

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icatibant Sandoz 30 mg, injektioneste esitetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitetytty 3 ml:n ruisku sisältää ikatibantiasetaattia, joka vastaa 30 mg ikatibanttia. Yksi ml liuosta sisältää 10 mg ikatibanttia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön neste.

Liuoksen pH on noin 5,5 ja osmolaliteetti noin 300 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Icatibant Sandoz on tarkoitettu perinnöllisen angioedeeman (HAE) akuuttien kohtausten oireenmukaiseen hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, joilla on C1-esteraasi inhibiittorivaje.

4.2 Annostus ja antotapa

Icatibant Sandoz on tarkoitettu annettavaksi terveydenhoidon ammattilaisen ohjeiden mukaisesti.

Annostus

Aikuiset

Suosittu annos aikuisille on 30 mg:n kertainjektio ikatibanttia ihon alle.

Suurimmassa osassa tapauksia yksittäinen ikatibanti-injektio riittää kohtauksen hoitamiseen. Jos oireisiin ei saada riittävää helpotusta tai ne uusiutuvat, toinen ikatibanti-injektio voidaan antaa 6 tunnin kuluttua. Jos toinen injektio ei anna riittävää helpotusta tai havaitaan oireiden uusiutuminen, kolmas ikatibanti-injektio voidaan antaa taas 6 tunnin kuluttua. 24 tunnin aikana saa antaa korkeintaan 3 ikatibanti-injektiota.

Kliinisissä lääketutkimuksissa on annettu enintään 8 ikatibanti-injektiota kuukaudessa.

Pediatriset potilaat

Painoon perustuva suositeltu ikatibantiannos lapsille ja nuorille (iältään 2-17 vuotta) on esitetty alla olevassa taulukossa 1.

Taulukko 1: Pediatristen potilaiden annostusohjelma

Paino	Annos (injektiomäärä)
12 kg - 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg - 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg - 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg - 65 kg	25 mg (2,5 ml)

>65 kg	30 mg (3,0 ml)
--------	----------------

Kliinisessä tutkimuksessa ei annettu enempää kuin yksi ikatibantti-injektio / HAE-kohtaus. Annostusohjelmaa alle 2-vuotiaille tai alle 12 kg painaville lapsille ei voida suositella, sillä lääkkeen turvallisuutta ja tehoa tässä pediatriisessa ryhmässä ei ole varmistettu.

Läkkäät

Yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta on saatavilla vain vähän tietoja.

Läkkäillä potilailla on havaittu lisääntyneitä systeemistä altistusta ikatibantille. Tämän merkitystä Icatibant Sandozin turvallisuudelle ei tiedetä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Icatibant Sandoz on tarkoitettu annettavaksi injektiona ihon alle mieluiten vatsan alueelle.

Icatibant Sandoz -injektio liuos on injektioitava hitaasti annettavan määrän vuoksi.

Jokainen Icatibant Sandoz -ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöä varten.

Katso käyttöohjeet pakkausselosteesta.

Omaishoitajan / potilaan itsensä antama injektio

Päätöksen siitä, aloittaako omaishoitaja tai potilas itse Icatibant Sandoz -injektion antamisen, saa tehdä vain lääkäri, jolla on kokemusta perinnöllisen angioödeeman diagnoosista ja hoidosta (ks. kohta 4.4).

Aikuiset

Potilas voi antaa itselleen tai omaishoitaja voi antaa Icatibant Sandoz -injektion potilaalle vain silloin kun he ovat saaneet opastuksen injektitekniikasta ihon alle terveydenhoidon ammattilaiselta.

Lapset ja nuoret (iältään 2-17-vuotiaat)

Icatibant Sandozin voi antaa potilaan omaishoitaja vain silloin kun hän on saanut opastuksen ihon alle injektioista varten terveydenhoidon ammattilaiselta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kurkunpään liittyvät kohtaukset

Potilaita, joilla on kurkunpään liittyviä kohtauksia, on hoidettava huolellisesti asiaankuuluvassa sairaanhoitolaitoksessa injektio jälkeen, kunnes lääkäri katsoo kotiuttamisen olevan turvallista.

Iskeeminen sydänsairaus

Iskeemisessä sydänsairaudessa bradykiniinireseptori tyyppi 2:n antagonismi voi teoriassa aiheuttaa sydämen toiminnan huononemista ja sepelisuonten verenkierron vähentymistä. Näin ollen on oltava varovainen, kun ikatibanttia annetaan potilaille, joilla on akuutti iskeeminen sydänsairaus tai epästabili angina pectoris (ks. kohta 5.3).

Aivohalvaus

Vaikka onkin olemassa todisteita, jotka tukevat B2-reseptorin eston edullista vaikutusta heti aivohalvauksen jälkeen, on olemassa teoreettinen mahdollisuus, että ikatibantti heikentää

bradykiniinin myöhäisen vaiheen hermoja suojaavia positiivisia vaikutuksia. Tämän vuoksi on oltava varovainen annettaessa ikatibantia potilaille aivohalvauksen jälkeisinä viikkoina.

