

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ekterly 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg sebetralstat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Gule, ovale (ca. 15 mm x 9 mm), bikonvekse tabletter præget med KalVista logo "K" på den ene side og "300" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ekterly er indiceret til symptomatisk behandling af akutte anfald af hereditært angioødem (HAE) hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre.

4.2 Dosering og administration

Beslutningen om at indlede behandling med oral sebetralstat skal træffes af en sundhedsperson med erfaring i behandling af patienter med HAE.

Dosering

Voksne og unge i alderen 12 år og ældre

Den anbefalede dosis er én 300 mg Ekterly tablet administreret ved det første tegn på et anfald. Ved utilstrækkeligt respons, eller hvis symptomerne forværres eller vender tilbage, kan der tages en yderligere dosis 3 timer efter den første dosis. Der må højst tages to doser i løbet af en periode på 24 timer.

Patienter med normal C1-INH-HAE (nC1-INH)

Seponering af behandlingen skal overvejes hos patienter med normal C1-INH-HAE (nC1-INH), hvis der ikke observeres et klinisk respons (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B).

Anvendelse hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) frarådes (se pkt. 5.2).

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, der tager en potent CYP3A4-hæmmer, anbefales en enkelt dosis på 300 mg til behandling af et HAE-anfald (se pkt. 4.5).

Patienter, der tager CYP3A4-induktorer

Dosisjustering er ikke nødvendig, når der tages svage CYP3A4-induktorer. Hos patienter, der tager moderate eller potente CYP3A4-induktorer, anbefales en enkelt dosis på 900 mg (3 x 300 mg tabletter) til behandling af et HAE-anfald (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 12 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ekterly er beregnet til oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laryngeale anfald

Efter behandling af laryngeale anfald skal patienterne straks søge lægehjælp. Hvis symptomerne fra det laryngeale anfald forværres efter behandling, skal patienterne behandles på en relevant sundhedsinstitution.

Normal C1-esterasehæmmer (nC1-INH)

Der foreligger ingen data for anvendelse af Ekterly hos HAE-patienter med nC1-INH.

Visse underkategorier af nC1-INH-HAE responderer ikke nødvendigvis på behandling på grund af alternative reaktionsveje, der ikke omfatter aktivering af plasmakallikrein. Det anbefales om muligt at udføre genetisk testning i henhold til de aktuelle HAE-retningslinjer og at seponere behandlingen, hvis der ikke observeres et respons (se pkt. 4.2 og 5.1).

QT-forlængelse

I et klinisk studie, der var dedikeret til vurdering af hjerteparametre hos raske forsøgspersoner, blev det påvist, at sebetralstat havde potentiale til at forlænge QT-intervallet, men kun ved høje koncentrationer, der ikke forventes at nås ved de anbefalede doser. Der foreligger ingen data for anvendelse af sebetralstat hos patienter med uafhængige risikofaktorer for QT-forlængelse, såsom kendt eksisterende QT-forlængelse (enten erhvervet eller medfødt), elektrolytforstyrrelser, nedsat leverfunktion, samtidig anvendelse af lægemidler, der interagerer med metabolismen af sebetralstat, eller samtidig anvendelse af andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet. Der skal udvises forsigtighed med hensyn til risikoen for QT-forlængelse hos disse patienter, især hos patienter, der har mere end én risikofaktor (se pkt. 5.1).

Hjælpestoffer

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkninger på sebetralstat

Sebetralstat er et substrat for CYP3A4

Itraconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, øgede sebetralstats C_{max} med 135 % og AUC med 420 %. Den moderate CYP3A4-hæmmer verapamil øgede sebetralstats C_{max} med 76 % og AUC med 102 %. Administration samtidig med den svage CYP3A4-hæmmer cimetidin forårsagede ingen ændring i sebetralstats eksponering. Dosisjustering er ikke nødvendig, når der tages CYP3A4-hæmmere.

Phenytoin, en potent CYP3A4-induktor, reducerede sebetralstats C_{max} med 66 % og AUC med 83 %. Den moderate CYP3A4-induktor efavirenz reducerede sebetralstats C_{max} med 63 % og AUC med 79 %. Administration samtidig med den svage CYP3A4-induktor modafinil forårsagede ingen klinisk relevant ændring i sebetralstats eksponering. Dosisjustering er ikke nødvendig, når der tages svage CYP3A4-induktorer.

Hos patienter, der tager potente eller moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, efavirenz, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital), anbefales en dosis på 900 mg (3 x 300 mg tabletter) til behandling af et HAE-anfald.

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, der tager en potent CYP3A4-hæmmer (f.eks. erythromycin, clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, ritonavir), anbefales en enkelt dosis på 300 mg til behandling af et HAE-anfald.

