

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

Ekterly

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Sebetralstat

Hilfsstoffe

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium (entsprechend 2,3 mg Natrium), Povidon K30, Magnesiumstearat

Filmüberzug: Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pflropfcopolymer, Talkum, Titandioxid (E171), Glycerol-Monocaprylocaprat (Typ 1), Poly(vinylalkohol), gelbes Eisenoxid (E172), schwarzes Eisenoxid (E172), Maltodextrin, Guargalactomannan, Hypromellose, mittelkettige Triglyzeride.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtablette.

Jede Filmtablette enthält 300 mg Sebetralstat.

Ekterly ist eine gelbe, ovale, bikonvexe Tablette mit Prägung des KalVista-Logos „K“ auf der einen und „300“ auf der anderen Seite.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Ekterly wird zur Behandlung akuter Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet.

Dosierung/Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung Ekterly beträgt 300 mg, anzuwenden beim ersten Anzeichen einer Attacke. Bei Bedarf kann eine weitere Dosis eingenommen werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung von Ekterly erforderlich. Die Anwendung von Ekterly bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen (siehe Rubrik «Pharmakokinetik»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Rubrik «Pharmakokinetik»).

Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden

Bei Patienten, die einen starken CYP3A4-Inhibitor anwenden, wird eine Einzeldosis von 300 mg zur Behandlung einer HAE-Attacke empfohlen.

Patienten, die starke oder moderate CYP3A4-Induktoren anwenden

Bei Patienten, die einen starken oder moderaten CYP3A4-Induktor anwenden, wird eine Einzeldosis von 900 mg (3 x 300-mg-Tabletten) zur Behandlung einer HAE-Attacke empfohlen.

Ältere Patienten

Es liegen nur limitierte Daten von insgesamt 10 Teilnehmern ab 65 Jahren vor (2 behandelt mit Sebetralstat 300 mg und 8 behandelt mit Sebetralstat 600 mg). Diese Daten deuten darauf hin, dass in dieser Population keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Rubrik «Pharmakokinetik»).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebetralstat bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Filmtabletten können nüchtern oder zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in der Rubrik «Zusammensetzung» unter «Hilfsstoffe» genannten Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Laryngeale Attacken: Die Patienten sind anzuweisen, nach Behandlung einer laryngealen Attacke mit Ekterly sofort ärztliche Hilfe zu suchen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu «natriumfrei».

Sebetralstat ist ein *in-vitro*-Hemmer von MATE1, MATE2-K und OCT2 und die gleichzeitige Anwendung kann die Exposition gegenüber Substraten dieser Transporter wie Metformin erhöhen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Laktatazidose sollte eine Überwachung der Laktatwerte im Blut und der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden (siehe Rubrik «Interaktionen»).

Interaktionen

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Sebetralstat

Sebetralstat wird hauptsächlich durch CYP3A4 verstoffwechselt (siehe Rubrik «Pharmakokinetik»).

Es wurden klinische Wechselwirkungsstudien zur Erfassung der Wirkung von starken, moderaten und schwachen CYP3A4-Inhibitoren sowie von CYP3A4-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Sebetralstat durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie sind unten beschrieben und in Tabelle 1 dargestellt; diese zeigt die geometrischen Mittelwertverhältnisse (GMR) der pharmakokinetischen Parameter während der Anwendung mit/ohne Begleitmedikation mit 90%-Konfidenzintervall (KI).

CYP3A4-Inhibitoren

Itraconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, erhöhte die C_{max} einer Dosis von 600 mg Sebetralstat um 135 % und die AUC um 420 %. Der moderate CYP3A4-Inhibitor Verapamil erhöhte die C_{max} einer Dosis von 600 mg Sebetralstat um 76 % und die AUC um 102 %. Die gleichzeitige Anwendung mit dem schwachen CYP3A4-Inhibitor Cimetidin bewirkte keinen Anstieg der C_{max} oder der AUC einer Dosis von 600 mg Sebetralstat.

