SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Icatibant Zentiva
30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená 3 ml injekčná striekačka obsahuje množstvo ikatibant-acetátu ekvivalentné 30 mg ikatibantu.
Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.
Roztok je číra a bezfarebná kvapalina, pH 5,2 až 5,8; osmolalita 270 až 330 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Icatibant Zentiva je indikovaný na symptomatickú liečbu akútnych záchvatov hereditárneho (dedičného) angioedému (HAE) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s nedostatkom inhibítora C1 esterázy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Icatibant Zentiva je určený na použitie pod dohľadom odborníka v oblasti zdravotnej starostlivosti.

Dávkovanie

Dospelí
Odporúčaná dávka pre dospelých je jedna podkožná injekcia Icatibantu Zentiva 30 mg.

Vo väčšine prípadov je jediná injekcia Icatibantu Zentiva dostačujúca na liečbu záchvatu. V prípade nedostatočnej úľavy alebo návratu symptómov, môže byť po 6 hodinách podaná druhá injekcia Icatibantu Zentiva. Ak druhá injekcia neprinesie dostatočnú úľavu alebo sa zistí opätovný výskyt symptómov, môže byť po ďalších 6 hodinách podaná tretia injekcia Icatibantu Zentiva. Počas 24 hodín sa nemajú podať viac ako 3 injekcie Icatibantu Zentiva.

V klinických skúšaniach nebolo podaných viac ako 8 injekcií ikatibantu za mesiac.

Pediatrická populácia
Odporúčaná dávka Icatibantu Zentiva v závislosti od telesnej hmotnosti u detí a dospievajúcich (vo veku 2 až 17 rokov) je uvedená v tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1: Dávkovací režim pre pediatrických pacientov

Telesná hmotnosť	Dávka (objem injekcie)
12 kg až 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg až 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg až 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg až 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

V klinickom skúšaní bola podaná maximálne 1 injekcia ikatibantu na záchvat HAE.

Nie je možné odporučiť dávkovací režim pre deti vo veku menej ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 12 kg, keďže v tejto pediatrickej skupine nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť.

Staršie osoby
Informácie o skúsenosti s použitím u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené.

U starších osôb sa preukázalo, že majú zvýšenú systémovú expozíciu voči ikatibantu. Význam tejto skutočnosti pre bezpečnosť ikatibantu je neznámy (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Icatibant Zentiva je určený na podkožné podávanie, najlepšie v brušnej oblasti.

Icatibant Zentiva, injekčný roztok, sa má podávať pomaly vzhľadom na podávaný objem.

Každá injekčná striekačka Icatibantu Zentiva je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Podávanie ošetrovateľom/samotným pacientom
Rozhodnutie o začatí podávania Icatibantu Zentiva ošetrovateľom alebo samotným pacientom má uskutočniť len lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou dedičného angioedému (pozri časť 4.4).

Dospelí
Sám pacient alebo ošetrovateľ môže podávať Icatibant Zentiva iba po zaškolení v technike podkožnej injekcie odborníkom v oblasti zdravotnej starostlivosti.

Deti a dospievajúci vo veku 2-17 rokov
Icatibant Zentiva môže ošetrovateľ podávať len v prípade, že bol zdravotníckym pracovníkom zaškolený v metóde podávania subkutánnej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Záchvaty v oblasti hrtana

Pacienti trpiaci záchvatmi v oblasti hrtana musia byť po podaní injekcie sledovaní vo vhodnom zdravotníckom zariadení, až kým lekár nerozhodne, že prepustenie pacienta je bezpečné.

Ischemická choroba srdca

Pri ischemickom ochorení by sa kvôli antagonizmu receptora bradykinínu typ 2 mohli teoreticky vyskytnúť zhoršenie srdcovej funkcie a pokles koronárneho tlaku krvi. Preto pri podávaní ikatibantu treba venovať pozornosť pacientom s akútnou ischemickou chorobou srdca alebo nestabilnou angínou pektoris (pozri časť 5.3).

