

30. marts 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Icatibant "Newbury", injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

32376

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icatibant "Newbury"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder icatibantacetat svarende til 30 mg icatibant.

Hver ml af opløsningen indeholder 10 mg icatibant.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Opløsningen er en klar og farveløs væske, pH 5,2 til 5,8, osmolaritet 270 til 330 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Icatibant "Newbury" er indiceret til symptomatisk behandling af akutte anfald af hereditært angioødem (HAE) hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og opefter med C1-esterase-inhibitor-mangel.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Icatibant "Newbury" er beregnet til brug under vejledning fra en sundhedsperson.

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis til voksne er én subkutan injektion af Icatibant "Newbury" 30 mg.

I de fleste tilfælde er en enkelt injektion af Icatibant "Newbury" nok til at behandle et anfald. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig lindring eller i tilfælde af tilbagevendende symptomer, kan der indgives endnu en injektion af Icatibant "Newbury" efter 6 timer. Hvis den anden injektion ikke giver tilstrækkelig lindring, eller hvis der observeres tilbagevendende symptomer, kan der indgives en tredje injektion af Icatibant "Newbury" efter yderligere 6 timer. Der bør ikke gives mere end 3 injektioner af Icatibant "Newbury" i løbet af 24 timer.

I de kliniske studier blev der ikke indgivet mere end 8 injektioner af icatibant om måneden.

*Pædiatrisk population*

Den anbefalede dosis Icatibant "Newbury", baseret på legemsvægt hos børn og unge (i alderen 2-17 år), er vist i tabel 1 nedenfor.

**Tabel 1: Doseringsregime for pædiatriske patienter**

|  |  |
| --- | --- |
| **Legemsvægt** | **Dosis (injektionsvolumen)** |
| 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 det kliniske studie er der ikke indgivet mere end 1 injektion af icatibant pr. HAE-anfald.

Der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende doseringsregime for børn under 2 år eller med en legemsvægt på 12 kg eller derunder, eftersom sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne gruppe.

*Ældre*

Der findes begrænsede oplysninger vedrørende patienter, der er ældre end 65 år.

Det er vist, at ældre har en øget systemisk eksponering for icatibant. Relevansen af dette for sikkerheden i forbindelse med icatibant er ikke kendt (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Doseringsjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Doseringsjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration

Icatibant "Newbury" er beregnet til subkutan administration, fortrinsvist i abdominal­området.

Icatibant "Newbury"-injektionsvæsken skal injiceres langsomt på grund af den mængde, der skal indgives.

Icatibant "Newbury"-sprøjterne er kun til engangsbrug.

Se brugervejledningen i indlægssedlen.

*Administration ved en omsorgsperson eller selvmedicinering*

Beslutningen om at lade en omsorgsperson eller patienten selv administrere Icatibant "Newbury" bør kun træffes af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af arveligt angioødem (se pkt. 4.4).

*Voksne*

Efter oplæring i subkutan injektionsteknik kan patienterne enten selv tage Icatibant "Newbury" eller få det indgivet af en omsorgsperson.

*Børn og unge i alderen 2-17 år*

Icatibant "Newbury" må kun administreres af omsorgspersoner, efter at de er blevet oplært i subkutan injektionsteknik af en sundhedsperson.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Laryngeale anfald

Patienter med laryngeale anfald skal efter injektionen behandles på hospital, indtil en læge finder det forsvarligt at udskrive dem.

Iskæmisk hjertesygdom

Under iskæmiske betingelser kan der teoretisk set forekomme en forværring af hjertefunktionen og nedsat koronarflow på grund af antagonismen fra bradykinin-receptortype 2. Der skal derfor udvises forsigtighed, når der indgives icatibant til patienter med akut iskæmisk hjertesygdom eller med ustabil angina pectoris (se pkt. 5.3).

Apopleksi

Selvom der findes beviser, der tyder på, at en B2-receptorblokade umiddelbart efter et apopleksitilfælde har en gavnlig indflydelse, er der en teoretisk mulighed for, at icatibant i den sene fase kan svække bradykinins neuroprotektive virkning. Der skal derfor udvises forsigtighed, når der gives icatibant til patienter i ugerne efter et apopleksitilfælde.

