

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Icatibant Fresenius 30 mg
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená 3 ml injekčná striekačka obsahuje ikatibant-acetát, čo zodpovedá 30 mg ikatibantu.
Jeden 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 roztoku 5,0 – 6,0.
Osmolalita roztoku 270 – 330 mosmol.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Icatibant Fresenius je indikovaný na symptomatickú liečbu akútnych záchvatov hereditárneho angioedému (HAE) dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 2 roky a starším s nedostatkom inhibítora C1-esterázy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Icatibant Fresenius je určený na použitie pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka u dospelých je jedna subkutánna injekcia Icatibantu Fresenius 30 mg.

Vo väčšine prípadov je jedna injekcia Icatibantu Fresenius postačujúca na liečbu záchvatu. V prípade nedostatočného zmiernenia alebo opätovného výskytu príznakov, sa môže po 6 hodinách podať druhá injekcia Icatibantu Fresenius. Pri nedostatočnom zmiernení alebo po opätovnom výskyte príznakov po druhej injekcii sa môže po ďalších 6 hodinách podať tretia injekcia Icatibantu Fresenius. Počas 24 hodín sa nemá podať viac ako 3 injekcie Icatibantu Fresenius.

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

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka Icatibantu Fresenius u detí a dospievajúcich (vo veku 2 až 17 rokov) podľa telesnej hmotnosti je uvedená v tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1: Dávkovací režim u 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 pri záchvate HAE podaná maximálne 1 injekcia ikatibantu.

U detí vo veku menej ako 2 roky alebo s hmotnosťou nižšou ako 12 kg nie je možné odporučiť žiadny dávkovací režim, keďže v tejto skupine detí nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť.

Staršie osoby

Informácie o použití u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené.

U starších osôb sa preukázala zvýšená systémová expozícia ikatibantu. Význam tohto zistenia pre bezpečnosť Icatibantu Fresenius nie je známy (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Spôsob podávania

Icatibant Fresenius je určený na subkutánne podávanie, prednostne do oblasti brucha.

Injekcia s injekčným roztokom Icatibant Fresenius sa má podávať pomaly s ohľadom na podávaný objem.

Jedna injekčná striekačka Icatibantu Fresenius je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Podávanie opatrovateľom/samotným pacientom

Rozhodnutie o začatí podávania Icatibantu Fresenius opatrovateľom alebo samotným pacientom má urobiť len lekár so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou hereditárneho angioedému (pozri časť 4.4).

Dospelí

Sám pacient alebo ošetrovateľ môže podávať Icatibant Fresenius iba po zaškolení zdravotníckym pracovníkom v technike podávania subkutánnej injekcie.

Deti a dospievajúci vo veku 2 - 17 rokov

Icatibant Fresenius môže opatrovateľ podávať iba po zaškolení zdravotníckym pracovníkom v technike podávania subkutánnej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laryngeálne záchvaty

Pacienti s laryngeálnymi záchvatmi majú byť po podaní injekcie sledovaní vo vhodnom

zdravotníckom zariadení, až kým lekár nerozhodne, že prepustenie pacienta je bezpečné.

Ischemická choroba srdca

Pri ischemickom ochorení môže antagonizmus bradykinínových receptorov typu 2 teoreticky spôsobiť zhoršenie funkcie srdca a zníženie prietoku krvi koronárnymi cievami. Pri podávaní Icatibantu Fresenius pacientom s akútnou ischemickou chorobou srdca alebo nestabilnou angínou pectoris je preto potrebná opatrnosť (pozri časť 5.3).

Cievna mozgová príhoda

Hoci existujú dôkazy podporujúce priaznivý vplyv blokády B2 receptora hneď po vzniku cievnej mozgovej príhody, je teoreticky možné, že ikatibant môže oslabiť pozitívny neuroprotektívny účinok bradykinínu v neskorej fáze. Pri podávaní Icatibantu Fresenius pacientom niekoľko týždňov po cievnej mozgovej príhode je preto potrebná opatrnosť.

Podávanie opatrovateľom/samotným pacientom

U pacientov, ktorí nikdy v minulosti nedostávali Icatibant Fresenius, sa má prvá dávka podať v zdravotníckom zariadení alebo pod dohľadom lekára.

