

1. LEGEMIDLETS NAVN

Icatibant Cipla 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.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Oppløsningen er en klar og fargeløs væske, pH: 5,2 til 5,8, osmolalitet: 270 til 330 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Icatibant Cipla er beregnet til bruk under veiledning av helsepersonell.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose for voksne er én enkelt subkutan injeksjon av Icatibant Cipla på 30 mg.

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

I kliniske studier er maksimalt 8 injeksjoner med ikatibant administrert i løpet av en måned.

Pediatrisk populasjon

Anbefalt dose av Icatibant Cipla basert på kroppsvekt hos barn og ungdom (i alderen 2 til 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 med ikatibant per HAE-anfall.

Ingen doseringsanbefaling kan gis hos barn under 2 år eller som veier under 12 kg, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne pediatrike 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 til sikkerhet for ikatibant er ukjent (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Icatibant Cipla er beregnet til subkutan administrasjon, fortrinnsvis i mageregionen.

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

Hver sprøyte med Icatibant Cipla er kun beregnet til engangsbruk.

Se pakningsvedlegget for bruksanvisning.

Administrasjon av omsorgsperson/selvadministrasjon

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

Voksne

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

Barn og ungdom fra 2–17 år

Icatibant Cipla 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 ved en egnet 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 administrasjon av Icatibant Cipla til pasienter med akutt iskemisk hjertesykdom eller ustabil angina pectoris (se pkt. 5.3).

Slag

Selv om det finnes evidens som viser 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 administrasjon av ikatibant til slagpasienter i ukene etter et slag.

Administrasjon av omsorgsperson/selvadministrasjon

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

Ved utilstrekkelig lindring eller tilbakevendende symptomer etter selvadministrasjon 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 ved 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, må alltid oppsøke lege og observeres ved en medisinsk institusjon, også etter at de har tatt injeksjonen hjemme.

Pediatrisk populasjon

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner som involverer CYP450 er ikke forventet (se pkt. 5.2).

Samtidig administrasjon av ikatibant og angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE) 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.

Ikatibant 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 maternelt 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 Cipla 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 av basale og GnRH-stimulerte kjønns hormoner, sammenlignet med baseline, verken hos kvinner eller hos menn. Det var ingen signifikante effekter av ikatibant på progesteronkonsentrasjonen i lutealfasen og lutealfunksjonen, eller på lengden på menstruasjonssyklusen hos kvinner. Det var heller ingen signifikante effekter av ikatibant på antall sædceller, motilitet og morfologi 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

Ikatibant har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, letargi, tretthet, somnolens og svimmelhet er rapportert etter bruk av ikatibant. Disse symptomene kan opptre ved et anfall av HAE. Pasienter bør instrueres i å ikke kjøre bil 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 subkutan av helsepersonell. Ikatibant 30 mg subkutan er administrert av helsepersonell til 129 friske personer og 236 pasienter med HAE.

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

Bivirkningstabell

Forekomsten av bivirkninger er angitt i tabell 1 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 ($< 1/10\,000$), ukjent (forekomst kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

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

Tabell 2: Bivirkninger rapportert med ikatibant

Organklasser	Frekvens	Foretrukket term
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett Erytem Pruritus
	Ukjent	Urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet*
	Vanlige	Pyreksi
Undersøkelser	Vanlige	Forhøyede transaminaser
* Blodutredelser 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, opptil 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 var av mild til moderat alvorlighetsgrad og samsvarte 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. Én ikatibant-behandlet pasient testet positivt for anti-ikatibantantistoffer før og etter behandling. 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 som gjelder 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 ledsages av økt utskillelse av bradykinin, som er den sentrale mediatoren for utvikling av kliniske symptomer.

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

Ikatibant er en selektiv kompetitiv antagonist på bradykinin type 2 (B2)-reseptor. Det er en syntetisk decapeptid med en 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 administrasjon 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, vasodilasjon og reflekstakykardi 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 studier og hadde identisk design, bortsett fra sammenligningspreparat (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 tid til symptomlindring ved bruk av en visuell analog skala (VAS). Tabell 3 viser effektresultatene for disse studiene.

FAST-3 var en randomisert, placebokontrollert parallellgruppestudie på 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. En undergruppe av pasientene i denne studien opplevde akutte HAE-anfall mens de fikk androgener, antifibrinolytiske midler eller C1-hemmere. Det primære endepunktet var tid til symptomlindring, som ble vurdert med en 3-punkts sammensatt visuell analog skår (VAS-3), som

besto av vurderinger av hevelse i hud, hudsmarter 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.

I en integrert analyse av disse kontrollerte fase III-studiene var tid til oppstart av symptomlindring og tid til oppstart av primær symptomlindring tilsvarende, uansett aldersgruppe, kjønn, rase, vekt eller om pasienten brukte androgener eller antifibrinolytiske midler.

Responseren var også ensartet på tvers av gjentatte anfall i de kontrollerte fase III-studiene. Til sammen ble 237 pasienter behandlet med 1386 doser på 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 HAE-anfallene ble behandlet med en enkeltdose ikatibant.

