

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Icatibant Viatris 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 3-ml-Fertigspritze enthält Icatibantacetat (1:1) entsprechend 30 mg Icatibant. Jeder ml der Lösung enthält 10 mg Icatibant.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze. Bei der Lösung handelt es sich um eine klare und farblose Flüssigkeit.

Die Lösung hat einen pH-Wert von etwa 5,5 und eine Osmolalität von etwa 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Icatibant ist angezeigt für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Icatibant ist für die Anwendung unter der Anleitung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene ist eine subkutane Injektion von Icatibant 30 mg.

In den meisten Fällen ist eine einzelne Injektion von Icatibant ausreichend, um eine Attacke zu behandeln. Bei unzureichender Linderung oder Wiederauftreten der Symptome kann 6 Stunden später eine zweite Injektion von Icatibant erfolgen. Wenn auch die zweite Injektion keine ausreichende Symptomlinderung bewirkt bzw. ein Wiederauftreten der Symptome festgestellt wird, kann nach weiteren 6 Stunden eine dritte Injektion von Icatibant verabreicht werden. Innerhalb von 24 Stunden dürfen maximal 3 Injektionen von Icatibant verabreicht werden.

In den klinischen Studien sind maximal 8 Injektionen von Icatibant pro Monat angewendet worden.

Kinder und Jugendliche

Die anhand des Körpergewichts bestimmte empfohlene Dosis von Icatibant für Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren) ist in der Tabelle 1 unten angegeben.

Siehe Tabelle 1

In der klinischen Studie wurde nicht mehr als 1 Icatibant-Injektion pro HAE-Attacke verabreicht.

Empfehlungen zum Dosierungsschema für Kinder, die jünger als 2 Jahre sind oder deren Körpergewicht weniger als 12 kg beträgt, können nicht gegeben werden, da die

Tabelle 1: Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche

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

Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht erwiesen ist.

Ältere Menschen

Für Patienten im Alter von über 65 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

Es wurde festgestellt, dass die systemische Exposition gegenüber Icatibant bei älteren Menschen höher ist. Die Bedeutung dieses Sachverhalts für die Sicherheit von Icatibant ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Icatibant ist für die subkutane Anwendung, vorzugsweise im Abdominalbereich, bestimmt.

Wegen des zu verabreichenden Volumens sollte die Icatibant-Injektionslösung langsam injiziert werden.

Jede Icatibant-Spritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Anleitung zur Anwendung, siehe Packungsbeilage.

Anwendung durch Pflegepersonen/Selbstanwendung

Die Entscheidung zur Anwendung von Icatibant durch eine Pflegeperson oder durch den Patienten selbst sollte nur von einem Arzt getroffen werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Therapie des hereditären Angioödems verfügt (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Icatibant kann von den Patienten selbst oder von Pflegepersonen angewendet werden, sofern sie zuvor durch medizinisches Fachpersonal in der subkutanen Injektionstechnik geschult worden sind.

Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren

Icatibant darf von Pflegepersonen nur verabreicht werden, wenn sie zuvor durch medizinisches Fachpersonal in der subkutanen Injektionstechnik geschult worden sind.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laryngeale Attacken

Patienten mit laryngealen Attacken sollten nach einer Injektion in einer geeigneten

medizinischen Einrichtung behandelt werden, bis der Arzt eine Entlassung als sicher erachtet.

Ischämische Herzkrankheit

Unter ischämischen Bedingungen kann sich durch Blockierung des Bradykinin-Rezeptors Typ 2 eine Verschlechterung der Herzfunktion und eine Verminderung der Durchblutung der Herzkranzgefäße ergeben. Bei der Anwendung von Icatibant bei Patienten mit akuter ischämischer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris ist daher Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schlaganfall

Obgleich es Hinweise auf einen günstigen Effekt einer B2-Rezeptorblockade unmittelbar nach einem Schlaganfall gibt, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass Icatibant die positive neuroprotektive Spätphasenwirkung von Bradykinin abschwächt. Entsprechend ist bei der Anwendung von Icatibant bei Patienten in den Wochen nach einem Schlaganfall Vorsicht angezeigt.

