

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Icatibant Fresenius 30 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta med 3 ml innehåller icatibantacetat motsvarande 30 mg icatibant.
1 ml lösning innehåller 10 mg icatibant.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.
Lösningen är en klar och färglös vätska.
pH: 5,0 - 6,0
Osmolalitet: 270 – 330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icatibant Fresenius är avsett för symtombehandling av akuta anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos vuxna, ungdomar och barn 2 år och äldre, med brist på C1-esterasinhistor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Icatibant Fresenius är avsett att användas under vägledning av hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen för vuxna är en subkutan injektion av 30 mg Icatibant Fresenius.

I de flesta fall räcker en injektion av Icatibant Fresenius för att behandla ett anfall. Vid otillräcklig lindring eller återkommande symtom kan en andra injektion av Icatibant Fresenius ges efter 6 timmar. Om den andra injektionen ger otillräcklig lindring eller om symtomen återkommer, kan en tredje injektion av Icatibant Fresenius administreras efter ytterligare 6 timmar. Högst 3 injektioner av Icatibant Fresenius får ges under 24 timmar.

I kliniska prövningar har högst 8 injektioner av icatibant administrerats per månad.

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen för Icatibant Fresenius baserat på kroppsvikt hos barn och ungdomar (i åldern 2 till 17 år) anges i tabell 1 nedan.

Tabell 1: Doseringsregim för pediatrika patienter

Kroppsvikt	Dos (injektionsvolym)
------------	-----------------------

12 kg till 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg till 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg till 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg till 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

I den kliniska studien har inte mer än 1 injektion av ikatibant per HAE-anfall administrerats.

Ingen doseringsregim för barn under 2 år eller som väger mindre än 12 kg kan rekommenderas eftersom säkerhet och effekt för den här pediatrika gruppen inte har fastställts.

Äldre

Begränsad information finns för patienter över 65 års ålder.

Äldre har visats ha ökad systemisk exponering för ikatibant, relevansen av detta för säkerheten av Icatibant Fresenius är okänd (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Icatibant Fresenius är avsett för subkutan administrering, företrädesvis i bukområdet.

Icatibant Fresenius injektionsvätska, lösning ska injiceras långsamt på grund av den volym som ska administreras.

Varje Icatibant Fresenius-spruta är endast avsedd för engångsbruk.

För användaranvisningar för injektion se bipacksedeln.

Administrering av vårdgivare/självadministrering

Beslutet om att påbörja administrering av Icatibant Fresenius av vårdgivare eller självadministrering ska endast tas av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av hereditärt angioödem (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Icatibant Fresenius får endast självadministreras eller administreras av en vårdgivare efter det att träning i subkutan injektionsteknik givits av hälso- och sjukvårdspersonal.

Barn och ungdomar i åldern 2 - 17 år

Icatibant Fresenius får endast administreras av vårdgivare efter att träning i subkutan injektionsteknik givits av hälso- och sjukvårdspersonal.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Laryngeala anfall

Patienter med laryngeala anfall ska tas om hand på lämplig vårdavdelning efter injektion tills läkaren anser att det är säkert att skriva ut patienten.

Ischemisk hjärtsjukdom

Vid ischemiska tillstånd skulle teoretiskt sett en försämring av hjärtfunktionen och en minskning av blodflödet i kranskärlen kunna uppstå på grund av bradykininreceptor-2-antagonism. Försiktighet bör därför iaktas vid administrering av Icatibant Fresenius till patienter med akut ischemisk hjärtsjukdom eller instabil angina pectoris (se avsnitt 5.3).

Stroke

Även om det finns bevis som stödjer en positiv effekt av B2-receptorblockering omedelbart efter en stroke finns det en teoretisk möjlighet att ikatibant kan minska den positiva nervskyddande effekten av bradykinin i sen fas. Följaktligen bör försiktighet iaktas vid administrering av ikatibant till patienter i veckorna efter en stroke.

