

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Icatibant Glenmark 30 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit van 3 ml bevat een hoeveelheid icatibantacetaat die equivalent is aan 30 mg icatibant.

Elke ml van de oplossing bevat 10 mg icatibant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

De oplossing is een heldere en kleurloze vloeistof met een pH-waarde van 5,2 tot 5,8 en een osmolaliteit van 270 tot 330 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Icatibant Glenmark is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio- oedeem (HAE) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder met C1- esterase-inhibitordeficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Icatibant Glenmark is bestemd voor gebruik onder begeleiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis voor volwassenen is een eenmalige subcutane injectie van Icatibant Glenmark 30 mg.

In de meeste gevallen is een enkele injectie Icatibant Glenmark voldoende om een aanval te behandelen. In geval van onvoldoende verlichting of van recidief van de verschijnselen, kan na 6 uur een tweede injectie Icatibant Glenmark worden toegediend. Als de tweede injectie onvoldoende verlichting geeft of als een recidief van de verschijnselen wordt waargenomen, kan na nog eens 6 uur een derde injectie Icatibant Glenmark worden toegediend. Per 24 uur mogen niet meer dan 3 injecties Icatibant Glenmark worden toegediend.

In de klinische onderzoeken werden per maand niet meer dan 8 injecties Icatibant Glenmark toegediend.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosis Icatibant Glenmark op basis van het lichaamsgewicht voor kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 2 tot 17 jaar) wordt weergegeven in tabel 1 hieronder.

Tabel 1: Doseringsschema voor pediatrische patiënten

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

In het klinisch onderzoek werd niet meer dan 1 injectie van Icatibant Glenmark per HAE-aanval toegediend.

Er kan geen doseringsschema worden aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 jaar of voor kinderen die minder dan 12 kg wegen aangezien de veiligheid en werkzaamheid bij deze pediatrische groep niet zijn vastgesteld.

Ouderen

Er is beperkte informatie beschikbaar over patiënten ouder dan 65 jaar.

Gebleken is dat bij ouderen de systemische blootstelling aan icatibant hoger is. De relevantie hiervan met betrekking tot de veiligheid van Icatibant Glenmark is onbekend (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Icatibant Glenmark is bestemd voor subcutane toediening bij voorkeur in de buikstreek.

Icatibant Glenmark oplossing voor injectie moet langzaam worden geïnjecteerd vanwege de toe te dienen hoeveelheid.

Elke injectiespuit met Icatibant Glenmark is uitsluitend bestemd voor

eenmalig gebruik. Zie de bijsluiter voor instructies voor gebruik.

Zorgverlener/zelftoediening

De beslissing om met toediening van Icatibant Glenmark door een zorgverlener of zelftoediening te starten, mag enkel genomen worden door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van erfelijk angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

Icatibant Glenmark mag alleen door de patiënt zelf of door een zorgverlener worden toegediend nadat men een training in subcutane injectietechniek heeft gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 – 17 jaar

Icatibant Glenmark mag alleen door een zorgverlener worden toegediend nadat men een training in subcutane- injectietechniek heeft gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aanvallen van laryngeaal oedeem

Patiënten met een aanval van laryngeaal oedeem moeten na de injectie onder toezicht worden gesteld in een daarvoor geschikt ziekenhuis, tot de arts oordeelt dat ontslag veilig is.

Ischemische hartziekte

Onder ischemische omstandigheden zou zich door antagonisme van de bradykininereceptor type 2 in theorie een verslechtering van de hartfunctie en een afname van de coronaire bloedstroom kunnen voordoen. Daarom is bij de toediening van Icatibant Glenmark aan patiënten met acute ischemische hartziekte of instabiele angina pectoris voorzichtigheid geboden (zie rubriek 5.3).

Beroerte

Hoewel er bewijs is voor een gunstig effect van een blokkade van de B2-receptor onmiddellijk na een beroerte, bestaat er een theoretische mogelijkheid dat icatibant de positieve, neuroprotectieve latefase-effecten van bradykinine afzwakt. In de weken na een beroerte is dan ook voorzichtigheid geboden bij de toediening van icatibant aan patiënten.

Zorgverlener/zelftoediening

Bij patiënten die nooit eerder Icatibant Glenmark hebben gekregen, moet de eerste behandeling in een ziekenhuis of onder begeleiding van een arts worden gegeven.