Anwendung durch Pflegepersonen/Selbstanwendung

Patienten, die zuvor noch nicht mit Icatibant behandelt wurden, sollten die erste Behandlung in einer medizinischen Einrichtung oder unter der Anleitung eines Arztes erhalten.

Im Falle einer unzureichenden Linderung oder eines Wiederauftretens der Symptome nach der Selbstbehandlung oder Verabreichung durch eine Pflegeperson wird empfohlen, dass der Patient oder die Pflegeperson ärztlichen Rat einholt. Bei Erwachsenen sollte die Anwendung mehrerer nacheinander gegebener Dosen, die zur Behandlung einer Attacke erforderlich sein können, in einer medizinischen Einrichtung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung mehrerer nacheinander gegebener Dosen zur Behandlung einer Attacke bei Jugendlichen oder Kindern liegen keine Daten vor.

Patienten mit laryngealen Attacken sollten grundsätzlich medizinischen Rat einholen und in einer medizinischen Einrichtung beobachtet werden, auch wenn sie die Injektion zu Hause erhalten haben.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Icatibant zur Behandlung von mehr als einer HAE-Attacke bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es werden keine pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen in Verbindung mit CYP450 erwartet (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Icatibant und Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern wurde nicht untersucht. ACE-Hemmer sind bei HAE-Patienten infolge einer möglichen Erhöhung des Bradykininspiegels kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Icatibant liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierstudien zeigten Auswirkungen auf die Einnistung in den Uterus und während der Geburt (siehe Abschnitt 5.3), aber das mögliche Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Icatibant sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko für den Fetus überwiegt (z. B. zur Behandlung potenziell lebensgefährlicher laryngealer Attacken).

Stillzeit

Icatibant wird in die Milch laktierender Ratten in ähnlichen Konzentrationen wie im mütterlichen Blut sezerniert. Es wurden keine Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der neugeborenen Ratten festgestellt.

Es ist nicht bekannt, ob Icatibant in die menschliche Muttermilch übertritt, aber es wird empfohlen, dass stillende Mütter, die Icatibant anwenden möchten, in den 12 Stunden nach der Behandlung nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten wie auch bei Hunden kam es bei wiederholter Anwendung von Icatibant zu Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane. Icatibant hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen Mäusen und Ratten (siehe Abschnitt 5.3). In einer Studie mit 39 gesunden Männern und Frauen, die insgesamt 9 Dosierungen zu je 30 mg alle 6 Stunden, verteilt auf jeweils 3 Dosierungen alle 3 Tage erhalten hatten, gab es gegenüber dem Ausgangswert weder bei Männern noch bei Frauen klinisch signifikante Veränderungen der basalen und GnRH-stimulierten Konzentration der Reproduktionshormone. Icatibant hatte bei Frauen keine signifikanten Auswirkungen auf die Progesteron-Konzentration in der Lutealphase und die Lutealfunktion sowie auf die Länge des Menstruationszyklus. Bei Männern hatte Icatibant keine signifikanten Auswirkungen auf die Anzahl, Motilität und Morphologie der Spermien. Es ist unwahrscheinlich, dass das für diese Studie verwendete Dosierungsschema im klinischen Einsatz beibehalten wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Icatibant hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Anwendung von Icatibant sind Abgeschlagenheit, Lethargie, Müdigkeit, Schläfrigkeit und Schwindel berichtet worden. Diese Symptome können als Ergebnis einer HAE-Attacke auftreten. Patienten sollte empfohlen werden, sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs zu setzen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie sich müde fühlen oder ein Schwindelgefühl haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den für die Zulassung verwendeten klinischen Studien wurden insgesamt 999 HAE-Attacken mit 30 mg Icatibant behandelt, die subkutan durch medizinisches Fachpersonal verabreicht wurden. Icatibant 30 mg s. c. wurden durch medizinisches Fachpersonal an 129 gesunde Probanden und an 236 Patienten mit HAE verabreicht.

