

1. LEGEMIDLETS NAVN

Icatibant Glenmark 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte 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 Indikasjon

Icatibant Glenmark er indisert til symptomatisk behandling av akutte anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne, ungdom og barn over 2 år med C1-esterasehemmermangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Icatibant Glenmark er beregnet til bruk under veiledning av helsepersonell.

Dosering

Voksne

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Anbefalt dose av Icatibant Glenmark 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 av 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 pediatriske gruppen.

Eldre

Det er begrenset informasjon for pasienter eldre enn 65 år.

Det er vist at eldre har økt systemisk eksponering av ikatibant. Relevansen av dette med hensyn på sikkerheten til ikatibant 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 Glenmark er beregnet til subkutan administrasjon, fortrinnsvis i mageregionen.

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

Hver sprøyte med Icatibant Glenmark er kun beregnet til engangsbruk.

Se pakningsvedlegget for bruksanvisning.

Administrasjon av omsorgsperson/selvadministrasjon

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

Voksne

Icatibant Glenmark kan selvadministreres eller administreres av omsorgsperson kun etter opplæring i subkutan injeksjonsteknikk fra helsepersonell.

Barn og ungdom i alderen 2-17 år

Icatibant Glenmark kan administreres av en omsorgsperson kun etter at vedkommende har 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 egnet medisinsk institusjon etter injeksjon og utskrives først når lege mener det er trygt.

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 ikatibant 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, 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/selvadministrasjon

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

Ved utilstrekkelig lindring eller tilbakevendende symptomer etter selvadministrasjon eller administrasjon gitt 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, 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) i hver 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 administrering av ikatibant 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.

Ikatibant bør bare brukes under graviditet dersom den potensielle fordelene oppveier en mulig risiko for fosteret (f.eks. behandling av potensielt livstruende laryngeale anfall).

Amming

Ikatibant skilles ut i melken til diegivende rotter i konsentrasjoner tilsvarende 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 Ikatibant Glenmark ikke bør amme før 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 basal og GnRH-stimulert konsentrasjon av 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, motilitet 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

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 som følge av et HAE-anfall. Pasienter bør frarådes å kjøre eller bruke maskiner hvis de føler seg trette eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger angitt i tabell 2 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 ($\leq 1/10\,000$).

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

Tabell 2: Bivirkninger rapportert med ikatibant

Organklasser	Frekvens	Foretrukket betegnelse
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett Erytem Pruritus
	<i>Ikke kjent</i>	<i>Urticaria</i>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet*
	Vanlige	Pyreksi
Undersøkelser	Vanlige	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, urticaria på injeksjonsstedet og varme på injeksjonsstedet.		

Pediatrisk populasjon

Totalt ble 32 pediatriske pasienter (8 barn fra 2 til 11 år og 24 ungdom fra 12 til 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, svie, hudsmertor og kløe/pruritus. Disse ble vist å ha mild til moderat alvorlighetsgrad og være 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, svie og varmekfølelse.

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 observert forbigående tilfeller av positivitet for anti-ikatibantantistoffer i sjeldne tilfeller. Alle pasientene hadde opprettholdt effekt. En ikatibantbehandlet 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 om 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 forsøkspersoner. 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 fravær av eller nedsatt funksjon av C1-esterasehemmer. 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/tarmkanalen. Et anfall varer vanligvis i 2-5 dager.

Ikatibant er en selektiv kompetitiv antagonist på bradykinin type 2 (B2)-reseptoren. 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 forsøkspersoner 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 reflektarykardi ble unngått. Det ble 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 sammenligningspreparatet (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 (traneksamsyre, 38 pasienter, eller placebo, 29 pasienter). Påfølgende HAE-episoder ble behandlet i en åpen forlengelse av studien. Pasienter med symptomer på laryngealt angioødem fikk åpen behandling med ikatibant. Primært endepunkt for effekt var tid til symptomlindring startet, 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 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 startet, vurdert med en 3-punkts sammensatt visuell analog skår (VAS-3), som besto av vurderinger av hevelse i huden, smerter i huden og abdominalsmerter. Tabell 4 viser effektresultatene for FAST-3.

I disse studiene hadde pasienter som fikk ikatibant kortere median tid til symptomlindring startet (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 endepunkter for effekt.