Administration ved en omsorgsperson eller selvmedicinering

Patienter, der ikke tidligere har fået icatibant, skal have første behandling indgivet på hospital eller under vejledning af en læge.

I tilfælde af utilstrækkelig lindring eller tilbagevenden af symptomer efter selvmedicinering eller administration ved en omsorgsperson tilrådes det, at patienten eller omsorgspersonen søger læge. For så vidt angår voksne, bør yderligere doser, der er nødvendige til behandling af samme anfald, administreres i en lægepraksis eller på et hospital (se pkt. 4.2). Der foreligger ingen data om administration af flere doser til behandling af det samme anfald hos unge og børn.

Patienter, der oplever et laryngealt anfald, skal altid søge læge og overvåges på hospital, også efter selvadministration af injektionen.

Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring med icatibant-behandling af mere end ét HAE-anfald hos den pædiatriske population.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det forventes ikke, at der er farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner, der involverer CYP450 (se pkt. 5.2).

Samtidig indgift af icatibant og angiotensin-konverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) er ikke undersøgt. ACE-hæmmere er kontraindicerede til patienter med hereditært angioødem, da de kan øge niveauet af bradykinin.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for icatibant under graviditet. Dyrestudier har vist påvirkning af implantation i uterus og fødsel (se pkt. 5.3), men den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt.

Icatibant bør kun anvendes til gravide, hvis de potentielle gavnlige virkninger retfærdiggør den potentielle risiko for fostret (f.eks. til behandling af potentielt livstruende laryngeale anfald).

Amning

Icatibant udskilles i mælken hos diegivende rotter i koncentrationer, der svarer til koncentrationen i moderens blod. Der er ikke observeret påvirkning af rotteungernes postnatale udvikling.

Det er ukendt, om icatibant udskilles i human mælk, men det anbefales, at ammende kvinder, der tager Icatibant "Newbury", ikke ammer i 12 timer efter behandlingen.

Fertilitet

Hos både rotter og hunde havde gentagen brug af icatibant indvirkning på reproduktionsorganerne. Icatibant havde ingen indvirkning på fertiliteten hos hanmus og hanrotter (se pkt. 5.3). I et studie med 39 raske voksne mænd og kvinder, der blev behandlet med 30 mg 3 gange daglig (hver 6. time) hver 3. dag (i alt 9 doser), sås ingen klinisk signifikante ændringer i forhold til *baseline* i den basale og den GnRH-stimulerede koncentration af kønshormoner hos hverken kvinder eller mænd. Der sås ingen signifikant virkning af icatibant på progesteronkoncentrationen i lutealfasen og på den luteale funktion eller på længden af kvindernes menstruationscyklus, og der sås ingen signifikant virkning af icatibant på sædcellernes antal, motilitet eller morfologi hos mænd. Det er usandsynligt, at det dosisregime, der blev anvendt i dette studie, bibeholdes i klinisk praksis.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Icatibant påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er observeret døsighed, træthed, søvnighed og svimmelhed efter brug af icatibant. Disse symptomer kan forekomme som et resultat af et HAE-anfald. Patienterne skal frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller svimle.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier udført i godkendelsesøjemed blev i alt 999 HAE-anfald behandlet med 30 mg icatibant administreret subkutant af en sundhedsperson. Icatibant 30 mg blev administreret s.c. af en sundhedsperson til 129 raske studiepersoner og 236 patienter med HAE.

Næsten alle patienter, der blev behandlet subkutant med icatibant i de kliniske studier, udviklede reaktioner på injektionsstedet (karakteriseret ved hudirritation, hævelse, smerter, kløe, rødme eller brændende fornemmelse). Disse reaktioner var som regel lette til moderate og forbigående, og forsvandt uden yderligere intervention.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger, der ses i tabel 1, angives i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000).

Alle bivirkninger, der er opstået efter markedsføring af produktet, vises i *kursiv.*

**Tabel 2: Indberettede bivirkninger efter indgift af icatibant**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Foretrukken term** |
| Nervesystemet | Almindelig | Svimmelhed  Hovedpine |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Kvalme |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt  Erytem  Pruritus |
| *Ikke kendt* | *Urticaria* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Reaktioner på injektionsstedet\* |
| Almindelig | Pyreksi |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjede aminitransferaser |
| \* Blå mærker på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet, brændende fornemmelse på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hypæstesi på injektionsstedet, irritation på injektionsstedet, følelsesløshed på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, en trykkende fornemmelse på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, urticaria på injektionsstedet og varmefornemmelse på injektionsstedet. | | |

Pædiatrisk population

I alt 32 pædiatriske patienter (8 børn i alderen 2-11 år og 24 unge i alderen 12-17 år) med HAE blev eksponeret for behandling med icatibant i løbet af de kliniske studier. 31 patienter fik en enkelt dosis icatibant og 1 patient (en ung) fik icatibant for to HAE-anfald (i alt to doser). Icatibant blev administreret ved subkutan injektion med en dosis på 0,4 mg/kg legemsvægt op til en maksimal dosis på 30 mg.

Flertallet af pædiatriske patienter, der blev behandlet med subkutant icatibant, oplevede reaktioner på injektionsstedet som f.eks. erytem, hævelse, brændende fornemmelse, smerter i huden og kløe/pruritus; reaktionerne var milde til moderate og konsistente med reaktioner, der er observeret hos voksne. To pædiatriske patienter oplevede reaktioner på injektionsstedet, som blev bedømt som svære, og som forsvandt fuldstændigt inden for 6 timer. Disse reaktioner var erytem og hævelse samt en brændende og varm fornemmelse.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forandringer i reproduktionshormoner i de kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Immunogenicitet*

I de kontrollerede fase III-studier blev forbigående positivitet over for anti-icatibant-antistoffer efter gentagne behandlinger observeret hos voksne i sjældne tilfælde. Alle patienterne opretholdt virkningen. Én icatibant-behandlet patient blev testet positiv for anti-icatibant-antistoffer før og efter behandling. Denne patient blev fulgt i 5 måneder, og efterfølgende prøver var negative for anti-icatibant-antistoffer. Der blev ikke rapporteret overfølsomhed eller anafylaktiske reaktioner over for icatibant.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen kliniske oplysninger om overdosering.

En intravenøs dosis på 3,2 mg/kg (cirka 8 gange den terapeutiske dosis) forårsagede midlertidigt erytem, kløe, rødme og hypotension hos raske studiepersoner. Behandling var ikke nødvendig.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC‑kode: B 06 AC 02. Andre hæmatologiske midler, midler til arvelig angioødem.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

HAE (en autosomal, dominant sygdom) skyldes fravær eller dysfunktion af C1-esterasehæmmer. HAE-anfald ledsages af en øget frigivelse af bradykinin, der er den vigtigste mediator i udviklingen af kliniske symptomer.

HAE manifesterer sig som uregelmæssige anfald af subkutane og/eller submukøse ødemer, der involverer de øvre luftveje, huden og mave-tarm-systemet. Et anfald varer normalt mellem 2 og 5 dage.

Icatibant er en selektiv, kompetitiv antagonist til bradykinin-receptortype 2 (B2). Det er et syntetisk decapeptid med en struktur, der ligner bradykinin, men med 5 ikke-proteinogene aminosyrer. Ved HAE er de øgede bradykinin-koncentrationer den vigtigste faktor i udviklingen af kliniske symptomer.

Farmakodynamisk virkning

Hos raske, unge studiepersoner forhindrede icatibant givet i doser på 0,8 mg/kg i løbet af 4 timer, 1,5 mg/kg/dag eller 0,15 mg/kg/dag i 3 dage udviklingen af bradykinin-induceret hypotension, kardilatation og reflekstakykardi. Icatibant viste sig at være en kompetitiv antagonist, når bradykinin-doseringen blev øget 4 gange.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningsdata blev opnået fra et åbent fase II-studie og fra tre kontrollerede fase III-studier.

Kliniske fase III-studier (FAST-1 og FAST-2) var randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede studier med identisk design bortset fra komparator (en med oral tranexaminsyre som komparator og en placebokontrolleret). I alt blev 130 patienter randomiseret til at modtage enten en icatibant-dosis på 30 mg (63 patienter) eller komparator (enten tranexaminsyre, 38 patienter, eller placebo, 29 patienter). Efterfølgende HAE-anfald blev behandlet i et efterfølgende åbent studie. Patienter med symptomer på angioødem i larynx fik en åben behandling med icatibant. I fase III-studierne var det primære endepunkt den tid, det tog for symptomerne at lindre, og der blev anvendt en visuel analog skala (VAS). Tabel 3 viser virkningsresultaterne for disse studier.

FAST-3 var et randomiseret, placebokontrolleret, parallelgruppestudie med 98 voksne patienter med en medianalder på 36 år. Patienterne blev randomiseret til at få enten 30 mg icatibant eller placebo ved subkutan injektion. En delgruppe af patienterne i dette studie oplevede akutte HAE-anfald, mens de fik androgener, antifibrinolytika eller Cl-hæmmere. Det primære endepunkt var den tid, det tog, før symptomerne begyndte at lindres, evalueret ved hjælp af en visuel analog skala med 3 items (VAS-3) bestående af vurdering af hudhævelser, hudsmerter og abdominalsmerter. Tabel 4 viser virkningsresultaterne for FAST-3.

I disse studier havde patienter, der fik icatibant, en hurtigere mediantid til symptomlindring (henholdsvis 2,0, 2,5 og 2,0 timer) i forhold til tranexaminsyre (12,0 timer) og placebo (4,6 og 19,8 timer). Icatibants behandlingseffekt blev bekræftet af sekundære endepunkter.

I en integreret analyse af disse kontrollerede fase III-studier var den tid, det tog, før symptomerne begyndte at lindres, og den tid, det tog, før de primære symptomer begyndte at lindres, den samme uanset aldersgruppe, køn, race eller vægt, og uanset om patienten fik androgener eller antifibrinolytika eller ej.

I de kontrollerede fase III-studier var responset også konsistent ved gentagne anfald. I alt 237 patienter blev behandlet med 1.386 doser a 30 mg icatibant for 1.278 akutte HAE-anfald. For de første 15 anfald, der blev behandlet med icatibant (1.114 doser til 1.030 anfald), var den mediane tid til debut af symptomlindring ens for anfaldene (2,0 til 2,5 timer). 92,4 % af disse HAE-anfald blev behandlet med én dosis icatibant.

**Tabel 3. Virkningsresultater for FAST-1 og FAST-2**

| **Kontrolleret klinisk studie af ICATIBANT *versus* tranexamsyre eller placebo: Virkningsresultater** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **FAST-2** | | | **FAST-1** | | |
|  | **Icatibant** | **Tranexamsyre** |  | **Icatibant** | **Placebo** |
| Antal patienter i ITT‑populationen | 36 | 38 | Antal patienter i ITT‑populationen | 27 | 29 |
| *Baseline*-VAS (mm) | 63,7 | 61,5 | *Baseline*-VAS (mm) | 69,3 | 67,7 |
| Ændring fra *baseline* til 4 timer | -41,6 | -14,6 | Ændring fra *baseline* til 4 timer | -44,8 | -23,5 |
| Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi) | -27,8 (-39,4; -16,2)  p < 0,001 | | Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi) | -23,3 (-37,1; -9,4)  p = 0,002 | |
| Ændring fra *baseline* til 12 timer | -54,0 | -30,3 | Ændring fra *baseline* til 12 timer | -54,2 | -42,4 |
| Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi) | -24,1 (-33,6; -14,6)  p < 0,001 | | Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi) | -15,2 (-28,6; -1,7)  p = 0,028 | |
| Mediantid til begyndelse af symptomlindring (timer) |  |  | Mediantid til begyndelse af symptomlindring (timer)) |  |  |
| Alle episoder  (N = 74) | 2,0 | 12,0 | Alle episoder  (N = 56) | 2,5 | 4,6 |
| Responsrate (%, CI) 4 timer efter behandlingens begyndelse |  |  | Responsrate (%, CI) 4 timer efter behandlingens begyndelse |  |  |
| 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) |
| Mediantid til begyndelse af symptomlindring alle symptomer (timer):  Mavesmerter  Hævelse af huden  Smerter i huden | 1,6  2,6  1,5 | 3,5  18,1  12,0 | Mediantid til begyndelse af symptomlindring alle symptomer (timer):  Mavesmerter  Hævelse af huden  Smerter i huden | 2,0  3,1  1,6 | 3,3  10,2  9,0 |
| Mediantid til næsten fuldstændig symptomlindring (timer) |  |  | Mediantid til næsten fuldstændig symptomlindring (timer) |  |  |
| Alle episoder  (N = 74) | 10,0 | 51,0 | Alle episoder  (N = 56) | 8,5 | 19,4 |
| Mediantid til regression af symptomerne, ifølge patienten (timer) |  |  | Mediantid til regression af symptomerne, ifølge patienten (timer) |  |  |
| Alle episoder  (N = 74) | 0,8 | 7,9 | Alle episoder  (N = 56) | 0,8 | 16,9 |
| Mediantid til generel forbedring fra lægens synspunkt (timer) |  |  | Mediantid til generel forbedring fra lægens synspunkt (timer) |  |  |
| Alle episoder  (N = 74) | 1,5 | 6,9 | Alle episoder  (N = 56) | 1,0 | 5,7 |

**Tabel 4. Virkningsresultater for FAST-3**

| **Virkningsresultater: FAST-3; kontrolleret fase – ITT-population** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkt** | **Statistik** | **Icatibant** | **Placebo** | **p-værdi** |
|  |  | (n = 43) | (n = 45) |  |
| **Primært endepunkt** |  |  |  |  |
| Tid til symptomerne begyndte at lindres - sammensat VAS (timer) | Median | 2,0 | 19,8 | < 0,001 |
| **Andre endepunkter** |  |  |  |  |
| Tid til de primære symptomer begyndte at lindres (timer) | Median | 1,5 | 18,5 | < 0,001 |
| Ændring i sammensat VAS-score 2 timer efter behandling | Gennemsnit | -19,74 | -7,49 | < 0,001 |
| Ændring i patientvurderet sammensat symptomscore 2 timer efter behandling | Gennemsnit | -0,53 | -0,22 | < 0,001 |
| Ændring i investigator-vurderet sammensat symptomscore 2 timer efter behandling | Gennemsnit | -0,44 | -0,19 | < 0,001 |
| Tid før symptomerne næsten var lindret (timer) | Median | 8,0 | 36,0 | 0,012 |
| Tid til patientvurderet begyndende symptombedring (timer) | Median | 0,8 | 3,5 | < 0,001 |
| Tid til investigator-vurderet begyndende visuel symptombedring (timer) | Median | 0,8 | 3,4 | < 0,001 |

I alt blev 66 patienter med HAE-anfald, der involverede larynx, behandlet i disse kontrollerede kliniske fase III-studier. Resultaterne var magen til dem fra patienter med HAE-anfald, der ikke involverede larynx, for så vidt angår den tid, det tog, før symptomlindring begyndte.

Pædiatrisk population

Der er gennemført et åbent, ikke-randomiseret enkeltgruppestudie (HGT-FIR-086) med i alt 32 patienter. Alle patienter fik mindst én dosis icatibant (0,4 mg/kg legemsvægt op til en maksimal dosis på 30 mg), og størstedelen af patienterne blev fulgt i mindst 6 måneder. 11 patienter var præpubertære, og 21 patienter var enten pubertære eller postpubertære.

Virkningspopulationen bestod af 22 patienter, der var blevet behandlet med icatibant (11 præpubertære og 11 pubertære/postpubertære) for HAE-anfald.

Det primære virkningsendepunkt var tid til debut af symptomlindring (TOSR, *Time to Onset of Symptom Relief*) målt ved hjælp af en sammensat score for investigator-rapporterede symptomer. Tid til symptomlindring var defineret som den tid (i timer), som det tog, før der indtrådte en bedring af symptomerne på 20 %.