Fast alle Studienteilnehmer, die in klinischen Studien mit Icatibant subkutan behandelt worden sind, entwickelten Reaktionen an der Injektionsstelle (gekennzeichnet durch Hautirritation, Schwellung, Schmerzen, Juckreiz, Erythem oder Brennen). Diese Reaktionen waren im Allgemeinen ihrem Schweregrad nach leicht bis mäßig ausgeprägt, vorübergehend und klangen ohne weitere Maßnahmen ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

Alle nach der Markteinführung aufgetretenen Nebenwirkungen sind *kursiv* dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche

In den klinischen Studien erhielten insgesamt 32 pädiatrische Patienten mit HAE (8 Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren und 24 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) eine Behandlung mit Icatibant. Einunddreißig Patienten erhielten eine Einzeldosis Icatibant und 1 Patient (ein Jugendlicher) erhielt Icatibant zur Behandlung von zwei HAE-Attacken (zwei Dosen insgesamt). Icatibant wurde als subkutane Injektion in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 30 mg verabreicht.

Bei der Mehrzahl der pädiatrischen Patienten, die Icatibant als subkutane Injektion erhalten hatten, traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf, wie Erythem, Schwellung, Brennen, Schmerzen der Haut und Juckreiz/Pruritus. Diese waren in der Regel leicht bis mäßig stark ausgeprägt und entsprachen den bei Erwachsenen berichteten Reaktionen. Bei 2 pädiatrischen Patienten traten als schwer bewertete Reaktionen an der Injektionsstelle auf, die innerhalb von 6 Stunden vollständig abklangen. Dabei handelte es sich um Erythem, Schwellung, Brennen und Wärmegefühl.

Während der klinischen Studien wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Reproduktionshormone beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

In den kontrollierten Studien der Phase III wurden bei wiederholter Behandlung bei Erwachsenen in seltenen Fällen vorübergehend positive Testergebnisse auf Anti-Icatibant-Antikörper beobachtet. Die Wirksamkeit blieb bei allen Patienten erhalten. Ein mit Icatibant behandelter Patient wurde vor und nach der Icatibant-Therapie positiv auf Anti-Icatibant-Antikörper getestet. Der Patient wurde 5 Monate lang nachuntersucht; dabei waren die späteren Tests auf Anti-Icatibant-Antikörper negativ. Unter Icatibant wurden

Tabelle 2: Berichtete Nebenwirkungen von Icatibant

Systemorganklasse (Häufigkeitskategorie)	Bevorzugter Begriff
Erkrankungen des Nervensystems (Häufig, ≥ 1/100, < 1/10)	Schwindelgefühl Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Häufig, ≥ 1/100, < 1/10)	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Häufig, ≥ 1/100, < 1/10) <i>(Nicht bekannt)</i>	Ausschlag Erythem Pruritus <i>Urtikaria</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sehr häufig, ≥ 1/10) (Häufig, ≥ 1/100, < 1/10)	Reaktionen an der Injektionsstelle* Fieber
Untersuchungen (Häufig, ≥ 1/100, < 1/10)	Transaminasen erhöht
* Blauer Fleck an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Hämatom, Brennen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Hypästhesie, Injektionsstelle gereizt, Injektionsstelle Taubheitsgefühl, Injektionsstelle Ödem, Schmerzen an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Druckgefühl, Injektionsstelle juckend, Schwellung an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle und Wärme an der Injektionsstelle.	

keine Hypersensibilitätsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Daten zu Überdosierungen vor.

Eine Dosis von 3,2 mg/kg intravenös (etwa das 8-Fache der therapeutischen Dosis) verursachte bei gesunden Personen ein transientes Erythem, Jucken, Hitzegefühl oder Hypotonie. Ein therapeutisches Eingreifen war nicht erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, Mittel zur Behandlung des hereditären Angioödems; ATC-Code: B06AC02.