Bei Patienten, die einen starken CYP3A4-Inhibitor (z.B. Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir) anwenden, wird zur Behandlung einer HAE-Attacke eine Einzeldosis von 300 mg empfohlen. Bei Einnahme von schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP3A4-Induktoren

Phenytoin, ein starker CYP3A4-Induktor, verringerte die C_{max} einer Dosis von 600 mg Sebetralstat um 66 % und die AUC um 83 %. Der moderate CYP3A4-Induktor Efavirenz verringerte die C_{max} einer Dosis von 600 mg Sebetralstat um 63 % und die AUC um 79 %. Die gleichzeitige Anwendung mit dem schwach mit CYP3A4 interagierenden Modafinil verringerte die C_{max} einer Dosis von 600 mg Sebetralstat um 11 % und die AUC um 21 %.

Bei Patienten, die starke oder moderate CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz) anwenden, wird empfohlen, eine HAE-Attacke mit einer

einmaligen Dosis von 900 mg (3 × 300-mg-Tabletten) zu behandeln. Bei gleichzeitiger Anwendung von schwachen CYP3A4-Induktoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 1. Wechselwirkungen zwischen Sebetralstat und anderen Arzneimitteln (CYP3A4-vermittelt)

Wirkstoff (Dosierungsschema)	Wirkung auf die Sebetralstat-Konzentration GMR (90%-KI) (Möglicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
Itraconazol (200 mg 1 × tgl. für 6 Tage) Sebetralstat (600 mg Einzeldosis)	AUC _{0-t} : 521,07 (455,27-596,37) AUC _{0-inf} : 520,13 (455,82-593,53) C _{max} : 235,37 (193,18-286,78) (Inhibition von CYP3A4)	Eine Einzeldosis von 300 mg Sebetralstat bei Patienten, die einen starken CYP3A4-Inhibitor anwenden
Verapamil (240 mg 1 × tgl. für 6 Tage) Sebetralstat (600 mg Einzeldosis)	AUC _{0-t} : 203,62 (183,20-226,32) AUC _{0-inf} : 202,15 (182,53-223,88) C _{max} : 176,37 (147,00-211,60) (Inhibition von CYP3A4)	Keine Dosisanpassung bei Patienten, die einen moderaten CYP3A4-Inhibitor anwenden
Cimetidin (800 mg Einzeldosis) Sebetralstat (600 mg Einzeldosis)	AUC _{0-t} : 88,68 (74,28-105,86) AUC _{0-inf} : 87,78 (73,41-104,96) C _{max} : 77,93 (63,47-95,67) (Keine Wirkung beobachtet)	Keine Dosisanpassung bei Patienten, die einen schwachen CYP3A4-Inhibitor anwenden
Phenytoin (100 mg 3 × tgl. für 15 Tage) Sebetralstat (600 mg Einzeldosis)	AUC _{0-t} : 20,89 (16,86-25,87) AUC _{0-inf} : 20,82 (16,81-25,78) C _{max} : 36,66 (28,15-47,75) (Induktion von CYP3A4)	Eine Einzeldosis von 900 mg Sebetralstat bei Patienten, die einen starken CYP3A4-Induktor anwenden
Efavirenz (600 mg 1 × tgl. für 14 Tage) Sebetralstat (600 mg Einzeldosis)	AUC _{0-t} : 16,44 (13,65-19,81) AUC _{0-inf} : 17,28 (14,43-20,68) C _{max} : 33,64 (24,48-46,24) (Induktion von CYP3A4)	Eine Einzeldosis von 900 mg Sebetralstat bei Patienten, die einen moderaten CYP3A4-Induktor anwenden
Modafinil (200 mg 1 × tgl. für 15 Tage) Sebetralstat (600 mg Einzeldosis)	AUC _{0-t} : 78,79 (64,90-95,67) AUC _{0-inf} : 78,58 (64,76-95,35) C _{max} : 88,96 (63,87-123,90) (Induktion von CYP3A4)	Keine Dosisanpassung bei Patienten, die einen schwachen CYP3A4-Induktor anwenden

Sebetralstat ist ein *in-vitro*-Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP). Sebetralstat ist kein *in-vitro*-Substrat von OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 und MATE1. Es ist ein Borderline-Substrat von MATE2-K, dies wird aber nicht als klinisch relevant eingestuft.

Eine klinische Wechselwirkungsstudie wurde durchgeführt, um die Wirkung der P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Sebetralstat zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie sind unten beschrieben und in Tabelle 2 dargestellt; diese zeigt die geometrischen

Mittelwertverhältnisse (GMR; Geometric Mean Ratio) der pharmakokinetischen Parameter während der Anwendung mit/ohne Begleitmedikation mit 90%-Konfidenzintervall (KI).