Indien na zelfbehandeling of toediening door een zorgverlener onvoldoende effect wordt bereikt of de symptomen terugkeren, wordt het aanbevolen dat de patiënt of zorgverlener medische hulp zoekt. Voor volwassenen moeten opeenvolgende doses die mogelijk noodzakelijk zijn voor dezelfde aanval in een medische instelling worden toegediend (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens over de toediening van opeenvolgende doses voor dezelfde aanval bij adolescenten of kinderen.

Patiënten met een aanval van laryngeaal oedeem moeten altijd medische hulp zoeken en moeten geobserveerd worden in een ziekenhuis, ook nadat zij de injectie thuis bij zichzelf hebben toegediend.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met het behandelen van meer dan een HAE-aanval met Icatibant Glenmark bij pediatrische patiënten.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per spuit, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische geneesmiddelinteracties waarbij CYP450 betrokken is, worden niet verwacht (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van Icatibant Glenmark en angiotensineconverte enzymremmers (ACE-remmers) is niet onderzocht. ACE-remmers zijn gecontra-indiceerd bij HAE-patiënten in verband met mogelijke toename van de bradykinineconcentratie.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over blootstelling aan icatibant bij zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren zijn effecten gebleken op de innesteling in de baarmoeder en op de bevalling (zie rubriek 5.3), maar het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Icatibant Glenmark mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het potentiële voordeel het risico voor de foetus rechtvaardigt (bijv. voor behandeling van potentieel levensbedreigende aanvallen van laryngeaal oedeem).

Borstvoeding

Icatibant wordt in de melk van lacterende ratten uitgescheiden in concentraties die overeenkomen met die in matернаal bloed. Er werden geen effecten aangetoond op de postnatale ontwikkeling van rattenpups.

Het is niet bekend of icatibant in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar aanbevolen wordt dat vrouwen die borstvoeding geven, en die Icatibant Glenmark willen gebruiken, gedurende 12 uur na de behandeling geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Bij zowel ratten als honden resulteerde herhaald gebruik van icatibant in effecten op de geslachtsorganen. Icatibant had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke muizen en ratten (zie rubriek 5.3). In een onderzoek waarbij 39 gezonde volwassen mannen en vrouwen behandeld werden met 30 mg om de 6 uur (3 doses om de 3 dagen met in totaal 9 doses), werden geen klinisch significante veranderingen vastgesteld ten opzichte van de uitgangswaarden wat betreft de basale en GnRH-gestimuleerde spiegels van geslachtshormonen bij zowel de vrouwen als de mannen. Er waren geen significante effecten van icatibant op de progesteronconcentratie in de luteale fase en op de luteale functie, of op de duur van de menstruele cyclus bij de vrouwen, en er waren geen significante effecten van icatibant op de hoeveelheid, de motiliteit en de morfologie van het sperma bij de mannen. Het is onwaarschijnlijk dat het doseringsschema dat in dit onderzoek werd gebruikt in de klinische praktijk wordt toegepast.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Icatibant Glenmark heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na het gebruik van Icatibant Glenmark is melding gemaakt van vermoeidheid, lethargie, slaperigheid en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen optreden als gevolg van een HAE-aanval. Patiënten moet worden geadviseerd niet aan het verkeer deel te nemen en geen machines te bedienen als ze moe of duizelig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek dat gebruikt is voor registratie werden in totaal 999 HAE-aanvallen behandeld met 30 mg Icatibant Glenmark via subcutane weg, toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Icatibant Glenmark 30 mg werd door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg via subcutane weg toegediend aan 129 gezonde proefpersonen en 236 patiënten met HAE.

Bijna alle proefpersonen die werden behandeld met subcutaan toegediende icatibant in klinische onderzoeken, ontwikkelden reacties op de injectieplaats (gekenmerkt door huidirritatie, zwelling, pijn, jeuk, erytheem, branderig gevoel). Deze reacties waren over het algemeen licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard, en ze verdwenen vanzelf zonder verdere interventie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De frequentie van de in tabel 2 vermelde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Alle bijwerkingen uit post-marketingervaring worden *cursief* weergegeven.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld met icatibant

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Voorkeursterm
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash Erytheem Pruritus
	<i>(Niet bekend)</i>	<i>Urticaria</i>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatsreacties*
	Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	Vaak	Transaminasen verhoogd
* Injectieplaatskneuzing, injectieplaatshematoom, injectieplaatsgloeien, injectieplaatserytheem, injectieplaatshypesthesie, injectieplaatsirritatie, injectieplaatsdoofheid, injectieplaatsoedeem, injectieplaatspijn, injectieplaatsdrukgevoel, injectieplaatspruritus, zwelling van injectieplaats, injectieplaatsurticaria en injectieplaatswarmte.		