Tabell 3. Effektresultater for FAST-1 and FAST-2

Kontrollert klinisk studie med IKATIBANT vs. traneksamsyre eller placebo: Effektresultater					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Traneksam-syre		Ikatibant	Placebo
Antall personer i ITT-populasjon	36	38	Antall personer i ITT-populasjon	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 symptomlindring (timer)			Median tid til 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 symptomlindring: alle symptomer (timer):			Median tid til symptombedring: 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

Kontrollert klinisk studie med IKATIBANT vs. traneksamsyre eller placebo: Effekresultater					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Traneksam- syre		Ikatibant	Placebo
Median tid til nesten fullstendig symptomlindring (timer)			Median tid til nesten fullstendig symptomlindring (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 generell pasientbedring, ved lege (timer)			Median tid til generell pasientbedring, ved lege (timer)		
Alle episoder (N = 74)	1,5	6,9	Alle episoder (N = 56)	1,0	5,7

Tabell 4. Effekresultater for FAST-3

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

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

Pediatrisk 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 maksimumsdose 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 bestod av 22 pasienter som hadde blitt behandlet med ikatibant (11 prepubertale og 11 pubertale/postpubertale) for HAE-anfall.

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

Generelt sett var median tid til symptomlindring 1,0 timer (95 % konfidensintervall, 1,0–1,1 timer). 1 og 2 timer etter behandling opplevde henholdsvis omtrent 50 % og 90 % av pasientene symptomlindring.

Generelt sett var median tid til minimale symptomer (tidligste tidspunkt etter behandling når alle symptomene var enten milde eller fraværende) var 1,1 timer (95 % konfidensintervall, 1,0–2,0 timer).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon er en absolutte biotilgjengeligheten av ikatibant 97 %. Tid til maksimal konsentrasjon er omtrent 30 minutter.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (V_{ss}) for ikatibant er ca. 20–25 liter. Plasmaproteinbindingsgraden er 44 %.

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Ikatibant elimineres hovedsakelig ved metabolisme, og mindre enn 10 % av dosen elimineres i urinen som uforandret legemiddel. Clearance er ca. 15–20 liter/time uavhengig av dose. Terminal halveringstid 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.

Etnisitet

Det foreligger begrenset informasjon om individuelle effekter knyttet til etnisitet. Tilgjengelige eksponeringsdata indikerer ingen forskjell i clearance mellom ikke-hvite (n = 40) og hvite (n = 132) personer.

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 opptil maksimalt 30 mg) er tid til maksimal konsentrasjon omtrent 30 minutter, og terminal halveringstid er omtrent 2 timer. Det er ikke observert forskjeller i eksponering 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 forutsette 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 på opptil 6 måneder hos rotte og 9 måneder hos hund. Hos både rotte og hund var det en doserelatert reduksjon i sirkulerende kjønnshormonnivåer, og gjentatt bruk av ikatibant forsinket den seksuelle modningen reversibelt.

Maksimal daglig eksponering definert ved arealet under kurven (AUC) ved nivåer hvor ingen bivirkninger ble observert (NOAE-nivåer) i 9-månedersstudien hos hunder var 2,3 ganger AUC hos voksne mennesker etter en subkutan dose på 30 mg. Et NOAE-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. Hypertrofi i binyrene var reversibel etter at ikatibantbehandlingen opphørte. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent.

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

I en 2-årsstudie som undersøkte det karsinogene potensialet til ikatibant hos rotter, hadde daglige doser som ga eksponeringsnivåer opptil ca. 2 ganger det som ble oppnådd etter en terapeutisk dose hos mennesker, ingen effekt 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 bradykininantagonist, og behandling ved høye doser kan

derfor påvirke den uterine implantasjonsprosessen og dermed uterin stabilitet tidlig i drektighetsperioden. Disse uterine effektene manifesterer seg også 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 dosefinnende studie hos juvenile rotter identifiserte 25 mg/kg/dag som maksimalt tolerert dose. I den pivotale toksisitetstudien hos juvenile rotter, hvor dyr som ikke var kjønnsmodne, fikk daglig behandling med 3 mg/kg/dag i 7 uker, ble det observert 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 samsvarte med rapporterte effekter på gonadotropiner og synes å være 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 eller koronar ligasjon) hvor ingen assosierte hemodynamiske endringer ble observert. Det er vist at ikatibant forsterker induisert hjerteiskemi i flere prekliniske modeller, selv om en skadelig effekt ikke er konsekvent påvist ved akutt iskemi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Iseddik
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

3 ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (klart type I glass) på 3 ml, med en grå stempelstopper av klorobutyl, en luer-tip med en hvit «backstop» av polypropylen.

En separat kanyle (25G, 16 mm) er inkludert for levering av injeksjon.

Pakningsstørrelse med én ferdigfylt sprøyte og én kanyle, eller en multipakning med tre ferdigfylte sprøyter og tre kanyler.

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 hunn-luerlock-kobling)
- 3 ml (anbefalt) sprøyte med gradering

Den ferdigfylte sprøyten med ikatibant og alle andre komponenter er kun til engangsbruk.

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

Alle kanyler og sprøyter må kastes i beholder for skarpe gjenstander.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60
Boks-19, 2018 Antwerpen
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13876

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. oktober 2021

10. OPPDATERINGSDATO

11.10.2021