Cievna mozgová príhoda

Hoci existujú dôkazy o podpore priaznivého účinku blokády receptora B2 hneď po cievnej mozgovej príhode, je tu teoretická možnosť, že ikatibant môže oslabiť pozitívnu neskorú fázu neuroprotekčných účinkov bradykinínu. V súlade s tým je potrebná opatrnosť pri podávaní ikatibantu pacientom niekoľko týždňov po cievnej mozgovej príhode.

Podávanie ošetrovateľom/samotným pacientom

U pacientov, ktorí nikdy v minulosti nedostávali ikatibant, má byť prvá liečba podávaná v ústavnej zdravotníckej starostlivosti alebo pod vedením lekára.

V prípade nedostatočnej úľavy alebo opakovaného výskytu príznakov po podaní samotným pacientom alebo ošetrovateľom sa odporúča, aby pacient alebo ošetrovateľ vyhľadal lekársku pomoc.
U dospelých sa majú ďalšie dávky, ktoré budú možno potrebné na rovnaký záchvat, podávať v zdravotníckom zariadení (pozri časť 4.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o podávaní ďalších dávok na rovnaký záchvat u dospievajúcich alebo detí.

Pacienti trpiaci záchvatom angioedému v oblasti hrtana musia vždy vyhľadať lekársku pomoc a zostať na pozorovaní v ústavnej zdravotníckej starostlivosti, a to aj po podaní injekcie doma.

Pediatrická populácia

Existujú len obmedzené skúsenosti s liečbou viac ako jedného záchvatu HAE ikatibantom v pediatrickej populácii.

Excipients

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické liekové interakcie zahŕňajúce CYP450 sa neočakávajú (pozri časť 5.2).

Spoločné podávanie ikatibantu s ACE inhibítormi (inhibítormi enzýmu angitenzín konvertázy) nebolo skúmané. ACE inhibítory sú kontraindikované u pacientov s HAE kvôli možnému zvýšeniu hladín bradykinínu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo sú len obmedzené údaje o použití ikatibantu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali účinky na uhniezdenie oplodneného vajíčka v maternici a pôrod (pozri časť 5.3), ale potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Ikatibant sa má používať počas gravidity len vtedy, ak jeho potenciálny prínos vyvažuje jeho potenciálne riziko pre plod (napríklad na liečbu potenciálne život ohrozujúcich záchvatov hrtanau).

Dojčenie

Ikatibant sa vylučuje do mlieka dojčiacich samíc potkanov v koncentráciách podobných ako sú koncentrácie liečiva v krvi matiek. Vo vývoji mladých potkanov po narodení sa nezistili žiadne účinky.

Nie je známe, či sa ikatibant vylučuje do materského mlieka, preto sa odporúča, aby ženy počas dojčenia, ktoré chcú Icatibant Zentiva použiť, nedojčili dieťa 12 hodín po liečbe

Fertilita

U potkanov i psov spôsobilo opakované podanie ikatibantu účinky na reprodukčné orgány. Ikatibant nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov myší a potkanov (pozri časť 5.3). V štúdii s 39 zdravými dospelými mužmi a ženami liečenými 3 dávkami po 30 mg každých 6 hodín vždy po 3 dňoch, t. j. s celkovým počtom 9 dávok, neboli u žien ani u mužov pozorované žiadne klinicky významné zmeny koncentrácie pohlavných hormónov oproti východiskovým hodnotám, ako v prípade bazálnej koncentrácie, tak i koncentrácie po stimulácii GnRH. Žiadne významné účinky ikatibantu na koncentráciu progesterónu v luteálnej fáze, na luteálnu funkciu ani na dĺžku menštruačného cyklu u žien neboli zistené. Takisto neboli zistené žiadne významné účinky ikatibantu na počet, pohyblivosť a morfológiu spermií u mužov. Nie je pravdepodobné, že režim dávkovania používaný v tejto štúdii by mohol byť udržiavaný v klinickej praxi.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ikatibant má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po použití ikatibantu boli hlásené únava, letargia, vyčerpanosť, ospalosť a závraty. Tieto symptómy sa môžu vyskytnúť ako dôsledok záchvatu HAE. Pacientov treba informovať, aby neviedli vozidlo ani neobsluhovali stroje, ak sa cítia unavení alebo pociťujú závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách za účelom registrácie bolo ikatibantom v sile 30 mg, podaným subkutánne zdravotníckym pracovníkom, celkovo liečených 999 záchvatov HAE. Ikatibant v sile 30 mg bol podaný subkutánne zdravotníckym pracovníkom 129 zdravým osobám a 236 pacientom s HAE.

Takmer u všetkých pacientov, ktorí boli liečení subkutánne podávaným ikatibantom v klinických skúškach, vznikli reakcie v mieste vpichu (charakterizované podráždením kože, opuchmi, bolesťou, svrbením, sčervenaním, pálením). Tieto reakcie boli celkovo slabé až mierne, prechodné a vyriešili sa bez ďalšieho zasahovania.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich účinkov uvedených v Tabuľke 2 je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie:
Veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000).
Všetky nežiaduce reakcie z obdobia po uvedení na trh sú znázornené *kurzívou.*

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití ikatibantu

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Preferovaný termín**
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nevoľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážky Erytém Svrbenie
	Neznáme	*Urtikária*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Reakcie v mieste podania injekcie*
	Časté	Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina transamináz
* Modrina v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie, pálenie v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, hypoestézia v mieste podania injekcie, podráždenosť v mieste podania injekcie, necitlivosť v mieste podania injekcie, edém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, pocit tlaku v mieste podania injekcie, svrbenie v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, žihľavka v mieste podania injekcie a pocit tepla v mieste podania injekcie.		

Pediatrická populácia

Počas klinických skúšaní bolo liečbe ikatibantom vystavených celkovo 32 pediatrických pacientov (8 detí vo veku od 2 do 11 rokov a 24 dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov) s HAE. Tridsaťjeden pacientov dostalo jednu dávku ikatibantu a 1 pacient (dospievajúci) dostal ikatibant na dva záchvaty HAE (celkovo dve dávky). Ikatibant sa podával formou subkutánnej injekcie v dávke 0,4 mg/kg na základe telesnej hmotnosti, pričom maximálna dávka bola 30 mg.

U väčšiny pediatrických pacientov, ktorí boli liečení subkutánnym ikatibantom, sa vyskytli reakcie na mieste vpichu injekcie, ako je erytém, opuch, pocit pálenia, bolesť kože a svrbenie/pruritus; tieto reakcie boli mierne až stredne závažné a konzistentné s reakciami, ktoré boli hlásené u dospelých. U dvoch pediatrických pacientov sa vyskytli reakcie na mieste vpichu injekcie, ktoré sa hodnotili ako závažné a ktoré úplne odzneli do 6 hodín. Tieto reakcie boli erytém, opuch, pocit pálenia a horúčavy.

Počas klinických štúdií sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny reprodukčných hormónov.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Imunogenita
V zriedkavých prípadoch pri opakovanej liečbe dospelých v kontrolovaných skúšaniach vo fáze III bola pozorovaná prechodná pozitivita na protilátky proti ikatibantu. U všetkých pacientov bola zachovaná účinnosť lieku. Jeden pacient liečený ikatibantom mal kladnú odpoveď na protilátky proti ikatibantu pred liečbou i po liečbe ikatibantom. Tento pacient bol pozorovaný po dobu 5 mesiacov

a ďalšie vzorky boli negatívne na protilátky proti ikatibantu. Neboli hlásené žiadne reakcie precitlivenosti alebo anafylaktické reakcie po liečbe ikatibantom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V

4.9 Predávkovanie

Žiadne klinické informácie o predávkovaní nie sú dostupné.

Dávka 3,2 mg/kg podávaná intravenózne (asi 8 - násobok terapeutickej dávky) spôsobila prechodný erytém, svrbenie, sčervenanie alebo hypotenziu u zdravých ľudí. Nebol potrebný žiadny terapeutický zásah.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické liečivá, liečivá na dedičný angioedém;
ATC kód: B06AC02.

Mechanizmus účinku

HAE (autozomálna dominantná choroba) je spôsobená neprítomným alebo nefunkčným inhibítorom C1 esterázy. Záchvaty HAE sú sprevádzané zvýšeným uvoľňovaním bradykinínu, ktorý je dôležitým mediátorom vzniku klinických symptómov.

HAE sa prejavuje ako intermitentné záchvaty podkožného a/alebo podslizničného edému postihujúceho horný dýchací trakt, kožu a gastrointestinálny trakt. Záchvat trvá obvykle 2 až 5 dní.

Ikatibant je selektívnym konkurenčným antagonistom (B2) receptora bradykinínového typu 2. Je to syntetický dekapeptid so štruktúrou podobnou bradykinínu, ale s 5 neproteínogénnymi aminokyselinami. Zvýšené koncentrácie bradykinínu sú pri HAE dôležitým mediátorom vzniku klinických symptómov.

Farmakodynamické účinky

U zdravých mladých jedincov ikatibant podávaný v dávkach 0,8 mg/kg počas 4 hodín, 1,5 mg/kg/deň alebo 0,15 mg/kg/deň počas 3 dní bránil vzniku hypotenzie vyvolanej bradykinínom, vazodilatácii a reflexnej tachykardii. Ukázalo sa, že ikatibant je konkurenčným antagonistom, ak provokujúca dávka bradykinínu bola zvýšená 4-násobne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Údaje o účinnosti boli získané z počiatočnej otvorenej štúdie vo fáze II a z troch kontrolovaných štúdií vo fáze III.

Klinické štúdie vo fáze III (FAST-1 a FAST-2) boli randomizované, dvojito zaslepené, kontrolované štúdie a boli rovnaké, až na komparátor (jedna voči perorálne podávanej kyseline tranexamovej ako komparátoru a jedna kontrolovaná voči placebu). Celkový počet 130 pacientov bol randomizovaný, aby dostával buď 30 mg dávku ikatibantu (63 pacientov) alebo komparátora (buď kyselinu tranexamovú – 38 pacientov, alebo placebo – 29 pacientov). Následné epizódy HAE boli liečené v otvorenom predĺžení štúdie. Pacienti so symptómami laryngeálneho angioedému dostávali otvorenú

liečbu ikatibantom. Primárnym cieľom účinnosti bol čas po nábeh úľavy od symptómov pomocou vizuálnej analógovej stupnice (VAS). Tabuľka 3 uvádza výsledky účinnosti pre tieto štúdie.

FAST-3 bola randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami, na 98 dospelých pacientoch, ktorých medián veku bol 36 rokov. Pacienti boli randomizovaní aby dostávali buď ikatibant 30 mg alebo placebo subkutánnou injekciou. Podskupina pacientov v tejto štúdii pocítila záchvaty akútneho HAE počas terapie androgénmi, antifibrinolytikami alebo inhibítormi chloridových kanálov. Primárnym cieľom účinnosti bol čas po nástup úľavy od symptómov, ohodnotený pomocou trojprvkovej zloženej vizuálnej analógovej stupnice (VAS-3), ktorá sa skladala z ohodnotenia opuchu kože, bolestivosti kože a bolesti brucha. Tabuľka 4 uvádza výsledky účinnosti pre FAST-3.

V týchto štúdiách mali pacienti dostávajúci ikatibant rýchlejší medián času po nábeh úľavy od symptómov (2,0, 2,5 respektíve 2,0 hodiny), v porovnaní s kyselinou tranexamovou (12,0 hodín) a placebom (4,6 a 19,8 hodín). Liečebný účinok ikatibantu bol potvrdený sekundárnymi cieľmi účinnosti.

V integrovanej analýze týchto kontrolovaných štúdií vo fáze III, čas po nástup úľavy od symptómov a čas po nástup úľavy od primárneho symptómu boli podobné nezávisle od vekovej skupiny, pohlavia, rasy, hmotnosti alebo toho, či pacient používal androgény alebo antifibrinolytiká.

Odpoveď bola tiež zhodná u opakovaných záchvatov v kontrolovaných skúšaniach fázy III. Celkovo 237 pacientov dostalo 1386 dávok 30 mg ikatibantu proti 1278 záchvatom akútneho HAE. V prvých 15 záchvatoch liečených ikatibantom (1114 dávok proti 1030 záchvatom) boli mediány času po nástup úľavy od symptómov podobné medzi jednotlivými záchvatmi (2,0 až 2,5 hodín). 92,4% týchto záchvatov HAE bolo liečených jedinou dávkou ikatibantu.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti pre FAST-1 a FAST-2

Kontrolovaná klinická štúdia IKATIBANTU v porovnaní s kyselinou tranexamovou alebo placebom: Výsledky účinnosti					
FAST-2			**FAST-1**		
	Ikatibant	**Kyselina tranexamová**		**Ikatibant**	**Placebo**
Počet pacientov v ITT populácii	36	38	Počet pacientov v ITT populácii	27	29
Východisk.bod VAS(mm)	63,7	61,5	Východisk.bod VAS(mm)	69,3	67,7
Zmena z východisk.bodu na 4 hodiny	-41,6	-14,6	Zmena z východisk.bodu na 4 hodiny	-44,8	-23,5
Rozdiel medzi liečbami (95% CI, p-hodnota)	-27,8 (-39,4, -16,2) p <0,001		Rozdiel medzi liečbami (95% CI, p-hodnota)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Zmena z východisk.bodu na 12 hodín	-54,0	-30,3	Zmena z východisk.bodu na 12 hodín	-54,2	-42,4
Rozdiel medzi liečbami (95% CI, p-hodnota)	-24,1 (-33,6, -14,6) p <0,001		Rozdiel medzi liečbami (95% CI, p-hodnota)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	

Kontrolovaná klinická štúdia IKATIBANTU v porovnaní s kyselinou tranexamovou alebo placebom: Výsledky účinnosti					
FAST-2			**FAST-1**		
	Ikatibant	**Kyselina tranexamová**		**Ikatibant**	**Placebo**
Medián času po nábeh úľavy od symptómov (hodiny)			Medián času po nábeh úľavy od symptómov (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	2,0	12,0	Všetky epizódy (N = 56)	2,5	4,6
Miera odpovede (%, CI) v 4 hod. po začiatku liečby			Miera odpovede (%, CI) v 4 hod. po začiatku liečby		
Všetky epizódy (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Všetky epizódy (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Medián času po nábeh úľavy od symptómov: všetkých symptómov (h): bolesti brucha opuch kože bolesť kože	 1,6 2,6 1,5	 3,5 18,1 12,0	Medián času po nábeh úľavy od symptómov: všetkých symptómov (h): bolesti brucha opuch kože bolesť kože	 2,0 3,1 1,6	 3,3 10,2 9,0
Medián času po nábeh úľavy od temer všetkých symptómov (hodiny)			Medián času po nábeh úľavy od temer všetkých symptómov (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	10,0	51,0	Všetky epizódy (N = 56)	8,5	19,4
Medián času po regresiu symptómov, podľa pacienta (hodiny)			Medián času po regresiu symptómov, podľa pacienta (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	0,8	7,9	Všetky epizódy (N = 56)	0,8	16,9
Medián času po celkové zlepšenie pacienta, podľa lekára (hodiny)			Medián času po celkové zlepšenie pacienta, podľa lekára (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	1,5	6,9	Všetky epizódy (N = 56)	1,0	5,7

Tabľka 4. Výsledky účinnosti pre FAST-3

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáza -- ITT population				
Cieľový ukazovateľ	**Štatistický ukazovateľ**	**Ikatibant**	**Placebo**	**p-hodnota**
		(n = 43)	(n=45)	

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáza -- ITT population				
Cieľový ukazovateľ	**Štatistický ukazovateľ**	**Ikatibant**	**Placebo**	**p-hodnota**
Primárny cieľový ukazovateľ				
Čas po nástup úľavy symptómov – Zložená VAS (hod.)	Medián	2,0	19,8	<0,001
Iné cieľové ukazovatele				
Čas po nástup úľavy od primárneho symptómu (hod.)	Medián	1,5	18,5	<0,001
Zmena v skóre zloženej VAS v 2. hodine od začiatku liečby	Priemer	-19,74	-7,49	<0,001
Zmena v zloženom skóre symptómov v 2. hodine, podľa pacienta	Priemer	-0,53	-0,22	<0,001
Zmena v zloženom skóre symptómov v 2. hodine, podľa lekára	Priemer	-0,44	-0,19	<0,001
Čas po takmer úplnú úľavu od symptómov (hod.)	Medián	8,0	36,0	0,012
Čas po počiatočné zlepšenie symptómov (hod.), podľa pacienta	Medián	0,8	3,5	<0,001
Čas po počiatočné vizuálne zlepšenie symptómov (hod.), podľa lekára	Medián	0,8	3,4	<0,001

Celkovo bolo v týchto kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III liečených 66 pacientov so záchvatmi HAE postihujúcimi hrtan. Výsledky boli podobné výsledkom pacientov so záchvatmi HAE nepostihujúcimi hrtan súdiac podľa času po nástup úľavy od symptómov.

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa otvorená nerandomizovaná štúdia s jedným ramenom (HGT-FIR-086), na ktorej sa zúčastnilo celkovo 32 pacientov. Všetci pacienti dostali aspoň jednu dávku ikatibantu (0,4 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom maximálna dávka bola 30 mg) a väčšina pacientov bola sledovaná aspoň 6 mesiacov. Jedenásť pacientov bolo pred pubertou a 21 pacientov bolo buď v puberte alebo po puberte.

Populácia účinnosti pozostávala z 22 pacientov, ktorí boli liečení ikatibantom (11 pred pubertou a 11 v puberte/po puberte) na záchvat HAE.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do nástupu úľavy od symptómov (time to onset of symptom relief, TOSR) na základe zmeny zloženého skóre symptómov podľa lekára. Čas do úľavy od symptómov bol definovaný ako dĺžka času (v hodinách) potrebná na zlepšenie symptómov o 20 %.

Celkovo bol medián času do nástupu úľavy od symptómov 1,0 hodina (95 % interval spoľahlivosti, 1,0-1,1 hodiny). Po 1 hodine od liečby sa nástup úľavy od symptómov pozoroval približne u 50 % pacientov a po 2 hodinách u 90 % pacientov.
Celkový priemerný čas do výskytu minimálnych symptómov (najskorší čas po liečbe, keď boli všetky symptómy buď mierne alebo neprítomné) bol 1,1 hodiny (95 % interval spoľahlivosti, 1,0-2,0 hodiny).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ikatibantu bola charakterizovaná štúdiami pomocou intravenózneho aj subkutánneho podania zdravým dobrovoľníkom a pacientom. Farmakokinetický profil ikatibantu u pacientov s HAE je podobný profilu u zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní je absolútna biologická dostupnosť ikatibantu 97 %. Čas po maximálnu koncentráciu je asi 30 minút.

Distribúcia

Distribučný objem ikatibantu (Vss) je asi 20-25 l. Viazanie na bielkoviny plazmy predstavuje 44 %.

Biotransformácia

Ikatibant je vo veľkej miere metabolizovaný proteolytickými enzýmami na neaktívne metabolity, ktoré sú vylučované v prvom rade v moči.

Štúdie *in vitro* potvrdili, že ikatibant sa neštiepi oxidačnými metabolickými cestami a nie je inhibítorom izoenzýmov dôležitého cytochrómu P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) a ani induktorom CYP 1A2 a 3A4.

Eliminácia

Ikatibant sa eliminuje hlavne metabolizmom s menej ako 10 % dávky eliminovanej v moči ako nezmenený liek. Klírens je asi 15-20 l/h a nezávisí od dávky. Výsledný plazmatický polčas je asi 1-2 hodiny.

Osobitné populácie

Staršie osoby
Údaje naznačujú úbytok v klírense spojený s vekom, ktorého výsledkom je 50-60 % vyššia expozícia u starších osôb (75-80 rokov) v porovnaní s pacientmi vo veku 40 rokov.

Pohlavie
Z údajov vyplýva, že v klírense nie je po korekcii vzhľadom na telesnú hmotnosť žiadny rozdiel medzi ženami a mužmi.

Porucha funkcie pečene a obličiek
Obmedzené údaje naznačujú, že expozícia ikatibantu nie je ovplyvnená poruchou funkcie pečene ani obličiek.

Rasa
Informácie o vplyve rasy sú obmedzené. Z dostupných údajov o expozícii nevyplýva žiadny rozdiel v klírense medzi jedincami inej ako bielej rasy (n=40) a jedincami bielej rasy (n=132).

Pediatrická populácia
Farmakokinetika ikatibantu u pediatrických pacientov s HAE bola charakterizovaná v štúdii HGT-FIR-086 (pozri časť 5.1). Po jednom subkutánnom podaní (0,4 mg/kg až po maximum 30 mg) je čas do maximálnej koncentrácie približne 30 minút a terminálny polčas je asi 2 hodiny. Nepozorovali sa rozdiely v expozícii ikatibantu medzi pacientmi s HAE so záchvatom alebo bez neho. Modelovanie populačnej farmakokinetiky s použitím údajov od dospelých a detí preukázalo, že klírens ikatibantu súvisí s telesnou hmotnosťou, kde pri nižších telesných hmotnostiach boli v pediatrickej populácii s HAE zistené nižšie hodnoty klírensu. Na základe modelovania dávkovania podľa hmotnostných

kategórií, predpokladaná expozícia ikatibantu v pediatrickej populácii s HAE (pozri časť 4.2) je nižšia ako pozorovaná expozícia v štúdiách uskutočnených s dospelými pacientmi s HAE.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli vykonané štúdie s opakovanými dávkami s dĺžkou trvania až 6-mesiacov u potkanov a 9 mesiacov u psov. U potkanov i psov došlo k zníženiu hladín pohlavných hormónov v obehu, súvisiacemu s dávkou, a opakované používanie ikatibantu spôsobilo vratné oneskorenie sexuálnej zrelosti.

Maximálne denné expozície definované plochou pod krivkou (AUC) pri úrovniach, pri ktorých ešte neboli pozorované žiadne nepriaznivé účinky (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL), boli v 9-mesačnej štúdii u psov 2,3-násobne vyššie ako AUC u dospelých ľudí po subkutánnej dávke 30 mg. NOAEL nebola merateľná v štúdii na potkanoch, avšak všetky zistenia tejto štúdie preukázali úplne alebo čiastočne vratné účinky u potkanov. Pri všetkých dávkach skúšaných na potkanoch bola pozorovaná hypertrofia nadobličiek. Po prerušení terapie ikatibantom bol pozorovaný ústup hypertrofie nadobličiek. Klinický význam zistení na nadobličkách nie je známy.

Ikatibant nemal žiadny účinok na plodnosť samcov myší (najvyššia dávka 80,8 mg/kg/deň), ani potkanov (najvyššia dávka 10 mg/kg/deň).

V 2-ročnej štúdii na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu ikatibantu u potkanov nemali denné dávky poskytujúce až približne 2-násobné úrovne expozície v porovnaní s úrovňami expozície, ktoré boli dosiahnuté po terapeutickej dávke u ľudí, žiaden vplyv na výskyt ani morfológiu nádorov. Výsledky nenaznačujú karcinogénny potenciál ikatibantu.

V štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo* ikatibant nebol genotoxický.

Ikatibant nebol teratogénny v prípade podávania s.c. injekciou počas ranného embryonálneho a fetálneho vývoja potkanov (najvyššia dávka 25 mg/kg/deň) a králikov (najvyššia dávka 10 mg/kg/deň). Ikatibant je silným antagonistom bradykinínu, a preto pri vysokých dávkach môže mať liečba účinok na proces zahniezdenia v maternici a následnú materničnú stabilitu v rannej gravidite. Tieto účinky na maternicu sa tiež prejavujú v neskorom štádiu gravidity, kde má ikatibant tokolytický účinok spôsobujúci oneskorený pôrod u potkanov so zvýšeným distresom (hypoxiou) plodu a perinatálnou smrťou pri vysokých dávkach (10 mg/kg/deň).

2-týždňová štúdia zisťujúca rozsah subkutánnych dávok u mladistvých potkanov identifikovala 25 mg/kg/deň ako maximálne tolerovanú dávku. V pivotnej štúdii toxicity na mláďatách, pri ktorej bola sexuálne nezrelým potkanom podávaná denná dávka 3 mg/kg/deň počas 7 týždňov, bola zaznamenaná atrofia semenníkov a nadsemenníkov; pozorované mikroskopické zistenia boli čiastočne reverzibilné. Podobné účinky ikatibantu na reprodukčné tkanivá boli pozorované aj u pohlavne zrelých potkanov a psov. Tieto zistenia na tkanivách boli v súlade s hlásenými účinkami na gonadotropíny a zdá sa, že počas následného obdobia bez podávania lieku ustupujú.

Ikatibant nevyvolával žiadnu zmenu prevodu srdca *in vitro* (kanál hERG) ani *in vivo* u normálnych psov alebo na rôznych psích modeloch (stimulácia predsiení, fyzické cvičenie a koronárna ligácia), kde neboli pozorované pridružené hemodynamické zmeny. Ukázalo sa, že ikatibant zhoršoval vyvolanú ischémiu srdca v závažných predklinických modeloch, hoci škodlivý účinok nebol pri akútnej ischémii konzistentne preukázaný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová, ľadová

Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml roztoku v 3 ml naplnenej injekčnej striekačke (číre sklo typu I) so sivou chlórbutylovou zátkou, luer koncovkou s bielym polypropylénovým uzáverom.
Na podanie injekcie je priložená samostatná ihla 25G, 16 mm.

Obsah balenia je jedna naplnená injekčná striekačka s jednou ihlou, alebo multibalenie s tromi naplnenými injekčnými striekačkami s tromi ihlami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok má byť číry a bezfarebný a nemá obsahovať viditeľné častice.

Použitie v pediatrickej populácii.

Príslušná dávka, ktorá sa má podať, je založená na telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Keď je požadovaná dávka nižšia než 30 mg (3 ml), na natiahnutie a podanie príslušnej dávky je potrebné nasledujúce vybavenie:
- Adaptér (proximálny a/alebo distálny konektor/spojka luer lock samica)
- 3 ml (odporúčaná) odstupňovaná injekčná striekačka

Naplnená injekčná striekačka obsahujúca ikatibant a všetky ďalšie komponenty sú určené len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Všetky ihly a injekčné striekačky sa majú zlikvidovať v kontajneri na ostrý odpad.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0271/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. októbra 2021
Dátum predĺženia registrácie: 24. februára 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026