

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Icatibant STADA 30 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta með 3 ml inniheldur icatibantasetat sem jafngildir 30 mg af icatibanti.
Hver ml af lausn inniheldur 10 mg af icatibanti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Lausnin er tær og litlaus vökvi, pH 5.2 til 5.8, osmólþéttni 270 til 330 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Icatibant STADA er ætlað til einkenameðferðar við bráðum köstum arfgengs ofsabjúgs hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 2 ára og eldri, sem skortir C1-esterasahemil.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Icatibant STADA er ætlað til notkunar undir handleiðslu heilbrigðisstarfsfólks.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er ein inndæling undir húð af Icatibant STADA 30 mg.

Í flestum tilvikum nægir ein inndæling af Icatibant STADA til meðferðar við kasti. Ef svörun er ekki nægileg eða einkenni koma fram aftur má gefa aðra inndælingu af Icatibant STADA eftir 6 klst. Ef önnur inndæling gefur ekki nægilega svörun eða einkenni koma fram aftur má gefa þriðju inndælingu af Icatibant STADA eftir 6 klst. í viðbót. Ekki má gefa meira en 3 inndælingar af Icatibant STADA á 24 klst. tímabili.

Í klínískum rannsóknum hafa ekki verið gefnar fleiri en 8 inndælingar af Icatibant STADA á mánuði.

Börn

Ráðlagður skammtur af Icatibant STADA byggt á líkamsþyngd fyrir börn og unglínga (á aldrinum 2 til 17 ára) er sýndur í töflu 1 hér fyrir neðan.

Tafla 1: Skammtaáætlun fyrir börn

Líkamsþyngd	Skammtur (inndælingarrúmmál)
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)

Í klínísku rannsókninni var ekki gefin meira en 1 inndæling af icatibant fyrir hvert kast arfgengs ofsabjúgs.

Ekki er hægt að ráðleggja skammtaáætlun hjá börnum yngri en 2 ára eða sem vega 12 kg eða minna þar sem öryggi og verkun hjá þessum hópi barna hafa ekki verið staðfest.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eldri en 65 ára.

Altæk útsetning fyrir icatibanti hefur reynst aukin hjá öldruðum. Ekki er vitað hvaða þýðingu það hefur varðandi öryggi við gjöf icatibants (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaáætlun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaáætlun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjagjöf

Icatibant STADA er ætlað til gjafar undir húð, helst á kviðsvæði.

Icatibant STADA stungulyf, lausn, þarfnast hægrar inndælingar vegna magnsins sem gefa þarf.

Hver sprauta með Icatibant STADA er einnota.

Sjá notkunarleiðbeiningar í fylgiseðli.

Þegar umönnunaraðili gefur lyfið/sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur

Aðeins læknir með reynslu af sjúkdómsgreiningu og meðferð arfgengs ofsabjúgs skal taka ákvörðun um að heimila umönnunaraðila eða sjúklingi sjálfum að gefa Icatibant STADA (sjá kafla 4.4).

Fullorðnir

Einungis má heimila sjúklingi sjálfum eða umönnunaraðila að gefa Icatibant STADA eftir að hann hefur hlotið þjálfun í inndælingartækni undir húð hjá heilbrigðisstarfsfólki.

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára

Umönnunaraðili má aðeins gefa Icatibant STADA eftir að hafa fengið þjálfun í tækni við gjöf inndælinga undir húð hjá heilbrigðisstarfsmanni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Einkenni frá barkakýli

Hafa skal umsjón með sjúklingum sem fá einkenni frá barkakýli á viðeigandi sjúkrastofnun frá inndælingu og þar til lækurinn telur öruggt að útskrifa þá.

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta

Ef um er að ræða blóðþurrð, gæti skerðing á virkni hjartans og skert blóðflæði í kransæðum fræðilega komið fram vegna hemlunar bradykínínviðtaka af tegund 2. Því skal gæta varúðar við gjöf Icatibant STADA hjá sjúklingum með bráðan blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða hvikula hjartaöng (sjá kafla 5.3).

