

16. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Icatibant "Universal Pharma", injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

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

32659

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Icatibant "Universal Pharma"

**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.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Opløsningen er en klar og farveløs væske.

Opløsningen har en pH på ca. 5,5 og en osmolalitet på 300 mosmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Icatibant "Universal Farma" 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 "Universal Farma" er beregnet til brug under vejledning fra sundhedspersonale.

Dosering

*Voksne*

*Den anbefalede dosis til voksne er én subkutan injektion af Icatibant* "Universal Farma" *30 mg*.

I de fleste tilfælde er en enkelt injektion af Icatibant "Universal Farma" 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 "Universal Farma" 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 "Universal Farma" efter yderligere 6 timer. Der bør ikke gives mere end 3 injektioner af Icatibant "Universal Farma" 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, 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)** |
| 12-25 kg | 10 mg (1,0 ml) |
| 26-40 kg | 15 mg (1,5 ml) |
| 41-50 kg | 20 mg (2,0 ml) |
| 51-65 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 doseringsregimer 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 "Universal Farma" 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 "Universal Farma" er beregnet til subkutan administration, fortrinsvist i abdominalområdet.

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

Icatibant "Universal Farma"-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 bør kun træffes af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af arvelige angioødemer (se pkt. 4.4).

*Voksne*

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

*Børn og unge i alderen 2-17 år*

Icatibant "Universal Farma" 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 "Universal Farma" 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 "Universal Farma", skal have første behandling indgivet på hospital eller under vejledning af en læge.

I tilfælde af utilstrækkelig lindring eller recidiv 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 børn og unge.

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

Natriumindhold

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

Pædiatrisk population

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

**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 angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) er ikke undersøgt. ACE-hæmmere er kontraindicerede til patienter med HAE, 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 "Universal Farma" bør kun anvendes til gravide, hvis de potentielle gavnlige virkninger retfærdiggør den potentielle risiko for fostret (f.eks. til 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 "Universal Farma", ikke ammer i 12 timer efter indgiften.

Fertilitet

Hos både rotter og hunde havde gentagen brug af icatibant indvirkning på reproduktions­organerne. Icatibant havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han-mus 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 dosisregimen, 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 "Universal Farma" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er observeret udmattelse, sløvhed, træthed, søvnighed og svimmelhed efter brug af Icatibant "Universal Farma". 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 forsøgspersoner 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 2, angives i henhold til følgende klassifikationer: 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: Indrapporterede bivirkninger med icatibant**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**  **(hændelseskategori)** | **Foretrukken term** |
| **Nervesystemet** | |
| (Almindelig, ≥ 1/100 til < 1/10) | Svimmelhed  Hovedpine |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| (Almindelig, ≥ 1/100 til < 1/10) | Kvalme |
| **Hud og subkutane væv** | |
| (Almindelig, ≥ 1/100 til < 1/10) | Udslæt  Erytem  Pruritus |
| *(Ikke kendt)* | *Urticaria* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| (Meget almindelig, > 1/10) | Reaktioner på injektionsstedet\* |
| (Almindelig, ≥ 1/100 til < 1/10) | Pyreksi |
| **Undersøgelser** | |
| (Almindelig, ≥ 1/100 til < 1/10) | Forhøjede aminotransferaser |
| \* 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, 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 med icatibant. 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 dosering på 3,2 mg/kg (ca. 8 gange den terapeutiske dosis) forårsagede midlertidigt erytem, kløe, rødme og hypotension hos raske forsøgspersoner. 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 submucosale 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 bradykininkoncentrationer den vigtigste faktor i udviklingen af kliniske symptomer.

Farmakodynamisk virkning

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningsdata opnåedes 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 et sammenlignende stof (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. Det primære effektmål var den tid, det tog for symptomerne at lindre, og der anvendtes en visuel analog skala (VAS). Tabel 3 viser effektresultaterne for disse studier.

FAST-3 var et randomiseret, placebo-kontrolleret, parallelgruppestudie med 98 voksne patienter med en medianalder på 36 år. Patienterne blev randomiseret til at få enten 30 mg icatibant eller placebo subkutant. 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 3-punkts skala (VAS-3) bestående af vurdering af hudhævelser, hudsmerter og abdominalsmerter. Tabel 4 viser effektresultaterne 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 effektmål.

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 mediantiden 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: Effektresultater for FAST-1 og FAST-2**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kontrolleret klinisk studie af icatibant *versus* tranexamsyre/placebo: Effektresultater | | | | | |
| FAST-2 | | | FAST-1 | | |
|  | Icatibant | Tranexamsyre |  | Icatibant | Placebo |
| Antal patienter i ITT-gruppen | 36 | 38 | Antal patienter i ITT-gruppen | 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 (t):  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 (t):  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 |
| Generel forbedring fra lægens synspunkt (timer) |  |  | Generel forbedring fra lægens synspunkt (timer) |  |  |
| Alle episoder (N = 74) | 1,5 | 6,9 | Alle episoder (N = 56) | 1,0 | 5,7 |

**Tabel 4: Effektresultater for FAST-3**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Effektresultater: 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 effektmål |  |  |  |  |
| 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 | Middeltal | -19,74 | -7,49 | < 0,001 |
| Ændring i patientvurderet sammensat symptomscore 2 timer efter behandling | Middeltal | -0,53 | -0,22 | < 0,001 |
| Ændring i investigator- vurderet sammensat symptomscore 2 timer efter behandling | Middeltal | -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.

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

Det primære effektmål 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 ca. 50 % og 90 % debut af symptomlindring.

Overordnet set var mediantiden 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 ca. 30 minutter.

Fordeling

Volumendistributionen (Vss) for icatibant er ca. 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 ca. 15 – 20 l/t og er uafhængig af dosis. Den terminale halveringstid i plasma er ca. 1 – 2 timer.

Specielle populationer

*Ældre*

Dataene tyder på en aldersrelateret reduktion i clearance, som medfører en ca. 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) forsøgspersoner.

*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 ca. 30 minutter, og den terminale halveringstid er ca. 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 han-mus (maksimaldosis 80,8 mg/kg/dag) og hanrotter (maksimaldosis 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.

Subkutant administreret icatibant var ikke teratogent hos rotter (maksimaldosis 25 mg/kg/dag) og kaniner (maksimaldosis 10 mg/kg/dag, når det blev givet 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 subkutan dosisområde-undersøgelse hos unge rotter identificerede 25 mg/kg/dag som en maksimalt tolereret dosis. I det afgørende 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 behandlingsfrie 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 ikke-kliniske modeller, selvom en skadelig effekt ikke altid er påvist ved akut iskæmi.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Eddikesyre, koncentreret (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

3 ml opløsning i en 3 ml fyldt injektionssprøjte (type I glas) med stempelstop (brombutyl beklædt med fluorcarbonpolymer). Med i pakken følger en hypodermisk kanyle (25 G, 16 mm).

Pakkestørrelser

- en fyldt sprøjte med en kanyle (ligger i en separat bakke inde i den ydre æske)

- tre fyldte sprøjter med tre nåle (hver liggende i en separat bakke inde i den ydre boks)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Injektionsvæsken 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**

Universal Farma S.L.

Calle Dulcinea S/n

28805 Alcalá De Henares, Madrid

Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

66722

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. januar 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. maj 2022