Overordnet set var den mediane tid til debut af symptomlindring 1,0 time (95 %-konfidensinterval, 1,0-1,1 time). Ved henholdsvis 1 og 2 timer efter behandling oplevede cirka 50 % og 90 % debut af symptomlindring.

Overordnet set var den mediane tid til minimale symptomer (tidligste tidspunkt efter behandling, hvor alle symptomer var enten milde eller fraværende) 1,1 time (95 %-konfidensinterval, 1,0-2,0 timer).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Icatibants farmakokinetik er blevet undersøgt i studier, hvor der blev anvendt både intravenøs og subkutan indgift til både raske frivillige og patienter. Den farmakokinetiske profil for icatibant hos patienter med HAE er magen til profilen hos raske frivillige.

Absorption

Efter subkutan indgift var den absolutte biologiske tilgængelighed for icatibant 97 %. Tiden til den maksimale koncentration er cirka 30 minutter.

Fordeling

Volumendistributionen (Vss) for icatibant er cirka 20-25 l. Plasmaproteinbindingen er 44 %.

Biotransformation

Icatibant metaboliseres i udstrakt grad af proteolytiske enzymer til inaktive metabolitter, der primært udskilles med urinen.

*In vitro-*studier har bekræftet, at icatibant ikke nedbrydes af den oxidative metabolisme, at det ikke hæmmer store cytochrom P450 (CYP) isoenzymer (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4), og at det ikke inducerer CYP 1A2 og 3A4.

Elimination

Icatibant bliver hovedsageligt elimineret via metabolisme. Mindre end 10 % af dosis bliver udskilt via urinen som uomdannet stof. Clearance er på cirka 15-20 l/t og er uafhængig af dosis. Den terminale halveringstid i plasma er cirka 1-2 timer.

Specielle populationer

*Ældre*

Data tyder på en aldersrelateret reduktion i clearance, som medfører en cirka 50-60 % højere eksponering hos ældre (75-80 år) i forhold til patienter på 40 år.

*Køn*

Data tyder på, at der ikke er nogen forskel i clearance mellem kvinder og mænd efter korrektion for legemsvægt.

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

Begrænsede data indikerer, at icatibant-eksponering ikke påvirkes af nedsat lever- eller nyrefunktion.

*Etnisk oprindelse*

Der er begrænsede oplysninger om indvirkningen af etnisk oprindelse. Tilgængelige data for eksponering tyder ikke på nogen forskel i clearance mellem ikke-hvide (n = 40) og hvide (n = 132) studiepersoner.

*Pædiatrisk population*

Icatibants farmakokinetik blev undersøgt hos pædiatriske patienter med HAE i studiet HGT-FIR-086 (se pkt. 5.1). Efter en enkelt subkutan administration (0,4 mg/kg op til maksimalt 30 mg) er tiden til maksimal koncentration cirka 30 minutter, og den terminale halveringstid er cirka 2 timer. Der er ikke observeret nogen forskelle i eksponeringen for icatibant mellem HAE-patienter med og uden et anfald. Populationsbaseret farmakokinetik­modellering på grundlag af såvel voksen- som pædiatridata viste, at clearance af icatibant er relateret til legemsvægt, idet der ses lavere clearance-værdier ved lavere legemsvægt i den pædiatriske HAE-population. Baseret på doseringsmodellering i henhold til vægtområde er den forventede eksponering for icatibant i den pædiatriske HAE-population (se pkt. 4.2) lavere end den observerede eksponering i studier med voksne HAE-patienter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er gennemført studier med gentagen dosis af indtil 6 måneders varighed hos rotter og af 9 måneders varighed hos hunde. Hos både rotter og hunde blev der fundet en dosisafhængig reduktion af koncentrationen af cirkulerende kønshormon, og gentagen brug af icatibant forsinkede kønsmodningen reversibelt.

De maksimale daglige eksponeringer defineret ved arealet under kurven (AUC) ved koncentrationer, hvor der ikke observeredes bivirkninger (NOAEL), var i 9-måneders-studiet hos hunde 2,3 gange større end AUC hos voksne mennesker efter en subkutan dosis på 30 mg. Et NOAEL var ikke målbart i rottestudiet, men alle fund i det studie viste enten fuldstændigt eller delvist reversible virkninger hos behandlede rotter. Hypertrofi af binyrerne sås ved alle testede doser hos rotter. Det blev observeret, at hypertrofi af binyrerne forsvandt efter seponering af icatibant-behandlingen. Den kliniske betydning af fundene vedrørende binyrerne kendes ikke.

Icatibant havde ingen indvirkning på fertiliteten hos hanmus (maksimal dosis 80,8 mg/kg/dag) og hanrotter (maksimal dosis 10 mg/kg/dag).

I et 2-årigt studie til evaluering af icatibants kræftfremkaldende potentiale hos rotter havde daglige doser i eksponeringsniveauer på det dobbelte af det, der opnås efter terapeutiske doser hos mennesker, ingen effekt på forekomsten eller morfologien af tumorer. Resultaterne indikerer ikke et kræftfremkaldende potentiale hos icatibant.

I standardiserede *in vitro-* og *in vivo-*studier var icatibant ikke genotoksisk.

Icatibant var ikke teratogent hos rotter (maksimal dosis 25 mg/kg/dag) og kaniner (maksimal dosis 10 mg/kg/dag), når det blev indgivet subkutant i den tidlige embryon- og fosterudvikling. Icatibant er en effektiv bradykinin-antagonist, og i store doser kan behandlingen påvirke implantationsprocessen i livmoderen og derfor også dennes stabilitet i den tidlige graviditet. Disse påvirkninger af livmoderen ses også senere i graviditeten, hvor icatibant i høje doser (10 mg/kg/dag) udviser en tokolytisk effekt, der medfører forsinkede fødsler hos rotter med efterfølgende stress for fosteret og perinatal dødelighed.

En 2-ugers subkutant dosisområde-studie hos unge rotter identificerede 25 mg/kg/dag som en maksimalt tolereret dosis. I det pivotale toksicitetsstudie, hvor juvenile, ikke-kønsmodne rotter blev behandlet med 3 mg/kg/dag i 7 uger, blev der observeret atrofi af testikler og bitestikler; de observerede mikroskopiske fund var delvist reversible. Der sås lignende virkning af icatibant på reproduktionsvævet hos kønsmodne rotter og hunde. Disse vævsreaktioner var i overensstemmelse med de rapporterede virkninger på gonadotropiner og synes at være reversible i den efterfølgende behandlingsfri periode.

Icatibant fremkaldte ingen ændringer i hjertets ledningssystem *in vitro* (hERG-kanal) eller *in vivo* hos normale hunde eller i forskellige hundemodeller (ventrikulær pacing, fysisk udmattelse og ligatur af koronarkarrene), hvor der ikke blev observeret associerede hæmodynamiske ændringer. Icatibant har vist sig at forværre induceret iskæmi i hjertet i flere non-kliniske modeller, selvom en skadelig effekt ikke altid er påvist ved akut iskæmi.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Iseddikesyre

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

3 ml opløsning i en 3 ml fyldt injektionssprøjte (klart type I glas) med en grå chlorobutyl-stempelstopper, en luer-spids med en hvid polypropylen-bagstopper.

Der er vedlagt en separat hypodermisk 25G (16 mm)-kanyle til at give en injektion.

Pakningsstørrelse med én fyldt injektionssprøjte med én kanyle eller en sampakning med tre fyldte injektionssprøjter og tre kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Opløsningen skal være klar og farveløs og uden synlige partikler.

Brug i den pædiatriske population

Den relevante dosis, der skal indgives, afhænger af legemsvægten (se pkt. 4.2).

Hvis den ønskede dosis er mindre end 30 mg (3 ml), er det følgende udstyr nødvendigt for at ekstrahere og indgive den relevante dosis:

* Adapter (proksimal og/eller distal hun-luer-lock-konnektor/kobling)
* 3 ml (anbefalet) gradueret sprøjte

Den fyldte injektionssprøjte med icatibant og alle andre komponenter er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Alle kanyler og sprøjter skal bortskaffes i en beholder til skarpe genstande.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Newbury Pharmaceuticals AB

Medicon Village

Scheeletorget 1

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65671

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. marts 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-