Heilablóðfall

Þó sýnt hafi verið fram á ávinning af B2 viðtaka blokkun strax í kjölfar heilablóðfalls er fræðilega mögulegt að icatibant dragi úr síðbúnum jákvæðum taugaverndandi áhrifum bradykíníns. Því skal gæta varúðar við gjöf icatibants hjá sjúklingum fyrstu vikunnar eftir heilablóðfall.

Þegar umönnunaraðili gefur lyfið/sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur

Sjúklingum sem aldrei hafa fengið Icatibant STADA áður skal veita fyrstu meðferðina á sjúkrastofnun eða undir handleiðslu lækis.

Ef einkenni hjaðna ekki nægilega eða endurtaka sig eftir að sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur eða umönnunaraðili hefur gefið lyfið er mælt með að hann eða umönnunaraðilinn leiti ráða hjá lækni. Hjá fullorðnum skal gefa síðari skammta við sama kastinu á sjúkrastofnun (sjá kafla 4.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf síðari skammta við sama kastinu hjá unglíngum eða börnum.

Sjúklingar sem fá einkenni frá barkakýli skulu ávallt leita ráða hjá lækni og fylgjast skal með öllum slíkum sjúklingum á sjúkrastofnun, einnig þeim sem hafa framkvæmt inndælinguna heima.

Börn

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun Icatibant STADA við fleirum en einu kasti arfgegns ofsabjúgs hjá börnum.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er gert ráð fyrir lyfjahvarfamilliverkunum er tengjast CYP450 (sjá kafla 5.2).

Samhliða notkun Icatibant STADA og angíótensín breytiensímhemla (angiotensín converting enzyme – ACE) hefur ekki verið rannsökuð. Sjúklingar með arfgengan ofsabjúg mega ekki nota ACE hemla vegna hugsanlegrar aukningar á bradykínín þéttni.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun icatibants á meðgöngu. Í dýrarannsóknum komu fram áhrif á hreiðrun í legi og fæðingu (sjá kafla 5.3) en hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Icatibant skal aðeins nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið (t.d. við meðferð einkenna frá barkakýli er hugsanlega geta verið lífshættuleg).

Brjóstgjöf

Icatibant er skilið út í mjólk hjá rottum í þéttni sem er svipuð og í blóði móðurinnar. Engin áhrif komu fram á þroska rottunga eftir fæðingu.

Ekki er þekkt hvort icatibant skilst út í brjóstamjólk hjá konum, en konum með börn á brjósti sem vilja taka Icatibant STADA er ráðlagt að gefa ekki brjóst í 12 klst. eftir meðferð.

Frjósemi

Hjá bæði rottum og hundum leiddi endurtekin notkun icatibants til áhrifa á æxlunarfæri. Icatibant hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns músum og rottum (sjá kafla 5.3). Í rannsókn á 39 heilbrigðum fullorðnum körlum og konum sem fengu meðferð með 30 mg á 6 klst. fresti voru gefnir 3 skammtar á þriggja daga fresti þar til skammtarnir voru orðnir 9 samtals. Engra klínískt marktækra breytinga varð vart frá upphafsmælingu á þéttni æxlunarhormóna, hvorki grunnþéttni né þéttni örvaðri af gónadótrópín-leysiormóni (GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone), hvort sem er hjá körlum eða konum. Icatibant reyndist ekki hafa nein marktæk áhrif á prógesterónþéttni á gulbúsfasa og gulbússtarfsemi eða á lengd tíðahrings hjá konum og icatibant reyndist heldur ekki hafa nein marktæk áhrif á fjölda, hreyfanleika og sköpulag sæðisfrumna hjá körlum. Ólíklegt er að þeirri skammtaáætlun sem var notuð í þessari rannsókn verði fylgt á viðvarandi hátt við klínískar aðstæður.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Icatibant hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá mikilli þreytu, svefnhöfga, þreytu, syfju og sundli eftir notkun icatibants. Einkennin geta komið fram vegna kasta arfgengs ofsabjúgs. Ráðleggja skal sjúklingum að aka ekki eða nota vélar ef þeir eru þreyttir eða þá sundlar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í þeim klínísku rannsóknum sem voru notaðar til skráningar lyfsins hafa alls 999 köst arfgengs ofsabjúgs verið meðhöndluð með 30 mg af Icatibant STADA sem gefin voru undir húð af heilbrigðisstarfsfólki. Heilbrigðisstarfsfólk hefur gefið 129 heilbrigðum einstaklingum og 236 sjúklingum með arfgengan ofsabjúg Icatibant STADA 30 mg undir húð.

