

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ekterly 300 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg sebetralstat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gule, ovalformede (ca. 15 mm x 9 mm), bikonvekse tabletter preget med KalVista-logoen «K» på en side og «300» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ekterly er indisert for symptomatisk behandling av akutte anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne og ungdom fra 12 års alder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Beslutningen om å igangsette behandling med oral sebetralstat skal tas av helsepersonell opplært i behandling av pasienter med HAE.

Dosering

Voksne og ungdom fra 12 års alder

Den anbefalte dosen er én tablett med 300 mg Ekterly administrert ved den tidligste gjenkjenningen av et anfall. En dose nummer to kan tas 3 timer etter første dose hvis responsen ikke er tilfredsstillende, eller hvis symptomene forverres eller vender tilbake. Det skal ikke administreres mer enn to doser over en 24-timers periode.

Pasienter med normal C1-INH HAE (nC1 INH)

Seponering av behandlingen hos pasienter med normal C1-INH-HAE (nC1-INH) skal overveies hvis en klinisk respons ikke blir observert (se pkt. 4.4 og 5.1).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter fra 65 års alder (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B).

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som tar en sterk CYP3A4-hemmer, anbefales en enkeltdose på 300 mg ved behandling av et HAE-anfall (se pkt. 4.5).

Pasienter som tar CYP3A4-induktorer

Ingen dosejustering er nødvendig når pasienter tar svake CYP3A4-induktorer. Hos pasienter som tar moderate eller sterke CYP3A4-induktorer, anbefales en enkeltdose på 900 mg (3 x 300 mg tabletter) ved behandling av et HAE-anfall (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ekterly er beregnet for oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laryngeale anfall

Etter behandling av laryngeale anfall skal pasienter umiddelbart oppsøke legehjelp. Hvis symptomene til laryngeale anfall forverres etter behandling, skal pasienter behandles på egnet helseinstitusjon.

Normal C1-esterasehemmer (nC1-INH)

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruk av Ekterly hos HAE-pasienter med nC1-INH.

Det er mulig enkelte underkategorier av nC1-INH-HAE ikke responderer på behandling på grunn av alternative reaksjonsveier som ikke involverer aktivering av plasmakallikrein. Det anbefales å gjennomføre genetiske undersøkelser hvis dette er tilgjengelig, i henhold til gjeldende retningslinjer for HAE, og seponere behandlingen hvis klinisk respons uteblir (se pkt. 4.2 og 5.1).

QT-forlengelse

I en klinisk studie dedikert til undersøkelse av hjerteparametre hos friske personer, ble det påvist at sebetralstat har et potensial for å forlenge QT-intervallet, men kun ved høye konsentrasjoner som man ikke forventer vil bli oppnådd med anbefalt dose. Det finnes ingen tilgjengelige data om bruk av sebetralstat hos pasienter med uavhengige risikofaktorer for QT-forlengelse som f.eks. kjent preeksisterende QT-forlengelse (enten ervervet eller medfødt), elektrolyttforstyrrelser, nedsatt leverfunksjon, samtidig bruk av legemidler som påvirker metabolismen av sebetralstat, eller samtidig bruk av andre legemidler som er kjent å forlenge QT-intervall. Det er viktig å utvise forsiktighet med henhold til risiko for QT-forlengelse hos disse pasientene, spesielt hos pasienter som har mer enn én risikofaktor (se pkt. 5.1).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mml natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkninger av andre legemidler på sebetralstat

Sebetralstat er et substrat av CYP3A4

Itrakonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, økte $C_{\max}$ for sebetralstat med 135 % og AUC med 420 %. Den moderate CYP3A4-hemmeren verapamil økte $C_{\max}$ for sebetralstat med 76 % og AUC med 102 %. Samtidig administrasjon med den svake CYP3A4-hemmeren cimetidin forårsaket ingen endring i eksponering av sebetralstat. Ingen dosejustering er nødvendig når pasienter tar CYP3A4-hemmere.

Fenytoin, en sterk CYP3A4-induktor, reduserte $C_{\max}$ for sebetralstat med 66 % og AUC med 83 %. Den moderate CYP3A4-induktoren efavirenz reduserte $C_{\max}$ for sebetralstat med 63 % og AUC med 79 %. Samtidig administrasjon med den svake CYP3A4-induktoren modafinil forårsaket ingen klinisk relevant endring i eksponering av sebetralstat. Ingen dosejustering er nødvendig når pasienter tar svake CYP3A4-induktorer.

Hos pasienter som tar sterke eller moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, efavirenz, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital), er det anbefalt å behandle HAE-anfall med en dose på 900 mg (3 x 300 mg tabletter).

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som tar en sterk CYP3A4-hemmer (f.eks. erytromycin, claritromycin, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir), anbefales en enkeltdose på 300 mg når et HAE-anfall skal behandles.

Magesyrereduserende legemidler

Det ble ikke utført noen spesifikk studie på *in vivo*-legemiddelinteraksjoner (DDI) med magesyrereduserende legemidler. Effekten av magesyrereduserende legemidler på farmakokinetikken til sebetralstat er derfor ukjent. Forsiktighet skal utvises når Ekterly gis samtidig med legemidler som endrer magesyrens pH som f.eks. syrenøytraliserende midler, protonpumpehemmere og histamin-2-reseptorantagonister.

Virkninger av sebetralstat på andre legemidler

Det har ikke blitt utført kliniske DDI-studier som undersøker effekten av sebetralstat på andre legemidler.

In vitro-data tyder på at sebetralstat kan hemme CYP2C9, UGT1A4 og UGT1A9, og transportørene OCT2, OATP1B3, MATE1 og MATE2-K. Den kliniske relevansen av disse funnene er på nåværende tidspunkt ukjent. Samtidig administrering av sebetralstat med substrater for disse enzymene og transportørene med smal terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, mykofenolsyre, cyklosporin, tacrolimus) skal unngås med mindre det er klinisk berettiget, gitt risikoen for økt farmakokinetisk eksponering av disse samtidig administrerte legemidlene og følgelig toksisitet. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, anbefales klinisk oppfølging der dette er mulig.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med Ekterly og i en periode på 24 timer etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Ekterly hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3).

Ekterly skal brukes under graviditet kun hvis den potensielle nytten rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret (f.eks. for behandling av potensielt livstruende laryngeale anfall).

Amming

Det er ukjent om sebetralstat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av sebetralstat/metabolitter i melk (for detaljer se punkt 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren må det tas en beslutning om behandlingen med Ekterly skal avsluttes/avstås fra, eller om ammingen skal opphøre i 24 timer etter å ha tatt Ekterly.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av Ekterly på fertilitet hos mennesker. Ingen effekt på fertilitet ble observert i dyrestudier (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ekterly har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Svimmelhet har blitt rapportert etter bruk av Ekterly. Dette symptomet kan også oppstå som følge av et HAE-anfall. Pasienter skal rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom de føler seg svimmel.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ekterly har blitt administrert til totalt 411 friske personer og 239 pasienter med arvet angioødem. I kliniske studier brukt til registrering har 1 945 HAE-anfall blitt behandlet med Ekterly.

Den mest vanlige bivirkningen hos HAE-pasienter behandlet med Ekterly er hodepine (rapportert av 9,2 % av pasienter). De rapporterte hodepine-hendelsene var generelt av mild til moderat alvorsgrad, ikke-alvorlige og forsvant uten behov for ytterligere behandling.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger oppført i tabellen under er definert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 1. Sammenheng av bivirkninger etter organklasser og frekvens

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
	Abdominalsmarter*	Vanlige
	Diaré	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Vanlige
Karsykdommer	Hetetokter	Vanlige

* Inkluderer abdominalsmarter og øvre abdominalsmarter.

Pediatrisk populasjon

Totalt 390 HAE-anfall har blitt behandlet med sebetralstat hos 32 unge pasienter i alderen 12 år til < 18 år. Sikkerhetsprofilen var lik profilen observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering har blitt rapportert i kliniske studier. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon for å identifisere potensielle tegn og symptomer på overdosering. Symptomatisk behandling anbefales hvis det skulle oppstå symptomer. Det finnes ingen antidot tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, midler brukt for arvet angioødem, ATC-kode: B06AC08.

Virkningsmekanisme

Sebetralstat er en kompetitiv, reversibel hemmer av plasmakallikrein (PKa). Sebetralstat blokkerer spaltning av kininogen med høy molekylvekt (HK) og den påfølgende generasjonen av bradykinin (BK) ved å hemme Pka og stanser dermed progresjon av HAE-anfall, som er forbundet med økt vaskulær permeabilitet og ødemdannelse. Sebetralstat undertrykker også aktivering av den positive feedback-mekanismen i kallikrein-kinin-systemet (KKS) og reduserer dermed faktor XIIa (FXIIa) og ytterligere Pka-produksjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

KONFIDENT-studien

Effekten av Ekerly i behandlingen av HAE-anfall hos voksne og unge pasienter fra 12 års alder ble undersøkt i KONFIDENT-studien, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, treveis overkrysningsdesign.

Totalt 110 pasienter behandlet 264 anfall. Median alder for pasientene var 39,5 år og varierte fra 13 til 74 år. Det var påfallende at dette inkluderte 13 [11,8 %] ungdom og kun 4 [3,6 %] eldre pasienter. Pasienter med type 1-HAE (101 pasienter [91,8 %]) og type 2 (9 pasienter [8,2 %]) ble representert i studien. Pasienter tok enten konvensjonell behandling på forespørsel inkludert i studien (86 [78,2 %]) eller langsiktig profylaktisk behandling (24 [21,8 %]) når de ble inkludert i studien. Karakteristika ved baseline for de behandlede anfallene inkluderte alle alvorsgrader for anfall (113 [42,8 %] milde, 102 [38,6 %] moderate, 38 [14,4 %] alvorlige og 7 [2,7 %] svært sjeldne) og alle anatomiske steder (142 [53,8 %] subkutane, 120 [45,5 %] mukosale (av disse var 8 [3 %] laryngeale)).

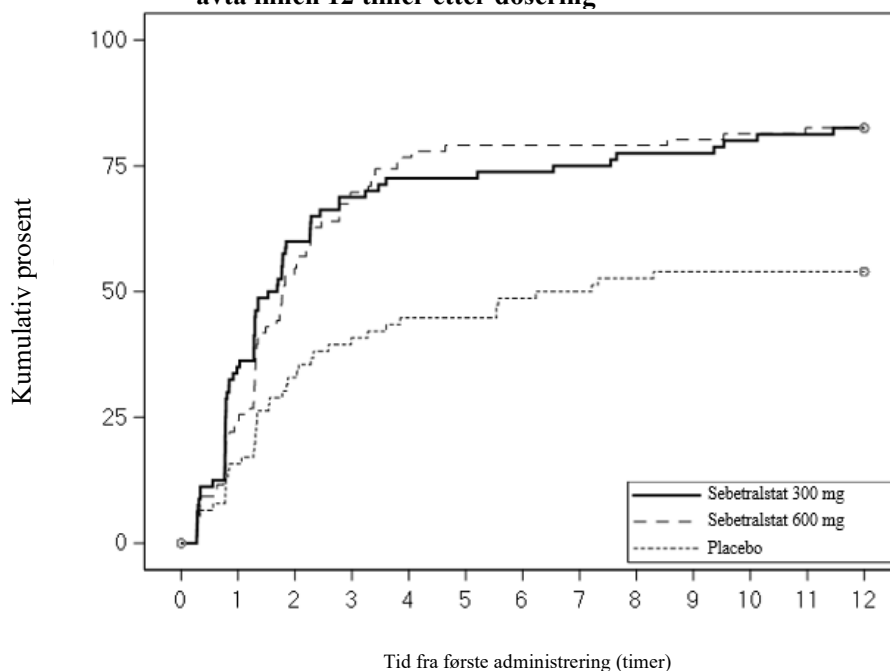
Median tid til behandling (IQR) var 41 (6 til 140) minutter.

Av 264 behandlede anfall ble 87 behandlet med 300 mg sebetralstat, 93 ble behandlet med 600 mg sebetralstat og 84 ble behandlet med placebo. Ved ferdig behandling av et anfall, etter minst 3 timer, kunne pasienten velge å ta en ekstra dose hvis det skulle det være behov for det basert på symptomene.

Det primære effektendepunktet var tid til symptomene begynte å avta, definert som minst «litt bedre» (to tidspunkter på rad) innen 12 timer etter første administrering av sebetralstat, målt ved hjelp av Patient Reported Global Impression of Change (PGI-C). Ifølge PGI-C måtte pasientene vurdere anfallssymptomene ved bruk av en sju-punkts skala («mye verre» til «mye bedre»). For å oppnå det primære endepunktet måtte pasienter rapportere en positiv og vedvarende respons på minst «litt bedre» to tidspunkter på rad på PGI-C innen 12 timer.

Det var en statistisk signifikant raskere tid til symptomene begynte å avta for 300 mg sebetralstat (Bonferroni-justert $p < 0,0001$) og 600 mg sebetralstat (Bonferroni-justert $p < 0,0013$) sammenlignet med placebo (figur 1).

Figur 1. KONFIDENT-studie – Kaplan-Meier-kurve for tid til symptomene begynte å avta innen 12 timer etter dosering



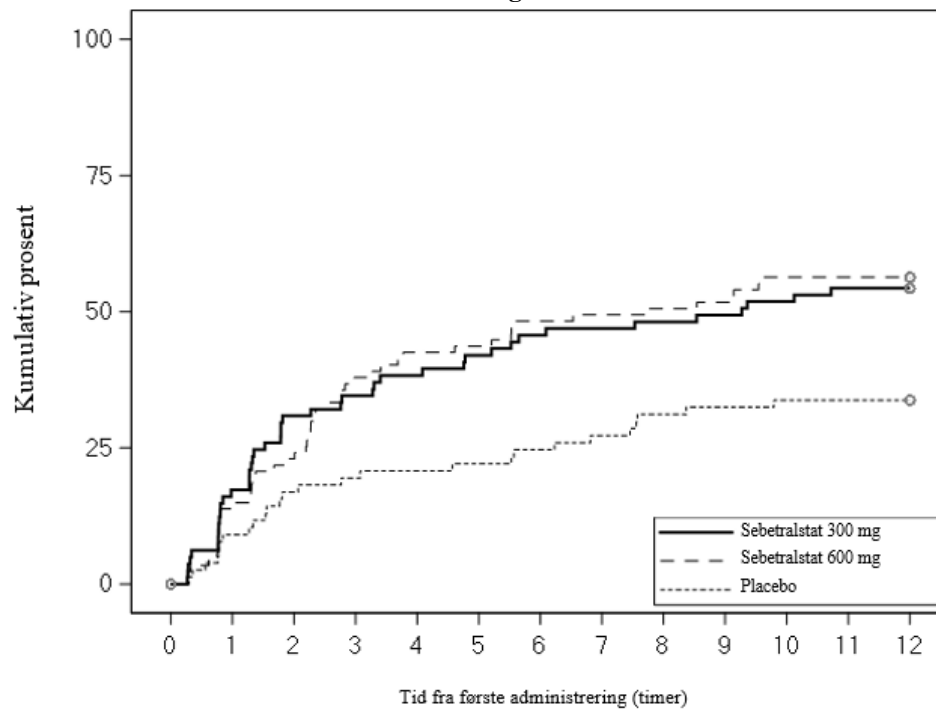
Andel av pasienter som tok en dose nummer to innen 12 timer, var 29,9 % og 37,6 % for henholdsvis 300 mg sebetralstat og 600 mg sebetralstat, noe som var lavere enn placebo på 48,8 %. Andel av pasienter som oppnådde det primære endepunktet uten en andre administrering eller før en andre administrering av 300 mg sebetralstat eller 600 mg sebetralstat var henholdsvis 93,9 % og 95,8 %.

Det første viktige sekundære endepunktet var tid til første forekomst av redusert alvorlighetsgrad fra baseline (to tidspunkter på rad) innen 12 timer etter første administrering av sebetralstat på Patient Reported Global Impression of Change (PGI-C). Ifølge PGI-C måtte pasientene vurdere

anfallssymptomene ved bruk av en fem-punkts skala («ingen» til «svært alvorlig»). For å oppnå det første sekundære endepunktet måtte pasienter rapportere en positiv og vedvarende reduksjon på ett trinn på PGI-S innen 12 timer.

Det var en statistisk signifikant raskere tid til symptomene begynte å avta for 300 mg sebetralstat (Bonferroni-justert $p = 0,0036$) og 600 mg sebetralstat (Bonferroni-justert $p = 0,0032$) sammenlignet med placebo (figur 2).

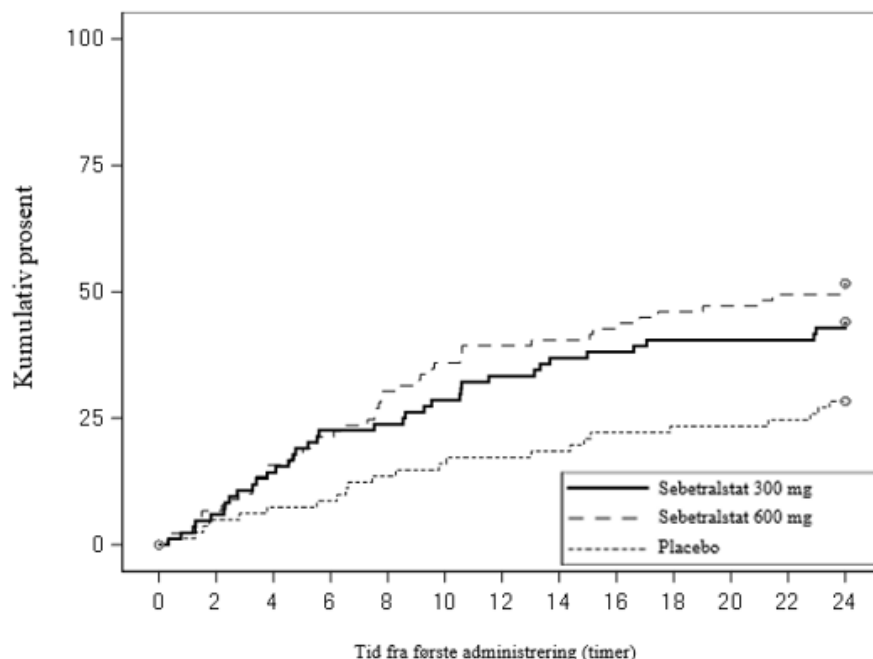
Figur 2. KONFIDENT-studie – Kaplan-Meier-kurve for tid til reduksjon i alvorsgrad innen 12 timer etter dosering



Det andre viktige sekundære endepunktet var tid til full bedring etter anfallet, definert på PGS-I innen 24 timer etter dosering. For å oppnå det andre sekundære endepunktet måtte pasienter rapportere «ingen» på PGI-S innen 24 timer.

Det var en statistisk signifikant raskere tid til full bedring etter anfallet for 300 mg sebetralstat (Bonferroni-justert $p = 0,0022$) og 600 mg sebetralstat (Bonferroni-justert $p = 0,0001$) sammenlignet med placebo (figur 3).

Figur 3. KONFIDENT-studie – Kaplan-Meier-kurve for tid til full bedring etter anfallet innen 24 timer etter dosering



Vurdering av resultatene av det primære effektendepunktet og de viktige sekundære effektendepunktene i KONFIDENT-studien i alle forhåndsdefinerte subgrupper, inkludert bruk av behandling på forespørsel alene eller langsiktig profylaktisk behandling samsvarer med resultatene i den samlede populasjonen.

KONFIDENT-S-studien

I den åpne KONFIDENT-S-studien behandlet pasienter flere anfall med 600 mg sebetralstat i opptil 2 år. Totalt har 134 pasienter (inkludert 23 ungdommer) behandlet 1 706 anfall. Median antall anfall behandlet av pasienter var 8 og varierte fra 1 til 61 anfall. Median antall anfall behandlet varierte fra 0 til 2 anfall per måned. Median tid fra anfallsdebut til behandling var 10 minutter. For unge pasienter var median tid fra anfallsdebut til behandling 4 minutter. Effekteresultatene samsvarer med resultatene i KONFIDENT-studien. Effekt ble opprettholdt med gjentatte behandlinger.

Laryngeale HAE-anfall

Totalt har 36 laryngeale anfall blitt behandlet i kliniske studier.

I KONFIDENT-studien ble fire laryngeale HAE-anfall behandlet (2 med 300 mg sebetralstat og 2 med 600 mg sebetralstat). I den åpne KONFIDENT-S-studien ble 32 laryngeale anfall behandlet med 600 mg sebetralstat. Resultatene samsvarer med resultatene til pasienter med ikke-laryngeale anfall med hensyn til tid til symptomlindringsdebut. Ingen hendelser med vansker med å svelge Ekterly-tabletter ble rapportert.

Populasjon med normal C1-INH-HAE

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruk av Ekterly hos HAE-pasienter med nC1-INH (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hjertets elektrofysiologi

I den kliniske studien som spesifikt undersøkte hjertets elektrofysiologi, ble det påvist at sebetralstat har potensial for å forlenge QT-intervallet, men kun ved høye konsentrasjoner som man ikke forventer vil bli nådd med den anbefalte dosen. Den største gjennomsnittlige økningen i QTc-intervall var

10,4 ms (øvre konfidensintervall = 15,3 ms) etter administrering av Ekterly (5 ganger maksimalt anbefalt dose) hos friske personer. Økningen i QTc-intervall var konsentrasjonsavhengig (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ekterly i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av hereditært angioødem (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en dose på 300 mg ble sebetralstat raskt absorbert med toppkonsentrasjoner i plasma oppnådd etter ca. 1 time.

Mateffekt

I en utredning av mateffekt ble ingen forskjell i AUC for sebetralstat observert etter en dose på 600 mg med et måltid med høyt fettinnhold. Det var en ca. 29 % reduksjon i C_{max} , og median T_{max} ble forlenget med 2 timer. Ekterly ble administrert uten hensyn til mat i kliniske studier av sikkerhet og effekt og kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Proteinbinding i plasma hos mennesker er ca. 77 %. Etter en dose på 600 mg radioaktivt merket sebetralstat var blod til plasma-ratio av radioaktivitet ca. 0,65. Det geometriske gjennomsnittet for tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/F) var 208 l etter en dose på 300 mg.

Eliminasjon

Det geometriske gjennomsnittet for eliminasjonshalveringstiden for sebetralstat var 3,7 timer etter en dose på 300 mg. Det geometriske gjennomsnittet for tilsynelatende clearance (CL/F) var 38,5 l/t.

Metabolisme

Sebetralstat metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 *in vitro*. Sebetralstat er et *in vitro*-substrat for P-glykoprotein og BCRP. Etter en dose på 600 mg radioaktivt merket sebetralstat representerte sebetralstat 64,1 % av AUC_{0-24} for total radioaktivitet i plasma med 11 metabolitter, som hver for seg utgjorde mellom 0,39 % og 7,1 % av AUC_{0-24} for total radioaktivitet. Den mest utbredte metabolitten i plasma er ikke farmakologisk aktiv.

Sebetralstat er en *in vitro*-hemmer av CYP-ene 3A4 og 2C9 og av transportørene OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 og OATP1B3.

Sebetralstat er en *in vitro*-induktor for CYP3A4. Risikoen for CYP3A4-induksjon er ikke ansett å være klinisk signifikant, gitt at bruken av Ekterly er uregelmessig og absorpsjon og eliminasjon er rask.

Utskillelse

Etter en dose på 600 mg radioaktivt merket sebetralstat til friske menn ble 32 % av radioaktiviteten utskilt i urin og 63 % ble utskilt i feces. Ca. 8,7 % og 12,5 % av dosen ble henholdsvis gjenfunnet i urin og feces som uforandret sebetralstat. Sebetralstat elimineres hovedsakelig ved metabolisme i leveren via feces.

Linearitet/ikke-linearitet

På tvers av en dosevariasjon fra 5 mg til 600 mg var $C_{\max}$ for sebetralstat proporsjonal med dosen, AUC var større enn doseproporsjonal, sannsynligvis på grunn av lenger terminal eliminasjonsfase ved høyere doser.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til 600 mg sebetralstat ble undersøkt hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class A eller B). Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon økte $C_{\max}$ med 7 % og AUC med 16 % sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon økte $C_{\max}$ med 63 % og AUC med 100 %. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon som tar en sterk CYP3A4-hemmer, anbefales en enkeltdose på 300 mg ved behandling av et HAE-anfall (se pkt. 4.2 og 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Sebetralstat elimineres ikke primært i nyrene og administreres ikke som kronisk behandling.

Farmakokinetikken til sebetralstat har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

KONFIDENT inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter fra 65 års alder til å fastslå om de responderer forskjellig fra yngre voksne pasienter (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Konsentrasjonsavhengig hemming av plasmakallikrein, målt som reduksjon fra baseline av spesifikk enzymaktivitet, ble vist å være rask, med nesten total ($\geq 95\%$) suppresjon av plasmakallikrein så tidlig som 15 minutter etter dosering med 300 mg Ekterly hos pasienter med HAE.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Karsinogeniteten av sebetralstat ble utredet i en 26 ukers studie av rasH2-Tg-transgene mus og en 104 ukers studie av rotter. Det var ingen økninger i maligne tumorer, og ingen holdepunkter for karsinogenitet hos begge arter ved ethvert dosenivå. Eksponering ved de høyeste dosene (på grunnlag av ubundet AUC i plasma) var 0,2 og 0,4 ganger maksimalt anbefalt dose for mennesker (MRHD) hos henholdsvis hann- og hunnmus, og 5,7 ganger MRHD hos rotter.

I en fertilitetsstudie gjennomført hos rotter var det ingen effekt på paring eller fertilitet ved ethvert dosenivå mens en økning i tap av befruktede egg før implantasjon ble observert ved et høyt dosenivå på 600 mg/kg/dag (7,7 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD basert på ubundet AUC-nivåer). Embryoføtale utviklingsstudier ble utført hos rotter og kaniner. Hos rotter ble sebetralstat og/eller dets metabolitter vist å krysse placenta. Misdannelser (ganespalte, ventrikkelseptumdefekt) og embryoføtal dødelighet ble rapportert ved 600 mg/kg/dag (12 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD basert på ubundet AUC-nivå). Nivået for ingen observert effekt for embryoføtal utvikling var 300 mg/kg/dag (3,0 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD basert på ubundet AUC-nivå). Hos kaniner ble ingen misdannelser eller embryoføtal dødelighet observert ved doser på opptil 300 mg/kg/dag (6,8 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD basert på ubundet AUC-nivå). Det er mulig potensielle effekter på utvikling forbundet med Pka-hemming ikke har blitt fullt ut fanget opp hos kaniner på grunn av forskjeller mellom artene i den farmakologiske aktiviteten til sebetralstat. Det var ingen uønskede effekter på utvikling i en pre- og postnatal utviklingsstudie av rotter ved doser på opptil 450 mg/kg/dag.

Administrering av en enkeltdose med radioaktivt merket sebetralstat til diegivende rotter resulterte i lignende konsentrasjoner av total radioaktivitet i melk og plasma, med maksimumskonsentrasjonen observert etter 1 time etter dosering. Etter 24 timer etter dosering var gjennomsnittsnivået for radioaktivitet i både melk og plasma nær bakgrunnsstrålingen.

Miljøriskovurderingsstudier har vist at sebetralstat har potensial for å akkumulere og kan vedvare i enkelte akvatiske sedimentsystemer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettens kerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Povidon K30 (E 1201)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Makrogolpolyvinylalkoholkopolymer, podet (E 1209)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Glyserolmonokaprylkaprat (type 1) (E 471)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Gult jernoksid (E 172)
Sort jernoksid (E 172)
Maltodekstrin (E 1400)
Guargalaktomannan (E 412)
Hyppromellose (E 464)
Triglyserider av middels kjedelengde

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av oPA/Al/PVC med aluminiumsfolie (1 filmdrasjert tablett i hver blister).

De filmdrasjerte tablettene er pakket i blister som ligger i et barnesikkert blisterkort av papp. Blisterkortene ligger i en pappeske.

Pakningsstørrelse: 4 eller 6 tabletter, filmdrasjerte.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. september 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Nord-Irland
BT63 5UA
Storbritannia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ekterly 300 mg tabletter, filmdrasjerte
sebetralstat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg sebetralstat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

4 tabletter, filmdrasjerte

6 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

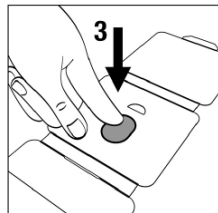
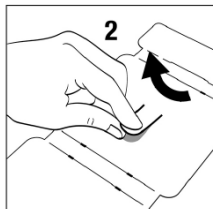
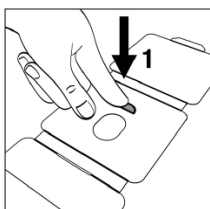
EU/1/25/1975/001 4 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/25/1975/002 6 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING



1. Trykk gjennom halvsirkelen.
2. Vend over og dra fliken tilbake.
3. Trykk tabletten gjennom folien.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ekterly

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BARNESIKKERT BLISTERKORT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ekterly 300 mg tabletter, filmdrasjerte
sebetralstat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg sebetralstat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

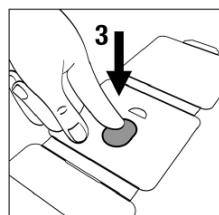
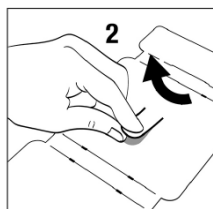
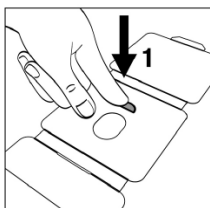
12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1975/001 4 tabletter, filmdrasjerte

EU/1/25/1975/002 6 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

1. Trykk gjennom halvsirkelen.
2. Vend over og dra fliken tilbake.
3. Trykk tabletten gjennom folien.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

[Blindeskript vil være på ytteresken]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ekterly 300 mg tabletter, filmdrasjerte
sebetralstat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KalVista Pharmaceuticals [Logo]

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ekterly 300 mg tabletter, filmdrasjerte sebetralstat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ekterly er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ekterly
3. Hvordan du bruker Ekterly
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ekterly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ekterly er og hva det brukes mot

Ekterly er et legemiddel som inneholder virkestoffet sebetralstat.

Ekterly er indisert for symptomatisk behandling av akutte anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne og ungdom fra 12 års alder.

HAE går ofte i arv, men det er mulig at enkelte ikke har arvet sykdommen. Tre typer HAE er kjent, basert på typen genetisk defekt og effekten på et protein som sirkulerer i blodet, kalt C1-esterasehemmer (C1-INH). Man kan ha lave verdier av C1-INH i kroppen (type 1-HAE), dårlig fungerende C1-INH (type 2-HAE) eller HAE med normal C1-esterasehemmer (HAE-nC1-INH). Den siste typen er ekstremt sjelden. Alle tre typene kan forårsake anfall og gi de samme kliniske symptomene, lokaliserte hevelser og smerter i ulike deler av kroppen, inkludert:

- hender og føtter
- ansikt, øyelokk, lepper eller tunge
- strupehode (larynks), som kan gjøre det vanskelig å puste
- kjønnsorganer

Når C1-INH ikke fungerer som det skal, fører det til for stor mengde av enzymet «plasmakallikrein», som igjen øker nivået av bradykinin i blodstrømmen. Overproduksjon av bradykinin gir hevelser og betennelse.

Virkestoffet i Ekterly, sebetralstat, virker ved å blokkere aktiviteten til plasmakallikrein og bidrar til å redusere nivået av bradykinin. Når det tas ved begynnelsen av eller under et anfall, vil dette stoppe anfallet fra å utvikle seg og stanse hevelsene og smertene.

2. Hva du må vite før du bruker Ekterly

Bruk ikke Ekterly

- dersom du er allergisk overfor sebetralstat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ekterly hvis du:

- har moderat eller alvorlig redusert leverfunksjon, noe som kan øke konsentrasjon av sebetralstat i blodet
- har risiko for en viss type unormal hjerterytme, kjent som QT-forlengelse, eller tar et legemiddel som man vet forlenger QT-intervallet.

Etter å ha brukt Ekterly for et anfall i larynks (som påvirker strupehodet) er det viktig å **oppsøke legehjelp, spesielt dersom symptomene til det laryngeale anfallet forverres etter behandlingen.**

Det er mulig arvet angioødem med normal C1-hemmer ikke responderer på behandling med Ekterly. Snakk med lege hvis du har spørsmål om dette legemidlet.

Barn

Ekterly anbefales ikke til barn under 12 år. Årsaken er at det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ekterly

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Enkelte legemidler kan påvirke virkningen til Ekterly.

Det er spesielt viktig å snakke med lege eller apotek dersom du bruker følgende legemidler.

- Disse legemidlene kan øke nivåene av Ekterly i blodet og dermed øke risiko for bivirkninger:
 - antibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin)
 - enkelte legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. itraconazol, ketokonazol)
 - antivirale legemidler (f.eks. ritonavir)
- Disse legemidlene kan redusere nivåene av Ekterly i blodet og kan derfor gjøre det nødvendig å justere dosen:
 - antibiotika (f.eks. rifampicin)
 - antivirale legemidler (f.eks. efavirenz)
 - enkelte legemidler brukt til å behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ekterly hvis du er usikker.

Inntak av Ekterly sammen med mat og drikke

Dette legemidlet kan tas med eller uten mat (se avsnitt 3).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er begrenset med informasjon om sikkerheten til bruk av Ekterly under graviditet og amming. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Ekterly under graviditet og unngå amming i 24 timer etter å ha tatt Ekterly. Legen vil diskutere nytteverdien og risikoen ved å bruke Ekterly under graviditet og amming med deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du føler deg svimmel som følge av HAE-anfallet eller etter å ha brukt Ekterly.

Ekterly inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Ekterly

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én 300 mg tablett med Ekterly som må tas så tidlig som mulig når du merker at du får et anfall. En ekstra dose med en 300 mg tablett med Ekterly kan tas 3 timer etter første dose hvis symptomer ikke går over. Det skal ikke administreres mer enn to 300 mg tabletter med Ekterly i løpet av en 24-timers periode.

Svelg tablettene hel med litt vann, hvis du trenger det. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Legen vil kun foreskrive en enkelt 300 mg tablett med Ekterly for å behandle et anfall hvis du har leverproblemer (moderat redusert leverfunksjon) **og også** tar legemidler kjent som sterke CYP3A4-hemmere som itraconazol, som brukes for å behandle soppinfeksjoner.

Dersom du tar legemidler kjent som sterke eller moderate CYP3A4-induktorer som fenytoin (brukt for å behandle epilepsi) eller efavirenz (et antiviralt legemiddel), vil legen foreskrive tre 300 mg tabletter med Ekterly som alle skal tas samtidig ved behandling av et anfall.

Dersom du tar for mye av Ekterly

Snakk umiddelbart med lege hvis du har tatt for mange tabletter med Ekterly.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine
- Oppkast
- Kvalme
- Magesmerter
- Svimmelhet
- Ryggsmerter
- Hetetokter
- Diaré

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ekterly

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterkortet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ekterly

- Virkestoff er sebetralstat.
- Andre innholdsstoffer er:
- Tablettens kjerne: cellulose, mikrokrySTALLinsk, krysskarmellosenatrium, povidon K30, magnesiumstearat (se avsnitt 2 «Ekterly inneholder natrium»).
- Filmbrasjering: makrogolpolyvinylalkoholkopolymer, podet, talkum, titandioksid (E 171), glyserolmonokaprylokaprat (type 1), polyvinylalkohol, gult jernoksid (E 172), sort jernoksid (E 172), maltodekstrin, guargalaktomannan, hypromellose, triglyserider av middels kjedelengde.

Hvordan Ekterly ser ut og innholdet i pakningen

Ekterly 300 mg tabletter, filmbrasjerte er gule, ovalformede (ca. 15 mm x 9 mm), bikonvekse tabletter preget med KalVista-logoen «K» på en side og «300» på den andre siden. De filmbrasjerte tablettene er pakket i blister innpakket i en barnesikker pappkonvoluttpakning. Konvoluttpakningene ligger i en pappeske. Se pakken for åpningsinstruksjoner. Pakningen inneholder 4 eller 6 tabletter, filmbrasjerte. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Nord-Irland
BT63 5UA
Storbritannia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert 09/2025

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.