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

Responen 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. Ved de første 15 ikatibantbehandlede anfallene (1114 doser for 1030 anfall) var median tid til symptomlindring startet 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 av IKATIBANT vs traneksamsyre eller placebo: Effekresultater					
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 startet (timer)			Median tid til symptomlindring startet (timer)		
Alle episoder (N = 74)	2,0	12,0	Alle episoder (N = 56)	2,5	4,6
Responstrate (%; KI) 4 timer etter behandlingsstart			Responstrate (%; KI) 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 startet: alle symptomer (timer):			Median tid til symptomlindring startet: alle symptomer (timer):		
Abdominalsmerter	1,6	3,5	Abdominalsmerter	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 av 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, ifølge pasienten (timer)			Median tid til tilbakefall av symptomer, ifølge pasienten (timer)		
Alle episoder (N = 74)	0,8	7,9	Alle episoder (N = 56)	0,8	16,9
Median tid til pasientbedring, ifølge legen (timer)			Median tid til pasientbedring, ifølge legen (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 symptomlindring startet - sammensatt VAS (timer)	Median	2,0	19,8	< 0,001
Andre endepunkter				
Tid til primær symptomlindring startet (timer)	Median	1,5	18,5	< 0,001
Endring i sammensatt VAS-skår 2 timer etter behandling	Gjennomsnitt	-19,74	-7,49	< 0,001
Endring i sammensatt forsøkspersonvurdert symptomskår etter 2 timer	Gjennomsnitt	-0,53	-0,22	< 0,001
Endring i sammensatt utprøvervurdert symptomskår etter 2 timer	Gjennomsnitt	-0,44	-0,19	< 0,001
Tid til nesten komplett symptomlindring (timer)	Median	8,0	36,0	0,012
Tid til forsøkspersonvurdert initial symptombedring (timer)	Median	0,8	3,5	< 0,001
Tid til utprøvervurdert initial visuell symptombedring (timer)	Median	0,8	3,4	< 0,001

Totalt 66 pasienter med HAE-anfall som påvirket larynks ble behandlet i disse kontrollerte kliniske fase III-studiene. Resultatene var de samme som for pasienter med ikke-laryngeale HAE-anfall med tanke på tid til symptomlindring startet.

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 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 tid til symptomlindring startet (TOSR) målt ved bruk av en sammensatt utprøverrapportert symptomskår. Tid til symptomlindring ble definert som varighet (i timer) til symptombedring forekom i en størrelsesorden på 20 %.

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

Generelt sett var median tid til minimale symptomer (første tidspunkt etter behandling hvor alle symptomer var enten milde eller fraværende) 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 forsøkspersoner og pasienter. Den farmakokinetiske profilen til ikatibant hos pasienter med HAE er tilsvarende den hos friske forsøkspersoner.

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. Plasmaproteinbindingsgraden er 44 %.

Biotransformasjon

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

In vitro-studier har vist at ikatibant ikke degraderes via oksidative metabolismeveier og ikke hemmer de viktigste cytokrom P450 (CYP)-isoenzymene (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) og ikke induserer 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 av 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) oppnås maksimal konsentrasjon etter omtrent 30 minutter, og terminal halveringstid er omtrent 2 timer. Det er ingen observert forskjell i eksponeringen av ikatibant mellom HAE-pasienter med og uten anfall. Populasjonsfarmakokinetiske modeller med bruk av data fra både voksne og pediatriske pasienter viste at clearance av ikatibant er relatert til kroppsvekt, og lavere clearanceverdier ble registrert ved lavere kroppsvekt i den pediatriske HAE-populasjonen. Basert på modeller for vektrelatert dosering er den forutsette eksponeringen av 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 har blitt utført studier med gjentatt dosering med varighet opptil 6 måneder hos rotte og 9 måneder hos hund. Hos både rotte og hund var det en doserelatert reduksjon i sirkulerende kjønns-hormonnivåer, og gjentatt bruk av ikatibant forsinket kjønnsmodningen reversibelt.

Maksimal daglig eksponering definert ved areal under kurven (AUC) ved nivåer hvor ingen bivirkninger ble observert (NOAEL) i 9-månedersstudien hos hunder var 2,3 ganger AUC hos voksne mennesker etter en subkutan dose på 30 mg. Et NOAEL var ikke målbart i rottestudien, men alle funn fra studien viste 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-årsstudie for å bestemme ikatibants karsinogenitet hos rotter, hadde daglige doser som ga eksponeringsnivåer opptil ca. 2 ganger det som oppnås etter en terapeutisk dose hos mennesker, ingen virkning på forekomsten eller morfologien til tumorer. Resultatene indikerer ikke karsinogenitet av ikatibant.

I et standardoppsett av *in vitro*- og *in vivo*-tester var ikatibant ikke 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 derfor kan behandling med 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 dosefinnende studie hos juvenile rotter identifiserte 25 mg/kg/dag som maksimal tolerert dose. I den pivotale toksisitetsstudien hos juvenile, ikke kjønnsmodne rotter som fikk daglig behandling med 3 mg/kg/dag i 7 uker, forekom atrofi i testikler og bitestikler. De observerte mikroskopifunnene var delvis reversible. Lignende effekter av ikatibant på reproduksjonsorganene ble sett hos kjønnsmodne rotter og hunder. Disse vevsfunnene 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 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 konsistent påvist ved akutt iskemi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

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

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 3 ml ferdigfylt sprøyte (klart type I-glass) med en grå stempelpropp av klorbutyl og en luer-tupp med en hvit polypropylenhette.

En separat 25 G, 16 mm kanyle er vedlagt til bruk ved injeksjon.

Pakningsstørrelse med én ferdigfylt sprøyte og én kanyle eller 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-luer-låskobling)
- 3 ml (anbefalt) gradert sprøyte

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 en beholder for skarpe gjenstander.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13554

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.10.2021

10. OPPDATERINGSDATO

27.10.2021