Næstum allir einstaklingarnir sem fengu meðferð með icatibanti undir húð í klínískum rannsóknum fengu viðbrögð á stungustað (sem einkenndust af ertingu, bólgu, verk, kláða, roðapoti eða sviða í húð). Þessi viðbrögð voru almennt væg til miðlungsalvarleg, skammvinn og gengu til baka án frekari íhlutunar.

Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Tíðni aukaverkana sem taldar eru upp í töflu 1 er skilgreind samkvæmt eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Allar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu eru *skáletraðar*.

Tafla 2: Aukaverkanir icatibants sem greint hefur verið frá

Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Valið heiti
Taugakerfi	Algengar	Sundl Höfuðverkur
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot Hörundsroði Kláði
	<i>Tíðni ekki þekkt)</i>	<i>Ofsakláði</i>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað*
	Algengar	Sóthiti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkaðir transamínasar
* Mar á stungustað, margúll á stungustað, sviði á stungustað, hörundsroði á stungustað, snertiskynsminnkun á stungustað, erting á stungustað, dofi á stungustað, bjúgur á stungustað, verkur á stungustað, þrýstingstilfinning á stungustað, kláði á stungustað, þroti á stungustað, ofsakláði á stungustað og hitatilfinning á stungustað.		

Börn

Samtals voru 32 börn (8 börn á aldrinum 2 til 11 ára og 24 unglingar á aldrinum 12 til 17 ára) með köst arfgengs ofsabjúgs útsett fyrir meðferð með icatibanti í klínískum rannsóknum. Þrjátíu og einn sjúklingur fékk stakan skammt af icatibanti og 1 sjúklingur (unglingur) fékk icatibant við tveimur kostum ofsabjúgs (samtals tvo skammta). Icatibant var gefið með inndælingu undir húð í skammti sem nam 0,4 mg/kg byggt á líkamsþyngd upp í hámarksskammt sem nam 30 mg.

Meirihluti barna sem fengu meðferð með inndælingu með icatibanti undir húð fengu viðbrögð á inndælingarstað svo sem roða í húð, bólgu, sviðatilfinningu, verk í húð og kláða/ofsakláða; þessar aukaverkanir voru vægar til í meðallagi alvarlegar og í samræmi við aukaverkanir sem voru tilkynntar hjá fullorðnum. Tvö börn fengu viðbrögð á inndælingarstað sem voru metin alvarleg og sem leystust alveg innan 6 klst. Þessi viðbrögð voru roði í húð, bólga, sviða- og hitatilfinning.

Engar klínískt marktækar breytingar á æxlunarhormónum komu fram í klínískum rannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmingargeta

Við endurtekna meðferð hjá fullorðnum í III. stigs samanburðarrannsóknum mældust sjúklingar í mjög sjaldgæfum tilvikum tímabundið jákvæðir fyrir mótefnum gegn icatibanti. Hjá öllum sjúklingunum hélt lyfið áfram að verka. Einn sjúklingur sem fékk icatibant mældist jákvæður fyrir mótefnum gegn icatibanti bæði fyrir og eftir meðferð með icatibanti. Þessum sjúklingi var fylgt eftir í 5 mánuði og frekari sýni voru neikvæð fyrir mótefnum gegn icatibanti. Ekki var tilkynnt um nein ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð við notkun icatibants.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun.

3,2 mg skammtur gefinn í bláæð (u.þ.b. áttfaldur ráðlagður skammtur) olli skammvinnu roðapotí, kláða, andlitsroða eða lágþrýstingi hjá heilbrigðum einstaklingum. Engin meðferð var nauðsynleg.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, lyf notuð við arfgengum ofnæmisbjúg, ATC-flokkur: B06AC02.