Wirkmechanismus

HAE (eine autosomal dominante Krankheit) wird durch Fehlen bzw. eine Funktionsstörung des C1-Esterase-Inhibitors verursacht. HAE-Anfällen gehen mit einer erhöhten Ausschüttung von Bradykinin einher, bei dem es sich um den wichtigsten Faktor bei der Entwicklung klinischer Symptome handelt.

HAE äußert sich in Form intermittierender Anfälle eines subkutanen und/oder submukosalen Ödems der oberen Atemwege, der Haut und des Magen-Darm-Traktes. Eine Attacke dauert üblicherweise 2 bis 5 Tage.

Icatibant ist ein selektiver kompetitiver Antagonist des Bradykininrezeptors Typ 2 (B2). Es handelt sich um ein synthetisches Dekapeptid mit einer ähnlichen Struktur wie Bradykinin, aber mit 5 nicht proteinogenen Aminosäuren. Bei HAE sind erhöhte Bradykininkonzentrationen die wichtigsten Einflussfaktoren bei der Entwicklung klinischer Symptome.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei gesunden jungen Personen wurde durch Anwendung von Icatibant in einer Dosierung von 0,8 mg/kg über 4 Stunden, von 1,5 mg/kg/Tag oder 0,15 mg/kg/Tag für 3 Tage die Entwicklung einer bradykinininduzierten Hypotonie, Vasodilatation und Reflextachykardie verhindert. Icatibant erwies sich als kompetitiver Antagonist, wenn die Bradykinin-Testdosis auf das 4-Fache erhöht wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten zur Wirksamkeit stammten aus einer ersten offenen Phase-II-Studie und drei kontrollierten Phase-III-Studien.

Die klinischen Studien der Phase III (FAST-1 und FAST-2) waren randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit – bis auf das verwendete Vergleichspräparat – gleichem Design (eine mit oraler Tranexamsäure als Vergleichspräparat und eine placebokontrolliert). Es wurden insgesamt 130 Patienten randomisiert und erhielten entweder eine Icatibant-Dosis von 30 mg (63 Patienten) oder ein Vergleichspräparat (entweder Tranexamsäure, 38 Patienten, oder ein Placebo, 29 Patienten). Spätere HAE-Anfälle wurden in einer offenen Anschlussstudie behandelt. Patienten mit Symptomen eines laryngealen Ödems erhielten eine offene Behandlung mit Icatibant. In den Phase-III-Studien war der primäre Wirksamkeitseindpunkt die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung, was mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) festgestellt wurde. Die Tabelle 3 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für diese Studien.

FAST-3 war eine randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit 98 erwachsenen Patienten im Alter von durchschnittlich 36 Jahren. Die Patienten wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt, die

entweder Icatibant 30 mg oder Placebo als subkutane Injektion erhielten. Eine Untergruppe der Patienten in dieser Studie entwickelte akute HAE-Anfälle unter der Behandlung mit Androgenen, Antifibrinolytika bzw. CI-Inhibitoren. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung. Die Beurteilung erfolgte dabei mithilfe einer dreiteiligen zusammengesetzten visuellen Analogskala (VAS-3), auf der die Schwellung der Haut, Hautschmerzen und Bauchschmerzen beurteilt wurden. Die Tabelle 4 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für FAST-3.

In diesen Studien war der mittlere Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung bei Patienten unter Icatibant-Behandlung kürzer (2,0, 2,5 bzw. 2,0 Std.) als bei Gabe von Tranexamsäure (12,0 Std.) und Placebo (4,6 bzw. 19,8 Std.). Der Behandlungseffekt von Icatibant wurde durch die sekundären Wirksamkeitseindpunkte bestätigt.

Unabhängig von der Altersgruppe, vom Geschlecht, der Rasse und dem Gewicht sowie von der Anwendung oder Nichtanwendung von Androgenen oder Antifibrinolytika waren die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung und die Zeit bis zum Einsetzen der Linderung des Primärsymptoms in der zusammenfassenden Analyse dieser kontrollierten Phase-III-Studien gleich.

