisert hos pediatriske HAE-pasienter i studien HGT-FIR-086 (se pkt. 5.1). Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose (0,4 mg/kg opp til maksimalt 30 mg) er tiden til maksimal konsentrasjon ca. 30 minutter, og terminal halveringstid er ca. 2 timer. Det finnes ingen observert forskjell i eksponeringen for ikatibant mellom HAE-pasienter med og uten anfall. Farmakokinetisk populasjonsmodellering ved bruk av data fra både voksne og pediatriske pasienter viste at clearance av ikatibant er relatert til kroppsvekt, og lavere clearanceverdier ble registrert for lavere kroppsvekt i den pediatriske HAE-populasjonen. Basert på modellering for vektrelatert dosering er den forventede eksponeringen for ikatibant i den pediatriske HAE-populasjonen (se pkt. 4.2) lavere enn den observerte eksponeringen i studier utført med voksne HAE-pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er utført studier med gjentatt dosering med varighet opptil 6 måneder hos rotter og 9 måneder hos hunder. Hos både rotter og hunder var det en doserelatert reduksjon i sirkulerende kjønnsormonnivåer, og gjentatt bruk av ikatibant forsinket den seksuelle modningen reversibelt.

Maksimal daglig eksponering definert ved område under kurven (AUC) ved nivåer hvor ingen bivirkninger ble observert (NOAEL-nivåer) i 9-månedersstudien hos hunder var 2,3 ganger AUC hos voksne mennesker etter en subkutan dose på 30 mg. Et NOAEL-nivå var ikke målbart i rottestudien, men alle funn fra studien viste enten fullstendig eller delvis reversible effekter på behandlede rotter. Det ble observert hypertrofi i binyrene ved alle testede doser hos rotter. Hypertrofien i binyrene var reversibel etter at ikatibantbehandlingen opphørte. Den kliniske relevansen av binyrefunnene er ukjent.

Ikatibant hadde ingen effekt på fertiliteten til hannmus (maksimal dose 80,8 mg/kg/dag) og rotter (maksimal dose 10 mg/kg/dag).

I en 2-årig studie for å bestemme ikatibants karsinogene potensiale hos rotter hadde daglige doser som ga eksponeringsnivåer opptil ca. 2 ganger det som ble oppnådd etter en terapeutisk dose hos mennesker, ingen virkning på forekomsten eller morfologien til tumorer. Resultatene indikerer ikke et karsinogent potensiale for ikatibant.

I et standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester var ikke ikatibant gentoksisk.

Ved administrering av en subkutan injeksjon ved tidlig embryo- og fosterutvikling hos rotter (maksimal dose 25 mg/kg/dag) og kaniner (maksimal dose 10 mg/kg/dag) viste ikatibant ingen teratogene effekter. Ikatibant er en potent antagonist av bradykinin og derfor kan behandling ved høye doser påvirke uterin implantasjonsprosess og dermed uterin stabilitet tidlig i drektighetsperioden. Disse uterine effektene kan også vises sent i drektighetsperioden hvor ikatibant har en tokolytisk effekt som fører til forsinket fødsel hos rotter, med økt stress hos fostre og perinatal død ved høye doser (10 mg/kg/dag).

En subkutan 2-ukers dosepåvisningsstudie hos juvenile rotter identifiserte 25 mg/kg/dag som maksimal tolerert dose. I den pivotale toksisitetsstudien hos juvenile, hvor rotter som ikke var kjønnsmodne fikk daglig behandling med 3 mg/kg/dag i 7 uker, forekom atrofi av testikler og bitestikler. De observerte mikroskopifunnene var delvis reversible. Lignende effekter av ikatibant på kjønnsorganer ble sett hos kjønnsmodne rotter og hunder. Disse funnene var konsistente med rapporterte effekter på gonadotropiner og viste seg reversible i den påfølgende behandlingsfrie perioden.

Ikatibant førte ikke til endringer i hjertets ledningssystem *in vitro* (hERG-kanalen) eller *in vivo* hos normale hunder eller i ulike hundemodeller (ventrikulær stimulering, fysisk anstrengelse og koronar ligasjon) hvor ingen assosierte hemodynamiske endringer ble observert. Det er vist at ikatibant forsterker indusert hjerteiskemi i flere prekliniske modeller selv om en alvorlig effekt ikke er konsistent påvist ved akutt iskemi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid
Eddiksyre, konsentrert (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

3 ml oppløsning i en 3 ml ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stempelstopper (brombutyl dekket med fluorkarbonpolymer). En hypoderm kanyle (25 G; 16 mm) er inkludert i pakningen.

Pakningsstørrelser

- én ferdigfylt sprøyte med én kanyle (ligger på et brett inne i ytterkartongen)
- tre ferdigfylte sprøyter med tre kanyler (ligger på separate brett inne i ytterkartongen)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen skal være klar og fargeløs og uten synlige partikler.

Bruk i den pediatriske populasjonen

Egnet dose for administrasjon er basert på kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Når den nødvendige dosen er under 30 mg (3 ml), er følgende utstyr nødvendig for å trekke ut og administrere egnet dose:

- Adapter (proksimal og/eller distal hun luer-lock-kobling)
- 3 ml (anbefalt) sprøyte med gradering

Den ferdigfylte ikatibantsprøyten og alle andre komponenter er kun til engangsbruk.

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

Alle kanyler og sprøyter skal kastes i beholder for skarpt avfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13549

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

13.04.2022