Verkunarháttur

Arfgengur ofsabjúgur (sjúkdómur er erfist A-litnings ríkjandi) kemur fram vegna skorts á eða vanstarfsemi C1 esteraseshemils. Köstum arfgengs ofsabjúgs fylgir aukin losun bradykíníns, sem hefur aðaláhrifin á þróun þeirra klínísku einkenna er koma fram.

Arfgengur ofsabjúgur kemur fram sem endurtekin köst sem fylgir bjúgur í húð og/eða undir slímhúð í efri hluta öndunarvegjar, húð og meltingarfærum. Kastið stendur yfirleitt í 2 til 5 daga.

Icatibant er sértækur samkeppnishemill bradykínínviðtaka af tegund 2 (B2). Það er samsett decapeptíð með byggingu svipaða og bradykínín, en inniheldur 5 amínósýrur er ekki mynda prótein. Í arfgengum ofsabjúgi er aukin þéttni bradykíníns aðaláhrifavaldurinn á þróun þeirra klínísku einkenna er koma fram.

Lyfhrif

Í heilbrigðum ungum einstaklingum, kom icatibant gefið í skömmtnun sem voru 0,8 mg/kg á 4 klst.; 1,5 mg/kg/dag eða 0,15 mg/kg/dag í 3 daga, í veg fyrir lágþrýsting af völdum bradykíníns, æðavíkkun og viðbragðshraðtakt. Icatibant reyndist vera samkeppnishemill þegar ögrunarskammtur (challenge dose) bradykíníns var fjórfaldaður.

Verkun og öryggi

Gögn varðandi verkun fengust úr upphaflegu opnu II. stigs rannsókninni og úr þremur III. stigs samanburðarrannsóknum.

Þriðja stigs klínískar rannsóknir (FAST-1 og FAST-2) voru slembiraðaðar, tvíblindar samanburðarrannsóknir og voru eins hannaðar að undanskildu samanburðarlyfinu (önnur var með samanburði við tranexamsýru til inntöku og hin með samanburði við lyfleysu). Alls 130 sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort 30 mg skammt af icatibanti (63 sjúklingar) eða samanburðarlyf (annað hvort tranexamsýru, 38 eða lyfleysu, 29 sjúklingar). Síðari köst arfgengs ofsabjúgs voru meðhöndluð í opinni framlengingu. Sjúklingar með einkenni ofsabjúgs í barkakýli fengu meðferð með icatibanti í opnum hluta. Meginendapunktur verkunar var tími þar til einkenni byrjuðu að ganga til baka með notkun sjónræns kvarða (visual analogue scale (VAS)). Í töflu 3 eru sýndar niðurstöður varðandi verkun í þessum rannsóknum.

FAST-3 var slembiröðuð samanburðarrannsókn við lyfleysu í samsíða hópum. Þátttakendur voru 98 fullorðnir sjúklingar og miðgildi aldurs þeirra var 36 ár. Sjúklingunum var slembiraðað til að fá annað hvort icatibant 30 mg eða lyfleysu sem stungulyf undir húð. Undirhópur sjúklinganna í þessari rannsókn fékk bráð köst arfgengs ofsabjúgs meðan hann fékk andrógen, andfibrínleysandi lyf eða C1-hemla. Meginendapunktur var tími þar til einkenni byrjuðu að ganga til baka metinn með þrífættum,

samsettu, sjónrænum kvarða (VAS-3) sem fólst í mati á þrota í húð, verk í húð og kviðverk. Í töflu 4 eru sýnar niðurstöður varðandi verkun í FAST-3.

Í þessum rannsóknum var miðgildi tíma þar til einkenni tóku að ganga til baka styttri hjá sjúklingum er fengu icatibant (2,0 klst., 2,5 klst. og 2,0 klst.) samanborið við tranexamsýru (12,0 klst.) og lyfleysu (4,6 klst. og 19,8 klst.). Áhrif meðferðar með icatibanti voru staðfest með síðari endapunktum verkunar.