Pri nedostatočnom zmiernení alebo opätovnom výskyte príznakov po podaní samotným pacientom alebo opatrovateľom sa odporúča, aby pacient alebo opatrovateľ vyhľadal lekársku pomoc.

U dospelých sa majú následné dávky, potrebné pri rovnakom záchvate, podávať v zdravotníckom zariadení (pozri časť 4.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o podávaní následných dávok pri rovnakom záchvate u dospievajúcich alebo detí.

Pacienti s laryngeálnym záchvatom majú vždy vyhľadať lekársku pomoc a zostať na pozorovaní v zdravotníckom zariadení, a to aj potom, čo si podali injekciu doma.

Pediatrická populácia

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 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).

Súbežné podávanie ikatibantu s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) 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 klinické údaje o tehotných ženách vystavených účinku ikatibantu. Štúdie na zvieratách preukázali účinky na implantáciu embrya v maternici a pôrod (pozri časť 5.3), potenciálne riziko u ľudí však nie je známe.

Icatibant Fresenius sa má počas tehotenstva používať len vtedy, ak potenciálny prínos prevýši možné riziko pre plod (napr. na liečbu potenciálne život ohrozujúcich laryngeálnych záchvatov).

Dojčenie

Ikatibant sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov v koncentráciách podobných ako sú koncentrácie

liečiva v krvi matiek. Nezaznamenal sa žiadny vplyv na postnatálny vývoj potkaních mláďat.

Nie je známe, či sa ikatibant vylučuje do ľudského mlieka, preto sa odporúča, aby ženy počas dojčenia, ktoré chcú Icatibant Fresenius použiť, nedoјčili dieťa 12 hodín po podaní lieku.

Fertilita

U potkanov a psov vyvolalo opakované podanie ikatibantu účinky na reprodukčné orgány. Ikatibant nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov myši a potkanov (pozri časť 5.3). V štúdiu 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 aj koncentrácie po stimulácii GnRH. Nezistili sa žiadne významné účinky ikatibantu na koncentráciu progesterónu v luteálnej fáze a na luteálnu funkciu ani na dĺžku menštruačného cyklu u žien, ani žiadne významné účinky ikatibantu na počet, pohyblivosť a morfológiu spermií u mužov. Nie je pravdepodobné, že režim dávkovania použitý v tejto štúdiu bol udržiavaný v klinickej praxi.

4.7 Ovpľyvnenie 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 príznaky sa môžu vyskytnúť ako dôsledok záchvatu HAE. Pacientov treba poučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa cítia unavení alebo pociťujú závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách použitých pre registráciu bolo ikatibantom 30 mg, podaným subkutánne zdravotníckym pracovníkom, liečených celkovo 999 záchvatov HAE. Ikatibant 30 mg bol podaný subkutánne zdravotníckym pracovníkom 129 zdravým osobám a 236 pacientom s HAE.

Takmer u všetkých pacientov liečených subkutánne podávaným ikatibantom v klinických skúšaníach vznikli reakcie v mieste podania injekcie (charakterizované podráždením kože, opuchmi, bolesťou, svrbením, erytémom a pocitom pálenia). Tieto reakcie boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné, prechodné a ustúpili bez potreby ďalšej liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke 2 sú definované použitím nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Všetky nežiaduce reakcie z obdobia po uvedení lieku na trh sú znázornené *kurzívou*.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití ikatibantu

Trieda orgánových systémov	Frekvencia		
	<i>veľmi časté</i>	<i>časté</i>	<i>neznáme</i>
Poruchy nervového systému		závrat, bolesť hlavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nauzea	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, erytém, pruritus	<i>urtikária</i>

Trieda orgánových systémov	Frekvencia		
	<i>veľmi časté</i>	<i>časté</i>	<i>neznáme</i>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste podania injekcie*	pyrexia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšené hladiny transamináz	

*Modrina v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie, pálenie v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, hypostézia v mieste podania injekcie, podráždenie v mieste podania injekcie, strata citlivosti v mieste podania injekcie, edém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, pocit tlaku v mieste podania injekcie, pruritus v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, urtikária v mieste podania injekcie a pocit tepla v mieste podania injekcie.

Pediatrická populácia

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

U väčšiny pediatrických pacientov liečených subkutánnym ikatibantom sa vyskytli reakcie v mieste podania 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 v mieste podania injekcie, ktoré boli vyhodnotené ako závažné a ktoré úplne odzneli do 6 hodín. Tieto reakcie zahŕňali erytém, opuch, pocit pálenia a tepla.