Pediatrische patiënten

Tijdens klinisch onderzoek kregen in totaal 32 pediatrische patiënten (8 kinderen in de leeftijd van 2 tot 11 jaar en 24 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar) met HAE een behandeling met icatibant. Eenendertig patiënten kregen een eenmalige dosis icatibant en 1 patiënt (een adolescent) kreeg icatibant voor twee HAE-aanvallen (twee doses in totaal). Icatibant Glenmark werd via subcutane injectie toegediend in een dosis van 0,4 mg/kg op basis van het lichaamsgewicht met een maximale dosis van 30 mg.

De meeste pediatrische patiënten die met subcutaan icatibant werden behandeld, kregen injectieplaatsreacties zoals erytheem, zwelling, branderig gevoel, pijn van de huid en jeuk/pruritus. Deze reacties bleken van lichte tot matige ernst te zijn en kwamen overeen met de reacties die bij volwassenen zijn gemeld. Twee pediatrische patiënten kregen injectieplaatsreacties die als ernstig werden beoordeeld en die volledig waren verdwenen binnen de 6 uur. Deze reacties waren erytheem, zwelling, branderig en warm gevoel.

Tijdens klinisch onderzoek werden geen klinisch significante veranderingen in de geslachtshormonen waargenomen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Bij herhaalde behandeling van volwassenen in de gecontroleerde fase III-onderzoeken werd in zeldzame gevallen positiviteit voor anti-icatibant-antistoffen waargenomen. Bij alle patiënten bleef de werkzaamheid behouden. Eén patiënt die met Icatibant Glenmark werd behandeld, testte positief voor anti-icatibant-antistoffen vóór en na de behandeling met Icatibant Glenmark. Deze patiënt werd gedurende 5 maanden gevolgd en verdere stalen waren negatief voor anti-icatibant-antistoffen. Er werden geen overgevoeligheds- of anafylactische reacties gemeld met Icatibant Glenmark.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen klinische informatie over overdosering beschikbaar.

Een dosis van 3,2 mg/kg intraveneus (ongeveer 8 maal de therapeutische dosis) veroorzaakte bij gezonde proefpersonen tijdelijk erytheem, jeuk, overmatig blozen of hypotensie. Therapeutische interventie was niet noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hematologische middelen, geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van erfelijke angio-oedeem, ATC-code: B06AC02.

Werkingsmechanisme

HAE (een autosomale, dominante aandoening) wordt veroorzaakt door het ontbreken of de disfunctie van C1-esteraseremmer. HAE-aanvallen gaan gepaard met een verhoogde afgifte van bradykinine, de hoofdmediator bij het optreden van de klinische verschijnselen.

HAE manifesteert zich als intermitterende aanvallen van subcutaan en/of submucosaal oedeem met betrokkenheid van de bovenste luchtwegen, de huid en het maag-darmkanaal. Een aanval duurt doorgaans 2 tot 5 dagen.

Icatibant is een selectieve competitieve bradykinine-type-2-receptorantagonist (B2-receptorantagonist). Het is een synthetische decapeptide met een structuur die lijkt op die van bradykinine, maar met 5 niet-proteïenogene aminozuren. Bij HAE zijn verhoogde bradykinineconcentraties de hoofdmediator bij het optreden van de klinische verschijnselen.

Farmacodynamische effecten

Bij gezonde jonge proefpersonen voorkwam toediening van icatibant in doses van 0,8 mg/kg over 4 uur, 1,5 mg/kg/dag of 0,15 mg/kg/dag gedurende 3 dagen de ontwikkeling van door bradykinine geïnduceerde hypotensie, vasodilatatie en reflex tachycardie. Icatibant bleek een competitieve antagonist wanneer de provocatiedosis bradykinine met een factor 4 werd verhoogd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gegevens betreffende de werkzaamheid werden verkregen uit een eerste open-label fase II-onderzoek en drie gecontroleerde fase III-onderzoeken.