Administrering av vårdgivare/självalministrering

För patienter som aldrig tidigare har fått Icatibant Fresenius ska den första behandlingen ges på vårdavdelning eller under vägledning av läkare.

Vid otillräcklig lindring eller återkommande symtom efter självalministrering eller administrering av en vårdgivare rekommenderas att patienten eller vårdgivaren söker läkarhjälp. Till vuxna bör efterföljande doser som kan krävas för samma anfall ges på vårdavdelning (se avsnitt 4.2). Det finns inga data om administrering av efterföljande doser för samma anfall till ungdomar och barn.

Patienter som får ett laryngealt anfall ska alltid söka läkarhjälp och ska observeras på vårdavdelning, även när de har tagit injektionen hemma.

Pediatrik population

Det finns begränsad erfarenhet av behandling av mer än ett HAE-anfall med ikatibant för den pediatrika populationen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner som involverar CYP450 förväntas (se avsnitt 5.2).

Samadministrering av ikatibant och angiotensin-konverterande enzym-hämmare (ACE-hämmare) har inte studerats. ACE-hämmare är kontraindicerade för HAE-patienter på grund av en möjlig förhöjning av bradykininhalten.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kliniska data finns tillgängliga för ikatibantbehandling hos gravida. Djurstudier visade effekter på uterusimplantation och förlossning (se avsnitt 5.3) men den potentiella risken för människor är okänd.

Icatibant Fresenius bör endast ges till gravida kvinnor om de förväntade fördelarna uppväger den potentiella risken för fostret (t.ex. för behandling av potentiellt livshotande laryngeala anfall).

Amning

Ikatibant utsöndras i bröstmjölks hos lakterande råttor i koncentrationer motsvarande dem i moderdjurets blod. Inga effekter observerades på utvecklingen efter födseln hos råttungar.

Det är okänt om ikatibant utsöndras i bröstmjölks hos människa, men det rekommenderas att ammande kvinnor som vill ta Icatibant Fresenius inte ammar under 12 timmar efter behandlingen.

Fertilitet

Hos både råttor och hund resulterade upprepad användning av ikatibant i effekter på reproduktionsorganen. Ikatibant hade ingen effekt på fertiliteten hos hanmöss och hanråttor (se avsnitt 5.3). I en studie med 39 friska vuxna män och kvinnor som behandlades med 30 mg var 6:e timme i 3 doser var 3:e dag och totalt 9 doser, förekom inga kliniskt signifikanta förändringar av utgångsvärdet för basal och GnRH-stimulerad koncentration av könshormoner, varken hos kvinnor eller hos män. Det fanns inga signifikanta effekter av ikatibant på koncentrationen av lutealfasprogesteron och lutealfunktion eller på menstruationscykelns längd hos kvinnorna och det fanns inga signifikanta effekter av ikatibant på spermernas antal, motilitet och morfologi hos männen.

Det är osannolikt att den doseringsregim som användes i denna studie upprätthålls i klinisk miljö.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Icatibant har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Utmattnings-, letargi-, trötthet-, somnolens- och yrsel har rapporterats efter användning av ikatibant. Dessa symtom kan orsakas av ett HAE-anfall. Patienter bör uppmanas att inte köra eller använda maskiner om de känner sig trötta eller yra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier som använts för registrering har totalt 999 HAE-anfall behandlats med 30 mg ikatibant som gavs subkutant av hälso- och sjukvårdspersonal. Ikatibant 30 mg s.c. har administrerats av hälso- och sjukvårdspersonal till 129 friska försökspersoner och 236 patienter med HAE.

Nästan alla försökspersoner som behandlades subkutant med ikatibant i de kliniska prövningarna utvecklade reaktioner på injektionsstället (vilka karakteriseras av hudirritation, svullnad, smärta, klåda, erytem, en brännande känsla). Reaktionerna var i allmänhet lindriga till måttliga och övergående och krävde ingen ytterligare åtgärd.

Lista över biverkningar i tabellform

Frekvensen av de biverkningar som räknas upp i tabell 2 definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Alla biverkningar efter godkännandet för försäljning anges i *kursiv* stil.

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats för ikatibant

Organsystemklass	Frekvens		
	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel, huvudvärk	
Magtarmkanalen		illamående	
Hud och subkutan vävnad		utslag, erytem, klåda	<i>urtikaria</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	reaktioner vid injektionsstället*	feber	

Undersökningar		förhöjda transaminaser	
-----------------------	--	------------------------	--

* Blåmärken vid injektionsstället, hematom vid injektionsstället, brännande känsla vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, hypostesi vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället, domning vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, tryckkänsla vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, urtikaria vid injektionsstället och heta vid injektionsstället.

Pediatrisk population

Totalt 32 pediatriska patienter (8 barn i åldern 2 till 11 år och 24 ungdomar i åldern 12 till 17 år) med HAE fick behandling med ikatibant i kliniska studier. 31 patienter fick en dos av ikatibant och 1 patient (en ungdom) fick ikatibant för två HAE-anfall (totalt två doser). Ikatibant administrerades som subkutan injektion med en dos på 0,4 mg/kg baserat på kroppsvikt till en maximal dos på 30 mg.

Majoriteten av de pediatriska patienterna som fick behandling med ikatibant subkutant fick reaktioner vid injektionsstället, såsom erytem, svullnad, brännande känsla, hudsmärta och klåda/pruritus. Dessa var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och överensstämde med reaktioner som har rapporterats hos vuxna. Två pediatriska patienter fick reaktioner vid injektionsstället som bedömdes som svåra och som försvann helt inom 6 timmar. Dessa reaktioner var erytem, svullnad, brännande och varm känsla.

Inga kliniskt signifikanta förändringar av könshormoner observerades under kliniska studier.

Beskrivning av valda biverkningar

Immunogenicitet

Vid upprepad behandling av vuxna i de kontrollerade fas III-prövningarna observerades i sällsynta fall övergående positivitet för antikroppar mot ikatibant. Effekten bibehölls hos alla patienter. En patient som behandlades med ikatibant testades positivt för antikroppar mot ikatibant före och efter behandling med ikatibant. Denna patient följdes i 5 månader och ytterligare prover var negativa med avseende på antikroppar mot ikatibant. Ingen överkänslighet och inga allergiska reaktioner rapporterades med ikatibant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga kliniska uppgifter om överdosering.

En dos på 3,2 mg/kg intravenöst (ca 8 gånger den terapeutiska dosen) orsakade övergående erytem, klåda, rodnad eller hypotension hos friska försökspersoner. Ingen terapeutisk åtgärd krävdes.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra hematologiska medel, medel som används för behandling av arvet angioödem,
ATC-kod: B06AC02.

Verkningsmekanism

HAE (en autosomal dominant sjukdom) orsakas av frånvaro av eller dåligt fungerande C1-esterashämmare. HAE-anfall åtföljs av en ökad frisättning av bradykinin, vilket är den viktigaste mediatoren vid utveckling av kliniska symptom.

HAE manifesteras som periodiska anfall av subkutant och/eller submuköst ödem i övre luftvägarna, huden och magtarmkanalen. Ett anfall varar vanligen mellan 2 och 5 dagar.

Ikatibant är en selektiv kompetitiv antagonist mot bradykinin 2-receptorn (B2-receptorn). Ikatibant är en syntetisk decapeptid med likartad struktur som bradykinin men med 5 icke-proteinogena aminosyror. Vid HAE är den förhöjda bradykininkoncentrationen nyckelmediatorn för utvecklingen av de kliniska symtomen.