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Imunogenita

V kontrolovaných skúšaní fázy III opakovanej liečby u dospelých sa v zriedkavých prípadoch pozorovala prechodná pozitivita na protilátky proti ikatibantu. U všetkých pacientov bola zachovaná účinnosť. Jeden pacient liečený ikatibantom mal pozitívny test na protilátky proti ikatibantu pred a po liečbe ikatibantom. Tento pacient bol sledovaný 5 mesiacov a ďalšie vzorky boli negatívne na protilátky proti ikatibantu. Pri ikatibante neboli hlásené žiadne reakcie z precitlivenosti alebo anafylaktické reakcie.

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

K dispozícii nie sú žiadne klinické informácie o predávkovaní.

Dávka 3,2 mg/kg podaná intravenózne (približne 8-násobok terapeutickú dávku) spôsobila u zdravých osôb prechodný erytém, svrbenie, návaly horúčavy alebo hypotenzii. Nebola potrebná žiadna terapeutická intervencia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

HAE (autozomálne dominantná choroba) je spôsobená neprítomným alebo nefunkčným inhibítorom C1-esterázy. Záchvaty HAE sú sprevádzané zvýšeným uvoľňovaním bradykinínu, ktorý je kľúčovým mediátorom vzniku klinických príznakov.

HAE sa prejavuje ako intermitentné záchvaty subkutánneho a/alebo submukózneho edému postihujúceho horné dýchacie cesty, kožu a gastrointestinálny trakt. Záchvat trvá obvykle 2 až 5 dní.

Ikatibant je selektívny kompetitívny antagonist bradykinínových receptorov typu 2 (B2). Je to syntetický decapeptid so štruktúrou podobnou bradykinínu, obsahuje však 5 neproteinogénnych aminokyselín. Pri HAE sú zvýšené koncentrácie bradykinínu kľúčovým mediátorom vzniku klinických príznakov.

Farmakodynamické účinky

U zdravých mladých osôb ikatibant podávaný v dávkach 0,8 mg/kg počas 4 hodín a 1,5 mg/kg/deň alebo 0,15 mg/kg/deň počas 3 dní bránil vzniku hypotenzie vyvolanej bradykinínom, vazodilatácii a reflexnej tachykardii. Pri 4-násobnom zvýšení dávky ikatibantu sa preukázalo, že ikatibant je kompetitívnym antagonistom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Údaje o účinnosti boli získané z iniciálnej otvorenej štúdie fázy II a z troch kontrolovaných štúdií fázy III.

Klinické štúdie fázy III (FAST-1 a FAST-2) boli randomizované, dvojito zaslepené, kontrolované skúšania a mali rovnaký dizajn okrem komparátora (jedna s komparátorom perorálne podávanou kyselinou tranexámovou a jedna kontrolovaná placebom). Celkovo 130 pacientov bolo randomizovaných do skupín s 30 mg dávkou ikatibantu (63 pacientov) alebo komparátora (buď kyselina tranexámová u 38 pacientov, alebo placebo u 29 pacientov). Následné epizódy HAE boli liečené v nezaslepenom rozšírení štúdie. Pacienti s príznakmi laryngeálneho angioedému dostávali nezaslepenú liečbu ikatibantom. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol čas do nástupu zmiernenia príznakov s použitím vizuálnej analógovej škály (VAS). Tabuľka 3 uvádza výsledky účinnosti v týchto štúdiách.

FAST-3 bola randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami u 98 dospelých pacientov s mediánom veku 36 rokov. Pacienti boli randomizovaní aby dostávali buď ikatibant 30 mg alebo placebo subkutánnou injekciou. Podskupina pacientov v tejto štúdii mala akútne záchvaty HAE počas užívania androgénov, antifibrinolytík alebo inhibítorov C1. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do nástupu zmiernenia príznakov s použitím kompozitného skóre trojzložkovej vizuálnej analógovej škály (VAS-3), pozostávajúcej z hodnotenia opuchu kože, bolestivosti kože a bolesti brucha. Tabuľka 4 uvádza výsledky účinnosti v štúdii FAST-3.