P-gp-Inhibitoren

Der P-gp-Inhibitor Chinidin erhöhte die Höchstkonzentration (C_{max}) einer Dosis von 600 mg Sebetralstat um 18 % und die AUC von Sebetralstat um 14 %. Die Exposition gegenüber Sebetralstat kann bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Inhibitoren erhöht sein, es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

BCRP-Inhibitoren

Der BCRP-Inhibitor Eltrombopag erhöhte die C_{max} einer Dosis von 600 mg Sebetralstat um 12 %, während die AUC von Sebetralstat unverändert blieb. Die Spitzenkonzentration von Sebetralstat kann bei gleichzeitiger Anwendung von BCRP-Inhibitoren erhöht sein, es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 2. Wechselwirkungen zwischen Sebetralstat und anderen Arzneimitteln (Transporter- vermittelt)

Wirkstoff (Dosierungsschema)	Wirkung auf die Sebetralstat- Konzentration GMR (90%-CI) (Möglicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung
Chinidin (300 mg 1 Stunde vor und 3 Stunden nach Anwendung von Sebetralstat) Sebetralstat (600 mg Einzeldosis)	AUC _{0-t} : 114,52 (97,09-135,06) AUC _{0-inf} : 114,18 (97,07-134,31) C _{max} : 235,37 117,75 (88,23-157,14) (Inhibition von P-gp)	Keine Dosisanpassung bei Patienten, die einen P-gp- Inhibitor anwenden
Eltrombopag (75 mg 1 × tgl. für 8 Tage) Sebetralstat (600 mg Einzeldosis)	AUC _{0-t} : 103,16 (88,32-120,50) AUC _{0-inf} : 102,61 (88,15-119,45) C _{max} : 111,56 (85,98-144,77) (Inhibition von BCRP)	Keine Dosisanpassung bei Patienten, die einen a BCRP- Inhibitor anwenden

Wirkung von Sebetralstat auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Es wurden bisher keine klinischen Wechselwirkungsstudien zur Erfassung der Wirkung von Sebetralstat auf andere Arzneimittel durchgeführt. Angesichts der sporadischen Anwendung von Sebetralstat und seiner raschen Absorption und Elimination ist das Potenzial von Ekterly als Auslöser von CYP- oder Transporter-vermittelten Wechselwirkungen gering.

In-vitro-Studien deuten auf eine Hemmung von CYP2C9 und CYP3A4 (IC₅₀ von 30,1 bzw. 120 µM), sowie der Transporter BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 und MATE2-K (IC₅₀ von 82,3, 86,3, 51,3, 19,2, 5,28, 8,05 bzw. 7,76 µM) durch Sebetralstat hin.

Daten zu klinischen Wechselwirkungen liegen nicht vor. Wenn Sebetralstat Patienten gegeben wird, die Substrate dieser Enzyme und Transporter anwenden, insbesondere Substrate mit geringer therapeutischer Breite, ist das Wechselwirkungspotenzial zu beachten. Nach Möglichkeit sollten Substrate dieser Wirkstoffe und Transporter nicht zur gleichen Tageszeit wie Sebetralstat eingenommen werden, wenn Sebetralstat zur Behandlung einer HAE-Attacke angewendet wird, um das Potenzial für Wechselwirkungen zu minimieren.

In-vitro-Studien deuten auf eine Hemmung von UGT1A4 und UGT1A9 (IC_{50} von 57,5 bzw. 31,1 μM) durch Sebetralstat hin. Keine oder schwache Hemmung von UGT1A6, UGT2B7, UGT1A1 und UGT1A3 (IC_{50} von >100 μM , >100 μM , 87.9 μM und 90.1 μM) durch Sebetralstat wurde beobachtet. Daten zu klinischen Wechselwirkungen liegen nicht vor. Sebetralstat ist kein *in-vitro*-Hemmer von CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C19 und 2D6 oder der Transporter P-gp oder OAT1. Es wurde keine zeitabhängige Hemmung von CYP-Enzymen beobachtet. Eine *in-vitro*-Induktion von CYP3A4 wurde bei Konzentrationen $\geq 10 \mu\text{M}$ beobachtet; es fand keine oder nur eine minimale *in-vitro*-Induktion von CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 und 2C19 bei 100 μM statt. Wegen der sporadischen Anwendung von Sebetralstat wird eine *in-vitro*-Induktion von CYP3A4 als klinisch nicht relevant eingestuft.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ekterly bei Schwangeren vor. Studien an trächtigen Ratten deuten darauf hin, dass die tägliche Gabe von Sebetralstat bei Expositionen, die höher waren als die klinischen Expositionen, mit embryofetaler Toxizität assoziiert war. Eine Studie an Kaninchen lieferte keine eindeutigen Ergebnisse (siehe Rubrik «Präklinische Daten»).

Als Vorsichtsmaßnahme empfiehlt es sich, auf die Anwendung von Ekterly in der Schwangerschaft zu verzichten. Dies gilt auch für Frauen, die schwanger werden können und keine zuverlässige, medizinisch angemessene Verhütungsmethode verwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Sebetralstat oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden Daten bei Tieren haben einen Übergang von Sebetralstat und/oder seinen Metaboliten in die Milch gezeigt (siehe Rubrik «Präklinische Daten»).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen oder die Behandlung mit Ekterly unterbrochen oder ganz abgesetzt werden soll, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Ekterly auf die menschliche Fruchtbarkeit vor. In Tierstudien war keine Auswirkung auf die Fertilität zu beobachten (siehe Rubrik «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Ekterly hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ekterly wurde insgesamt 411 gesunden Probanden und 239 Patienten mit hereditärem Angioödem verabreicht. In den klinischen Zulassungsstudien wurden 1'945 HAE-Attacken mit Ekterly behandelt.

Die häufigste Nebenwirkung bei den HAE-Patienten, die mit Ekterly behandelt wurden, waren Kopfschmerzen (berichtet von 9,2 % der Patienten). Die berichteten Kopfschmerz-Ereignisse waren allgemein leicht bis mittelschwer, nicht schwerwiegend und verschwanden wieder ohne Intervention.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen wird in den folgenden Kategorien angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1'000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10'000$ bis $< 1/1'000$)

Sehr selten ($< 1/10'000$)

Tabelle 3. Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

In den klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika; Mittel zur Behandlung des Hereditären Angioödems; ATC-Code: B06AC08.

Wirkungsmechanismus

Sebetralstat ist ein kompetitiver, reversibler Plasmakallikrein-Inhibitor. Plasmakallikrein ist eine Serinprotease, die hochmolekulares Kininogen (HK) spaltet und Bradykinin (BK) freisetzt. Durch Aktivierung der BK-Rezeptoren steigt die Gefässpermeabilität, und es kommt zur Ödembildung. Sebetralstat hemmt die Spaltung von HK zu BK, verhindert so die Aktivierung der BK-Rezeptoren und hält das Fortschreiten der HAE-Attacke auf. Zugleich inhibiert Sebetralstat auch den positiven Rückkopplungsmechanismus des Kallikrein-Kallikrein-Kinin-Systems über Plasma-Kallikrein und verringert so die Entstehung von Faktor XIIa und weiterem Plasma-Kallikrein.

Pharmakodynamik

Die konzentrationsabhängige Inhibition von Plasma-Kallikrein, gemessen als Reduktion der spezifischen Enzymaktivität gegenüber Baseline, setzt nachweislich schnell ein, mit nahezu vollständiger Suppression des Plasma-Kallikrein bereits 15 Minuten nach der Dosisgabe bei Patienten mit hereditärem Angioödem.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer tQT Studie betrug der grösste mittlere Anstieg des QTc-Intervalls nach der Gabe von 3000 mg Ekterly (das 5-Fache der empfohlenen Höchstdosis) an gesunde Probanden 10,4 msec (Obergrenze des 90%-Konfidenzintervalls = 15,3 msec). Der Anstieg des QTc-Intervalls war konzentrationsabhängig.

Klinische Wirksamkeit

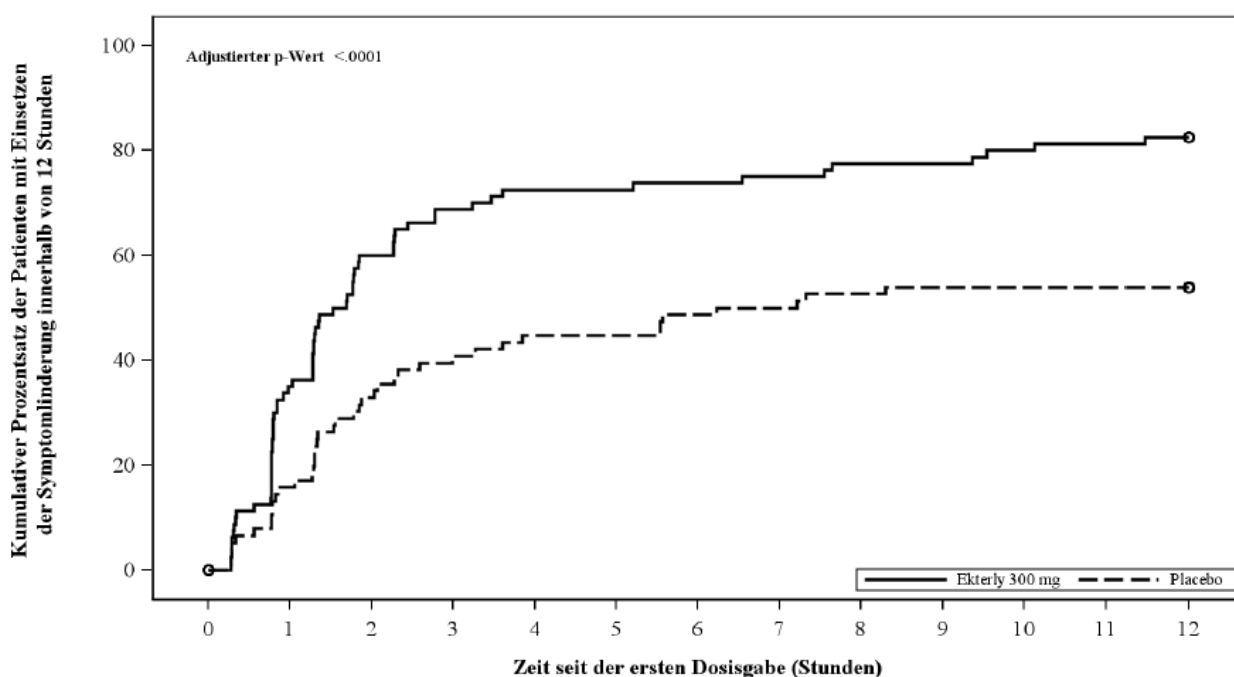
Die Wirksamkeit von Ekterly zur Behandlung akuter Attacken bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit hereditärem Angioödem (HAE) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie im Dreifach-Crossover-Design (KONFIDENT) untersucht.

Von den 136 in der Studie randomisierten Patienten behandelten 110 Patienten mindesten eine akute Attacke, was einer kumulativen Gesamtzahl von 264 Attacken entsprach (87 mit 300 mg Ekterly, 93 mit 600 mg Ekterly und 84 mit Placebo). Die Attacken waren vom Schweregrad leicht bis sehr schwer und betrafen alle anatomischen Lokalisationen.

Nach der Behandlung einer Attacke konnte bei Bedarf jeweils eine weitere Dosis eingenommen werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung, gemessen an der Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten (PGI-C; patient-reported global impression of change). Bei der PGI-C-Erhebung sollten die Patienten ihre Attackensymptome auf einer siebenstufigen Skala beurteilen (von „sehr viel schlechter“ bis „sehr viel besser“). Damit der primäre Endpunkt als erreicht galt, musste der Patient innerhalb von 12 Stunden ein positives und anhaltendes Ansprechen auf der PGI-C-Skala angeben.

Die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung war bei 300 mg Ekterly statistisch (Bonferroni-Korrektur $p < 0,0001$) signifikant kürzer als bei Placebo (Tabelle 4, Abbildung 1).

Abbildung 1. KONFIDENT-Studie – Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung innerhalb von 12 Stunden nach der Dosisgabe



Ekterly 300 mg	87	52	32	25	22	22	21	20	18	18	16	15	14
Placebo	84	64	51	45	42	42	39	38	36	35	35	35	35

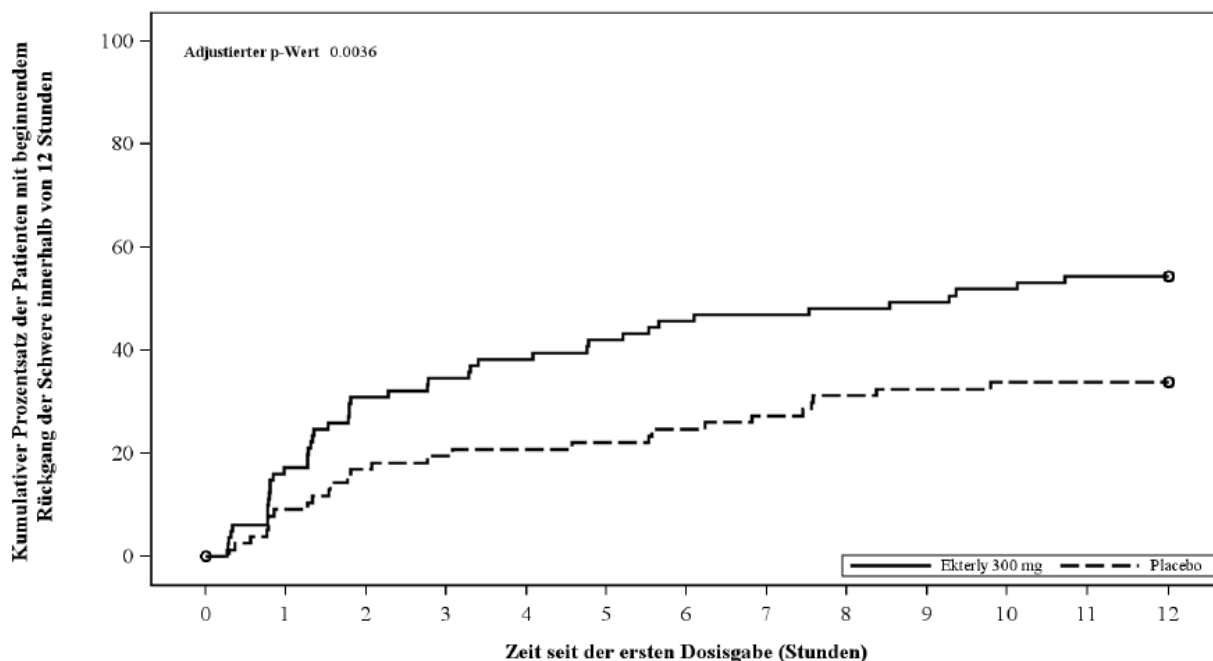
Tabelle 4. KONFIDENT-Studie – Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung innerhalb von 12 Stunden nach der Dosisgabe

	300 mg Ekterly	Placebo
N	87	84
Median (95%-KI)	1,61 (1,28; 2,27)	6,72 (2,33; n. a.)

n. a. = nicht auswertbar nach 12 Stunden

Der erste zentrale sekundäre Endpunkt war die Zeit bis zum Rückgang der Schwere laut Gesamteinschätzung des Schweregrades durch den Patienten (PGI-S; *patient-reported global impression of severity*). Die Zeit bis zum Rückgang des Schweregrades war bei 300 mg Ekterly (adjustierter p-Wert = 0,0036) statistisch signifikant kürzer als beim Placebo (Abbildung 2).

Abbildung 2. KONFIDENT-Studie – Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Rückgang der Schwere innerhalb von 12 Stunden nach der Dosisgabe



Ekterly 300 mg	87	67	56	53	50	47	44	43	42	41	39	37	37
Placebo	84	70	64	62	61	60	58	56	53	52	51	51	51

Der zweite zentrale sekundäre Endpunkt war die Zeit bis zum vollständigen Abklingen der Attacke, definiert als „keine“ auf der PGI-S-Skala. Die Zeit bis zum vollständigen Abklingen der Attacke war bei 300 mg Ekterly (adjustierter p-Wert = 0,0022) statistisch signifikant kürzer als beim Placebo (Abbildung 3).

Abbildung 3. KONFIDENT-Studie – Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum vollständigen Abklingen der Attacke innerhalb von 24 Stunden nach der Dosisgabe



	Zeit seit der ersten Dosisgabe (Stunden)													
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	
Ekterly 300 mg	87	79	72	65	64	60	56	53	52	50	50	50	48	
Placebo	84	77	75	74	70	68	67	66	63	62	62	61	58	

Die Behandlung mit Ekterly verringerte im Vergleich zu Placebo die kumulative Angst innerhalb von 12 Stunden nach der Dosisgabe.

Die Auswertung der Ergebnisse der primären und zentralen sekundären Wirksamkeitsendpunkte in allen Untergruppen der KONFIDENT-Studie – einschliesslich Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Lebensalter, Ausgangswert der Schwere der Attacke, Ausgangswert der Lokalisation der Attacke, Zeit von Attackenbeginn bis Behandlung, Anwendung von Langzeitprophylaxe und geographischer Ort – deckte sich mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

In der offenen Studie KONFIDENT-S behandelten Patienten bis zu 2 Jahre lang multiple Attacken mit Ekterly. Insgesamt 134 Patienten (darunter 23 Jugendliche) behandelten 1'706 Attacken. Die mediane Anzahl der behandelten Attacken betrug 8, mit einer Spannweite von 1 bis 61 Attacken. Die mediane Zeit vom Attackenbeginn bis zur Behandlung betrug 10 Minuten. Bei den Jugendlichen betrug die mediane Zeit vom Attackenbeginn bis zur Behandlung 4 Minuten. Die Wirksamkeitsergebnisse deckten sich mit denen der KONFIDENT-Studie (Tabelle 4). Die Wirksamkeit hatte auch bei wiederholter Anwendung Bestand.

Vier laryngeale HAE-Attacken wurden in der KONFIDENT-Studie (2 mit 300 mg, 2 mit 600 mg) behandelt. In der offenen KONFIDENT-S-Studie wurden 32 laryngealen Attacken mit 600 mg behandelt. Die Ergebnisse deckten sich mit denen der Patienten mit nichtlaryngealen Attacken in Bezug auf die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung. Es wurden keine Schwierigkeiten bei dem Schlucken der Ekterly-Tabletten gemeldet.

Kinder und Jugendliche

An der KONFIDENT-Studie nahmen 13 jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren teil. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei den jugendlichen Patienten deckte sich mit der bei den Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ekterly bei Kindern im Alter von <12 Jahren ist nicht erwiesen.

Pharmakokinetik

Absorption

Nach nüchterner Einnahme einer Dosis von 300 mg wurden maximale Sebetralstat Plasmakonzentration nach etwa 1 Stunde erreicht.

Einfluss von Nahrungsaufnahme

Nach Einnahme einer Dosis von 600 mg Sebetralstat zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit wurde kein Unterschied in der AUC von Sebetralstat, aber eine Reduktion der C_{max} um 29 % und eine Verzögerung der medianen T_{max} um 2 Stunden beobachtet.

Distribution

Die Plasmaproteinbindung beträgt beim Menschen rund 77 %. Nach einer Dosis von 600 mg radioaktiv markiertem Sebetralstat betrug das Verhältnis der Radioaktivität zwischen Blut und Plasma etwa 0,65. Das geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens (V_z/F) nach einer Dosis von 300 mg betrug 208 l.

Metabolismus

Sebetralstat wird hauptsächlich durch CYP3A4 verstoffwechselt. Nach einer Dosis von 600 mg radioaktiv markiertem Sebetralstat entfielen auf Sebetralstat 64,1 % der gesamten Plasma-Radioaktivitäts-AUC₀₋₂₄, mit 11 Metaboliten, diese machten jeweils zwischen 0,39 % und 7,1 % der gesamten Radioaktivitäts-AUC₀₋₂₄ aus. Der Metabolit mit der höchsten Prävalenz im Plasma ist pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Nach einer Dosis von 300 mg betrug das geometrische Mittel der Eliminationshalbwertszeit von Sebetralstat 3,7 Stunden. Das geometrische Mittel der scheinbaren Clearance (Cl/F) betrug 38,5 l/h.

Ausscheidung

Nach Verabreichung von 600 mg radioaktiv markiertem Sebetralstat an gesunde männliche Probanden wurden etwa 32 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden und 63 % im Stuhl. Dabei wurden etwa 8,7 % bzw. 12,5 % der Dosis im Urin und Stuhl als unverändertes Sebetralstat vorgefunden. Sebetralstat wird primär im Wege der hepatischen Metabolisierung über den Stuhl eliminiert.

Linearität/Nichtlinearität

Über einen Dosisbereich von 5 mg bis 600 mg war die C_{max} von Sebetralstat dosisproportional, während die AUC stärker als dosisproportional anstieg, was wahrscheinlich auf eine längere terminale Eliminationsphase bei höheren Dosen zurückzuführen ist.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse liess keinen Einfluss von Geschlecht, Lebensalter (12 bis 68 Jahre), Gewicht (44,0 kg bis 135 kg) oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Clearance oder das Verteilungsvolumen von Sebetralstat erkennen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von 600 mg Sebetralstat wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion waren die C_{max} und AUC bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 7 % bzw. 16 % erhöht. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung waren die C_{max} und AUC um 63 % bzw. 100 % erhöht.

Die Pharmakokinetik von Sebetralstat wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Sebetralstat wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Da Sebetralstat nicht primär über die Nieren eliminiert und wird nicht als Langzeittherapie angewendet wird, werden keine klinisch relevanten Effekte einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Sebetralstat erwartet.

Ältere Patienten

Es liegen nur limitierte Daten von insgesamt 10 Teilnehmern ab 65 Jahren vor (2 behandelt mit Sebetralstat 300 mg und 8 behandelt mit Sebetralstat 600 mg). Diese Daten deuten darauf hin, dass in dieser Population keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das kanzerogene Potenzial von Sebetralstat wurde in einer 26-wöchigen Studie an transgenen rasH2 Mäusen sowie in einer 104-wöchigen Studie an Ratten untersucht. Es war kein vermehrtes Auftreten von malignen Tumoren zu verzeichnen und bei keiner Dosierung gab es Nachweise einer kanzerogenen Wirkung in einer der beiden Tierspezies. Die Expositionen bei den höchsten Dosen (auf die AUC von ungebundenem Sebetralstat im Plasma bezogen) betrugen bei den männlichen und weiblichen Mäusen das 0,2- bzw. 0,4-fache der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis (MRHD; maximum recommended human dose) und das 5,7-fache bei den Ratten.

Eine Studie zur embryofetalen Entwicklung bei trächtigen Ratten, denen täglich Sebetralstat in einer Exposition in 3-facher Höhe der MRHD (auf die AUC von ungebundenem Sebetralstat im Plasma bezogen) verabreicht wurde, ergab keine Anzeichen für eine Schädigung des sich entwickelnden Fetus. Bei einer höheren Exposition in 12-facher Höhe der MRHD (auf die AUC von ungebundenem Sebetralstat im Plasma bezogen) kam es zu embryofetalen Verlusten und einer geringen Inzidenz von Fehlbildungen (Gaumenspalten und Ventrikelseptumdefekte). In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten zeigten sich keine Effekte; die Exposition bei den trächtigen weiblichen Ratten betrug hier mindestens das 3-fache der MRHD (auf die AUC von ungebundenem Sebetralstat im Plasma bezogen).

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an trächtigen Kaninchen mit täglicher Dosierung ergaben sich Expositionen (auf die AUC von ungebundenem Sebetralstat im Plasma bezogen) vom bis zum 6,8-Fachen der MRHD. In allen mit Sebetralstat behandelten Dosisgruppen wurde eine geringe Inzidenz von schweren Fehlbildungen festgestellt. Es bestand jedoch keine Dosis-Wirkungsbeziehung und alle Fehlbildungen waren innerhalb der historischen Kontrolldaten. Der Zusammenhang mit Sebetralstat ist daher nicht eindeutig und die klinische Bedeutung unklar. Das Kaninchen ist keine pharmakologisch relevante Tierart.

Sebetralstat hatte bei männlichen und weiblichen Ratten bei einer Exposition in 7,7-facher Höhe der MRHD-Exposition (auf die AUC von ungebundenem Sebetralstat im Plasma bezogen) keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität.

Die Verabreichung einer einzelnen Dosis von radioaktiv markiertem Sebetralstat an säugende Ratten führte zu vergleichbaren Konzentrationen an Gesamt-Radioaktivität in Milch und Plasma, wobei die Höchstkonzentration 1 Stunde nach der Dosisgabe gemessen wurde. 24 Stunden nach der Dosisgabe war das Niveau der Radioaktivität sowohl in der Milch als auch im Plasma nah am Hintergrund.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zulassungsnummer

69540 (Swissmedic)

Packungen

Packungen zu 4 Tabletten [B] (derzeit nicht im Handel erhältlich)

Packungen zu 6 Tabletten [B]

Die Tabletten sind in Blisterpackungen aus oPA/Al/PVC mit Aluminium-Abdeckung verpackt (1 Tablette pro Blister).

ZulassungsinhaberIn

KalVista Pharmaceuticals Switzerland GmbH

Baarerstrasse 135

6300 Zug

Schweiz

Stand der Information

Juli 2025