Klinische fase III-onderzoeken (FAST-1 en FAST-2) waren gerandomiseerde, dubbelblinde gecontroleerde onderzoeken en waren identiek van opzet met uitzondering van de comparator (één met oraal tranexaminezuur als vergelijkingsmiddel en één placebogecontroleerd). In totaal werden 130 patiënten willekeurig ingedeeld in een groep met 30 mg icatibant (63 patiënten) of met een vergelijkingsmiddel (tranexaminezuur (38 patiënten) of placebo (29 patiënten)). Daaropvolgende episoden van HAE werden behandeld in een open-labelverlengingsfase. Patiënten met verschijnselen van laryngeaal angio-oedeem ontvingen open-labelbehandeling met icatibant. In de fase III-onderzoeken was het primaire eindpunt voor de werkzaamheid de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting zoals bepaald aan de hand van een visuele analoge schaal (VAS). Tabel 3 toont de resultaten m.b.t. de werkzaamheid voor deze onderzoeken.

FAST-3 was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek in parallelle groepen bij 98 volwassen patiënten met een mediane leeftijd van 36 jaar. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel icatibant 30 mg ofwel placebo via subcutane injectie. Een subgroep van de patiënten in dit onderzoek ontwikkelde acute HAE-aanvallen tijdens het gebruik van androgenen, antifibrinolytische middelen of Cl-remmers. Het primaire eindpunt was de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting zoals bepaald aan de hand van een visuele analoge score op basis van 3 items (VAS-3) bestaande uit de evaluatie van zwelling van de huid, pijn van de huid, en buikpijn. Tabel 4 toont de resultaten m.b.t. de werkzaamheid voor het FAST-3 onderzoek.

In deze onderzoeken was bij patiënten met icatibant de mediane tijd tot de aanvang van symptoomverlichting korter (respectievelijk 2,0, 2,5 en 2,0 uur) dan met tranexaminezuur (12,0 uur) en placebo (4,6 en 19,8 uur). Het behandelingseffect van icatibant werd bevestigd door secundaire eindpunten voor de werkzaamheid.

Een geïntegreerde analyse van deze gecontroleerde fase III-onderzoeken, de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting en de tijd tot de aanvang van primaire symptoomverlichting waren vergelijkbaar, ongeacht leeftijdsgroep, geslacht, ras, gewicht, en ongeacht of de patiënt androgenen of antifibrinolytische middelen gebruikte.

Bij herhaalde aanvallen was de respons eveneens vergelijkbaar in de gecontroleerde fase III-onderzoeken. In totaal werden 237 patiënten behandeld met 1.386 doses van 30 mg icatibant voor 1.278 acute HAE-aanvallen. Bij de eerste 15 aanvallen die met Icatibant Glenmark werden behandeld (1.114 doses voor 1.030 aanvallen) was de mediane tijd tot de aanvang van symptoomverlichting vergelijkbaar bij de verschillende aanvallen (2,0 tot 2,5 uur). 92,4% van deze HAE-aanvallen werden behandeld met een enkelvoudige dosis Icatibant Glenmark.

Tabel 3. Resultaten m.b.t. de werkzaamheid voor FAST-1 en FAST-2

Gecontroleerd klinisch onderzoek van ICATIBANT GLENMARK vs. tranexaminezuur/placebo:					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Tranexaminezuur		icatibant	Placebo
Aantal proefpersonen in ITT-populatie	36	38	Aantal proefpersonen in ITT-populatie	27	29
Uitgangs-VAS (mm)	63,7	61,5	Uitgangs-VAS (mm)	69,3	67,7
Verandering t.o.v. uitgangspunt na 4 uur	-41,6	-14,6	Verandering t.o.v. uitgangspunt na 4 uur	-44,8	-23,5
Vershil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Vershil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Verandering t.o.v. uitgangspunt na 12 uur	-54,0	-30,3	Verandering t.o.v. uitgangspunt na 12 uur	-54,2	-42,4
Vershil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Vershil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting (uren)			Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	2,0	12,0	Alle voorvallen (N = 56)	2,5	4,6
Respons-percentag (%) , BI) 4 uur na start van behandeling			Respons-percentag (%) , BI) 4 uur na start van behandeling		
Alle voorvallen (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Alle voorvallen (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)