Í samþættri greiningu á þessum III. stigs samanburðarrannsóknum var tími þar til einkenni byrjuðu að ganga til baka og tími þar til fyrsta einkenni byrjaði að ganga til baka svipaður, óháð aldurshópi, kyni, kynstofni eða þyngd sjúklings eða hvort hann notaði andrögen eða andfibrínleysandi lyf eður ei.

Einnig var samræmi í svörun milli endurtekinna kasta í III. stigs samanburðarránnóknum. Í heild fengu 237 sjúklingar meðferð með 1.386 skömmtum af icatibanti, sem námu 30 mg hver, við 1.278 köstum af bráðum arfgengum ofsabjúg. Í fyrstu 15 köstum sem meðhöndluð voru með icatibanti (1.114 skammtar við 1.030 köstum) var miðgildi tímans þar til einkenni byrjuðu að ganga til baka svipaður milli kasta (2,0 til 2,5 klst.). Af þessum köstum af arfgengum ofsabjúg voru 92,4% meðhöndluð með stökum skammti af icatibanti.

Tafla 3. Niðurstöður varðandi verkun í FAST-1 og FAST-2

Klínísk samanburðarránnókn með ICATIBANTI og tranexamsýru eða lyfleysu: Verkun					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Tranexamsýra		Icatibant	Lyfleysa
Fjöldi einstaklinga í ITT þýði	36	38	Fjöldi einstaklinga í ITT þýði	27	29
Grunngildi VAS (mm)	63,7	61,5	Grunngildi VAS (mm)	69,3	67,7
Breyting frá grunngildi að 4 klst.	-41,6	-14,6	Breyting frá grunngildi að 4 klst.	-44,8	-23,5
Mismunur milli meðferða (95% CI, p-gildi)	-27,8 (-39,4; -16,2) p <0,001		Breyting frá grunngildi að 12 klst.	-23,3 (-37,1; -9,4) p =0,002	
Breyting frá grunngildi að 12 klst.	-54,0	-30,3	Breyting frá grunngildi að 12 klst.	-54,2	-42,4
Mismunur milli meðferða (95% CI, p-gildi)	-24,1 (-33,6; -14,6) p <0,001		Mismunur milli meðferða (95% CI, p-gildi)	-15,2 (-28,6; -1,7) p =0,028	
Miðgildi tíma þar til einkenni fara að ganga til baka			Miðgildi tíma þar til einkenni fara að ganga til baka		
Öll köst (N = 74)	2,0	12,0	Öll köst (N = 56)	2,5	4,6
Svörunartíðni (% , CI) 4 klst. frá upphafi meðferðar			Svörunartíðni (% , CI) 4 klst. Frá upphafi meðferðar		
Öll köst (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Öll köst (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)

Klínísk samanburðarrannsókn með ICATIBANTI og tranexamsýru eða lyfleysu: Verkun					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Tranexamsýra		Icatibant	Lyfleysa
Miðgildi tíma þar til einkenni fara að ganga til baka: öll einkenni (klst.):			Miðgildi tíma þar til einkenni fara að ganga til baka: öll einkenni (klst.):		
Kviðverkir	1,6	3,5	Kviðverkir	2,0	3,3
Bólga í húð	2,6	18,1	Bólga í húð	3,1	10,2
Verkur í húð	1,5	12,0	Verkur í húð	1,6	9,0
Miðgildi tíma þar til einkenni eru næstum alveg horfin (klst.)			Miðgildi tíma þar til einkenni eru næstum alveg horfin (klst.)		
Öll köst (N = 74)	10,0	51,0	Öll köst (N = 56)	8,5	19,4
Miðgildi tíma að hvarfi einkenna, skv. sjúklingi (klst.)			Miðgildi tíma að hvarfi einkenna, skv. sjúklingi (klst.)		
Öll köst (N = 74)	0,8	7,9	Öll köst (N = 56)	0,8	16,9
Miðgildi tíma að almennum bata sjúklings, skv. lækni (klst.)			Miðgildi tíma að almennum bata sjúklings, skv. lækni (klst.)		
Öll köst (N = 74)	1,5	6,9	Öll köst (N = 56)	1,0	5,7

Tafla 4. Niðurstöður varðandi verkun í FAST-3.

Verkun: FAST-3; Samanburðarfasí -- allt þýðið (ITT)				
Endapunktur	Tölfræðistærð	Icatibant	Lyfleysa	p-gildi
		(n = 43)	(n=45)	
Meginendapunktur				
Tími þar til einkenni fara að ganga til baka – samsettur sjónrænn kvarði (klst.)	Miðgildi	2,0	19,8	<0,001
Aðrir endapunktur				
Tími þar til fyrsta einkenni fer að ganga til baka (klst.)	Miðgildi	1,5	18,5	<0,001
Breyting á einkunn skv. samsettum sjónrænum kvarða 2 klst. eftir meðferð	Meðaltal	-19,74	-7,49	<0,001
Breyting á einkunn sem sjúklingur gaf einkennum sínum skv. samsettum kvarða eftir 2 klst.	Meðaltal	-0,53	-0,22	<0,001

Verkun: FAST-3; Samanburðarfasi -- allt þýðið (ITT)				
Endapunktur	Tölfræðistærð	Icatibant	Lyfleysa	p-gildi
Breyting á einkunn sem rannsóknarlæknir gaf einkennum sjúklings skv. samsettum kvarða eftir 2 klst.	Meðaltal	-0,44	-0,19	<0,001
Tími þar til einkenni voru næstum alveg horfin (klst.)	Miðgildi	8,0	36,0	0,012
Tími þar til bati fékkst á fyrsta einkenni að mati sjúklings (klst.)	Miðgildi	0,8	3,5	<0,001
Tími þar til sýnilegur bati fékkst á fyrsta einkenni að mati rannsóknarlæknis (klst.)	Miðgildi	0,8	3,4	<0,001

Alls fengu 66 sjúklingar með köst arfgengs ofsabjúgs sem höfðu áhrif á barkakýli meðferð í þessum III. stigs klínísku samanburðarrannsóknum. Niðurstöðurnar voru svipaðar og hjá sjúklingum sem fengu köst arfgengs ofsabjúgs sem ekki höfðu áhrif á barkakýli að því er varðar tíma þar til einkenni byrjuðu að minnka.

Börn

Opin eins arms rannsókn án slembiröðunar (HGT-FIR-086) var framkvæmd með samtals 32 sjúklinga. Allir sjúklingar fengu minnst einn skammt af icatibanti (0,4 mg/kg líkamsþyngdar upp í allt að 30 mg hámarksskammt) og meirihluta sjúklingsa var fylgt eftir í minnst 6 mánuði. Ellefu sjúklingar voru á forkynþroskaskeiði og 21 sjúklingur var annað hvort á forkynþroskaskeiði eða eftirkynþroskaskeiði.

Verkunarþýðið samanstóð af 22 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með icatibanti (11 á forkynþroskaskeiði og 11 á kynþroskaskeiði/eftirkynþroskaskeiði) við kasti af arfgengum ofsabjúg.

Meginendapunktur verkunar var tími þar til einkenni byrjuðu að ganga til baka (TOSR) mælt með samsettri einkunn einkenna sem rannsakandi tilkynnti. Tími þar til einkenni byrjuðu að ganga til baka var skilgreindur sem tími (í klst.) þar til einkenni höfðu batnað um 20%.

Á heildina litið var miðgildi tíma þar til einkenni byrjuðu að ganga til baka 1,0 klst. (95% öryggisbil, 1,0-1,1 klst.). Eftir 1 og 2 klst. eftir meðferð byrjuðu einkenni að ganga til baka hjá um 50% og 90% sjúklingsa, í þessari röð.

Á heildina litið var miðgildi tíma til minniháttar einkenna (fyrsti tímapunktur eftir meðferð þar sem öll einkenni voru annað hvort væg eða horfin) 1,1 klst. (95% öryggisbil, 1,0-2,0 klst.).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf icatibants hafa verið skoðuð með rannsóknum bæði með gjöf í bláæð og undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum. Lyfjahvörf icatibants eru svipuð hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg og heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Frásög

Eftir gjöf undir húð er heildaraðgengi icatibants 97%. Tími að hámarksþéttni er u.þ.b. 30 mínútur.

Dreifing

Dreifingarrúmmál icatibants (Vss) er um 20-25 l. Próteinbinding í plasma er 44%.

Umbrot

Icatibant er að verulegu leyti umbrotið fyrir tilstilli próteinsundrandi ensíma í óvirk umbrotsefni sem eru skilin út aðallega í þvagi.

In vitro rannsóknir hafa staðfest að icatibant er ekki sundrað af umbrotsferlum sem fela í sér oxun og það er ekki hemill gegn helstu cýtókróm P450 (CYP) ísóensímum (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) og það virkjar ekki CYP 1A2 og 3A4.

Brotthvarf

Brotthvarf icatibants er einkum með umbrotum, en innan við 10% af skammtinum eru skilin út óbreytt í þvagi. Úthreinsun er um 15-20 l/klst. og óháð skammti. Lokahelmingunartími í plasma er um 1-2 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Gögn benda til að aldurstengd skerðing á úthreinsun valdi um 50-60% aukningu á útsetningu hjá eldra fólki (75-80 ára) samanborið við sjúklinga sem eru 40 ára.

Kyn

Gögn benda til að enginn munur sé á úthreinsun hjá konum og körlum eftir að leiðrétt hefur verið fyrir líkamsþyngd.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Takmörkuð gögn benda til að útsetning fyrir icatibanti verði ekki fyrir áhrifum af skertri lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Kynþáttur

Upplýsingar um einstaka kynþætti eru takmarkaðar. Tiltæk gögn um útsetningu benda til þess að enginn munur sé á úthreinsun milli einstaklinga sem eru ekki hvítir (n=40) og hvíttra einstaklinga (n=132).

Börn

Lyfjahlvörð icatibants voru greind hjá börnum með köst arfgengs ofsabjúgs í rannsókn HGT-FIR-086 (sjá kafla 5.1). Eftir staka lyfjagjöf undir húð (0,4 mg/kg til að hámarki 30 mg) var tími til hámarksþéttni um 30 mínútur og lokahelmingunartími var um 2 klst. Engin munur sást á útsetningu fyrir icatibanti milli sjúklinga með köst arfgengs ofsabjúgs hvort sem þeir höfðu köst eða ekki. Líkan af þýðislyfjahlvörðum þar sem notuð voru gögn frá bæði fullorðnum og börnum sýndu að úthreinsun icatibants tengist líkamsþyngd þar sem minni úthreinsunargildi komu fram við lægri líkamsþyngd hjá börnum með bráð köst arfgengs ofsabjúgs. Á grundvelli líkans fyrir skömmtun byggða á þyngd er áætluð útsetning fyrir icatibanti hjá börnum með bráð köst arfgengs ofsabjúgs (sjá kafla 4.2) minni en útsetningin sem kom fram í rannsóknnum á fullorðnum með bráð köst arfgengs ofsabjúgs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir með notkun endurtekinna skammta í allt að 6 mánuði hjá rottum og 9 mánuði hjá hundum. Hjá bæði rottum og hundum varð skammtaháð lækkun á mæligildum kynhormóna í blóðrásinni og endurtekin notkun icatibants olli afturkræfri frestun á kynþroska.

Hámarksskömmtun á dag skilgreind sem flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) við NOAEL mörk (No Observed Adverse Effect Levels) í 9 mánaða rannsókninni á hundum var 2,3 sinnum hærra en AUC hjá fullorðnum mönnum eftir gjöf 30 mg skammts undir húð. Ekki tókst að mæla NOAEL mörk í

rannsókninni hjá rottum, þó sýndu allar niðurstöður í þeirri rannsókn að skaðleg verkun gekk að hluta til eða algerlega til baka hjá rottum sem fengu meðferð. Ofstækkun nýrnahetta kom fram við alla skammta sem prófaðir voru hjá rottum. Ofstækkun nýrnahetta reyndist ganga til baka eftir að meðferð með icatibanti var hætt. Ekki er vitað hvort þessi áhrif á nýrnahettur séu mikilvæg í klínísku tilliti.

Icatibant hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns músum (hæsti skammtur 80,8 mg/kg/dag) og rottum (hæsti skammtur 10 mg/kg/dag).

Í tveggja ára rannsókn, sem gerð var til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif icatibants á rottur, höfðu dagskammtar sem samsvöruðu allt að tvöföldum meðferðarskammti í mönnum engin áhrif á tíðni eða útlit æxla. Niðurstöður benda ekki til að icatibant geti haft krabbameinsvaldandi áhrif.

Í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum reyndist icatibant ekki hafa eituráhrif á erfðæfni.

Icatibant hafði ekki vanskapandi áhrif við gjöf undir húð snemma á þroskaferli fósturvísis og fósturs hjá rottum (hæsti skammtur 25 mg/kg/dag) og kanínum (hæsti skammtur 10 mg/kg/dag). Icatibant er öflugur bradykínín hemill og því getur meðferð í háum skömmtum haft áhrif á hreiðrun í legi og síðan stöðugleika legsins snemma á meðgöngu. Þessi áhrif á leg koma einnig fram á seinni stigum meðgöngu þegar icatibant hefur áhrif er hindra samdrátt legs (tocolytic effect) sem seinkar fæðingu hjá rottunni, sem eykur fósturstreitun og tíðni burðarmálsaða við háa skammta (10 mg/kg/dag).

Í tveggja vikna rannsókn á ungum rottum til að finna skammtabil undir húð kom fram að 25 mg/kg/dag var hámarksskammturinn sem þoldist. Í lykilrannsókninni á eiturverkunum á ung dýr, þar sem ókynþroska rottur fengu daglega meðferð með 3 mg/kg/dag skammti í 7 vikur, varð vart við rýrnun á eistum og eistnalypum; þessar niðurstöður sem sáust í smásjárskoðun voru að hluta til afturkræfar. Icatibant reyndist hafa svipuð áhrif á æxlunarvef hjá kynþroska rottum og hundum. Þessar vefjaniðurstöður samræmdust tilkynntum áhrifum á gónadótrópín og virðast geta gengið til baka á meðferðarlausu tímabili í kjölfarið.

Icatibant olli ekki neinum breytingum á leiðni í hjarta *in vitro* (hERG rás) eða *in vivo* hjá heilbrigðum hundum eða í mismunandi hundalíkönum (sleglahraðtaktur, veruleg líkamleg áreynsla og kransæðalokun) þar sem engar tengdar blóðaflræðilegar breytingar komu fram. Icatibant hefur reynt auka örvaða blóðþurrð í hjarta í ýmsum ekki klínískum líkönum, þó skaðleg áhrif hafi ekki alltaf komið fram við bráða blóðþurrð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Ísediksýra
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

3 ml af lausn í 3 ml áfylltri sprautu (gler af tegund I) með stimpli úr gráu klóróbútýlgúmmí, luer-tengi og sprautukraga úr hvítu pólýprópýleni.
Sérstök 25G, 16 mm, sprautunál fylgir með, til að gefa inndælinguna.

Pakkningastærð með einni áfylltri sprautu ásamt einni nál eða fjölpakkning með þremur áfylltum sprautum ásamt þremur nálum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lausnin á að vera tær og litlaus og laus við sýnilegar agnir.

Notkun handa börnum

Viðeigandi skammtur til inndælingar er byggður á líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Þegar nauðsynlegur skammtur er minni en 30 mg (3 ml), þarf að nota eftirfarandi búnað til að draga út og gefa viðeigandi skammt:

- Millistykki (nálægt og/eða fjarlægt luer kventengi/tengill)
- 3 ml (ráðlagt) kvörðuð sprauta

Áfyllta icatibant sprautan og allir aðrir hlutir eru aðeins einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Farga skal öllum nálum og sprautum í stunguhelt ílát.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/21/096/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. október 2021.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. júní 2022.