Farmakodynamisk effekt

Hos friska unga försökspersoner som fick ikatibant i doser på 0,8 mg/kg under 4 timmar, 1,5 mg/kg/dag eller 0,15 mg/kg/dag i 3 dagar förhindrades utveckling av bradykinininducerad hypotension, vasodilatation och reflextakykardi. Ikatibant visades vara en kompetitiv antagonist när provokationsdosen bradykinin ökades fyrfaldigt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effektdata erhöles från en initial öppen fas II-studie och från tre kontrollerade fas III-studier.

De kliniska fas III-studierna (FAST-1 och FAST-2) var randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade prövningar och hade identisk utformning med undantag för jämförelseläkemedlet (en med oral tranexamsyra som jämförelseläkemedel och en placebokontrollerad). Sammanlagt 130 patienter randomiserades till att få antingen 30 mg ikatibant (63 patienter) eller jämförelseläkemedlet (antingen tranexamsyra, 38 patienter, eller placebo, 29 patienter). Efterföljande HAE-episoder behandlades i en öppen förlängningsstudie. Patienter med symptom på laryngealt angioödem fick öppen behandling med ikatibant. I fas III-studierna var det primära effektmåttet tiden till symptomlindring med användning av en visuell analog skala (VAS). Tabell 3 visar effektnesultatn för dessa studier.

FAST-3 var en randomiserad, placebokontrollerad studie med parallella grupper och 98 vuxna patienter med en medianålder på 36 år. Patienterna randomiserades till att få antingen ikatibant 30 mg eller placebo genom subkutan injektion. En undergrupp av patienter i denna studie fick akuta HAE-anfall när de fick androgener, antifibrinolytiska medel eller C1-hämmare. Det primära effektmåttet var tid till symptomlindring som bestämdes med hjälp av en 3-punkters sammansatt visuell analog skala (VAS-3) som bestod av bedömningar av hudsvullnad, hudsmärta och buksmärta. Tabell 4 visar effektnesultatn för FAST-3.

I dessa studier hade patienterna på ikatibant en snabbare mediantid till symptomlindring (2,0, 2,5 respektive 2,0 timmar) jämfört med tranexamsyra (12,0 timmar) och placebo (4,6 och 19,8 timmar). Behandlingseffekten av ikatibant bekräftades med sekundära effektmått.

I en integrerad analys av dessa kontrollerade fas III-studier var tiden till symptomlindring och tiden till lindring av primära symptom likartad oberoende av åldersgrupp, kön, etnicitet, vikt eller om patienten använde androgener eller antifibrinolytiska medel eller inte.

Svaret överensstämde också i alla upprepade anfall i de kontrollerade fas III-prövningarna. Totalt 237 patienter behandlades med 1 386 doser av 30 mg ikatibant för 1 278 anfall av akut HAE. Vid de första 15 anfallen som behandlades med ikatibant (1 114 doser för 1 030 anfall) var mediantiderna till symptomlindring likartad vid alla anfall (2,0 till 2,5 timmar). 92,4 % av dessa anfall av HAE behandlades med en enda dos av ikatibant.

Tabell 3. Effektnresultat för FAST-1 och FAST-2

Kontrollerad klinisk studie av ikatibant jämfört med tranexamsyra/placebo: Effektnresultat					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Tranexamsyra		Ikatibant	Placebo
Antal försökspersoner i ITT-populationen	36	38	Antal försökspersoner i ITT-populationen	27	29
Utgångsvärde VAS (mm)	63,7	61,5	Utgångsvärde VAS (mm)	69,3	67,7
Förändring från utgångsvärde till 4 timmar	-41,6	-14,6	Förändring från utgångsvärde till 4 timmar	-44,8	-23,5
Skillnad mellan behandlingar (95 % konfidensintervall, p-värde)	-27,8 (-39,4, -16,2) p <0,001		Skillnad mellan behandlingar (95 % konfidensintervall, p-värde)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Förändring från utgångsvärde till 12 timmar	-54,0	-30,3	Förändring från utgångsvärde till 12 timmar	-54,2	-42,4
Skillnad mellan behandlingar (95 % konfidensintervall, p-värde)	-24,1 (-33,6, -14,6) p <0,001		Skillnad mellan behandlingar (95 % konfidensintervall, p-värde)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Mediantid till symtomlindring (timmar)			Mediantid till symtomlindring (timmar)		
Alla episoder (N = 74)	2,0	12,0	Alla episoder (N = 56)	2,5	4,6
Svarsfrekvens (% konfidensintervall) vid 4 timmar efter behandlingsstart			Svarsfrekvens (% konfidensintervall) vid 4 timmar efter behandlingsstart		
Alla episoder (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Alla episoder (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Mediantid till symtomlindring: alla symtom (timmar): Buksmärta Hudsvullnad Hudsmärta	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Mediantid till symtomlindring: alla symtom (timmar): Buksmärta Hudsvullnad Hudsmärta	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Mediantid till nästan fullständig symtomlindring (timmar)			Mediantid till nästan fullständig symtomlindring (timmar)		
Alla episoder (N = 74)	10,0	51,0	Alla episoder (N = 56)	8,5	19,4
Mediantid till symtomregression, enligt patient (timmar)			Mediantid till symtomregression, enligt patient (timmar)		
Alla episoder (N = 74)	0,8	7,9	Alla episoder (N = 56)	0,8	16,9
Mediantid till patientförbättring, enligt läkare (timmar)			Mediantid till patientförbättring, enligt läkare (timmar)		
Alla episoder (N = 74)	1,5	6,9	Alla episoder (N = 56)	1,0	5,7

Tabell 4. Effektnesultat för FAST-3

Effektnesultat: FAST-3; kontrollerad fas – ITT-population				
Effektnesultat	Statistik	Ikatibant	Placebo	p-värde
		(n = 43)	(n = 45)	
Primärt effektnesultat				
Tid till symtomlindring – sammansatt VAS (timmar)	Median	2,0	19,8	<0,001
Andra effektnesultat				
Tid till lindring av primära symtom (timmar)	Median	1,5	18,5	<0,001
Förändring av sammansatt VAS-poäng vid 2 timmar efter behandling	Medelvärde	-19,74	-7,49	<0,001
Förändring av sammansatt patientbedömd symtompoäng vid 2 timmar	Medelvärde	-0,53	-0,22	<0,001
Förändring av sammansatt prövarbedömd symtompoäng vid 2 timmar	Medelvärde	-0,44	-0,19	<0,001
Tid till nästan fullständig symtomlindring (timmar)	Median	8,0	36,0	0,012
Tid till patientbedömd initial symtomförbättring (timmar)	Median	0,8	3,5	<0,001
Tid till prövarbedömd initial visuell symtomförbättring (timmar)	Median	0,8	3,4	<0,001

Sammanlagt 66 patienter med anfall av HAE som påverkade struphuvudet behandlades i dessa kontrollerade kliniska fas III-prövningar. Resultaten motsvarade dem för patienter med icke-laryngeala anfall av HAE med avseende på tid till symtomlindring.

Pediatrisk population

En öppen, icke-randomiserad studie med en grupp (HGT-FIR-086) utfördes med totalt 32 patienter. Alla patienter fick minst en dos av ikatibant (0,4 mg/kg kroppsvikt upp till en maximal dos på 30 mg) och de allra flesta patienter följdes upp i minst 6 månader. 11 patienter var prepubertala och 21 patienter var antingen pubertala eller postpubertala.

Effektpopulationen bestod av 22 patienter som hade fått behandling med ikatibant (11 prepubertala och 11 pubertala/postpubertala) för HAE-anfall.

Det primära effektnesultatet var tid till symtomlindring (TOSR – *time to onset of symptom relief*) mätt med en sammansatt prövarbedömd symtompoäng. Tid till symtomlindring definierades som tid (i timmar) tills förbättring av symtom uppstod med en omfattning av 20 %.

Totalt var mediantiden till symtomlindring 1,0 timmar (95 % konfidensintervall, 1,0–1,1 timmar). Vid 1 och 2 timmar efter behandling upplevde cirka 50 % respektive 90 % av patienterna symtomlindring. Totalt var mediantiden till minimala symtom (tidigaste tidpunkt efter behandling när alla symtom var antingen lindriga eller saknades) 1,1 timmar (95 % konfidensintervall, 1,0–2,0 timmar).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ikatibants farmakokinetik har undersökts i studier med både intravenös och subkutan administrering till friska frivilliga försökspersoner och till patienter. Ikatibants farmakokinetiska profil hos patienter med HAE motsvarar profilen hos friska frivilliga försökspersoner.

Absorption

Efter subkutan administrering är ikatibants absoluta biotillgänglighet 97 %. Tiden till maximal koncentration är ungefär 30 minuter.

Distribution

Ikatibants distributionsvolym (V_{ss}) är ungefär 20–25 l. Plasmaproteinbindningen är 44 %.

Eliminering

Ikatibant elimineras huvudsakligen genom metabolism med mindre än 10 % av dosen eliminerat via urinen som oförändrat läkemedel. Clearance är omkring 15–20 l/timme och dosoberoende. Den terminala halveringstiden i plasma är omkring 1–2 timmar.

Metabolism

Ikatibant metaboliseras i hög grad av proteolytiska enzymer till inaktiva metaboliter som huvudsakligen utsöndras i urinen.

In vitro-studier har bekräftat att ikatibant inte bryts ner av oxidativa metaboliska reaktionsvägar och inte hämmar de större cytokrom P450-isoenzymerna (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4) och inte inducerar CYP 1A2 och 3A4.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns data som tyder på en åldersbunden minskning av clearance som resulterar i en omkring 50–60 % högre exponering för äldre personer (75–80 år) jämfört med 40-åriga patienter.

Kön

Data tyder på att det inte är någon skillnad i clearance mellan kvinnor och män efter korrigering för kroppsvikt.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Begränsade data tyder på att ikatibantexponering inte påverkas av nedsatt lever- eller njurfunktion.

Etnicitet

Information om effekt beroende på individuell etnicitet är begränsad. Tillgängliga exponeringsdata tyder inte på någon skillnad i clearance mellan icke-vita (n=40) och vita (n=132) försökspersoner.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för ikatibant har beskrivits hos pediatrika HAE-patienter i studie HGT-FIR-086 (se avsnitt 5.1). Efter subkutan administrering av en enstaka dos (0,4 mg/kg upp till maximalt 30 mg) är tiden till maximal koncentration cirka 30 minuter och den terminala halveringstiden cirka 2 timmar. Inga skillnader i exponering för ikatibant observerades mellan HAE-patienter med och utan ett anfall. Populationsfarmakokinetiska modeller som använder data från både vuxna och pediatrika patienter visade att clearance av ikatibant är relaterad till kroppsvikt med lägre clearancevärden noterade för lägre kroppsvikter hos den pediatrika HAE-populationen. Utifrån modellen där dosering baserades på definierade viktintervall (weight banded dosing) är den förutspådda exponeringen för ikatibant hos den pediatrika HAE-populationen (se avsnitt 4.2) lägre än den observerade exponeringen i studier utförda med vuxna HAE-patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med upprepad dosering under upp till 6 månader hos råtta och 9 månader hos hund har genomförts. Hos både råtta och hund skedde en dosrelaterad reduktion av nivåerna av cirkulerande könshormoner och upprepad användning av ikatibant gav reversibel fördröjning av könsmognaden.

Maximal daglig exponering, definierad som ytan under kurvan (AUC), vid halter som inte gav någon observerbar biverkning (NOAEL) under 9-månadersstudien hos hund var 2,3 gånger AUC hos vuxna människor efter en subkutan dos på 30 mg. NOAEL var inte mätbar i råttstudien, men alla resultat från studien visade antingen helt eller delvis reversibla effekter hos behandlade råttor. Binjurehypertrofi observerades vid alla testade doser hos råtta. Binjurehypertrofin var reversibel efter att behandling med ikatibant upphört. Den kliniska relevansen av binjurefynden är okänd.

Ikatibant hade ingen effekt på fertiliteten hos hanmöss (högsta dos 80,8 mg/kg/dag) och hanråttor (högsta dos 10 mg/kg/dag).

I en 2-årig studie för att utvärdera den karcinogena potentialen för ikatibant i råtta hade dagliga doser som gav exponeringsnivåer på upp till cirka 2 gånger den som uppnåddes efter en terapeutisk dos till människor ingen effekt på tumörincidens eller -morfologi. Resultaten tyder inte på någon karcinogen potential för ikatibant.

I ett standardbatteri av *in vitro*- och *in vivo*-tester var ikatibant inte genotoxiskt.

Ikatibant var inte teratogent då det administrerades genom subkutan injektion vid tidig embryo- och fosterutveckling hos råtta (högsta dos 25 mg/kg/dag) och kanin (högsta dos 10 mg/kg/dag). Ikatibant är en potent bradykininantagonist och därför kan behandling med höga doser påverka uterusimplantationen och den efterföljande uterusstabiliteten under tidig graviditet. Dessa effekter på uterus kan också manifesteras under sen graviditet, då ikatibant utövar en tokolytisk effekt som fördröjer förlossningen hos råtta, med ökad fosterstress och perinatal död vid höga doser (10 mg/kg/dag).

I en 2-veckors subkutan dosfinnande studie på juvenila råttor identifierades 25 mg/kg/dag som den maximala tolererade dosen. I den pivotala studien av juvenil toxicitet i vilken icke köns mogna råttor dagligen behandlades med 3 mg/kg/dag i 7 veckor observerades atrofi av testiklar och bitestiklar och de observerade mikroskopiska fynden var delvis reversibla. Liknande effekter av ikatibant på reproduktionsvävnad observerades hos köns mogna råttor och hundar. Dessa vävnadsfynd överensstämde med rapporterade effekter på gonadotropiner och under den efterföljande behandlingsfria perioden föreföll de vara reversibla.

Ikatibant utlöste ingen hjärtledningsförändring *in vitro* (hERG-kanal) eller *in vivo* hos friska hundar eller i olika hundmodellsystem (ventrikelpacing, fysisk ansträngning och ligering av kranskärl) där inga kopplade hemodynamiska förändringar observerades. Ikatibant har visats förvärra inducerad hjärtischemi i flera prekliniska modellsystem, även om ingen konsekvent skadlig effekt har visats vid akut ischemi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Koncentrerad ättiksyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten av läkemedlet i dess originalförpackning innan öppnande:
2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml lösning i en 3 ml förfylld spruta (typ I-glas) med kolvstopp (bromobutylgummi belagd med fluorkolpolymer). En injektionsnål med skydd (25G, 16 mm) medföljer i förpackningen.

Förpackning innehållande 1 förfylld spruta med en injektionsnål med skydd eller 1 multiförpackning innehållande 3 förfyllda sprutor med 3 injektionsnålar med skydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska användas omedelbart efter öppnande. Endast för engångsbruk.

Använd ej om sprutan har skadats eller har gått sönder.

Lösningen ska vara klar och färglös och fri från synliga partiklar.

Användning i den pediatrika populationen.

Den lämpliga dos som ska administreras är baserad på kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Om den dos som krävs är mindre än 30 mg (3 ml) krävs följande utrustning för att extrahera och administrera den lämpliga dosen:

- Adapter (proximal och/eller distal luer-lockanslutning/kopplare av hontyp)
- 3 ml (rekommenderad) graderad spruta.

Den förfyllda sprutan med ikatibant och alla andra komponenter är endast avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Alla nålar och sprutor ska kasseras i en avfallsbehållare för vassa föremål.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60930

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-03-16

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-09