Gecontroleerd klinisch onderzoek van ICATIBANT GLENMARK vs. tranexaminezuur/placebo:					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Tranexamine- zuur		icatibant	Placebo
Mediane tijd tot aanvang van symptoom- verlichting: alle verschijnselen (u):			Mediane tijd tot aanvang van symptoom- verlichting: alle verschijnselen (u):		
Buikpijn	1,6	3,5	Buikpijn	2,0	3,3
Zwelling van de huid	2,6	18,1	Zwelling van de huid	3,1	10,2
Huidpijn	1,5	12,0	Huidpijn	1,6	9,0
Mediane tijd tot bijna volledige symptoom- verlichting (uren)			Mediane tijd tot bijna volledige symptoom- verlichting (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	10,0	51,0	Alle voorvallen (N = 56)	8,5	19,4
Mediane tijd tot regressie van verschijnselen, door patiënt (uren)			Mediane tijd tot regressie van verschijnselen, door patiënt (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	0,8	7,9	Alle voorvallen (N = 56)	0,8	16,9
Mediane tijd tot algehele verbetering van de patiënt, door arts (uren)			Mediane tijd tot algehele verbetering van de patiënt, door arts (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	1,5	6,9	Alle voorvallen (N = 56)	1,0	5,7

Tabel 4. Resultaten m.b.t. de werkzaamheid voor FAST-3

Resultaten m.b.t. de werkzaamheid: FAST-3; Gecontroleerde Fase – ITT-populatie				
Eindpunt	Statistiek	Icatibant	Placebo	p-waarde
		(n = 43)	(n=45)	
Primair eindpunt				
Tijd tot de aanvang van symptoomverlichting-- Samengestelde VAS (u)	Mediaan	2,0	19,8	< 0,001
Andere eindpunten				
Tijd tot de aanvang van primaire symptoomverlichting (u)	Mediaan	1,5	18,5	< 0,001
Verandering in de samengestelde VAS-score 2 u na behandeling	Gemiddelde	-19,74	-7,49	< 0,001
Verandering in de samengestelde symptoomscore geëvalueerd door de proefpersoon na 2 uur	Gemiddelde	-0,53	-0,22	< 0,001

Resultaten m.b.t. de werkzaamheid: FAST-3; Gecontroleerde Fase – ITT-populatie				
Eindpunt	Statistiek	Icatibant	Placebo	p-waarde
		(n = 43)	(n=45)	
Verandering in de samengestelde symptoomscore geëvalueerd door de onderzoeker na 2 uur	Gemiddelde	-0,44	-0,19	< 0,001
Tijd tot bijna volledige symptoomverlichting (u)	Mediaan	8,0	36,0	0,012
Tijd tot de eerste symptoomverlichting geëvalueerd door de proefpersoon (u)	Mediaan	0,8	3,5	< 0,001
Tijd tot de eerste zichtbare symptoomverlichting geëvalueerd door de onderzoeker (u)	Mediaan	0,8	3,4	< 0,001

Er werden in totaal 66 patiënten behandeld voor laryngeale HAE-aanvallen in deze klinische gecontroleerde fase III-onderzoeken. De resultaten waren gelijk aan die bij patiënten met niet-laryngeale HAE-aanvallen, wat betreft de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting.

Pediatrische patiënten

Er is een open-label, niet-gerandomiseerd enkelarmig onderzoek (HGT-FIR-086) uitgevoerd met in totaal 32 patiënten. Alle patiënten kregen ten minste één dosis icatibant (0,4 mg/kg lichaamsgewicht, met een maximale dosis van 30 mg) en de meeste patiënten werden gedurende minimaal 6 maanden gevolgd. Elf patiënten waren in de prepuberteit en 21 patiënten waren in de puberteit of postpuberteit.

De populatie ter beoordeling van de werkzaamheid bestond uit 22 patiënten die voor een HAE-aanval met icatibant waren behandeld (11 in prepuberteit en 11 in puberteit/postpuberteit).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot aanvang van symptoomverlichting (*Time to Onset of Symptom Relief*, TOSR), gemeten met behulp van een samengestelde, door de onderzoeker gemelde symptoomscore. De tijd tot symptoomverlichting werd gedefinieerd als de tijdsduur (in uren) die nodig was voor verbetering van de symptomen met een ordegraote van 20%.

De globale, mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting bedroeg 1,0 uur (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,0 – 1,1 uur). Een en twee uur na de behandeling ondervond respectievelijk ongeveer 50% en 90% van de patiënten aanvang van symptoomverlichting.

De globale, mediane tijd tot minimale symptomen (vroegste tijdstip na de behandeling waarop alle symptomen ofwel van lichte aard ofwel verdwenen waren) bedroeg 1,1 uur (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,0 – 2,0 uur).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van icatibant is beschreven in onderzoeken met zowel intraveneuze als subcutane toediening aan gezonde vrijwilligers en patiënten. Het farmacokinetisch profiel van icatibant bij patiënten met HAE komt overeen met dat bij gezonde vrijwilligers.

Absorptie

Na subcutane toediening is de biologische beschikbaarheid van icatibant 97 %. De tijd tot maximumconcentratie bedraagt ongeveer 30 minuten.

Distributie

Het distributievolume (V_{ss}) van icatibant bedraagt ongeveer 20-25 l. De plasma-eiwitbinding is 44 %.

Biotransformatie

Icatibant wordt door proteolytische enzymen in sterke mate omgezet in inactieve metabolieten die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden.

In-vitro-onderzoeken hebben bevestigd dat icatibant niet via oxidatieve metabole routes wordt afgebroken en geen remmer van belangrijke iso-enzymen van cytochroom P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4) en geen inductor van CYP 1A2 en 3A4 is.

Eliminatie

Icatibant wordt voornamelijk door omzetting geëlimineerd, waarbij minder dan 10 % van de dosis als onveranderd geneesmiddel in de urine wordt geëlimineerd. De klaring bedraagt ongeveer 15-20 l/u en is onafhankelijk van de dosis. De terminale plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 1-2 uur.

Speciale populaties

Ouderen

De gegevens duiden op een verminderde klaring naargelang de leeftijd, wat ertoe leidt dat ouderen (75-80 jaar) ongeveer 50-60% meer worden blootgesteld dan patiënten van 40 jaar.

Geslacht

De gegevens duiden erop dat er geen verschil in de klaring is tussen vrouwen en mannen na correctie voor lichaamsgewicht.

Lever- en nierfunctiestoornis

Beperkte gegevens duiden erop dat blootstelling aan icatibant niet wordt beïnvloed door lever- of nierfunctiestoornis.

Ras

Er is beperkte informatie over het effect op afzonderlijke rassen. Beschikbare gegevens over het gebruik duiden erop dat er geen verschil in de klaring is tussen niet-blanke (n=40) en blanke (n=132) proefpersonen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van icatibant werd onderzocht bij pediatrische patiënten met HAE in onderzoek HGT-FIR-086 (zie rubriek 5.1). Na een enkelvoudige subcutane toediening (0,4 mg/kg tot maximaal 30 mg) bedraagt de tijd tot maximale concentratie ongeveer 30 minuten en de terminale halfwaardetijd is ongeveer 2 uur. Er zijn geen verschillen in gebruik van icatibant waargenomen tussen HAE-patiënten met en zonder een aanval. Het farmacokinetische populatiemodel waarin gebruik werd gemaakt van gegevens afkomstig van zowel volwassenen als pediatrische patiënten toonde aan dat de klaring van icatibant verband houdt met het lichaamsgewicht, waarbij lagere klaringswaarden werden vastgesteld bij een lager lichaamsgewicht in de pediatrische populatie met HAE. Op basis van een model voor dosering op basis van lichaamsgewicht is de verwachte voorgeschreven dosis icatibant bij de pediatrische populatie met HAE (zie rubriek 4.2) lager dan die in onderzoeken met volwassen HAE-patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken naar herhaalde toediening van maximaal 6 maanden bij ratten en 9 maanden bij honden werden uitgevoerd. Zowel bij ratten als bij honden was er een dosisgerelateerde daling van circulerende geslachtshormonen en bij herhaald gebruik van icatibant werd de geslachtsrijping omkeerbaar vertraagd.

De maximale dagelijkse blootstellingen gedefinieerd aan de hand van de oppervlakte onder de curve (AUC) in No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL's) in het 9 maanden durende onderzoek met honden waren 2,3 maal de AUC bij volwassen mensen na een subcutane toediening van 30 mg. In het onderzoek met ratten kon geen NOAEL bepaald worden. Toch toonden alle bevindingen van dat onderzoek ofwel volledig ofwel gedeeltelijk omkeerbare effecten bij behandelde ratten. Hypertrofie van de bijnier werd waargenomen bij alle doseringen die bij ratten werden onderzocht. Men stelde vast dat deze hypertrofie van de bijnier na stopzetting van de behandeling met icatibant verdween. De klinische relevantie van deze bevindingen betreffende de bijnier is niet bekend.

Icatibant had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke muizen (hoogste dosis 80,8 mg/kg/dag) en ratten (hoogste dosis 10 mg/kg/dag).

In een 2 jaar durend onderzoek ter beoordeling van het carcinogene potentieel van icatibant bij ratten, hadden dagdoses die leidden tot blootstellingsniveaus tot ongeveer tweemaal zo hoog als die worden bereikt na een therapeutische dosis bij de mens, geen effect op de incidentie of morfologie van tumoren. De resultaten wijzen niet op een carcinogeen potentieel voor icatibant.

In een standaardreeks *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken was icatibant niet genotoxisch.

Icatibant was bij toediening als subcutane injectie niet teratogeen tijdens de vroege ontwikkeling van embryo en foetus bij ratten (hoogste dosis 25 mg/kg/dag) en konijnen (hoogste dosis 10 mg/kg/dag). Icatibant is een krachtige antagonist van bradykinine. Hierdoor kan behandeling met hoge doses effecten hebben op het innestelingsproces in de baarmoeder en de verdere stabiliteit van de baarmoeder tijdens de vroege zwangerschap. Deze effecten op de baarmoeder manifesteren zich ook in een laat stadium van de zwangerschap, wanneer icatibant een tocolytisch effect heeft dat leidt tot vertraging van de bevalling bij ratten en een toename van foetale nood en perinatale sterfte bij hoge doses (10 mg/kg/dag).

Een onderzoek van 2 weken naar de parameters voor het subcutane-dosisbereik bij jonge ratten liet een maximaal getolereerde dosis van 25 mg/kg/dag zien. In het hoofdonderzoek met betrekking tot juveniele toxiciteit waarbij niet-geslachtsrijpe ratten dagelijks met 3 mg/kg/dag gedurende 7 weken werden behandeld, werd atrofie van de testes en epididymides waargenomen. De microscopische bevindingen die werden waargenomen, waren gedeeltelijk omkeerbaar. Bij geslachtsrijpe ratten en honden werden vergelijkbare effecten van icatibant op het geslachtsweefsel waargenomen. Deze bevindingen wat betreft het weefsel kwamen overeen met de gerapporteerde effecten op gonadotrofinen en blijken reversibel te zijn in de daaropvolgende behandelingsvrije periode.

Icatibant veroorzaakte geen verandering in cardiale geleiding *in vitro* (hERG-kanaal) of *in vivo* bij gewone honden of in verschillende diermodellen met honden (ventriculaire pacing, lichamelijke inspanning en coronaire ligatie) waarin geen gerelateerde hemodynamische veranderingen werden waargenomen. Icatibant bleek in een aantal niet-klinische modellen cardiale ischemie te verergeren, hoewel een schadelijk effect bij acute ischemie niet consistent is aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Ijsazijnzuur
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)

Water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml oplossing in een voorgevulde spuit van 3 ml (glas type I) met een grijze chloorbutyl plunjerstop en een Luer-lock met een witte polypropyleen backstop. Een aparte naald (25 G, 16 mm) wordt meegeleverd in de verpakking om de injectie te geven.

Verpakkingsgrootte met een voorgevulde spuit en een injectienaald of een multiverpakking met drie voorgevulde spuiten en drie injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing moet helder en kleurloos zijn en vrij van vaste deeltjes.

Gebruik bij pediatrische patiënten

De geschikte dosis die moet worden toegediend, is gebaseerd op het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

Wanneer de vereiste dosis lager dan 30 mg (3 ml) is, is het volgende materiaal nodig om de geschikte dosis op te trekken en toe te dienen:

- Adapter (proximale en/of distale vrouwelijke luer-lockconnector/-verbindingsstuk)
- Gegradueerde injectiespuit van 3 ml (aanbevolen)

De voorgevulde spuit met icatibant en alle andere onderdelen zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle naalden en spuiten moeten worden verwijderd in een container voor scherpe voorwerpen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestraße 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127082

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST