

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ekterly 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg sebetralstat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, ovala (cirka 15 mm × 9 mm), bikonvexa tabletter präglade med KalVistas logotyp "K" på en sida och "300" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ekterly är avsett för symtomatisk behandling av akuta anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Beslut om att sätta in peroral behandling med sebetralstat ska tas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med HAE.

Dosering

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Rekommenderad dos är en 300 mg-tablett Ekterly administrerad vid första tecken på ett anfall. En andra dos kan tas 3 timmar efter den första dosen vid otillräckligt behandlingssvar eller vid förvärrade eller återkommande symtom. Högst två doser ska administreras under en 24-timmarsperiod.

Patienter med normalt C1-INH HAE (nC1 INH)

Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter med normalt C1-INH HAE (nC1-INH) om kliniskt svar uteblir (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B).

Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion som tar en stark CYP3A4-hämmare rekommenderas en engångsdos om 300 mg för behandling av ett HAE-anfall (se avsnitt 4.5).

Patienter som tar CYP3A4-inducerare

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter som samtidigt tar svaga CYP3A4-inducerare.

Till patienter som tar måttliga eller starka CYP3A4-hämmare rekommenderas en engångsdos om 900 mg (3 × 300 mg tabletter) för behandling av ett HAE-anfall (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn som är yngre än 12 år har inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Ekterly är avsett för oral användning.

Den filmdragerade tabletten kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Laryngeala anfall

Efter behandling av laryngeala anfall ska patienter söka omedelbar läkarvård. Om symtom på laryngeala anfall förvärras efter behandling ska patienter behandlas på lämplig vårdenhets.

Normala nivåer C1-esterashämmare (nC1-IHN)

Det finns inga uppgifter om användningen av Ekterly hos patienter med nC1-INH.

Vissa underkategorier av nC1-INH HAE svarar eventuellt inte på behandling på grund av alternativa vägar som inte inkluderar aktivering av plasmakallikrein. Det rekommenderas att utföra genetisk testning, om tillgängligt, enligt de aktuella riktlinjerna för HAE, och att avbryta behandlingen om kliniskt svar inte observeras (se avsnitt 4.2 och 5.1).

QT-förlängning

I en klinisk prövning för att bedöma hjärtparametrar hos friska forskningspersoner upptäcktes en potentiell förmåga hos sebetralstat att förlänga QT-intervallet, men endast vid höga koncentrationer som inte förväntas uppnås med den rekommenderade dosen. Inga data finns tillgängliga om användning av sebetralstat hos patienter med oberoende riskfaktorer för QT-förlängning, såsom känd befintlig QT-förlängning (förvärvad eller medfödd), elektrolytrubbningar, nedsatt leverfunktion, samtidig användning av läkemedel som påverkar metabolismen av sebetralstat eller samtidig användning av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet. Risken för QT-förlängning ska beaktas hos dessa patienter, särskilt hos patienter med mer än en riskfaktor (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på sebetralstat

Sebetralstat är ett CYP3A4-substrat

Itrakonazol, en stark CYP3A4-hämmare, ökade $C_{\max}$ för sebetralstat med 135 % och AUC med 420 %. Den måttliga CYP3A4-hämmaren verapamil ökade $C_{\max}$ för sebetralstat med 76 % och AUC med 102 %. Samtidig administrering med den svaga CYP3A4-hämmaren cimetidin orsakade ingen förändring i exponering för sebetralstat. Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare.

Den starka CYP3A4-induceraren fenytoin sänkte $C_{\max}$ för sebetralstat med 66 % och AUC med 83 %. Den måttliga CYP3A4-induceraren efavirenz sänkte $C_{\max}$ för sebetralstat med 63 % och AUC med 79 %. Samtidig administrering med den svaga CYP3A4-induceraren modafinil orsakade ingen kliniskt relevant förändring i exponering för sebetralstat. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter som samtidigt tar svaga CYP3A4-inducerare.

Hos patienter som tar måttliga eller starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, efavirenz, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) rekommenderas att ett HAE-anfall behandlas med en dos om 900 mg (3 × 300 mg tabletter).

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion som tar en stark CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, ritonavir) rekommenderas en engångsdos om 300 mg för behandling av ett HAE-anfall.

Syrhämmande medel

Ingen specifik *in vivo*-studie av läkemedelsinteraktioner med syrahämmande medel har genomförts. Effekten av syrahämmande medel på sebetralstats farmakokinetik är därmed okänd. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Ekterly med medel som modifierar pH-värdet i magsäcken såsom antacida, protonpumpshämmare och histamin 2-receptorantagonister.

Effekter av sebetralstat på andra läkemedel

Det har inte utförts några kliniska studier av läkemedelsinteraktioner för att utvärdera effekten av sebetralstat på andra läkemedel.

In vitro-data tyder på att sebetralstat kan hämma CYP2C9, UGT1A4 och UGT1A9 samt transportörerna OCT2, OATP1B3, MATE1 och MATE2 K. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är för närvarande okänd. Samtidig administrering av sebetralstat och substrat av dessa enzymer och transportörer med smalt terapeutiskt index (t.ex. warfarin, mykofenolsyra, ciklosporin, takrolimus) bör, såvida det inte är kliniskt motiverat, undvikas med hänsyn till risken för ökad farmakokinetisk exponering för dessa samtidigt administrerade läkemedel och därmed för toxicitet. Om samtidig administrering är oundvikligt rekommenderas noggrann klinisk övervakning där så är möjligt.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med Ekterly och i 24 timmar efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Ekterly hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Ekterly ska endast användas under graviditet om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret (t.ex. vid behandling av potentiellt livshotande laryngeala anfall).

Amning

Det är okänt om sebetralstat/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från sebetralstat utsöndras i mjölk (angående detaljer se 5.3).

En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta/avstå från behandling med Ekterly eller sluta amma i 24 timmar efter att ha tagit Ekterly efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av Ekterly på fertilitet hos människa. Ingen effekt på fertilitet har observerats i djurstudier (se 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ekterly har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det har rapporterats yrsel efter användning av Ekterly. Detta symptom kan också uppkomma som ett resultat av HAE-anfall. Patienterna ska rådas att inte köra bil eller använda maskiner om de känner sig yra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ekterly har administrerats till totalt 411 friska forskningspersoner och 239 patienter med hereditärt angioödem. I kliniska prövningar som använts för registrering har 1945 HAE-anfall behandlats med Ekterly.

Den vanligaste biverkningen hos HAE-patienter som behandlas med Ekterly är huvudvärk (rapporterad av 9,2 % av patienterna). De rapporterade händelserna av huvudvärk var generellt av lindrig till måttlig svårighetsgrad, icke-allvarliga och försvann utan ytterligare intervention.

Tabell över biverkningar

Frekvensen av alla biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1. Biverkningarna är listade nedan efter organsystem och frekvens

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Yrsel	Vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar	Vanliga
	Illamående	Vanliga
	Buksmärt*	Vanliga
	Diarré	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Vanliga
Blodkär	Värmevallningar	Vanliga

*Omfattar händelser av buksmärt och smärta i övre delen av buken.

Pediatrisk population

Hos 32 ungdomar i åldern 12 till < 18 år har totalt 390 HAE-anfall behandlats med sebetralstat. Säkerhetsprofilen var liknande den som observerats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska prövningar. Det finns ingen tillgänglig information för att identifiera potentiella tecken och symtom på överdos. Om symtom uppkommer rekommenderas symtomatisk behandling. Ingen antidot finns tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, medel använda vid hereditärt angioödem, ATC-kod: B06AC08.

Verkningsmekanism

Sebetralstat är en kompetitiv, reversibel hämmare av plasmakallikrein (PKa). Genom att hämma PKa blockerar sebetralstat klyvningen av högmolekylärt kininogen (HK) och den efterföljande produktionen av bradykinin (BK), vilket stoppar progression av HAE-anfall som är kopplade till ökad vaskulär permeabilitet och ödembildning. Sebetralstat undertrycker också aktiveringen av den positiva återkopplingsmekanismen i kallikrein-kininsystemet (KKS), vilket minskar faktor XIIa (FXIIa) och ytterligare PKa-produktion.

Klinisk effekt och säkerhet

Prövningen KONFIDENT

Effekten av Ekterly för behandling av HAE-anfall hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre studerades i KONFIDENT-prövningen, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, trevägs crossover-design.

Totalt behandlades 264 anfall hos 110 patienter. Patienternas medianålder var 39,5 år med ett spann från 13 till 74 år. Noterbart är att bland dessa var 13 [11,8 %] ungdomar och endast 4 [3,6 %] äldre patienter. Patienter med HAE typ 1 (101 patienter [91,8 %]) och typ 2 (9 patienter [8,2 %]) ingick i prövningen. Patienterna i prövningen stod på antingen konventionell behandling vid behov (86 [78,2 %]) eller långsiktig profylaktisk behandling (24 [21,8 %]). Karakteristika vid baseline för de behandlade anfällen inbegrep alla svårighetsgrader (113 [42,8 %] lindriga, 102 [38,6 %] måttliga, 38 [14,4 %] svåra och 7 [2,7 %] mycket svåra) samt alla anatomiska områden (142 [53,8 %] subkutana och 120 [45,5 %] mukosala (av vilka 8 [3 %] var laryngeala)).

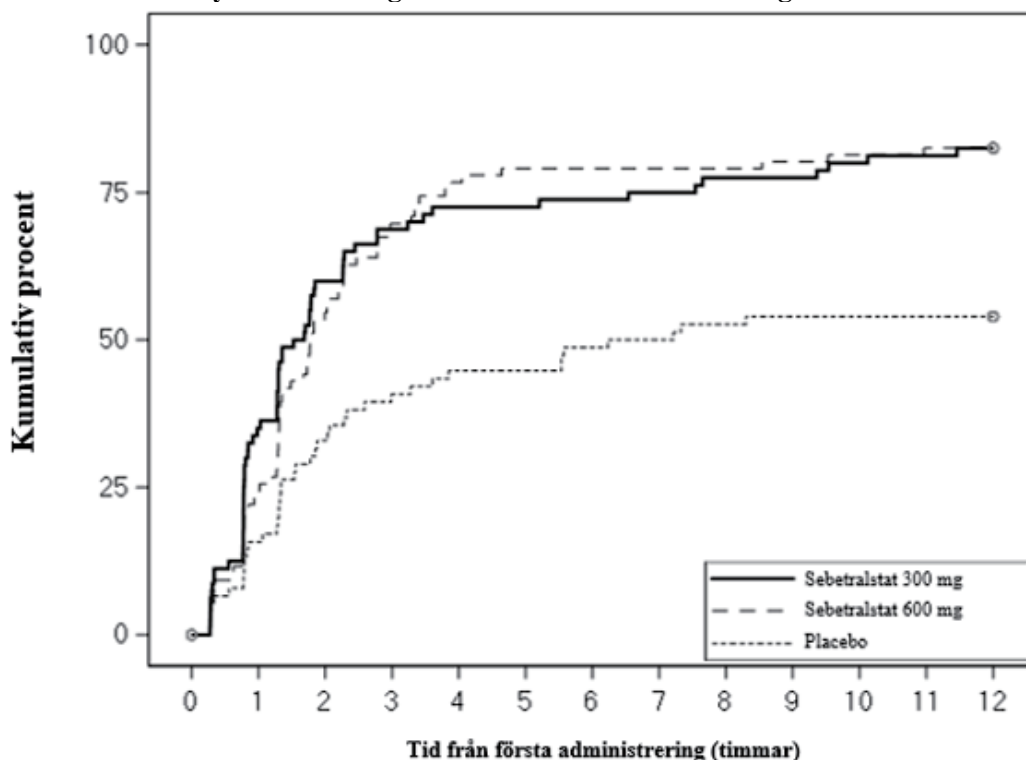
Mediantid till behandling (IQR) var 41 (6 to 140) minuter.

Av de 264 behandlade anfällen behandlades 87 med 300 mg sebetralstat, 93 behandlades med 600 mg sebetralstat och 84 behandlades med placebo. Efter behandling av varje anfall kunde ytterligare en dos tas efter minst 3 timmar om patienten ansåg att det behövdes baserat på symtomen.

Det primära effektmåttet var tiden till början av symtomlindring, definierad som åtminstone "lite bättre" (två tillfällen i rad) inom 12 timmar efter den första administreringen av sebetralstat, skattat med hjälp av PGI-C (Patient Reported Global Impression of Change). PGI-C krävde att patienterna skulle bedöma sina anfallssymtom på en 7-gradig poängskala ("mycket sämre" till "mycket bättre"). För att uppnå det primära effektmåttet måste en patient rapportera en positiv och bestående respons på minst "lite bättre" vid två tillfällen i rad på PGI-C inom 12 timmar.

En statistiskt signifikant snabbare tid till början av symtomlindring sågs för 300 mg sebetralstat (Bonferroni-korrigerat $p < 0,0001$) och 600 mg sebetralstat (Bonferroni-korrigerat $p < 0,0013$) jämfört med placebo (Figur 1).

Figur 1. Prövningen KONFIDENT – Kaplan-Meier-kurva för tid till början av symtomlindring inom 12 timmar efter dosering

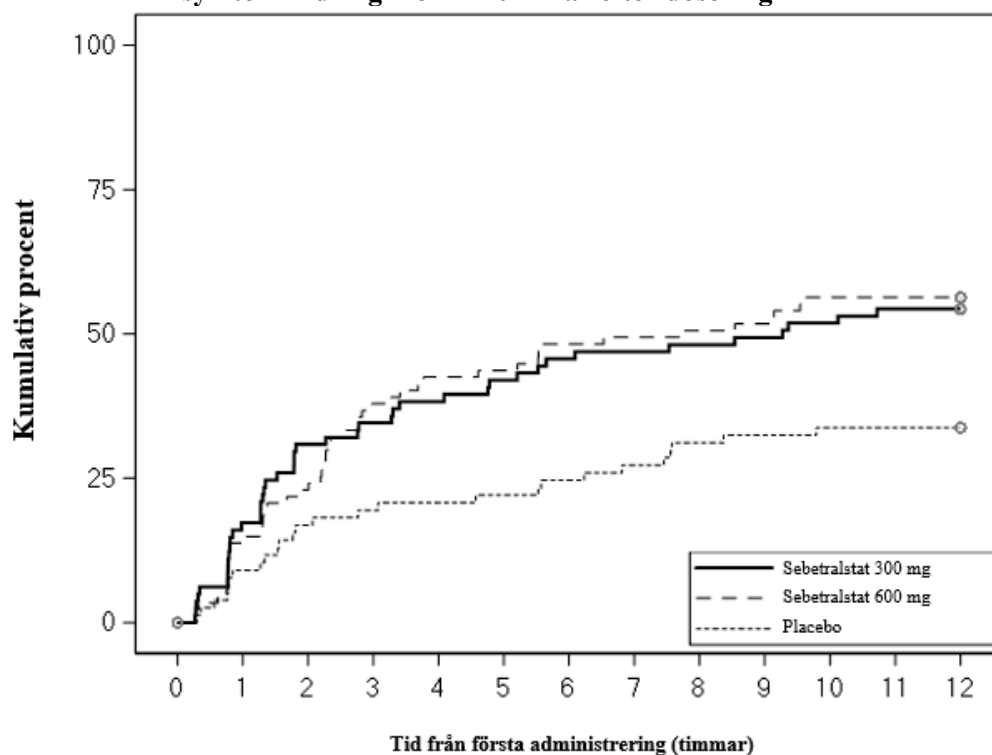


Andelen patienter som tog en andra dos inom 12 timmar var 29,9 % respektive 37,6 % för 300 mg sebetralstat och 600 mg sebetralstat, vilket var lägre än placebo, 48,8 %. Andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet utan en andra administrering eller före en andra administrering av 300 mg sebetralstat eller 600 mg sebetralstat var 93,9 % respektive 95,8 %.

Det första viktigaste sekundära effektmåttet var tiden till det första tillfället då svårighetsgraden minskade jämfört med baseline (två tillfällen i rad) inom 12 timmar efter den första administreringen av sebetralstat, bedömd med PGI-S (Patient Reported Global Impression of Change). PGI-C krävde att patienterna skulle bedöma sina anfallssymtom på en 5-gradig poängskala ("inget" till "mycket svåra"). För att uppnå det första viktigaste sekundära effektmåttet måste en patient rapportera en positiv och bestående respons på minst ett steg på PGI-S inom 12 timmar.

En statistiskt signifikant snabbare tid till minskning i svårighetsgrad sågs för 300 mg sebetralstat (Bonferroni-korrigerat $p = 0,0036$) och 600 mg sebetralstat (Bonferroni-korrigerat $p = 0,0032$) jämfört med placebo (Figur 2).

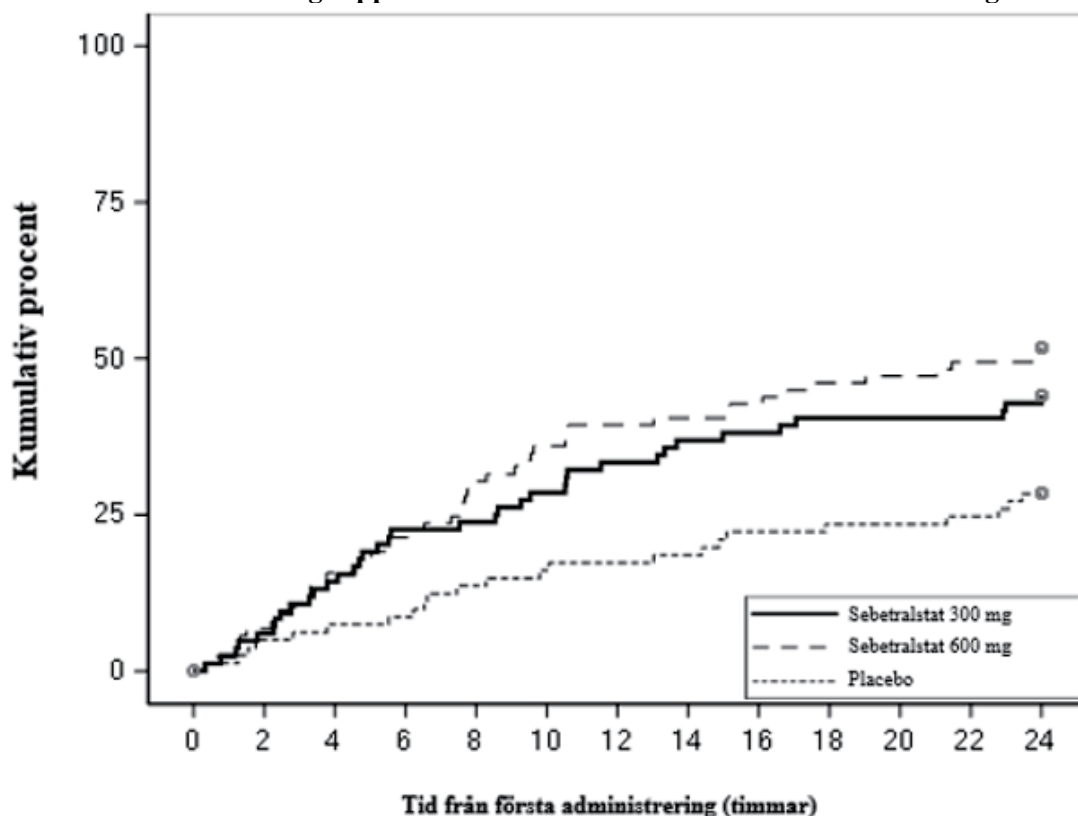
Figur 2. Prövningen KONFIDENT – Kaplan-Meier-kurva för tid till början av symtomlindring inom 12 timmar efter dosering



Det andra viktigaste sekundära effektmåttet var tiden till att anfallet upphörde fullständigt, definierat enligt PGI-S, inom 24 timmar efter dosering. För att uppnå det andra viktigaste sekundära effektmåttet måste en patient rapportera "inga" på PGI-S inom 24 timmar.

En statistiskt signifikant snabbare tid till fullständigt upphörande av anfall sågs för 300 mg sebetralstat (Bonferroni-korrigerat $p = 0,0022$) och 600 mg sebetralstat (Bonferroni-korrigerat $p < 0,0001$) jämfört med placebo (Figur 3).

Figur 3. Prövningen KONFIDENT – Kaplan-Meier-kurva för tid till början av fullständigt upphörande av anfall inom 24 timmar efter dosering



Bedömning av resultat för primära och viktiga sekundära effektmått i KONFIDENT-prövningen i alla fördefinierade subgrupper, inklusive användning av enbart behandling vid behov eller långvarig profylaktisk behandling, överensstämde med resultaten i den allmänna populationen.

Prövningen KONFIDENT-S

I den öppna prövningen KONFIDENT-S behandlades multipla anfall med 600 mg sebetralstat i upp till 2 år. Totalt behandlades 1 706 anfall hos 134 patienter (omfattande 23 ungdomar). Medianantalet behandlade anfall per patient var 8 och varierade mellan 1 och 61 anfall. Medianantalet behandlade anfall varierade mellan 0 och 2 anfall per månad. Mediantiden från anfallsdebut till behandling var 10 minuter. För ungdomar var mediantiden från anfallsdebut till behandling 4 minuter. Effektnsultatn överensstämde med resultaten från KONFIDENT-prövningen. Effekt bibehölls med upprepad behandling.

Laryngeala HAE-anfall

Totalt 36 laryngeala anfall har behandlats i kliniska prövningar. I KONFIDENT-prövningen behandlades 4 laryngeala HAE-anfall (2 med 300 mg sebetralstat och 2 med 600 mg sebetralstat). I den öppna KONFIDENT-S-prövningen behandlades 32 laryngeala anfall med 600 mg sebetralstat. Resultaten var liknande hos patienter med icke-laryngeala anfall med avseende på tiden till debut för symtomlindring. Inga fall av svårighet att svälja Ekterly-tabletter rapporterades.

Normal C1-INH HAE-population

Det finns inga uppgifter om användningen av Ekterly hos patienter med HAE med nC1-INH (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hjärtats elektrofysiologi

I den kliniska prövningen för elektrofysiologisk hjärtundersökning upptäcktes att sebetralstat har potential att förlänga QT-intervallet, dock endast vid höga koncentrationer, vilka inte förväntas uppnås med den rekommenderade dosen. Den största genomsnittliga ökningen av QT-intervallet var 10,4 ms (övre konfidensintervall = 15,3 ms) efter administrering av Ekterly (5 gånger den högsta rekommenderade dosen) hos friska forskningspersoner. Ökningen av QTc-intervallet var koncentrationsberoende (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ekterly för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hereditärt angioödem (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en dos på 300 mg absorberades sebetralstat snabbt med högsta plasmakoncentrationer efter ungefär 1 timme.

Effekt av mat

I en utvärdering av effekt av mat observerades ingen skillnad i AUC för sebetralstat efter en dos på 600 mg med en fettrik måltid. $C_{\max}$ minskade med cirka 29 % och medianvärdet för $T_{\max}$ fördröjdes med 2 timmar. Ekterly administrerades utan hänsyn till mat i kliniska prövningar av säkerhet och effekt och kan tas med eller utan mat.

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är cirka 77 %. Efter en dos på 600 mg radiomärkt sebetralstat var förhållandet blod/plasma cirka 0,65. Det geometriska medelvärdet för skenbar distributionsvolym (V_z/F) var 208 l efter en dos på 300 mg.

Eliminering

Efter en dos på 300 mg var det geometriska medelvärdet för sebetralstats genomsnittliga halveringstid 3,7 timmar. Det geometriska medelvärdet för skenbar clearance (CL/F) var 38,5 l/tim.

Metabolism

Sebetralstat metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 *in vitro*. Sebetralstat är ett *in vitro*-substrat för P-glykoprotein och BCRP. Efter en dos på 600 mg radiomärkt sebetralstat utgjorde sebetralstat 64,1 % av den totala radioaktiviteten i plasma (AUC_{0-24}), med 11 metaboliter, där var och en stod för mellan 0,39 % och 7,1 % av den totala radioaktiviteten (AUC_{0-24}). Den mest förekommande plasmametaboliten är inte farmakologiskt aktiv.

Sebetralstat är en *in vitro*-hämmare av CYP3A4 och CYP2C9, samt av transportörerna OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 och OATP1B3.

Sebetralstat är en *in vitro*-inducerare av CYP3A4. Givet dess intermittenta användning och dess snabba absorption och eliminering anses risken för CYP3A4-induktion inte vara kliniskt signifikant.

Utsöndring

Efter en dos på 600 mg radiomärkt sebetralstat till friska manliga forskningspersoner utsöndrades cirka 32 % av radioaktiviteten i urinen och 63 % i avföringen. Cirka 8,7 % respektive 12,5 % av dosen

återfanns i urin och avföring som oförändrat sebetralstat. Sebetralstat elimineras främst genom levermetabolism via avföringen.

Linjäritet/icke-linjäritet

I dosintervallet 5 mg till 600 mg var $C_{\max}$ för sebetralstat proportionell mot dosen; AUC var större än dosproportionell, troligtvis på grund av att en längre elimineringsfas uppträdde vid högre doser.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för 600 mg sebetralstat studerades hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion ökade $C_{\max}$ med 7 % och AUC med 16 % jämfört med patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ökade $C_{\max}$ med 63 % och AUC med 100 %. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion som tar en stark CYP3A4-hämmare rekommenderas en enkeldos om 300 mg för behandling av ett HAE-anfall (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Sebetralstat elimineras inte främst via njurarna och ges inte som en kronisk behandling.

Farmakokinetiken för sebetralstat har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

KONFIDENT inkluderade inte ett tillräckligt antal patienter i åldern 65 år och äldre för att kunna fastställa om dessa svarar annorlunda än yngre vuxna patienter (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Koncentrationsberoende hämning av plasmakallikrein, mätt som en minskning från baseline av specifik enzymaktivitet, visade sig vara snabb, med nästan fullständig (≥ 95 %) hämning av plasmakallikrein redan 15 minuter efter dosering med 300 mg Ekterly hos patienter med HAE.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet för sebetralstat utvärderades i en 26-veckorsstudie på rasH2-Tg transgena möss och en 104-veckorsstudie på råttor. Ingen ökning av maligna tumörer och inga belägg för karcinogenicitet förekom hos någon av arterna vid någon dosnivå. Exponering vid de högsta doserna (baserat på obunden AUC i plasma) var 0,2 och 0,4 gånger maximal rekommenderad dos för människa (MRHD) hos han- respektive honmöss och 5,7 gånger MRHD hos råttor.

I en fertilitetsstudie genomförd på råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid någon dosnivå, medan en ökning av embryoförlust observerades vid den höga dosnivån på 600 mg/kg/dag (7,7 gånger exponering för människa vid MRHD baserat på obunden AUC). Studier av embryofetal utveckling genomfördes på råttor och kanin. Hos råttor har sebetralstat och/eller dess metaboliter visat sig passera placenta; missbildningar (gomspalt, ventrikulär septumdefekt) och embryofetal dödlighet rapporterades vid 600 mg/kg/dag (12 gånger exponeringen hos människa vid MRHD baserat på obundna AUC-nivåer); högsta observerad-negativ effekt-nivå (NOAEL) för embryofetal utveckling var 300 mg/kg/dag (3,0 gånger exponeringen hos människa vid MRHD baserat på obunden AUC). Hos kanin observerades inga missbildningar eller embryofetal dödlighet vid doser upp till 300 mg/kg/dag (6,8 gånger exponering hos människa vid MRHD baserat på obunden AUC); potentiella utvecklingseffekter kopplade till PKA-hämning fångades eventuellt inte upp hos kanin på grund av skillnader mellan arter i sebetralstats farmakologiska aktivitet. Inga ogynnsamma

utvecklingseffekter sågs i en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor vid doser upp till 450 mg/kg/dag.

Administrering av en engångsdos radiomärkt sebetralstat till lakterande råttor resulterade i liknande koncentrationer av total radioaktivitet i mjölk och plasma. Den maximala koncentrationen observerades 1 timme efter dosering. Vid 24 timmar efter dosering var de genomsnittliga nivåerna av radioaktivitet i både mjölk och plasma nära bakgrunds nivå.

Miljöriskbedömningsstudier har visat att sebetralstat har potential att ackumuleras och kan bestå i vissa vatten/sedimentsystem.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Kroskarmellosnatrium (E 468)
Povidon K30 (E 1201)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdragering

Makrogol poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer (E 1209)
Talk (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Glycerolmonokaprylokaprat (typ 1) (E 471)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Gul järnoxid (E 172)
Svart järnoxid (E 172)
Maltodextrin (E 1400)
Guargalaktomannan (E 412)
Hypromellos (E 464)
Triglycerider, medellångkedjiga

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av oPA/Al/PVC med aluminiumförlutning (1 filmdragerad tablett per blister).

De filmdragerade tabletterna är förpackade i ett blister i en barnskyddande plånboksförpackning. Plånboksförpackningarna ligger i en kartong.

Förpackningsstorlek: 4 eller 6 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ekterly 300 mg filmdragerade tabletter
sebetralstat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg sebetralstat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

4 filmdragerade tabletter

6 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDELOCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

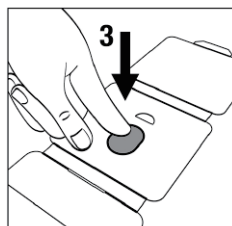
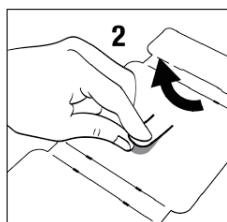
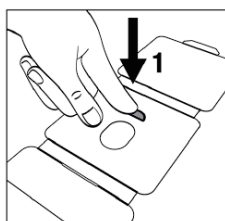
KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place
Block C
Dublin 2
D02 FK76
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

1. Tryck igenom halvcirkeln.
2. Vänd på förpackningen och dra av den bakre fliken.
3. Tryck tabletten genom folien.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ekterly

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BARNSÄKER PLÅNBOKSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ekterly 300 mg filmdragerade tabletter
sebetralstat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg sebetralstat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

1 filmdragerad tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDELOCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

KalVista Pharmaceuticals [Logotyp]

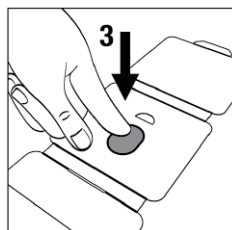
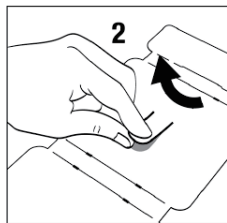
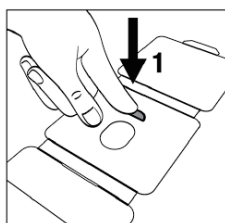
12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

1. Tryck igenom halvcirkeln.
2. Vänd på förpackningen och dra av den bakre fliken.
3. Tryck tabletten genom folien.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Punktskrift kommer att finnas på ytterkartongen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ekterly 300 mg filmdragerade tabletter
sebetralstat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KalVista Pharmaceuticals [Logotyp]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ekterly 300 mg filmdragerade tabletter sebetralstat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ekterly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ekterly
3. Hur du tar Ekterly
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ekterly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ekterly är och vad det används för

Ekterly är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen sebetralstat.

Ekterly är avsett för symtomatisk behandling av akuta anfall av ärftligt (hereditärt) angioödem hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

Ärftligt angioödem (HAE) är ofta nedärvt men hos vissa personer förekommer inte sjukdomen i släkten. Det finns tre olika typer av ärftligt angioödem. De beror på typen av genförändring och hur den påverkar ett protein som cirkulerar i blodet som kallas C1-esterashämmare (C1-INH). En person kan ha låga nivåer av C1-esterashämmare i kroppen (ärftligt angioödem typ 1), dåligt fungerande C1-esterashämmare (ärftligt angioödem typ 2) eller ärftligt angioödem med normala nivåer av C1-esterashämmare (förkortat HAE nC1-INH). Den sistnämnda formen är ytterst ovanlig. Alla tre typer kan orsaka anfall och ge samma symptom med lokal svullnad och smärta i olika delar av kroppen inklusive:

- händer och fötter
- ansikte, ögonlock, läppar eller tunga
- struphuvud (larynx), vilket kan göra det svårt att andas
- könsorgan

När C1-esterashämmare inte fungerar som det ska leder detta till för stor mängd av enzymet plasmakallikrein, vilket i sin tur ökar nivåerna av bradykinin i blodet. Överproduktion av bradykinin orsakar svullnad och inflammation.

Den aktiva substansen i Ekterly, sebetralstat, fungerar genom att hämma plasmakallikreinets aktivitet och minskar därmed mängden bradykinin. När läkemedlet tas i början av eller under ett anfall, förhindrar det att anfallet förvärras och stoppar svullnaden och smärtan.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ekterly

Ta inte Ekterly

- om du är allergisk mot sebetralstat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ekterly om du:

- har måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion, eftersom det kan öka mängden sebetralstat i blodet.
- löper risk för ett visst hjärtproblem, så kallad QT-förlängning, eller tar något läkemedel som förlänger QT-intervallet.

Efter att du har tagit Ekterly för ett anfall som påverkar struphuvudet (laryngealt anfall) är det viktigt **att söka omedelbar läkarvård särskilt om symtomen av det laryngeala anfallet förvärras efter behandlingen.**

Ärftligt angioödem med normal C1-esterashämmare svarar eventuellt inte på behandling med Ekterly. Tala med din läkare om du har några funderingar kring detta läkemedel.

Barn

Ekterly rekommenderas inte till barn som är yngre än 12 år. Detta beror på att det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ekterly

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen är att vissa andra läkemedel kan påverka hur Ekterly verkar.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel.

- Dessa läkemedel kan öka mängden Ekterly i blodet och därmed öka risken för biverkningar:
 - antibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin)
 - vissa läkemedel mot svampinfektion (t.ex. itrakonazol, ketokonazol)
 - virushämmande läkemedel (t.ex. ritonavir)
- Dessa läkemedel kan öka mängden Ekterly i blodet och dosen kan därmed behöva justeras:
 - antibiotika (t.ex. rifampicin)
 - virushämmande läkemedel (t.ex. efavirenz)
 - vissa läkemedel mot epilepsi (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ekterly.

Ekterly med mat och dryck

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat (se avsnitt 3).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Det finns begränsad information om säkerheten för användning av Ekterly under graviditet och amning. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Ekterly under graviditet samt undvika amning i 24 timmar efter att ha tagit Ekterly. Läkaren kommer att tala med dig om fördelarna och riskerna med att ta Ekterly under graviditet och amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte maskiner om du känner dig yr till följd av ditt anfall av ärftligt angioödem eller efter att ha tagit Ekterly.

Ekterly innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Ekterly

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en 300 mg-tablett Ekterly som ska tas vid första tecken på ett anfall.

Ytterligare en dos om en 300 mg-tablett Ekterly kan tas 3 timmar efter den första dosen om symtomen kvarstår. Högst två 300 mg-tabletter Ekterly ska tas per dygn.

Svälj tabletten hel med lite vatten om det behövs. Tabletten kan tas med eller utan mat.

Läkaren kommer att ordinera att du endast ska ta en 300 mg-tablett Ekterly vid behandling av ett anfall om du har problem med levern (måttligt nedsatt leverfunktion) **och även** tar läkemedel som är starka CYP3A4-hämmare, t.ex. itraconazol som används för att behandla svampinfektioner.

Om du tar läkemedel som är kända som starka eller måttliga CYP3A4-inducerare (ökar effekten av CYP3A4), såsom fenytoin (används för att behandla epilepsi) eller efavirenz (ett virushämmande läkemedel), kommer din läkare att ordinera tre 300 mg-tabletter Ekterly som tas tillsammans på en gång vid behandling av ett anfall.

Om du har tagit för stor mängd av Ekterly

Tala genast om för din läkare om du har tagit för många Ekterly-tabletter.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Huvudvärk
- Kräkningar
- Illamående
- Buksmärta
- Yrsel
- Ryggsmärta
- Värmevallningar
- Diarré

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ekterly ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och plånboksförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är sebetralstat.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, povidon K30, magnesiumstearat (se avsnitt 2 "Ekterly innehåller natrium").

Filmdragering: makrogol-poly(vinylalkohol) ymp-sampolymer, talk, titandioxid (E 171), glycerolmonokaprylokaprat (typ 1), poly(vinylalkohol), gul järnoxid (E 172), svart järnoxid (E 172), maltodextrin, guargalaktomannan, hypromellos, medellångkedjiga triglycerider.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ekterly 300 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala (cirka 15 mm × 9 mm), bikonvexa tabletter präglade med KalVistas logotyp "K" på en sida och "300" på den andra sidan. De filmdragerade tabletterna är förpackade i ett blister i en barnskyddande plånboksförpackning.

Plånboksförpackningarna ligger i en kartong. Öppningsanvisningar finns på förpackningen.

Förpackningen innehåller 4 eller 6 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Magennis Place

Block C

Dublin 2

D02 FK76

Irland

Tillverkare:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown

Craigavon

Nordirland

BT63 5UA

Storbritannien

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu>.