Omaishoitajan antama injektio / itse injektoiminen

Ensimmäinen hoito potilaille, jotka eivät koskaan aikaisemmin ole saaneet ikatibantia, on annettava sairaanhoitolaitoksessa tai lääkärin opastuksella.

Jos oireisiin ei saada riittävää helpotusta tai ne uusiutuvat potilaan omaishoitajan antaman injektion tai itse injektoimisen jälkeen, on suositeltavaa, että potilas tai potilaan omaishoitaja kääntyy lääkärin puoleen opastusta varten. Jos aikuiset tarvitsevat lisäannoksia saman kohtauksen hoitoon, ne on annettava sairaanhoitolaitoksessa (ks. kohta 4.2). Tietoa lisäannosten antamisesta nuorille tai lapsille saman kohtauksen hoitoon ei ole saatavissa.

Potilaiden, joilla on kurkunpään liittyvä kohtaus, on aina hakeuduttava lääkärin hoitoon ja heitä on tarkkailtava sairaanhoitolaitoksessa myös silloin kun he ovat antaneet itselleen injektion kotona.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää ruiskua kohden alle 1 mmol (23 milligrammaa) natriumia, joten se on käytännössä ”natriumiton”.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden useamman kuin yhden HAE-kohtauksen hoidosta ikatibantilla on rajallisesti tietoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä lääkeaineiden vuorovaikutuksia, joissa CYP450 on osallisena, ei ole odotettavissa (ks. kohta 5.2).

Ikatibantin antamista samanaikaisesti angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE:n) estäjien kanssa ei ole tutkittu. ACE:n estäjät ovat vasta-aiheisia HAE-potilaille bradykiniinimäärän mahdollisen kohoamisen vuoksi.

Paediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ikatibantista ei ole saatavilla raskauden aikaista altistumista koskevaa kliinistä tietoa.

Eläintutkimuksissa ilmeni vaikutuksia alkion implantaatioon kohdussa ja synnytykseen (ks. kohta 5.3), mutta mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Ikatibantia on käytettävä raskauden aikana ainoastaan, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisen koituvan vaaran (esim. hoidettaessa mahdollisesti hengenvaarallisia kurkunpään kohdistuvia kohtauksia).

Imetys

Ikatibanti erittyy imettävien rottien maitoon samanlaisina pitoisuuksina kuin emon veressä olevat pitoisuudet. Sillä ei havaittu olevan mitään vaikutuksia rotanpoikasten postnataaliseen kehitykseen.

Ei tiedetä, erittyykö ikatibanti ihmisen rintamaitoon, mutta suositellaan, että imettävät naiset, jotka haluavat ottaa Icatibant Sandozia, eivät imetä 12 tuntiin hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Sekä rotalla että koiralla ikatibantin toistuva käyttö sai aikaan vaikutuksia sukupuolielimissä.

Ikatibantilla ei ollut vaikutusta uroshierren tai -rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Yksi tutkimus tehtiin 39 terveellä aikuisella miehellä ja naisella, joille annettiin joka kolmas päivä kolme 30 mg:n

annosta kuuden tunnin välein, yhteensä yhdeksän annosta. Kliinisesti merkitseviä muutoksia lähtötasosta ei havaittu kummallakaan sukupuolella sukupuolihormonien peruspitoisuuksissa tai GnRH-stimuloiduissa pitoisuuksissa. Ikatibantilla ei ollut merkitsevää vaikutusta luteaalivaiheen progesteronipitoisuuteen, keltarauhasen toimintaan ja kuukautiskierron pituuteen naisilla eikä siittiöiden määrään, liikkuvuuteen ja morfologiaan miehillä. Tässä tutkimuksessa toteutettua annosohjelmaa ei todennäköisesti käytetä kliinisessä työssä

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ikatibantilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ikatibantin käytön jälkeisestä uupumuksesta, voimattomuudesta, väsymyksestä, unisuudesta ja huimauksesta on raportoitu. Näitä oireita voi ilmetä HAE-kohtauksen seurauksena. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos he tuntevat väsymystä tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lääkkeen rekisteröintiä varten tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 999:ää HAE-kohtausta on hoidettu 30 mg:lla ikatibantia sisältävää valmistetta, joka annettiin ihon alle hoitoalan ammattilaisen toimesta. Ihon alle annettavaa ikatibanti 30 mg -valmistetta on annettu hoitoalan ammattilaisten toimesta 129 terveelle tutkittavalle ja 236 HAE-potilaalle.

Lähes kaikki koehenkilöt, joita hoidettiin ihonalaisella ikatibantilla kliinisissä lääketutkimuksissa, saivat reaktioita injektiokohtaan (joiden luonteenomaisia piirteitä olivat ihon ärsytys, turvotus, kipu, kutina, eryteema, polttava tunne). Nämä reaktiot olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikkeitä ja ohimeneviä ja hävisivät ilman jatkohoitoa.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyys, joka on esitetty taulukossa 2, määritellään seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Kaikki markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutusilmoitukset on *kursivoitu*.

Taulukko 2: Ikatibantilla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (esiintyvyyaluokka)	Käytetty termi
Hermosto (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Huimaus Päänsärky
Ruuansulatuselimistö (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudosa (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$) (<i>tuntematon</i>)	Ihottuma Eryteema Kutina <i>Urtikaria</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat (hyvin yleinen, $\geq 1/10$) (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Injektiokohdan reaktiot* Kuume
Tutkimukset (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Transaminaasiarvojen kohoaminen
* Injektiokohdan mustelmat, injektiokohdan verenpurkauma, injektiokohdan kirkvely, injektiokohdan eryteema, injektiokohdan hypoestesia, injektiokohdan ärsytys, injektiokohdan tunnottomuus, injektiokohdan ödeema, injektiokohdan kipu, injektiokohdan paineaistimus, injektiokohdan kutina, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan urtikaria ja injektiokohdassa tuntuva lämpö.	

Pediatriset potilaat

Yhteensä 32 pediatria HAE-potilasta (8 lasta iältään 2-11 vuotta ja 24 nuorta iältään 12-17 vuotta) altistettiin ikatibanttihoitolle kliinisissä tutkimuksissa. Potilaista 31 sai kerta-annoksen ikatibanttia ja yksi (nuori) potilas sai ikatibanttia kahteen HAE-kohtaukseen (yhteensä kaksi annosta). Ikatibanttia annettiin injektiona ihon alle painoon perustuvalla annoksella 0,4 mg/kg 30 mg:n maksimiannokseen asti.

Suurimmalla osalla pediatrisista potilaista, joita hoidettiin ihon alle annettavalla ikatibantilla, esiintyi injektiokohdan reaktioita kuten eryteemaa, turvotusta, polttavaa tunnetta, ihokipua ja kutinaa/pruritusta. Reaktioiden todettiin olevan vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja yhdenmukaisia aikuisilla ilmoitettujen reaktioiden kanssa. Kahdella pediatrisella potilaalla esiintyi injektiokohdan reaktioita, joiden katsottiin olevan vaikeita ja jotka hävisivät täysin 6 tunnin kuluessa. Näitä reaktioita olivat eryteema, turvotus, polttava ja lämmin tunne.

Lisääntymishormonien kliinisesti merkitseviä muutoksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisuus

Vaiheen III kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisille annetuissa toistuvissa hoidoissa ohimeneviä positiivisia ikatibantin vasta-ainetuloksia havaittiin harvoissa tapauksissa. Teho säilyi kaikilla potilailla. Yhden ikatibantilla hoidetun potilaan vasta-ainekoe oli positiivinen sekä ennen ikatibanttihoitoa että hoidon jälkeen. Potilasta seurattiin viiden kuukauden ajan ja uusien ikatibantti-vasta-ainekokeiden tulokset olivat negatiivisia. Yliherkkyys- tai anafylaktisia reaktioita ei raportoitu ikatibanttihoitossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ei ole kliinisiä tietoja.

Annos 3,2 mg/kg suonensisäisesti (noin 8 kertaa hoitoannos) aiheutti ohimenevän eryteeman, kutinan, punoituksen tai hypotension terveissä kohdehenkilöissä. Hoitotoimenpiteitä ei tarvittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, hereditaarisen angioödeeman hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: B06AC02.

Vaikutusmekanismi

HAE-taudin (autosomaalisen dominantin taudin) aiheuttaa C1-esteraasin estäjän puuttuminen tai toimintahäiriö. HAE-kohtauksiin liittyy lisääntynyt bradykiniinin vapautuminen. Bradykiniini on tärkeä välittäjäaine kliinisten oireiden kehittymisessä.

HAE ilmenee ajoittaisina kohtauksina, joissa potilaalla on ihonalainen ja/tai limakalvonalainen ödeema. Tämä ödeema vaikuttaa ylähengitysteihin, ihoon ja maha-suolikanavaan. Kohtaus kestää tavallisesti 2-5 päivää.

Ikatibantti on selektiivinen kompetitiivinen antagonistiksi bradykiniiniin tyyppi 2 (B2) -reseptorille. Se on synteettinen dekaopeptidi, jolla on muuten samanlainen rakenne kuin bradykiniinillä, mutta siinä on viisi proteiinisynteesiin osallistumattomia aminohappoa. HAE:ssa kohonneet bradykiniinipitoisuudet ovat tärkeä välittäjä kliinisten oireiden kehittymisessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Terveissä nuorissa koehenkilöissä ikatibantti annoksilla 0,8 mg/kg 4 tunnin aikana, 1,5 mg/kg päivässä tai 0,15 mg/kg päivässä kolmen päivän ajan esti bradykiniinin aiheuttaman hypotension, verisuonten laajentumisen ja refleksitakykardian kehittymisen. Ikatibantin osoitettiin olevan kompetitiivinen antagonistiksi, kun bradykiniiniannos nostettiin nelinkertaiseksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tehokkuutta koskevat tulokset saatiin aluksi tehdystä avoimesta faasin II tutkimuksesta ja kolmesta kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta.

Vaiheen III kliiniset tutkimukset (FAST-1 ja FAST-2) olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja kontrolloituja tutkimuksia, joissa käytettiin samaa tutkimusasetelmaa, vain kontrollina käytettiin eri valmisteita (yhdessä kontrollina oli suun kautta annettu traneksaamihappo, toisessa lumelääke). Kaikkiaan 130 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 30 mg:n annos ikatibanttia (63 potilasta) tai vertailuvalmistetta (joko traneksaamihappoa, 38, tai lumelääkettä, 29 potilasta). Tätä seuraavat HAE-kohtaukset hoidettiin avoimessa jatkotutkimuksessa. Potilaat, joilla oli kurkunpään angioedeeman oireita, saivat avointa ikatibanttihoitoa. Faasin III tutkimuksissa primaarinen tehokkuuden päätetapahtuma oli aika, joka kului oireiden helpottumisen alkamiseen. Sen mittaamiseen käytettiin VAS-janaa (Visual Analogue Scale). Taulukossa 3 on esitetty näiden tutkimusten tehokkuustulokset.

FAST-3-tutkimus oli satunnaistettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus, jossa oli mukana 98 aikuispotilasta, joiden iän mediaani oli 36 vuotta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 30 mg ikatibanttia tai lumelääkettä ihonalaisena injektiona. Tässä tutkimuksessa yhdellä potilasryhmällä esiintyi akuutteja HAE-kohtauksia androgeeneillä, antifibrinolyttisillä aineilla tai C1-estäjillä tehdyn hoidon aikana. Primaarinen päätetapahtuma oli aika oireiden helpottumisen alkamiseen, ja se arvioitiin 3-kohtaisella yhdistetyllä VAS-3-asteikolla (ihon turvotus, ihon kipu ja vatsakipu). Taulukossa 4 on esitetty FAST-3-tutkimuksen tehokkuustulokset.

Näissä tutkimuksissa ikatibanttia saaneilla potilailla oli nopeampi mediaaniaika oireiden helpottumiseen (2,0, 2,5 ja 2,0 tuntia) verrattuna traneksaamihappoon (12,0 tuntia) ja lumelääkkeeseen (4,6 ja 19,8 tuntia). Ikatibantin hoitovaikutuksen vahvistivat sekundaariset tehokkuuden päätetapahtumat.

Näiden vaiheen III kontrolloitujen tutkimusten integroidussa analyysissä aika oireiden helpottumisen alkamiseen ja aika ensisijaisen oireen helpottumisen alkamiseen olivat samanlaisia riippumatta ikäryhmästä, sukupuolesta, rodusta, painosta tai siitä, käyttikö potilas androgeeneja tai antifibrinolyttisiä aineita vai ei.

Hoitovaste oli myös yhdenmukainen kaikissa toistuvissa kohtauksissa vaiheen III kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kaikkiaan 237 potilaalla esiintyi 1 278 akuuttia HAE-kohtausta, joita hoidettiin 1 386:lla 30 mg:n ikatibanttiannoksella. Viidessätoista ensimmäisessä ikatibantilla hoidetussa kohtauksessa (1 114 annosta 1 030 kohtaukseen), keskimääräiset ajat oireiden helpottumisen alkamiseen olivat samanlaisia kaikissa kohtauksissa (2,0 – 2,5 tuntia). 92,4 prosenttiin näistä HAE-kohtauksista käytettiin hoitona yhtä ikatibanttiannosta.

Taulukko 3. FAST-1- ja FAST-2-tutkimusten tehokkuustulokset

Kontrolloitu kliininen lääketutkimus: ikatibantti verrattuna traneksaamihappoon tai lumelääkkeeseen: tehokkuustulokset					
	FAST-2			FAST-1	
	Ikatibantti	Traneksaamihappo		Ikatibantti	Lumelääke
Koehenkilöiden lukumäärä ITT-populaatiossa	36	38	Koehenkilöiden lukumäärä ITT-populaatiossa	27	29
Lähtöarvo VAS (mm)	63,7	61,5	Lähtöarvo VAS (mm)	69,3	67,7
Muutos lähtöarvosta 4 tunnin kohdalle	-41,6	-14,6	Muutos lähtöarvosta 4 tunnin kohdalle	-44,8	-23,5
Hoitojen välinen ero (95 % CI, p-arvo)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Hoitojen välinen ero (95 % CI, p-arvo)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Muutos lähtöarvosta 12 tunnin kohdalle	-54,0	-30,3	Muutos lähtöarvosta 12 tunnin kohdalle	-54,2	-42,4
Hoitojen välinen ero (95 % CI, p-arvo)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Hoitojen välinen ero (95 % CI, p-arvo)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Mediaaniaika oireiden helpottumisen alkamiseen (tunteina)			Mediaaniaika oireiden helpottumisen alkamiseen (tunteina)		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	2,0	12,0	Kaikki kohtaukset (N = 56)	2,5	4,6
Vastetaso (% CI) 4 tuntia hoidon aloittamisen jälkeen			Vastetaso (% CI) 4 tuntia hoidon aloittamisen jälkeen		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Kaikki kohtaukset (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Mediaaniaika oireiden helpottumisen alkamiseen: kaikki oireet (tunteina):			Mediaaniaika oireiden helpottumisen alkamiseen: kaikki oireet (tunteina):		
Vatsakipu	1,6	3,5	Vatsakipu	2,0	3,3
Ihon turpoaminen	2,6	18,1	Ihon turpoaminen	3,1	10,2
Ihon kipu	1,5	12,0	Ihon kipu	1,6	9,0
Mediaaniaika lähes täydelliseen oireiden			Mediaaniaika lähes täydelliseen oireiden		

helpottumiseen (tunteina)			helpottumiseen (tunteina)		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	10,0	51,0	Kaikki kohtaukset (N = 56)	8,5	19,4
Mediaaniaika oireiden vähenemiseen potilaan mukaan (tunteja)			Mediaaniaika oireiden vähenemiseen potilaan mukaan (tunteja)		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	0,8	7,9	Kaikki kohtaukset (N = 74)	0,8	16,9
Mediaaniaika potilaan tilan yleiseen paranemiseen lääkärin mukaan (tunteina)			Mediaaniaika potilaan tilan yleiseen paranemiseen lääkärin mukaan (tunteina)		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	1,5	6,9	Kaikki kohtaukset (N = 56)	1,0	5,7

Taulukko 4. FAST-3-tutkimuksen tehokkuustulokset

Tehokkuustulokset: FAST-3; kontrolloitu vaihe -- ITT-populaatio				
Päätetapahtuma	Tilastollinen arviointi	Ikatibantti	Lumelääke	p-arvo
		(n = 43)	(n=45)	
Primaarinen päätetapahtuma				
Aika oireiden helpottumisen alkamiseen – yhdistetty VAS (tuntia)	Mediaani	2,0	19,8	<0,001
Muut päätetapahtumat				
Aika ensisijaisen oireen helpottumisen alkamiseen (tuntia)	Mediaani	1,5	18,5	< 0,001
Yhdistetyn VAS-pisteytyksen muutos 2 tunnin jälkeen hoidosta	Keskiarvo	-19,74	-7,49	< 0,001
Yhdistetyn oirepisteytyksen muutos 2 tunnin jälkeen hoidosta (potilaan arvio)	Keskiarvo	-0,53	-0,22	< 0,001
Yhdistetyn oirepisteytyksen muutos 2 tunnin jälkeen hoidosta (tutkijan arvio)	Keskiarvo	-0,44	-0,19	< 0,001

Aika oireiden lähes täydelliseen helpottumiseen (tuntia)	Mediaani	8,0	36,0	0,012
Aika ensimmäiseen oireiden paranemiseen (potilaan arvio)	Mediaani	0,8	3,5	< 0,001
Aika ensimmäiseen oireiden paranemiseen (tutkijan visuaalinen arvio)	Mediaani	0,8	3,4	< 0,001

Näissä vaiheen III kontrolloiduissa tutkimuksissa hoidettiin kaikkiaan 66 potilasta, joilla oli kurkunpään vaikuttavia HAE-kohtauksia. Tulokset olivat oireiden helpottumiseen kuluneen ajan suhteen samanlaisia kuin potilailla, joilla oli muita kuin kurkunpään vaikuttavia HAE-kohtauksia.

Pediatriset potilaat

Yhteensä 32 potilaalle tehtiin avoin, satunnaistamaton yhden hoitoryhmän tutkimus (HGT-FIR-086). Kaikki potilaat saivat vähintään yhden annoksen ikatibantia (0,4 mg/painokilo 30 mg:n maksimiannokseen asti) ja suurinta osaa potilaista seurattiin vähintään 6 kuukauden ajan. Yksitoista potilasta oli esipuberteetti-iässä ja 21 potilasta oli joko puberteetti-iässä tai sen jälkeisessä iässä.

Tehoa mittaavaan populaatioon kuului 22 potilasta (11 esipuberteetti-ikäistä ja 11 puberteetti-ikäistä tai sitä vanhempaa potilasta), jotka olivat saaneet ikatibanttihoitoa HAE-kohtaukseen.

Primaarinen tehon päätetapahtuma oli aika oireiden helpottumisen alkamiseen, joka mitattiin käyttämällä yhdistettyä tutkijan raportoimaa oirepisteytystä. Aika oireiden helpottumiseen määritettiin aikana (tunteina), jonka kuluessa oireet helpottuivat 20%:a. Mediaaniaika oireiden parantumisen alkamiseen kaiken kaikkiaan oli 1,0 tuntia (95 %:n luottamusväli, 1,0-1,1 tuntia). Oireiden helpottuminen alkoi tunti hoidon jälkeen noin 50 %:lla potilaista ja kaksi tuntia hoidon jälkeen noin 90 %:lla potilaista.

Kaiken kaikkiaan mediaaniaika siihen kun oireita oli minimaalisen vähän (aikaisintaan hoidon jälkeen kun kaikki oireet olivat joko lieviä tai täysin hävinneet) oli 1,1 tuntia (95 %:n luottamusväli, 1,0-2,0 tuntia).

5.2 Farmakokineetiikka

Ikatibantin farmakokineetiikkaa on karakterisoitu tutkimuksissa, joissa sitä annettiin sekä suonensisäisesti että ihonalaisesti terveille vapaaehtoisille ja potilaille. Ikatibantin farmakokineettinen profiili HAE-potilaissa on samankaltainen kuin terveissä vapaaehtoisissa.

Imeytyminen

Ihon alle annon jälkeen ikatibantin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 97 %. Huippupitoisuus (T_{max}) saavutettiin noin 30 minuutissa.

Jakautuminen

Ikatibantin jakaantumistilavuus (V_{ss}) on noin 20-25 l. Plasmaproteiineihin sitoutuminen on 44 %.

Biotransformaatio

Ikatibantti metaboloituu enimmäkseen proteolyyttisten entsyymien vaikutuksesta inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi, jotka erittyvät pääasiassa virtsaan. *In vitro* -tutkimukset ovat vahvistaneet, että ikatibantti ei hajoa oksidatiivisten metaboliareittien vaikutuksesta eikä se ole tärkeiden sytokromi P450 (CYP) isoentsyymien (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ja 3A4) estäjä eikä CYP 1A2:n ja 3A4:n induktori.

Eliminaatio

Ikatibanti eliminoituu enimmäkseen aineenvaihdunnan vaikutuksesta ja alle 10 % annoksesta eliminoituu virtsassa muuttumattomana lääkeaineena. Poistuma on noin 15-20 l/h ja annoksesta riippumaton. Puoliintumisaika plasmassa on noin 1-2 tuntia.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät

Tulokset viittaavat ikään liittyvään poistumisen heikentymiseen, jolloin altistuminen on iäkkäillä henkilöillä (75-80-vuotiailla) n. 50-60 prosenttia suurempi kuin 40-vuotiailla potilailla.

Sukupuoli

Tiedot viittaavat siihen, että puhdistumisessa ei ole sukupuolten välisiä eroja kun tulokset on korjattu painon mukaan.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että maksan tai munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta ikatibantille altistumiseen.

Rotu

Tiedot yksilöllisestä, rodun vaikutuksesta ovat rajalliset. Saatavissa olevat tiedot altistumisesta viittaavat siihen, että puhdistumassa ei ole eroja ei-valkoisten (n=40) ja valkoisten (n=132) välillä.

Pediatriset potilaat

Ikatibantin farmakokinetiikkaa karakterisoitiin pediatriassa HAE-potilailla HGT-FIR-086-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen (0,4 mg/kg ja enintään 30 mg) aika maksimipitoisuuden saavuttamiseksi on noin 30 minuuttia ja lopullinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Altistuseroja ikatibantille ei ole havaittu sellaisten HAE-potilaiden välillä, joilla on kohtaus ja sellaisten, joilla ei ole. Väestön farmakokineettinen mallintaminen käyttämällä sekä aikuisista että pediatriassa potilaista saatuja tietoja osoitti, että ikatibantin puhdistuma on suhteessa kehon painoon ja puhdistuma-arvojen todettiin olevan pienempiä pediatriassa HAE-väestön alhaisemmilla kehon painoilla. Painoon perustuvassa annostuksen mallintamisessa ennakoitu altistuminen ikatibantille pediatriassa HAE-väestössä (ks. kohta 4.2) on alhaisempi kuin aikuisille HAE-potilaille tehdyissä tutkimuksissa havaittu altistuminen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvia annoksia käyttäviä tutkimuksia on tehty, jotka ovat kestäneet korkeintaan 6 kuukautta rotalla ja 9 kuukautta koiralla. Sukupuolihormonien pitoisuudet verenkierrossa sekä rotalla että koiralla pienenevät annosriippuvaisesti ja ikatibantin toistuva käyttö viivästytti sukupuolista kypsymistä palautuvasti.

Maksimipäiväaltistukset pitoisuuspinta-alan (AUC) mukaan määriteltynä määrinä, jotka eivät aiheuttaneet havaittavia haittavaikutuksia (NOAEL), olivat 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa koiralla 2,3-kertaiset verrattuna aikuisen ihmisen AUC:hen 30 mg:n ihonalaisen annoksen jälkeen. Ei-havaittavissa olevaa haittavaikutustasoa (NOAEL) ei voitu mitata rotilla tehdyssä kokeessa, mutta kaikki löydökset siinä kokeessa osoittivat joko täydellisesti tai osaksi palautuvia vaikutuksia hoidetuissa rotissa. Lisämunuaisen liikakasvua havaittiin kaikilla testatuilla annostasoilla rotissa. Lisämunuaisen liikakasvun todettiin palautuvan, kun ikatibanttihoito lopetettiin. Lisämunuaista koskevien löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Ikatibantilla ei ollut mitään vaikutusta urospuolisten hiirten (suurimman annoksen ollessa 80,8 mg/kg/vuorokausi) tai rottien (suurimman annoksen ollessa 10 mg/kg/vuorokausi) hedelmällisyyteen.

Ikatibantin mahdollista karsinogeenista vaikutusta rotille arvioitiin 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa. Siinä ei todettu vaikutusta tuumorien esiintyvyyteen tai morfologiaan käytettäessä vuorokausiannoksia, jotka aikaan saavat noin kaksinkertaisen altistustason verrattuna ihmisten

terapeuttiseen annokseen. Tulokset eivät viittaa siihen, että ikatibantti on mahdollisesti karsinogeeninen.

Käytettäessä tavanomaisia *in vitro* ja *in vivo* -testejä ikatibantti ei ollut genotoksista.

Ikatibantti ei ollut teratogeenista, kun sitä annettiin ihonalaisena injektiona varhaisen alkion- ja sikiönkehityksen aikana rotalle (huippuannos 25 mg/kg/päivä) ja kanille (huippuannos 10 mg/kg/päivä). Ikatibantti on voimakas bradykiniinin antagonistti, joten suurina annoksina annettu hoito voi vaikuttaa implantaatioprosessiin kohdussa ja sitä seuraavaan kohdun stabiiliuteen tiineyden alkuvaiheessa. Nämä kohtuun kohdistuvat vaikutukset ilmenevät myös myöhäisvaiheen tiineydessä, jolloin ikatibantilla on tokolyttistä vaikutusta, mikä johtaa viivästyneeseen synnytykseen rotilla. Tähän liittyvät lisääntyneet sikiön ahdinkotilanteet ja perinataaliset kuolemat suurilla annoksilla (10 mg/kg/päivä).

Kaksiviikkoisessa ihon alle annettavan annoksen annosväliä määrittävässä nuorille rotille tehdyssä tutkimuksessa todettiin 25 mg/painokilo/vuorokausi olevan suurin siedetty annos. Kivesten ja lisäkivesten surkastumista havaittiin keskeisessä toksisuustutkimuksessa, jossa seksuaalisesti epäkypsille nuorille rotille annettiin seitsemän viikon ajan ikatibanttia 3 mg/kg/vrk. Todetut mikroskooppiset löydökset olivat osaksi palautuvia. Samanlaista ikatibantin vaikutusta sukupuolielinkudokseen havaittiin seksuaalisesti kypsillä rotilla ja koirilla. Nämä kudoslöydökset olivat yhdenmukaisia raportoitujen gonadotropiineihin kohdistuvien vaikutusten kanssa, ja ne näyttävät palautuvan myöhemmin, kun hoito keskeytetään.

Ikatibantti ei saanut aikaan mitään sydämen johtumisen muutoksia *in vitro* (hERG-kanava) tai *in vivo* normaaleissa koirissa tai eri koirakoemalleissa (kammiotahdistus, fyysinen rasitus ja sepelisuonen ligaatio), joissa ei havaittu siihen liittyviä hemodynaamisia muutoksia. Ikatibantin on osoitettu pahentavan indusoitua sydänlihaksen iskemiaa monissa ei-kliinisissä malleissa, vaikkakaan haitallista vaikutusta ei ole johdonmukaisesti havaittu akuutissa iskemiassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

3 ml liuosta 3 ml:n esitäytetyssä ruiskussa (tyyppi I lasi), jossa on männän pysäytin (hiilifluoridipolymeerillä päällystetty bromibutyylillä). Injektioneula (25 G; 16 mm) sisältyy pakkaukseen.

Pakkauskoko on joko yksi esitäytetty ruisku ja yksi injektioneula tai pakkaus, joka sisältää kolme esitäytettyä ruiskua ja kolme injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuksen tulee olla kirkas ja väritön eikä siinä saa näkyä hiukkasia.

Käyttö pediatriisille potilaille

Asiannukainen annettava annos perustuu kehon painoon (ks. kohta 4.2).

Kun vaadittava annos on alle 30 mg (3 ml), tarvitaan seuraavat välineet oikean annoksen vetämiseen ruiskusta ja annoksen antamiseen potilaalle:

- Liitin (proksimaalinen ja/tai distaalinen Luer Lock -naarasliitin/liitososa)
- 3 ml:n (suositeltu) säädettävä annosruisku

Esitäytetty ikatibantti-ruisku ja kaikki muut komponentit ovat vain kertakäyttöä varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kaikki neulat ja ruiskut on hävitettävä laittamalla ne terävien välineiden jätessäiliöön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

39268

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Icatibant Sandoz 30 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta med 3 ml innehåller ikatibantacetat motsvarande 30 mg ikatibant. Varje ml lösning innehåller 10 mg ikatibant.

Hjälpämne(n) med känd effekt

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar och färglös vätska.

Lösningen har ett pH-värde på cirka 5,5 och en osmolalitet på cirka 300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

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

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

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

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen för ikatibant 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 icatibant 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 icatibant. Relevansen av detta för säkerhet av Icatibant Sandoz 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 Sandoz är avsett för subkutan administrering, företrädesvis i bukområdet.

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

Varje Icatibant Sandoz spruta är endast avsedd för engångsbruk.

För användaranvisningar för injektion se bipacksedeln.

Administrering av vårdgivare/självadministrering

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

Vuxna

Icatibant Sandoz 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 Sandoz 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 medicinsk enhet 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 kranskärnen kunna uppstå på grund av bradykininreceptor-2-antagonism. Försiktighet bör därför iakttas vid administrering av icatibant 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/självadministrering

För patienter som aldrig tidigare har fått ikatibant ska den första behandlingen ges på medicinsk enhet eller under vägledning av läkare.

Vid otillräcklig lindring eller återkommande symtom efter självadministrering 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 medicinsk enhet (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 medicinsk enhet, även när de har tagit injektionen hemma.

Natriuminnehåll

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

Pediatrik population

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

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 kontraindikerade 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.

Ikatibant 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 bröstmjolk hos lakterande råttor i koncentrationer motsvarande dem i moderdjurets blod. Inga effekter observerades på utvecklingen efter födseln hos rättungar.

Det är okänt om ikatibant utsöndras i bröstmjolk hos människa, men det rekommenderas att ammande kvinnor som vill ta Ikatibant Sandoz 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 hanrättor (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 rörlighet 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

Ikatibant har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet, letargi, somnolens och yrsel har rapporterats efter användning av ikatibant. Dessa symptom 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 ($< 1/10\ 000$).

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

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats för ikatibant

Organsystemklass (frekvenskategori)	Föredragen term
Centrala och perifera nervsystemet (vanliga, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Yrsel Huvudvärk
Magtarmkanalen (vanliga, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Illamående
Hud och subkutan vävnad (vanliga, $\geq 1/100$, $< 1/10$) (ingen känd frekvens)	Utslag Erytem Klåda <i>Urtikaria</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället (mycket vanliga, $\geq 1/10$) (vanliga, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Reaktioner vid injektionsstället* Feber
Undersökningar (vanliga, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	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, nässelutslag vid injektionsstället och hetta vid injektionsstället.	

Pediatrisk population

Totalt 32 pediatrika 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.

De allra flesta pediatrika patienter som fick behandling med ikatibant subkutant fick reaktioner vid injektionsstället, såsom erytem, svullnad, brännande känsla, hudsmärta och klåda/pruritus. Dessa var lätta till måttliga i svårighetsgrad och överensstämde med reaktioner som har rapporterats hos vuxna. Två pediatrika 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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

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 mediators 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 symptomen.

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 reflex takyardi. 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 8 med ikatibant. I fas III-studierna var det primära effektmåttet tiden till symptomlindring med användning av en visuell analog skala (VAS). Tabell 3 visar effektresultaten 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 effektresultaten 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, ras, 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 anfällen 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. Effektresultat för FAST-1 och FAST-2

Kontrollerad klinisk studie av ikatibant jämfört med tranexamsyra/placebo: Effektresultat					
	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 symptomlindring (timmar)			Mediantid till symptomlindring (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 symptomlindring: alla symptom (timmar): Buksmärtor Hud svullnad Hudsmärtor	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Mediantid till symptomlindring: alla symptom (timmar): Buksmärtor Hud svullnad Hudsmärtor	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Mediantid till nästan fullständig symptomlindring (timmar)			Mediantid till nästan fullständig symptomlindring (timmar)		
Alla episoder (N = 74)	10,0	51,0	Alla episoder (N = 56)	8,5	19,4
Mediantid till symptomregression, enligt patient (timmar)			Mediantid till symptomregression, enligt patient (timmar)		
Alla episoder (N = 74)	0,8	7,9	Alla episoder (N = 74)	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. Effekteresultat för FAST-3

Effekteresultat: FAST-3; kontrollerad fas – ITT-population

Effektmått	Statistik	Ikatibant	Placebo	p-värde
		(n = 43)	(n=45)	
Primärt effektmått				
Tid till symtomlindring – sammansatt VAS (timmar)	Median	2,0	19,8	<0,001
Andra effektmått				
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.

Pediatrik 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 effektmåttet 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 lätta 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 %.

Metabolism

Ikatibant metaboliseras extensivt 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.

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.

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 pediatriska 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 pediatriska patienter visade att clearance av ikatibant är relaterad till kroppsvikt med lägre clearancevärden noterade för lägre kroppsvikter hos den pediatriska HAE-populationen. Utifrån modellen dosering baserad på defnierade viktintervall (weight banded dosing) är den förutspådda exponeringen för ikatibant hos den pediatriska 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 könsmogna 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 könsmogna 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
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

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 fluorkarbonpolymer). En injektionsnål (25 G, 16 mm) medföljer i förpackningen.

Förpackning innehållande en förfylld spruta med en injektionsnål eller en multiförpackning innehållande tre förfyllda sprutor med tre injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39268

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.01.2022