V týchto štúdiách mali pacienti dostávajúci ikatibant kratší medián času od nástupu zmiernenia príznakov (v prvej štúdii 2,0 hodiny, v druhej 2,5 a v tretej 2,0 hodiny), v porovnaní s kyselinou tranexámovou (12,0 hodín) a s placebom (4,6 a 19,8 hodín). Liečebný účinok ikatibantu bol potvrdený sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti.

V integrovanej analýze týchto kontrolovaných štúdií fázy III, čas do nástupu zmiernenia príznakov

a čas do nástupu zmiernenia primárnych príznakov boli podobné nezávisle od vekovej skupiny, pohlavia, rasy, hmotnosti alebo toho, či pacient užíval androgény alebo antifibrinolytiká.

Odpoveď na liečbu bola tiež zhodná pri opakovaných záchvatoch v kontrolovaných skúšaní fázy III. Celkovo 237 pacientov dostalo 1 386 dávok 30 mg ikatibantu na liečbu 1 278 akútnych záchvatov HAE. Pri prvých 15 záchvatoch liečených ikatibantom (1 114 dávok proti 1 030 záchvatom) bol medián časov do nástupu zmiernenia príznakov podobný pri všetkých záchvatoch (2,0 až 2,5 hodín). 92,4 % týchto záchvatov HAE bolo liečených jedinou dávkou ikatibantu.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti v štúdiách FAST-1 a FAST-2

Kontrolovaná klinická štúdia ikatibant vs. kyselina tranexámová alebo placebo: výsledky účinnosti					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Kyselina tranexámová		Ikatibant	Placebo
Počet pacientov v ITT populácii	36	38	Počet pacientov v ITT populácii	27	29
Východisková hodnota VAS (mm)	63,7	61,5	Východisková hodnota VAS (mm)	69,3	67,7
Zmena oproti východiskovej hodnote na 4 hodiny	-41,6	-14,6	Zmena oproti východiskovej hodnote 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 oproti východiskovej hodnote na 12 hodín	-54,0	-30,3	Zmena oproti východiskovej hodnote 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	
Medián času do nástupu zmiernenia príznakov (hodiny)			Medián času do nástupu zmiernenia príznakov (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	2,0	12,0	Všetky epizódy (N = 56)	2,5	4,6
Miera odpovede (%; CI) po 4 hod. od začiatku liečby			Miera odpovede (%; CI) po 4 hod. od 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 od nástupu zmiernenia príznakov: všetky príznaky (hod):			Medián času od nástupu zmiernenia príznakov: všetky príznaky (hod):		
bolesti brucha	1,6	3,5	bolesti brucha	2,0	3,3
opuch kože	2,6	18,1	opuch kože	3,1	10,2
bolestivosť kože	1,5	12,0	bolestivosť kože	1,6	9,0
Medián času do nástupu zmiernenia takmer všetkých príznakov (hodiny)			Medián času do nástupu zmiernenia takmer všetkých príznakov (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	10,0	51,0	Všetky epizódy (N = 56)	8,5	19,4

Kontrolovaná klinická štúdia ikatibant vs. kyselina tranexámová alebo placebo: výsledky účinnosti					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Kyselina tranexámová		Ikatibant	Placebo
Medián času do regresie príznakov, podľa pacienta (hodiny)			Medián času do regresie príznakov, podľa pacienta (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	0,8	7,9	Všetky epizódy (N = 56)	0,8	16,9
Medián času do celkového zlepšenia stavu pacienta, podľa lekára (hodiny)			Medián času do celkového zlepšenia stavu pacienta, podľa lekára (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	1,5	6,9	Všetky epizódy (N = 56)	1,0	5,7

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti v štúdii FAST-3

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáza -- ITT populácia				
Ukazovateľ	Štatistika	Ikatibant	Placebo	p-hodnota
		(n = 43)	(n = 45)	
Primárny ukazovateľ				
Čas do nástupu zmiernenia príznakov – Kompozitná VAS (hod)	Medián	2,0	19,8	< 0,001
Iné ukazovateľa				
Čas do nástupu zmiernenia primárnych príznakov (hod)	Medián	1,5	18,5	< 0,001
Zmena v kompozitnom skóre VAS 2 hodiny po liečbe	Priemer	-19,74	-7,49	< 0,001
Zmena v kompozitnom skóre príznakov po 2 hodinách, hodnotené pacientom	Priemer	-0,53	-0,22	< 0,001
Zmena v kompozitnom skóre príznakov po 2 hodinách, hodnotené investigátorom	Priemer	-0,44	-0,19	< 0,001
Času do nástupu zmiernenia takmer všetkých príznakov (hod)	Medián	8,0	36,0	0,012
Čas do počiatočného zlepšenia príznakov (hod), hodnotené pacientom	Medián	0,8	3,5	< 0,001
Čas do počiatočného vizuálneho zlepšenia príznakov (hod), hodnotené investigátorom	Medián	0,8	3,4	< 0,001

Celkovo bolo v týchto kontrolovaných klinických skúšaní fázy III liečených 66 pacientov so záchvatmi HAE postihujúcimi hrtan. Výsledky týkajúce času do nástupu zmiernenia príznakov boli podobné výsledkom u pacientov so záchvatmi HAE nepostihujúcimi hrtan.

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa otvorená nerandomizovaná štúdia s jednou skupinou (HGT-FIR-086) u celkovo 32 pacientov. Všetci pacienti dostali aspoň jednu dávku ikatibantu (0,4 mg/kg telesnej hmotnosti až do maximálnej dávky 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 v ktorej sa hodnotila účinnosť pozostávala z 22 pacientov, u ktorých bol záchvat HAE liečený ikatibantom (11 pred pubertou a 11 v puberte/po puberte).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol čas do nástupu zmiernenia príznakov (time to onset of symptom relief, TOSR) meraný podľa kompozitného skóre príznakov hodnoteného investigátorom. Čas do nástupu zmiernenia príznakov bol definovaný ako časový úsek (v hodinách) potrebný na zlepšenie príznakov o 20 %.

Celkovo bol medián času do nástupu zmiernenia príznakov 1,0 hodina (95% interval spoľahlivosti, 1,0 – 1,1 hodiny). 1 hodinu po liečbe sa nástup zmiernenia príznakov pozoroval približne u 50 % pacientov a po 2 hodinách u 90 % pacientov.

Celkovo bol medián času do minimálnych príznakov (najkratší čas po liečbe, keď boli všetky príznaky buď len mierne alebo sa už nevyskytovali) 1,1 hodiny (95% interval spoľahlivosti, 1, 0 – 2,0 hodiny).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ikatibantu bola charakterizovaná štúdiami, v ktorých sa ikatibant podával intravenózne a subkutánne 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 potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie je približne 30 minút.

Distribúcia

Distribučný objem ikatibantu v rovnovážnom stave (Vss) je približne 20 – 25 l. Na bielkoviny plazmy sa viaže 44 % ikatibantu.

Eliminácia

Ikatibant je vylučovaný prevažne vo forme metabolitov, menej ako 10 % dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Hodnota klírensu je približne 15 – 20 l/h a nezávisí od dávky. Terminálny plazmatický polčas je približne 1 – 2 hodiny.

Biotransformácia

Ikatibant je vo veľkej miere metabolizovaný proteolytickými enzýmami na neaktívne metabolity, ktoré sa primárne vylučujú močom.

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Údaje naznačujú, že dochádza k zníženiu klírensu v súvislosti s vekom, ktorého výsledkom je o 50 – 60 % vyššia expozícia u starších osôb (75 – 80 rokov) v porovnaní s pacientmi vo veku 40 rokov.

Pohlavie

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

Porucha funkcie pečene a obličiek

Obmedzené údaje naznačujú, že expozícia ikatibantu nie je ovplyvnená poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Rasa

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika ikatibantu u pediatrických pacientov s HAE bola charakterizovaná v štúdiu 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 približne 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 pediatrických pacientov preukázalo, že klírens ikatibantu súvisí s telesnou hmotnosťou, kde pri nižších telesných hmotnostiach boli v pediatrickej populácii s HAE zistené nižšie hodnoty klírnsu. Na základe modelovania dávkovania podľa hmotnosti je predpokladaná expozícia ikatibantu v pediatrickej populácii s HAE (pozri časť 4.2) nižšia, ako pozorovaná expozícia v štúdiách uskutočnených u dospelých pacientov s HAE.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vykonali sa štúdie s opakovanými dávkami s dĺžkou trvania až 6 mesiacov u potkanov a 9 mesiacov u psov. U potkanov a psov došlo k zníženiu hladín cirkulujúcich pohlavných hormónov súvisiacemu s dávkou a opakované používanie ikatibantu spôsobilo reverzibilné oneskorenie pohlavného dospievania.

V 9-mesačnej štúdiu u psov bola maximálna denná expozícia definovaná plochou pod krivkou (AUC) pri dávkach, pri ktorých neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) 2,3-násobne vyššia ako AUC u dospelých ľudí po subkutánnej dávke 30 mg. NOAEL nebola merateľná v štúdiu na potkanoch, avšak všetky zistenia tejto štúdie preukázali úplne alebo čiastočne reverzibilné účinky u potkanov. Pri všetkých dávkach skúšaných na potkanoch bola pozorovaná hypertrofia nadobličiek. Po prerušení podávania ikatibantu sa pozoroval ústup hypertrofie nadobličiek. Klinický význam zistení týkajúcich sa nadobličiek nie je známy.

Ikatibant nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov myší (maximálna dávka 80,8 mg/kg/deň) a potkanov (maximálna dávka 10 mg/kg/deň).

V 2-ročnej štúdiu hodnotiacej karcinogénny potenciál ikatibantu u potkanov, nemali denné dávky na úrovni približne 2-násobne vyššej expozície, ako je expozícia dosiahnutá po terapeutickojej dávke u ľudí, žiaden vplyv na výskyt ani morfológiu nádorov. Výsledky nenaznačujú karcinogénny potenciál ikatibantu.

Štandardná séria *in vitro* a *in vivo* testov nepreukázala genotoxicitu ikatibantu.

Ikatibant nebol teratogénny pri podávaní formou s.c. injekcie počas ranného embryonálneho a fetálneho vývoja potkanov (maximálna dávka 25 mg/kg/deň) a králikov (maximálna dávka 10 mg/kg/deň). Ikatibant je silným antagonistom bradykinínu, a preto pri vysokých dávkach môže ovplyvňovať proces implantácie embrya v maternici a následne stabilitu maternice v rannej fáze gravidity. Tieto účinky na maternicu sa prejavujú aj v neskorom štádiu gravidity, kde má ikatibant tokolytický účinok spôsobujúci oneskorený pôrod u potkanov s častejším ohrozením plodu a pri vysokých dávkach (10 mg/kg/deň) perinatálnu smrť.

2-týždňová štúdia subkutánneho podávania zisťujúca dávkové rozmedzie u mladých potkanov identifikovala dávku 25 mg/kg/deň ako maximálne tolerovanú. V pivotnej štúdiu toxicity na mláďatách, pri ktorej bola pohlavne 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 iktibantu na reprodukčné tkanivá boli pozorované aj u pohlavne zreých potkanov a psov. Tieto nálezy v tkanivách boli konzistentné s hlásenými účinkami na gonadotropíny a počas následného obdobia bez liečby sa javili ako reverzibilné.

Iktibant nevyvolával žiadnu zmenu vedenia vzruchov v srdci *in vitro* (kanál hERG) ani *in vivo* u zdravých psov alebo na rôznych psích modeloch (programovaná stimulácia komôr, fyzická námaha a ligatúra koronárnej artérie), kde neboli pozorované pridružené hemodynamické zmeny. Ukázalo sa, že iktibant zhoršuje vyvolanú ischémiu srdca v niekoľkých neklinických modeloch, hoci pri akútnej ischémií nebol škodlivý účinok konzistentne preukázaný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
ľadová kyselina octová (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v originálnom balení pred otvorením:
2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml roztoku v 3 ml naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutyl potiahnutý fluorkarbónovým polymérom). Hypodermická ihla (25 G; 16 mm) je súčasťou balenia.

Veľkosť balenia: jedna naplnená injekčná striekačka s jednou ihlou alebo multibalenie s tromi naplnenými injekčnými striekačkami s tromi ihlami.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Použite ihneď po otvorení. Len na jednorazové použitie.
Nepoužívajte, ak je injekčná striekačka poškodená alebo zlomená.
Roztok má byť číry a bezfarebný, bez viditeľných častíc.

Použitie v pediatrickej populácii

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

Ak je požadovaná dávka nižšia ako 30 mg (3 ml) je na odber a podanie príslušnej dávky je potrebné nasledujúce vybavenie:

- Adaptér (proximálny a/alebo distálny samičí luer lock konektor/spojka),
- 3 ml (odporúčaná) injekčná striekačka so stupnicou.

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 určenom na likvidáciu ostrých predmetov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0119/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022