Midler til reduktion af mavesyre

Der er ikke udført dedikerede *in vivo*-studier af lægemiddelinteraktioner med midler til reduktion af mavesyre. Virkningen af midler til reduktion af mavesyre på sebetralstats farmakokinetik kendes derfor ikke. Der skal udvises forsigtighed ved administration af Ekterly samtidig med midler, der modificerer gastrisk pH, såsom antacider, protonpumphæmmere og histamin 2-receptorantagonister.

Sebetralstats virkninger på andre lægemidler

Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsstudier, der vurderer sebetralstats virkning på andre lægemidler.

In vitro-data tyder på, at sebetralstat kan hæmme CYP2C9, UGT1A4 og UGT1A9 og transporterne OCT2, OATP1B3, MATE1 og MATE2-K. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt på nuværende tidspunkt. Samtidig administration af sebetralstat og substrater for disse enzymer og transportere, der har et snævert terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, mycophenolsyre, cyclosporin, tacrolimus), skal undgås, medmindre det er klinisk begrundet, på grund af risikoen for øgning af den farmakokinetiske eksponering af disse samtidigt administrerede lægemidler og dermed for toksicitet. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales tæt klinisk monitorering i det omfang, det er muligt.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Ekterly og i en periode på 24 timer efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Ekterly til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ekterly må kun anvendes under graviditeten, hvis de mulige fordele opvejer den mulige risiko for fostret (f.eks. til behandling af potentielt livstruende laryngeale anfald).

Amning

Det er ukendt, om sebetralstat/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at sebetralstat/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttet, om amning skal ophøre i 24 timer efter indtagelse af Ekterly, eller om behandling med Ekterly skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende virkninger af Ekterly på human fertilitet. Der er ikke observeret virkninger på fertiliteten i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ekterly påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der er indberettet svimmelhed efter anvendelse af Ekterly. Dette symptom kan også forekomme som følge af et HAE-anfald. Patienter skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Ekterly er blevet administreret til i alt 411 raske forsøgspersoner og 239 patienter med arvet angioødem. I kliniske studier anvendt til registrering er 1.945 HAE-anfald blevet behandlet med Ekterly.

Den mest almindelige bivirkning hos HAE-patienter, der blev behandlet med Ekterly, var hovedpine (indberettet af 9,2 % af patienterne). De indberettede hændelser med hovedpine var generelt lette til moderate i sværhedsgrad, ikke- alvorlige og normaliseredes uden yderligere intervention.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Hyppigheden af alle bivirkninger, der er anført i nedenstående tabel, er defineret ved anvendelse af følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Sammenfatning af bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
	Abdominalsmerter*	Almindelig
	Diarré	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hedetur	Almindelig

* Inkluderer hændelser med abdominalsmerter og øvre abdominalsmerter.

Pædiatrisk population

Der er hos 32 unge patienter i alderen 12 til < 18 år blevet behandlet i alt 390 HAE-anfald med sebetralstat. Sikkerhedsprofilen svarede til den, der er observeret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier. Der foreligger ingen oplysninger til identificering af potentielle tegn og symptomer på overdosering. Hvis der opstår symptomer, anbefales symptomatisk behandling. Der er ingen tilgængelig antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, midler til arvelig angioødem, ATC-kode: B06AC08.

Virkningsmekanisme

Sebetralstat er en kompetitiv, reversibel hæmmer af plasmakallikrein (PKa). Ved hæmning af PKa blokerer sebetralstat spaltningen af højmolekylær kininogen (HK) og den efterfølgende dannelse af bradykinin (BK) og standser dermed HAE-anfaldets progression, som er forbundet med øget karpermeabilitet og ødemdannelse. Sebetralstat undertrykker også aktiveringen af kallikrein-kinin-systemets (KKS) positive feedback-mekanisme og reducerer dermed faktor XIIa (FXIIa) og yderligere PKa-produktion.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studiet KONFIDENT

Eksterly virkning til behandling af HAE-anfald hos voksne og unge patienter i alderen 12 år og ældre blev undersøgt i studiet KONFIDENT, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, trevejs crossover-design.

I alt 110 patienter behandlede 264 anfald. Patienternes medianalder var 39,5 år og lå i intervallet fra 13 til 74 år. Det skal bemærkes, at dette omfattede 13 [11,8 %] unge og kun 4 [3,6 %] ældre patienter. Patienter med HAE type 1 (101 patienter [91,8 %]) og type 2 (9 patienter [8,2 %]) var repræsenteret i studiet. På tidspunktet for deres indtræden i studiet tog patienterne enten konventionel behovsstyret behandling (86 [78,2 %]) eller profylaktisk langtidsbehandling (24 [21,8 %]). Baselinekarakteristika for de behandlede anfald omfattede alle anfaldssværhedsgrader (113 [42,8 %] lette, 102 [38,6 %] moderate, 38 [14,4 %] svære og 7 [2,7 %] meget svære) og alle anatomiske regioner (142 [53,8 %] subkutane, 120 [45,5 %] mukosale (heraf 8 [3 %] laryngeale)).

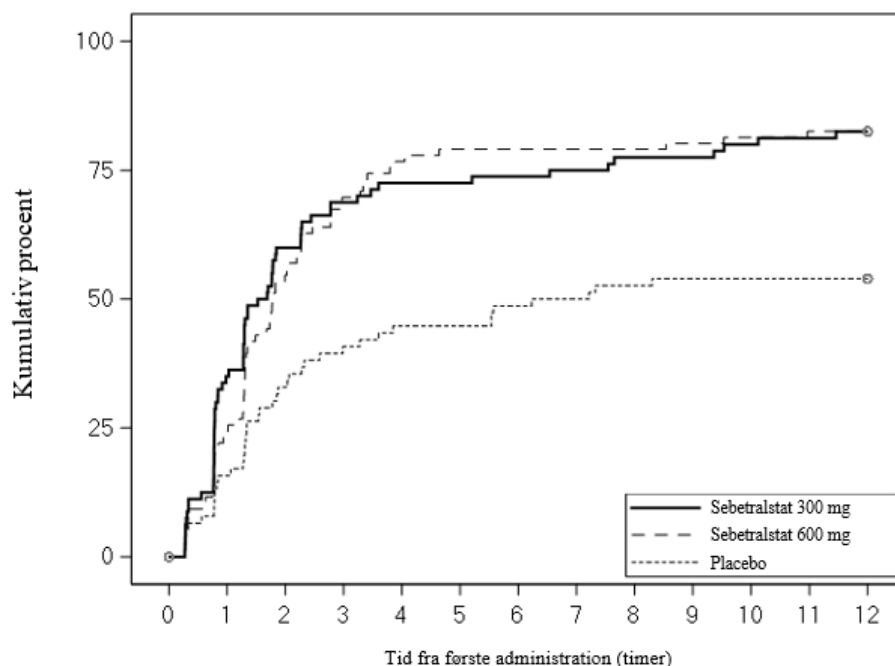
Mediantiden til behandling (IQR) var 41 (6 til 140) minutter.

Af de 264 behandlede anfald blev 87 behandlet med 300 mg sebetralstat, 93 blev behandlet med 600 mg sebetralstat, og 84 blev behandlet med placebo. Efter behandling af det enkelte anfald kunne der tages en yderligere dosis efter mindst 3 timer, hvis patienten skønnede, at der var behov for det baseret på symptomerne.

Det primære virkningsendepunkt var tid til begyndende symptomlindring defineret som mindst "lidt bedre" (to tidspunkter i træk) inden for 12 timer efter den første administration af sebetralstat, vurderet ved anvendelse af Patient Reported Global Impression of Change (PGI-C). Ifølge PGI-C skulle patienterne vurdere deres anfaldssymptomer ved hjælp af en syvpunktsskala ("meget værre" til "meget bedre"). For at nå det primære endepunkt skulle en patient rapportere et positivt og vedvarende respons i form af mindst "lidt bedre" på to tidspunkter i træk på PGI-C inden for 12 timer.

Der var en statistisk signifikant hurtigere tid til begyndende symptomlindring for 300 mg sebetralstat (Bonferroni-justeret $p < 0,0001$) og 600 mg sebetralstat (Bonferroni-justeret $p < 0,0013$) sammenlignet med placebo (figur 1).

Figur 1. Studiet KONFIDENT – Kaplan-Meier-plot for tid til begyndende symptomlindring inden for 12 timer efter dosering



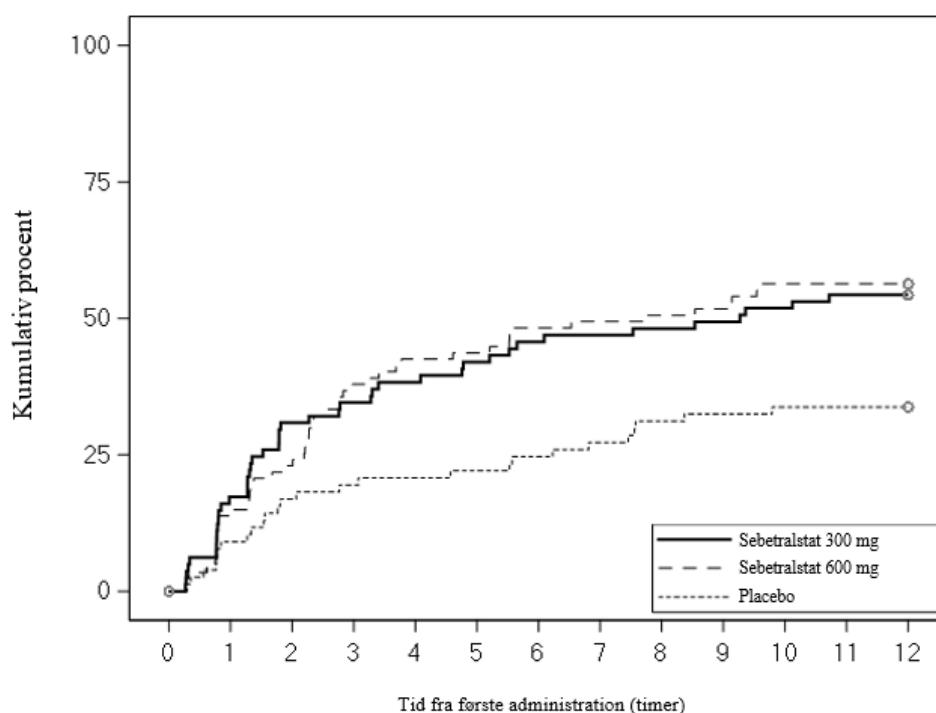
Andelen af patienter, der tog en yderligere dosis inden for 12 timer, var 29,9 % og 37,6 % for henholdsvis 300 mg sebetralstat og 600 mg sebetralstat, hvilket var lavere end placebo, 48,8 %. Andelen af patienter, der nåede det primære endepunkt uden en yderligere administration eller før en

yderligere administration af 300 mg sebetralstat eller 600 mg sebetralstat, var henholdsvis 93,9 % og 95,8 %.

Det første vigtige sekundære endepunkt var tid til første forekomst af fald i sværhedsgrad fra baseline (to tidspunkter i træk) inden for 12 timer efter den første administration af sebetralstat, vurderet ved anvendelse af Patient Global Impression of Severity (PGI-S). Ifølge PGI-S skulle patienterne vurdere deres anfaldssymptomer ved hjælp af en fempunktsskala ("ingen" til "meget svære"). For at nå det første vigtige sekundære endepunkt skulle en patient rapportere et positivt og vedvarende fald på mindst ét trin på PGI-S inden for 12 timer.

Der var en statistisk signifikant hurtigere tid til fald i sværhedsgrad for 300 mg sebetralstat (Bonferroni-justeret $p < 0,0036$) og 600 mg sebetralstat (Bonferroni-justeret $p < 0,0032$) sammenlignet med placebo (figur 2).

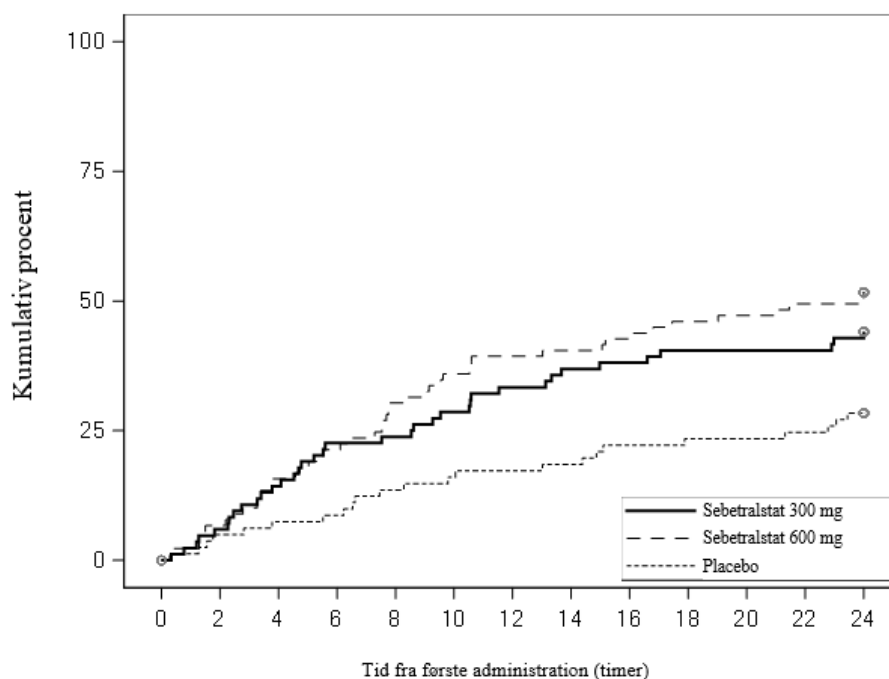
Figur 2. Studiet KONFIDENT – Kaplan-Meier-plot for tid til reduktion af sværhedsgrad inden for 12 timer efter dosering



Det andet vigtige sekundære endepunkt var tid til komplet anfaldsophør defineret på PGI-S inden for 24 timer efter dosering. For at nå det andet vigtige sekundære endepunkt skulle en patient rapportere "ingen" på PGI-S inden for 24 timer.

Der var en statistisk signifikant hurtigere tid til komplet anfaldsophør for 300 mg sebetralstat (Bonferroni-justeret $p < 0,0022$) og 600 mg sebetralstat (Bonferroni-justeret $p < 0,0001$) sammenlignet med placebo (figur 3).

Figur 3. Studiet KONFIDENT – Kaplan-Meier-plot for tid til komplet anfaldsophør inden for 24 timer efter dosering



Vurderingen af resultaterne for det primære og de vigtige sekundære endepunkter i studiet KONFIDENT svarede i alle prædefinerede undergrupper, inklusive anvendelse af behovsstyret behandling alene eller profylaktisk langtidsbehandling, til resultaterne i den samlede population.

Studiet KONFIDENT-S

I det åbne studie KONFIDENT-S behandlede patienterne flere anfald med 600 mg sebetralstat i op til 2 år. I alt 134 patienter (inklusive 23 unge) behandlede 1.706 anfald. Medianantallet af patientbehandlede anfald var 8 og lå i intervallet fra 1 til 61 anfald. Medianantallet af behandlede anfald lå i intervallet fra 0 til 2 anfald pr. måned. Mediantiden fra anfaldets begyndelse til behandling var 10 minutter. For unge patienter var mediantiden fra anfaldets begyndelse til behandling 4 minutter. Virkningsresultaterne var i overensstemmelse med resultaterne af studiet KONFIDENT. Virkningen varede ved med gentagne behandlinger.

Laryngeale HAE-anfald

I alt 36 laryngeale anfald er blevet behandlet i kliniske studier. I studiet KONFIDENT blev 4 laryngeale HAE-anfald behandlet (2 med 300 mg sebetralstat, 2 med 600 mg sebetralstat). I det åbne studie KONFIDENT-S blev 32 laryngeale anfald behandlet med 600 mg sebetralstat. Resultaterne svarede til patienter med ikke-laryngeale anfald med hensyn til tid til begyndende symptomlindring. Der blev ikke indberettet nogen hændelser med vanskeligheder ved at synke Ekterly tabletter.

Normal C1-INH-HAE-population

Der foreligger ingen data om anvendelse af Ekterly hos HAE-patienter med nC1-INH (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hjerteelektrofysiologi

I det kliniske studie, der var dedikeret til vurdering af hjerteelektrofysiologi, blev det påvist, at sebetralstat har potentiale til at forlænge QT-intervallet, men kun ved høje koncentrationer, der ikke

forventes at forekomme med den anbefalede dosis. Den største gennemsnitlige stigning i QTc-interval var 10,4 ms (øvre konfidensinterval = 15,3 ms) efter administration af Ekterly (5 gange den maksimale anbefalede dosis) hos raske forsøgspersoner. Stigningen i QTc-interval var koncentrationsafhængig (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ekterly i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hereditært angioødem (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sebetralstat blev hurtigt absorberet efter en dosis på 300 mg, og maksimale plasmakoncentrationer indtraf efter ca. 1 time.

Virkningen af mad

Ved en evaluering af virkningen af mad blev der ikke observeret nogen forskel i sebetralstats AUC efter en dosis på 600 mg sammen med et måltid med højt fedtindhold. Der var et fald på ca. 29 % i C_{max} , og median T_{max} blev forlænget med 2 timer. Ekterly blev administreret uden hensyntagen til mad i studier af klinisk sikkerhed og virkning og kan tages med eller uden mad.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen hos mennesker er ca. 77 %. Efter en dosis på 600 mg radioaktivt mærket sebetralstat var forholdet mellem radioaktivitet i blod og plasma ca. 0,65. Den geometriske middelværdi af det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z/F) var 208 l efter en dosis på 300 mg.

Elimination

Efter en dosis på 300 mg var den geometriske middelværdi af sebetralstats halveringstid 3,7 timer. Den geometriske middelværdi af den tilsyneladende clearance (CL/F) var 38,5 l/t.

Metabolisme

Sebetralstat metaboliseres primært af CYP3A4 *in vitro*. Sebetralstat er et *in vitro* substrat for P-glycoprotein og BCRP. Efter en dosis på 600 mg radioaktivt mærket sebetralstat udgjorde sebetralstat 64,1% af den samlede plasmaradioaktivitets AUC_{0-24} , med 11 metabolitter, som hver udgjorde mellem 0,39 % og 7,1 % af den samlede radioaktivitets AUC_{0-24} . Den mest udbredte plasmametabolit er ikke farmakologisk aktiv.

Sebetralstat er en *in vitro* hæmmer af CYP3A4 og CYP2C9 og af transporterne OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 og OATP1B3.

Sebetralstat er en *in vitro* induktor af CYP3A4. På grund af dets intermitterende anvendelse og dets hurtige absorption og elimination anses risikoen for CYP3A4-induktion ikke for at være klinisk betydningsfuld.

Udskillelse

Efter en dosis på 600 mg radioaktivt mærket sebetralstat til raske mandlige forsøgspersoner blev ca. 32 % af radioaktiviteten udskilt i urin, og 63 % blev udskilt i fæces. Ca. 8,7 % og 12,5 % af dosen blev genfundet i henholdsvis urinen og fæces som uændret sebetralstat. Sebetralstat udskilles hovedsageligt ved levermetabolisme via fæces.

Linearitet/non-linearitet

Over et dosisinterval på 5 mg til 600 mg var sebetralstats $C_{\max}$ dosisproportional. AUC var mere end dosisproportional, sandsynligvis på grund af fremkomst af en længere terminal elimineringsfase ved højere doser.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for 600 mg sebetralstat blev undersøgt hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B). Hos patienter med let nedsat leverfunktion var $C_{\max}$ forhøjet med 7 % og AUC med 16 % sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var $C_{\max}$ forhøjet med 63 % og AUC med 100 %. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, der tager en potent CYP3A4-hæmmer, anbefales en enkelt dosis på 300 mg til behandling af et HAE-anfald (se pkt. 4.2 og 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Sebetralstat elimineres ikke primært via nyrene og administreres ikke som kronisk behandling. Sebetralstats farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Ældre

KONFIDENT omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og ældre til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre voksne patienter (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er blevet påvist, at koncentrationsafhængig hæmning af plasmakallikrein målt som et fald fra baseline i specifik enzymaktivitet indtræffer hurtigt med næsten fuldstændig (≥ 95 %) undertrykkelse af plasmakallikrein allerede 15 minutter efter dosering med 300 mg Ekterly hos patienter med HAE.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Sebetralstats karcinogenicitet blev evalueret i et 26-ugers studie med rasH2-Tg transgene mus og et 104-ugers studie med rotter. Der var ingen stigninger i maligne tumorer og ingen evidens for karcinogenicitet hos nogen af arterne eller på nogen af dosisniveauerne. Eksponering ved de højeste doser (baseret på ubundet plasma-AUC) var 0,2 og 0,4 gange den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD) hos henholdsvis han- og hunmus og 5,7 gange MRHD hos rotter.

I et fertilitetsstudie udført med rotter var der ingen virkning på parring eller fertilitet ved nogen af dosisniveauerne, mens en stigning i præimplantationstab blev observeret ved det høje dosisniveau på 600 mg/kg/dag (7,7 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD baseret på ubundne AUC-niveauer). Der er udført studier af embryoføtal udvikling med rotter og kaniner. Hos rotter er det påvist, at sebetralstat og/eller dets metabolitter krydser placenta. Der er rapporteret om misdannelser (ganespalte, ventrikelseptumdefekt) og embryoføtal dødelighed ved 600 mg/kg/dag (12 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD baseret på ubundne AUC-niveauer). Niveaet uden observerede bivirkninger for embryoføtal udvikling var 300 mg/kg/dag (3,0 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD baseret på ubundne AUC-niveauer). Hos kaniner blev der ikke observeret misdannelser eller embryoføtal dødelighed ved doser op til 300 mg/kg/dag (6,8 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD baseret på ubundne AUC-niveauer). Registreringen af potentielle udviklingsmæssige virkninger i tilknytning til hæmning af PKa kan have været mangelfuld hos kaniner på grund af forskelle i sebetralstats farmakologiske aktivitet fra art til art. Der var ingen udviklingsmæssige bivirkninger hos rotter i et studie af præ- og postnatal udvikling ved doser op til 450 mg/kg/dag.

Administration af en enkelt dosis radioaktivt mærket sebetralstat til diegivende rotter medførte ensartede koncentrationer af samlet radioaktivitet i mælk og plasma, og den maksimale koncentration blev observeret 1 time efter dosering. 24 timer efter dosering var de gennemsnitlige radioaktivitetsniveauer i både mælk og plasma tæt på baggrundsniveauet.

Miljøriskovundersøgelser har vist, at sebetralstat har potentiale til at akkumulere og muligvis persistere i visse akvatiske sedimentsystemer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosematrik (E468)
Povidon K30 (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertruk

Macrogol poly(vinylalkohol) graftet copolymer (E1209)
Talkum (E553b)
Titaniumdioxid (E171)
Glycerol-monocaprylocarat (type 1) (E471)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Gul jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)
Maltodextrin (E1400)
Guargalactomannan (E412)
Hypromellose (E464)
Triglycerider, mellemkædede

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blistere af oPA/Al/PVC med aluminiumslåg (1 filmovertrukket tablet pr. blister).

De filmovertrukne tabletter er pakket i en blister omsluttet af en børnesikret mappe af pap. Mapperne er indeholdt i en papæske.

Pakningsstørrelse: 4 eller 6 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1975/001
EU/1/25/1975/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. september 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Nordirland
BT63 5UA
Storbritannien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ekterly 300 mg filmovertrukne tabletter
sebetralstat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg sebetralstat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

4 filmovertrukne tabletter

6 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

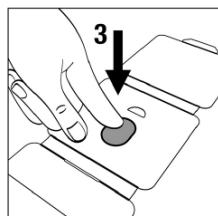
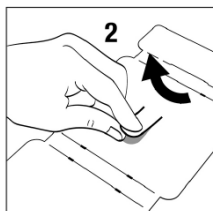
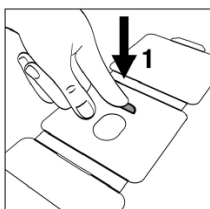
KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1975/001 4 filmovertrukne tabletter
EU/1/25/1975/002 6 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

1. Tryk igennem halvcirklen.
2. Vip fligen, og træk den tilbage.
3. Tryk pillen igennem folien.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ekterly

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BØRNESIKRET MAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ekterly 300 mg filmovertrukne tabletter
sebetralstat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg sebetralstat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

1 filmovertrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1975/001 4 filmovertrukne tabletter

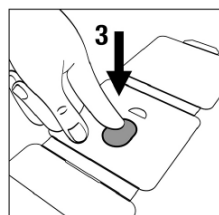
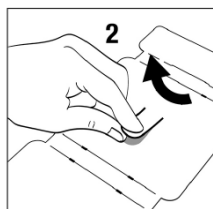
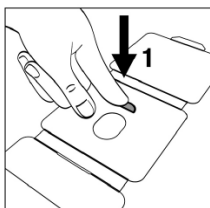
EU/1/25/1975/002 6 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN



1. Tryk igennem halvcirklen.
2. Vip fligen, og træk den tilbage.
3. Tryk pillen igennem folien.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

[Brailleskrift anføres på den ydre æske]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ekterly 300 mg filmovertrukne tabletter
sebetralstat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ekterly 300 mg filmovertrukne tabletter sebetralstat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ekterly
3. Sådan skal du tage Ekterly
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ekterly er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof sebetralstat.

Ekterly er indiceret til symptomatisk behandling af akutte anfald af arveligt angioødem (HAE) hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre.

HAE er ofte arveligt, men nogle personer har muligvis ikke en familiehistorie. Der findes tre kendte typer HAE baseret på typen af genfejl og dens virkning på et protein, der cirkulerer i dit blod, som hedder C1-esterasehæmmer (C1-INH). En person kan have lave niveauer af C1-INH i kroppen (type 1-HAE), dårligt fungerende C1-INH (type 2-HAE) eller HAE med normal C1-esterasehæmmer (HAE nC1-INH). Sidstnævnte type er ekstremt sjælden. Alle tre typer kan forårsage anfald og fremkalde de samme kliniske symptomer i form af lokaliseret hævelse og smerte i forskellige dele af kroppen, herunder:

- hænder og fødder
- ansigt, øjenlåg, læber eller tunge
- strubehoved (larynx), hvilket kan give vejrtrækningsbesvær
- kønsorganerne

Når C1-INH ikke virker, som det skal, dannes der en for stor mængde af enzymet "plasmakallikrein", hvilket øger mængden af "bradykinin" i blodbanen. Overproduktion af bradykinin medfører hævelse og inflammation.

Det aktive stof i Ekterly, sebetralstat, virker ved at blokere plasmakallikreins aktivitet og bidrager til at nedbringe mængden af bradykinin. Når det tages i begyndelsen eller i løbet af et anfald, vil det forhindre, at anfaldet udvikler sig, og standse hævelsen og smerten.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ekterly

Tag ikke Ekterly

- hvis du er allergisk over for sebetralstat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ekterly (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ekterly, hvis du:

- har moderat eller svært nedsat leverfunktion, hvilket kan øge mængden af sebetralstat i blodet
- har risiko for en bestemt type uregelmæssig hjerterytme, der kaldes QT-forlængelse, eller tager et lægemiddel, som vides at forlænge QT-intervallet.

Efter at have taget Ekterly mod et laryngealt anfald (som påvirker strubehovedet) er det vigtigt **straks at søge lægehjælp, især hvis symptomerne på det laryngeale anfald forværres efter behandling.**

Hereditært angioødem med normal C1-hæmmer reagerer ikke nødvendigvis på behandling med Ekterly. Tal med din læge, hvis du har nogen bekymringer vedrørende dette lægemiddel.

Børn

Ekterly frarådes til børn under 12 år. Det skyldes, at det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Ekterly

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er vigtigt, fordi andre lægemidler kan påvirke Ekterlys virkning.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler.

- Disse lægemidler kan øge mængden af Ekterly i blodet og derfor øge risikoen for bivirkninger:
 - antibiotika (f.eks. erythromycin, clarithromycin)
 - visse lægemidler mod svampeinfektioner (f.eks. itraconazol, ketoconazol)
 - lægemidler mod virusinfektioner (f.eks. ritonavir)
- Disse lægemidler kan mindske mængden af Ekterly i blodet, og det kan derfor være nødvendigt at justere din dosis:
 - antibiotika (f.eks. rifampicin)
 - lægemidler mod virusinfektioner (f.eks. efavirenz)
 - visse lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ekterly, hvis du er i tvivl.

Brug af Ekterly sammen med mad og drikke

Dette lægemiddel kan tages med eller uden mad (se punkt 3).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Der er utilstrækkelige oplysninger om sikkerheden ved Ekterly, når det anvendes under graviditet og amning. For en sikkerheds skyld bør Ekterly undgås under graviditeten, og amning bør undgås i 24 timer efter indtagelse af Ekterly. Din læge vil tale med dig om fordele og risici ved at tage Ekterly under graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel på grund af dit HAE-anfald eller efter at have brugt Ekterly.

Ekterly indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage Ekterly

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én 300 mg Ekterly tablet, som skal tages så snart du mærker, at du er ved at få et anfald. Hvis symptomerne varer ved, kan der tages en yderligere dosis på én 300 mg Ekterly tablet 3 timer efter den første dosis. Du må højst tage to 300 mg Ekterly tabletter i løbet af 24 timer.

Slug tabletten hel med vand, hvis der er behov for det. Tabletten kan tages med eller uden mad.

Din læge vil ordinere, at du kun skal tage én 300 mg Ekterly tablet til behandling af et anfald, hvis du har leverproblemer (moderat nedsat leverfunktion) **og også tager** lægemidler, der kaldes potente CYP3A4-hæmmere, som for eksempel itraconazol, der anvendes til bekæmpelse af svampeinfektioner.

Hvis du tager lægemidler, der kaldes potente eller moderate CYP3A4-induktorer, som for eksempel phenytoin (anvendes til behandling af epilepsi) eller efavirenz (et lægemiddel mod virusinfektion), vil din læge ordinere tre 300 mg Ekterly tabletter, der skal tages samtidig til behandling af et anfald.

Hvis du har taget for meget Ekterly

Fortæl det straks til lægen, hvis du har taget for mange Ekterly tabletter.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine
- Opkastning
- Kvalme
- Mavesmerter
- Svimmelhed
- Rygsmerter
- Hedeture
- Diarré

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blistermappen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ekterly indeholder:

- Aktivt stof: sebetralstat.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, povidon K30, magnesiumstearat (se punkt 2 "Ekterly indeholder natrium").
Filmovertræk: macrogol poly(vinylalkohol) graftet copolymer, talkum, titaniumdioxid (E171), glycerol-monocaprylocaprat (type 1), poly(vinylalkohol), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), maltodextrin, guaragalactomannan, hypromellose, triglycerider, mellemkædede.

Udseende og pakningsstørrelser

Ekterly 300 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale (ca. 15 mm x 9 mm), bikonvekse tabletter præget med KalVista logo "K" på den ene side og "300" på den anden side. De filmovertrukne tabletter er pakket i en blister omsluttet af en børnesikret mappe af pap. Mapperne er indeholdt i en papæske. Se pakningen for instruktioner i åbning. Pakningen indeholder 4 eller 6 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76,
Irland

Fremstiller:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Nordirland
BT63 5UA
Storbritannien

Denne indlægsseddel blev senest ændret 09/2025

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.