In den kontrollierten Phase-III-Studien war die Reaktion auch über wiederholte Anfälle hinweg gleichbleibend. Insgesamt 237 Patienten erhielten 1.386 Dosierungen mit 30 mg Icatibant zur Behandlung von 1.278 akuten HAE-Anfällen. Bei den ersten 15 mit Icatibant behandelten Anfällen (1.114 Dosierungen für 1.030 Anfälle) war die mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung bei den Anfällen gleich (2,0 bis 2,5 Stunden). Dabei wurden 92,4 % dieser HAE-Anfälle mit einer Icatibant-Einzeldosis behandelt.

Siehe Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 4

Insgesamt 66 Patienten wurden in diesen kontrollierten klinischen Studien der Phase III wegen HAE-Anfällen behandelt, die den Kehlkopf betrafen. Die Ergebnisse waren in Bezug auf die Zeit bis zum Einsetzen der

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse von FAST-1 und FAST-2

Kontrollierte klinische Studie von Icatibant im Vergleich zu Tranexamsäure bzw. Placebo: Wirksamkeitsergebnisse					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Tranexamsäure		Icatibant	Placebo
Anzahl der Patienten in der ITT-Population	36	38	Anzahl der Patienten in der ITT-Population	27	29
Basis-VAS-Wert (mm)	63,7	61,5	Basis-VAS-Wert (mm)	69,3	67,7
Änderung zwischen Basiswert und 4 Stunden	-41,6	-14,6	Änderung zwischen Basiswert und 4 Stunden	-44,8	-23,5
Unterschied zwischen den Behandlungen (95 % KI, p-Wert)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Unterschied zwischen den Behandlungen (95 % KI, p-Wert)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	
Änderung zwischen Basiswert und 12 Stunden	-54,0	-30,3	Änderung zwischen Basiswert und 12 Stunden	-54,2	-42,4
Unterschied zwischen den Behandlungen (95 % KI, p-Wert)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Unterschied zwischen den Behandlungen (95 % KI, p-Wert)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Kontrollierte klinische Studie von Icatibant im Vergleich zu Tranexamsäure bzw. Placebo: Wirksamkeitsergebnisse					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Tranexamsäure		Icatibant	Placebo
Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung (Stunden)			Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung (Stunden)		
Alle Episoden (N = 74)	2,0	12,0	Alle Episoden (N = 56)	2,5	4,6
Ansprechrate (%; KI) 4 Stunden nach Beginn der Behandlung			Ansprechrate (%; KI) 4 Stunden nach Beginn der Behandlung		
Alle Episoden (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Alle Episoden (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung: alle Symptome (Std.):			Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung: alle Symptome (Std.):		
Bauchschmerzen	1,6	3,5	Bauchschmerzen	2,0	3,3
Hautschwellung	2,6	18,1	Hautschwellung	3,1	10,2
Hautschmerzen	1,5	12,0	Hautschmerzen	1,6	9,0
Mittlere Zeit bis zum fast vollständigen Abklingen der Symptome (Std.)			Mittlere Zeit bis zum fast vollständigen Abklingen der Symptome (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	10,0	51,0	Alle Episoden (N = 56)	8,5	19,4
Mittlere Zeit bis zur Regression der Symptome, nach Patient (Std.)			Mittlere Zeit bis zur Regression der Symptome, nach Patient (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	0,8	7,9	Alle Episoden (N = 56)	0,8	16,9
Mittlere Zeit bis zur Verbesserung der Gesamtverfassung des Patienten, nach Arzt (Std.)			Mittlere Zeit bis zur Verbesserung der Gesamtverfassung des Patienten, nach Arzt (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	1,5	6,9	Alle Episoden (N = 56)	1,0	5,7

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für FAST-3

Wirksamkeitsergebnisse: FAST-3; kontrollierte Phase - ITT-Population				
Endpunkt	Statistische Maßzahl	Icatibant	Placebo	p-Wert
		(n = 43)	(n = 45)	
Primärer Endpunkt				
Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung – zusammengesetzter VAS (Stunden)	Medianwert	2,0	19,8	< 0,001
Andere Endpunkte				
Zeit bis zum Einsetzen der Linderung des Primärsymptoms (Stunden)	Medianwert	1,5	18,5	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten VAS-Wertes 2 Std. nach der Behandlung	Mittelwert	-19,74	-7,49	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten Prüfarzt-Eigenbewertungswerts nach 2 Stunden	Mittelwert	-0,53	-0,22	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten Prüfarzt-Bewertungswerts nach 2 Stunden	Mittelwert	-0,44	-0,19	< 0,001
Zeit bis zur nahezu vollständigen Symptomlinderung (Std.)	Medianwert	8,0	36,0	0,012
Zeit bis zur ersten Symptomverbesserung gemäß Prüfarzt-Eigenbewertung (Std.)	Medianwert	0,8	3,5	< 0,001
Zeit bis zur ersten visuellen Symptomverbesserung gemäß Prüfarztbewertung (Std.)	Medianwert	0,8	3,4	< 0,001

Symptomlinderung ähnlich wie bei Patienten mit nicht den Kehlkopf betreffenden HAE-Attacken.

Kinder und Jugendliche

Mit insgesamt 32 Patienten wurde eine offene, nicht randomisierte einarmige Studie (HGT-FIR-086) durchgeführt. Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis Icatibant (0,4 mg/kg Körpergewicht, bis zu einer Maximaldosis von 30 mg). Die Mehrzahl der Patienten wurde mindestens 6 Monate lang nachbeobachtet. Elf Patienten waren im präpubertären Alter und 21 Patienten entweder im pubertären oder postpubertären Alter.

Die zur Beurteilung der Wirksamkeit betrachtete Population bestand aus 22 Patienten, die wegen einer HAE-Attacke mit Icatibant behandelt worden waren (11 präpubertäre und 11 pubertäre/postpubertäre).

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Zeit bis zum Einsetzen einer Symptomlinderung (*time to onset of symptom relief*, TOSR). Die Messung erfolgte dabei anhand eines prüfarztermittelten kombinierten Symptom-Scores. Die Zeit bis zum Einsetzen einer Symptomlinderung war definiert als die Zeitdauer (in Stunden) bis zum Eintreten einer Verbesserung der Symptome in einer Größenordnung von 20%.

Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Symptomlinderung 1,0 Stunden (95% Konfidenzintervall, 1,0–1,1 Stunden). An den Zeitpunkten 1 bzw. 2 Stunden nach der Behandlung hatte bei etwa 50%

bzw. 90 % der Patienten eine Symptomlinderung eingesetzt.

Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zu einer größtmöglichen Symptomlinderung (frühester posttherapeutischer Zeitpunkt, zu dem alle Symptome entweder leicht ausgeprägt oder abgeklungen waren) 1,1 Stunden (95 % Konfidenzintervall, 1,0–2,0 Stunden).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Icatibant wurde in Studien mit intravenöser und subkutaner Anwendung bei gesunden Freiwilligen und Patienten charakterisiert. Das pharmakokinetische Profil von Icatibant bei Patienten mit HAE ist dem bei gesunden Freiwilligen ähnlich.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Icatibant 97 %. Es dauert etwa 30 Minuten, bis eine maximale Konzentration erreicht ist.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (Vss) von Icatibant liegt bei etwa 20 bis 25 l. Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei 44 %.

Biotransformation

Der Großteil von Icatibant wird von proteolytischen Enzymen in inaktive Metaboliten umgewandelt, die überwiegend im Harn ausgeschieden werden.

In vitro-Studien haben bestätigt, dass Icatibant nicht durch oxidative Stoffwechselwege abgebaut wird, dass es kein Inhibitor wichtiger Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4) ist und es nicht CYP 1A2 und 3A4 induziert.

Elimination

Icatibant wird hauptsächlich durch Verstoffwechslung eliminiert, während weniger als 10 % einer Icatibant-Dosis unverändert mit dem Harn ausgeschieden werden. Die Clearance beträgt ungefähr 15–20 l/Std. und ist von der Dosis unabhängig. Die terminale Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 1 bis 2 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Menschen

Die Daten deuten auf einen altersbezogenen Rückgang bei der Clearance hin, woraus sich eine um 50–60 % höhere Exposition bei älteren Menschen (75–80 Jahre) im Vergleich zu Patienten im Alter von 40 Jahren ergibt.

Geschlecht

Gewichtsbereinigte Daten deuten darauf hin, dass hinsichtlich der Clearance kein Unterschied zwischen Männern und Frauen besteht.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Limitierte Daten deuten an, dass eine Icatibant-Behandlung durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst wird.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Datenlage zur Wirkung bei einzelnen Ethnien ist begrenzt. Die verfügbaren Expositionsdaten deuten darauf hin, dass

hinsichtlich der Clearance kein Unterschied zwischen nicht weißen (n = 40) und weißen (n = 132) Probanden besteht.

Kinder und Jugendliche

In der Studie HGT-FIR-086 wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Icatibant bei pädiatrischen HAE-Patienten beschrieben (siehe Abschnitt 5.1). Nach Verabreichung einer einmaligen subkutanen Dosis (0,4 mg/kg bis maximal 30 mg) beträgt die Zeit bis zur höchsten Konzentration etwa 30 Minuten. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Hinsichtlich der Exposition gegenüber Icatibant wurden keine Unterschiede zwischen HAE-Patienten mit bzw. ohne eine Attacke beobachtet. Wie die Modellierung der Populationspharmakokinetik zeigte, – für die sowohl Daten von Erwachsenen als auch von pädiatrischen Patienten verwendet wurden – besteht zwischen der Clearance von Icatibant und dem Körpergewicht ein Zusammenhang. Dabei wurden in der pädiatrischen HAE-Population niedrigere Clearance-Werte bei geringerem Körpergewicht beobachtet. Die Modellierung anhand einer Dosierung nach Körpergewicht zeigte, dass die erwartete Exposition gegenüber Icatibant in der pädiatrischen HAE-Population (siehe Abschnitt 4.2) geringer als die Exposition ist, die in den mit erwachsenen HAE-Patienten durchgeführten Studien beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Hunden sind Studien mit Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bzw. bis zu 9 Monaten durchgeführt worden. Bei Ratten wie bei Hunden wurde eine dosisabhängige Verminderung der Spiegel der zirkulierenden Sexualhormone beobachtet. Zudem kam es bei wiederholter Anwendung von Icatibant zu einer reversiblen Verzögerung der Geschlechtsreife.

Die anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) definierte maximale tägliche Exposition, bei der höchsten Dosis, bei der noch keine schädliche Wirkung erkennbar ist (NOEL-Konzentration), betrug in der über 9 Monate laufenden Studie bei Hunden das 2,3-fache des AUC-Werts bei erwachsenen Menschen nach einer subkutanen Dosis von 30 mg. Eine NOEL-Konzentration war in der Studie an Ratten nicht messbar, jedoch zeigten sämtliche aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse vollständig oder partiell reversible Auswirkungen bei den behandelten Ratten. Bei allen an Ratten getesteten Dosen wurde eine Nebennierenhypertrophie beobachtet, die nach Einstellung der Behandlung mit Icatibant zurückging. Die klinische Relevanz der Nebennierenbefunde ist nicht bekannt.

Icatibant hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen Mäusen (Höchstdosis 80,8 mg/kg/Tag) und Ratten (Höchstdosis 10 mg/kg/Tag).

In einer 2-Jahres-Studie zur Beurteilung des karzinogenen Potentials von Icatibant bei Ratten hatten Tagesdosen, die Expositionskonzentrationen von bis zu ungefähr dem 2-fachen der Konzentration, die nach einer therapeutischen Dosis bei Menschen erzielt wurde, produzierten, keine Auswirkung auf das Vorkommen oder die Morphologie von

Tumoren. Die Ergebnisse weisen nicht auf ein karzinogenes Potential von Icatibant hin.

In einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* war Icatibant nicht genotoxisch.

Bei Ratten (Höchstdosis 25 mg/kg/Tag) und Kaninchen (Höchstdosis 10 mg/kg/Tag) war Icatibant nach subkutaner Injektion während der frühen embryonalen und fetalen Entwicklung nicht teratogen. Icatibant ist ein wirksamer Antagonist von Bradykinin, und eine Behandlung in hoher Dosierung kann daher in der Frühphase einer Trächtigkeit Auswirkungen auf den Einnistungsvorgang in den Uterus und auf die anschließende Stabilität des Keims im Uterus haben. Diese uterinen Effekte äußern sich auch in einem späten Trächtigkeitsstadium, da Icatibant bei Ratten tokolytisch wirkt und zu einem verzögerten Geburtseintritt führt mit erhöhter Belastung für den Fetus (fetaler Distress) und Tod unter der Geburt bei hoher Dosis (10 mg/kg/Tag).

In einer 2-wöchigen Dosisfindungsstudie in juvenilen Ratten wurde eine maximal verträgliche subkutane Dosis von 25 mg/kg/Tag ermittelt. In der Pivotalstudie zur Toxizität bei Jungtieren, in der nicht geschlechtsreife Ratten 7 Wochen lang täglich 3 mg/kg/Tag erhielten, wurde eine Atrophie der Hoden und Nebenhoden beobachtet. Die beobachteten Mikroskopiebefunde waren teilweise reversibel. Bei geschlechtsreifen Ratten und Hunden wurden ähnliche Wirkungen von Icatibant auf das reproduktive Gewebe beobachtet. Diese Befunde entsprachen den berichteten Wirkungen auf die Gonadotropine und erwiesen sich in den anschließenden behandlungsfreien Zeiträumen als reversibel.

Untersuchungen *in vitro* (hERG Kanal) und an verschiedenen Modellen *in vivo* (ventrikuläre Stimulation, körperliche Belastung sowie Koronarligatur beim Hund im Vergleich zur gesunden Kontrolle) ergaben keine Hinweise auf eine Beeinflussung hämodynamischer Parameter durch Icatibant. An mehreren Tiermodellen wurde jedoch beobachtet, dass Icatibant eine kardiale Ischämie verstärkt, obgleich bei akuter Ischämie ein nachteiliger Effekt nicht einheitlich aufgezeigt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure 99 % (zur pH-Wert Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung 4 % (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer 3-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (mit Fluorcarbonpolymer beschichtetes Brombutyl). Die Packung enthält eine Injektionsnadel (25 G; 16 mm).

Packungsgrößen mit

- einer Fertigspritze und einer Injektionsnadel (in einer Schale in der Faltschachtel liegend)
- drei Fertigspritzen und drei Injektionsnadeln (jeweils in einer separaten Schale in der Faltschachtel liegend).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung sollte klar und farblos und frei von sichtbaren Partikeln sein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die angemessene anzuwendende Dosis wird anhand des Körpergewichts bestimmt (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn die erforderliche Dosis weniger als 30 mg (3 ml) beträgt, werden zur Entnahme und Verabreichung der geeigneten Dosis folgende Gegenstände benötigt:

- Adapter (proximaler und/oder distaler weiblicher Luer-Lock-Anschluss/Verbin- der)
- 3-ml-Spritze (empfohlen) mit Graduierung

Die Icatibant-Fertigspritze und alle übrigen Teile sind zum einmaligen Gebrauch be- stimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall- material ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Alle Nadeln und Spritzen müssen nach Ge- brauch in einem durchstichsicheren Behältnis entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005367.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt