

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Icatibant Zentiva 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 3 ml obsahuje icatibanti acetat odpovídající icatibantumu 30 mg.

Jeden ml roztoku obsahuje icatibantumu 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Roztok je čirá a bezbarvá tekutina, pH 5,2 až 5,8; osmolalita 270 až 330 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Icatibant Zentiva je indikován k symptomatické léčbě akutních atak hereditárního angioedému (HAE) u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let s deficitem inhibitoru C1-esterázy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Icatibant Zentiva je určen k použití pod vedením zdravotnického pracovníka.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je jedna subkutánní injekce přípravku Icatibant Zentiva 30 mg.

Ve většině případů stačí k léčbě ataky jediná injekce přípravku Icatibant Zentiva. Pokud nedojde k dostatečnému

ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, lze po 6 hodinách podat druhou injekci přípravku

Icatibant Zentiva. V případě, že ani po podání druhé injekce nedojde k dostatečnému ústupu příznaků nebo se

příznaky objeví znovu, lze po dalších 6 hodinách podat třetí injekci přípravku Icatibant Zentiva. V průběhu 24 hodin nemají být podány více než 3 injekce přípravku Icatibant Zentiva.

V rámci klinických studií nebylo podáváno více než 8 injekcí ikatibantu měsíčně.

Pediatrická populace

Doporučená dávka přípravku Icatibant Zentiva na základě tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let) je uvedena v tabulce 1 níže.

Tabulka 1: Dávkovací režim pro pediatrické pacienty

Tělesná hmotnost	Dávka (objem injekce)
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 klinické studii nebyla podána více než 1 injekce ikatibantu v průběhu jedné ataky HAE.

U dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 12 kg nelze doporučit žádný režim dávkování, protože bezpečnost a účinnost u této pediatrické skupiny nebyla stanovena.

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním přípravku u pacientů ve věku nad 65 let jsou omezené.

U starších osob byla prokázána zvýšená systémová expozice ikatibantu. Není známo, zda je tato skutečnost významná ve vztahu k bezpečnosti ikatibantu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Přípravek Icatibant Zentiva je určen k subkutánnímu podání, nejlépe do břišní oblasti.

Injekční roztok přípravku Icatibant Zentiva má být injikován pomalu kvůli objemu, který se podává.

Stříkačka přípravku Icatibant Zentiva je určena pouze k jednorázovému použití.

Pokyny pro použití jsou uvedeny v příbalové informaci pro pacienta.

Podávání ošetřující osobou nebo samotným pacientem

O zahájení podávání přípravku Icatibant Zentiva ošetřující osobou nebo samotným pacientem má rozhodnout pouze lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě hereditárního angioedému (viz bod 4.4).

Dospělí

Přípravek Icatibant Zentiva může být podáván samotným pacientem nebo ošetřující osobou pouze po proškolení v technice aplikace subkutánní injekce provedeném zdravotnickým pracovníkem.

Děti a dospívající ve věku 2-17 let

Přípravek Icatibant Zentiva může podávat ošetřující osoba pouze po proškolení v technice aplikace subkutánní injekce provedeném zdravotnickým pracovníkem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laryngeální ataky

Pacienty s laryngeálními atakami je třeba po podání injekce pečlivě sledovat ve vhodném zdravotnickém zařízení, dokud lékař nerozhodne, že pacienta lze bez rizika propustit.

Ischemická choroba srdeční

V případě ischemie může antagonismus bradykininových receptorů typu 2 teoreticky způsobit zhoršení srdeční funkce a snížení průtoku krve koronárními cévami. Při podávání ikatibantu pacientům s akutní ischemickou chorobou srdeční nebo nestabilní anginou pectoris je proto zapotřebí opatrnosti (viz bod 5.3).

Cévní mozková příhoda

Ačkoli existují důkazy, které podporují pozitivní vliv blokády B2 receptorů bezprostředně po vzniku cévní mozkové příhody, teoreticky je možné, že ikatibant může oslabit pozitivní neuroprotektivní účinek bradykininu v pozdní fázi. Proto je zapotřebí opatrnosti při podávání ikatibantu pacientům během několika týdnů po vzniku cévní mozkové příhody.

Samostatné podávání pacientem nebo ošetřující osobou

Pacientům, kteří ikatibant nikdy dříve nedostali, má být první dávka podána ve zdravotnickém zařízení nebo pod dohledem lékaře.

Pokud po samostatném podání pacientem nebo podání ošetřující osobou nedojde k dostatečnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, doporučuje se, aby pacient nebo ošetřující osoba vyhledali lékařskou pomoc. Dospělým mají být následné dávky, které jsou nutné ke zvládnutí stejné ataky, podány ve zdravotnickém zařízení (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici údaje o podávání následných dávek ke zvládnutí stejné ataky u dospívajících nebo dětí.

Pacienti s laryngeální atakou mají vždy vyhledat lékařskou pomoc a být sledováni ve zdravotnickém zařízení, a to i poté, co si aplikovali injekci v domácím prostředí.

Pediatrická populace

Existují omezené zkušenosti s léčbou více než jedné ataky HAE s použitím ikatibantu u pediatrické populace.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neočekávají se žádné farmakokinetické lékové interakce týkající se CYP450 (viz bod 5.2).

Současné podávání ikatibantu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebylo hodnoceno. ACE inhibitory jsou kontraindikovány u pacientů s hereditárním angioedémem vzhledem k možnému zvýšení hladiny bradykininu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání ikatibantu během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly, že přípravek ovlivňuje implantaci v děloze a porod (viz bod 5.3), potenciální riziko pro člověka však není známo.

Během těhotenství lze ikatibant podávat pouze v odůvodněných případech, jestliže potenciální léčebný přínos převáží možná rizika pro plod (např. k léčbě potenciálně život ohrožujících laryngeálních atak).

Kojení

Ikatibant se vylučuje do mléka kojících potkanů v podobných koncentracích, v jakých se nachází v krvi matek. Nebyl zaznamenán žádný vliv na postnatální vývoj potkaních mláďat.

Není známo, zda je ikatibant vylučován do lidského mateřského mléka, doporučuje se však, aby kojící ženy, které chtějí použít přípravek Icatibant Zentiva, nekojily po dobu 12 hodin po podání přípravku.

Fertilita

Opakované používání ikatibantu mělo účinky na reprodukční orgány jak u potkanů, tak u psů. Ikatibant neovlivňoval plodnost samců myší a potkanů (viz bod 5.3). Ve studii u 39 zdravých dospělých mužů a žen, kterým byly podávány 3 dávky po 30 mg každých 6 hodin každé 3 dny do celkového počtu 9 dávek, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny bazální koncentrace reprodukčních hormonů nebo jejich koncentrace po stimulaci GnRH oproti výchozí koncentraci, a to ani u žen, ani u mužů. Nebyly zjištěny žádné významné účinky ikatibantu na koncentraci progesteronu v luteální fázi a na luteální funkci ani na délku menstruačního cyklu u žen a nebyly zaznamenány žádné významné účinky ikatibantu na počet, motilitu a morfologii spermií u mužů. Není pravděpodobné, že by dávkovací režim použitý v této studii byl udržován v rámci klinické praxe.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ikatibant má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití ikatibantu byla hlášena únava, letargie, vyčerpanost, somnolence a závrať. Tyto příznaky se mohou vyskytnout v důsledku ataky hereditárního angioedému. Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali stroje, jestliže se cítí unaveni nebo mají-li závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích použitých pro registraci bylo celkem 999 atak hereditárního angioedému léčeno 30 mg ikatibantu podanými subkutánně zdravotnickým pracovníkem. Ikatibant 30 mg s.c. byl podán zdravotnickým pracovníkem 129 zdravým subjektům a 236 pacientům s hereditárním angioedémem.

Téměř u všech jedinců, kteří byli v rámci klinických studií léčeni subkutánně podávaným ikatibantem, se vyskytly reakce v místě podání injekce (charakterizované podrážděním kůže, otokem, bolestí, svěděním, erytémem, pocitem pálení). Tyto reakce byly zpravidla mírné až středně závažné, přechodné a vymizely bez nutnosti další intervence.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků uvedených v tabulce 2 je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Všechny nežádoucí účinky získané na základě zkušeností po uvedení na trh jsou vyznačeny *kurzívou*.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s podáváním ikatibantu

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Preferovaný termín
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka Erytém Pruritus
	<i>Není známo</i>	<i>Kopřivka</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Reakce v místě injekce*
	Časté	Pyrexie
Vyšetření	Časté	Zvýšení transamináz
* Podlitina v místě injekce, hematom v místě injekce, pálení v místě injekce, erytém v místě injekce, hypestezie místa injekce, podráždění v místě injekce, znecitlivění v místě injekce, edém v místě injekce, bolest v místě injekce, pocit tlaku v místě injekce, pruritus v místě injekce, zduření v místě injekce, kopřivka v místě injekce a zteplání místa injekce.		

Pediatrická populace

Celkem 32 pediatrických pacientů (8 dětí ve věku 2 až 11 let a 24 dospívajících ve věku 12 až 17 let) s HAE bylo během klinických studií vystaveno léčbě ikatibantem. Třicet jedna pacientů dostalo jednu dávku ikatibantu a 1 pacient (dospívající) dostal ikatibant k léčbě dvou atak HEA (celkem dvě dávky). Ikatibant byl podáván subkutánní injekcí v dávce 0,4 mg/kg na základě tělesné hmotnosti do maximální dávky 30 mg.

Většina pediatrických pacientů, kteří byli léčeni subkutánně podaným ikatibantem, měla reakci v místě injekce, jako je erytém, otok, pocit pálení, bolest kůže a svědění/pruritus. Tyto reakce byly mírné až středně závažné a odpovídaly reakcím, které byly hlášené u dospělých. Dva pediatričtí pacienti měli reakci v místě injekce, která byla hodnocena jako závažná a zcela ustoupila během 6 hodin. Tyto reakce zahrnovaly erytém, otok, pálení a pocit tepla.

Během klinických studií nebyly pozorovány žádné významné změny reprodukčních hormonů.

Popis vybraných nežádoucích účinkůImunogenita

Při opakované léčbě u dospělých v rámci kontrolovaných studií fáze III byla ve vzácných případech pozorována přechodná pozitivita na protilátky proti ikatibantu. U všech pacientů byla zachována účinnost. Jeden pacient léčený ikatibantem měl pozitivní test na protilátky proti ikatibantu před léčbou ikatibantem i po ní. Tento pacient byl sledován po dobu 5 měsíců a další vzorky byly negativní na protilátky proti ikatibantu. U ikatibantu nebyly hlášeny žádné hypersenzitivní ani anafylaktické reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se předávkování.

Dávka 3,2 mg/kg podaná intravenózně (přibližně 8krát vyšší než terapeutická dávka) způsobila u zdravých jedinců přechodný erytém, svědění, návaly horka/zrudnutí nebo hypotenzi. Nebyla zapotřebí žádná terapeutická intervence.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné hematologické látky, léčiva používaná u hereditárního angioedému; ATC kód: B06AC02.

Mechanismus účinku

Hereditární angioedém (HAE) (autosomálně dominantní onemocnění) je způsoben chybějícím nebo dysfunkčním inhibitorem C1-esterázy. Ataky hereditárního angioedému jsou provázeny zvýšeným uvolňováním bradykininu, což je klíčový mediátor rozvoje klinických příznaků.

Hereditární angioedém se projevuje jako intermitentní ataky subkutánního anebo submukózního edému, který postihuje horní dýchací cesty, kůže a gastrointestinální trakt. Ataka obvykle trvá 2-5 dní.

Ikatibant je selektivní kompetitivní antagonist bradykininových receptorů typu 2 (B2). Je to syntetický decapeptid, který je strukturálně podobný bradykininu, obsahuje však 5 neproteinogenních aminokyselin. U hereditárního angioedému je zvýšená koncentrace bradykininu klíčovým mediátorem rozvoje klinických příznaků.

Farmakodynamické účinky

U zdravých mladých jedinců zabránil ikatibant podávaný v dávkách 0,8 mg/kg během 4 hodin, 1,5 mg/kg/den nebo 0,15 mg/kg/den po dobu 3 dní rozvoji bradykininem navozené hypotenze, vasodilatace a reflexní tachykardie. Při čtyřnásobném zvýšení provokační dávky bylo prokázáno, že ikatibant je kompetitivním antagonistou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje o účinnosti přípravku byly získány v rámci iniciační otevřené studie fáze II a v rámci tří kontrolovaných studií fáze III.

Klinické studie fáze III (FAST-1 a FAST-2) byly randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studie, které měly stejné uspořádání s výjimkou komparátoru (jedna s perorálně podávanou kyselinou tranexamovou jako komparátorem a jedna kontrolovaná placebem). Celkem 130 pacientů bylo randomizováno do skupin, kterým byl podáván buď ikatibant v dávce 30 mg (63 pacientů), nebo komparátor (kyselina tranexamová u 38 pacientů, nebo placebo u 29 pacientů). Následné epizody hereditárního angioedému byly léčeny v rámci otevřené rozšířené studie. Pacientům s příznaky laryngeálního angioedému byl ikatibant podáván v otevřené studii. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla doba do počátku úlevy od příznaků určovaná pomocí vizuální analogové škály (VAS). Tabulka 3 uvádí výsledky účinnosti v těchto studiích.

FAST-3 byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami u 98 dospělých pacientů s mediánem věku 36 let. Pacienti byli randomizováni k podávání buď ikatibantu 30 mg nebo placebo subkutánní injekcí. U podskupiny pacientů v této studii se vyskytly akutní ataky hereditárního angioedému během užívání androgenů, antifibrinolytik nebo C1-inhibitorů. Primárním cílovým parametrem byla doba do počátku úlevy od příznaků hodnocená pomocí kompozitního skóre třípoložkové vizuální analogové škály (VAS-3) sestávající z hodnocení otoku kůže, bolesti kůže a bolesti břicha. Tabulka 4 uvádí výsledky účinnosti ve studii FAST-3.

V těchto studiích byl u pacientů používajících ikatibant zaznamenán kratší medián doby do počátku úlevy od příznaků (v první studii 2,0 hodiny, ve druhé 2,5 hodiny a ve třetí 2,0 hodiny) ve srovnání s kyselinou tranexamovou (12,0 hodin) a s placebem (4,6 a 19,8 hodiny). Léčebný efekt ikatibantu byl potvrzen sekundárními cílovými parametry účinnosti.

V integrované analýze těchto kontrolovaných studií fáze III byly doba do počátku úlevy od příznaků a doba do počátku úlevy od primárních příznaků podobné bez ohledu na věkovou skupinu, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost nebo na to, zda pacient užíval androgeny nebo antifibrinolytika nebo ne.

Odpověď na léčbu byla rovněž konzistentní při opakovaných atakách v kontrolovaných studiích fáze III. Celkem bylo u 237 pacientů léčeno 1 278 atak akutního hereditárního angioedému podáním 1 386 dávek 30 mg ikatibantu. V hodnocení prvních 15 atak léčených ikatibantem (1 114 dávek pro 1 030 atak) byla střední doba do počátku úlevy od příznaků podobná pro všechny ataky (2,0 až 2,5 hodin). 92,4 % těchto atak hereditárního angioedému bylo léčeno jedinou dávkou ikatibantu.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studiích FAST-1 a FAST-2

Kontrolovaná klinická studie srovnávající IKATIBANT s kyselinou tranexamovou nebo placebem: Výsledky týkající se účinnosti léčby					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Kyselina tranexamová		Ikatibant	Placebo
Počet jedinců v ITT populaci	36	38	Počet jedinců v ITT populaci	27	29
Základní hodnoty na vizuální analogové škále (mm)	63,7	61,5	Základní hodnoty na vizuální analogové škále (mm)	69,3	67,7
Změna od výchozích hodnot do 4 hodin	-41,6	-14,6	Změna od výchozích hodnot do 4 hodin	-44,8	-23,5
Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Změna od výchozích hodnot do 12 hodin	-54,0	-30,3	Změna od výchozích hodnot do 12 hodin	-54,2	-42,4
Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Medián doby do začátku úlevy od příznaků (hodiny)			Medián doby do začátku úlevy od příznaků (hodiny)		
Všechny epizody (n = 74)	2,0	12,0	Všechny epizody (n = 56)	2,5	4,6
Výskyt odpovědi (% CI) po 4 hodinách od zahájení léčby			Výskyt odpovědi (% CI) po 4 hodinách od zahájení léčby		
Všechny epizody (n = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Všechny epizody (n = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)

Kontrolovaná klinická studie srovnávající IKATIBANT s kyselinou tranexamovou nebo placebem: Výsledky týkající se účinnosti léčby					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Kyselina tranexamová		Ikatibant	Placebo
Medián doby do začátku úlevy od příznaků: všechny příznaky (hodiny): Bolest břicha Otok kůže Bolestivost kůže	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Medián doby do začátku úlevy od příznaků: všechny příznaky (hodiny): Bolest břicha Otok kůže Bolestivost kůže	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Medián doby do téměř úplného odeznění příznaků (hodiny)			Medián doby do téměř úplného odeznění příznaků (hodiny)		
Všechny epizody (n = 74)	10,0	51,0	Všechny epizody (n = 56)	8,5	19,4
Medián doby do regrese příznaků, podle pacienta (hodiny)			Medián doby do regrese příznaků, podle pacienta (hodiny)		
Všechny epizody (n = 74)	0,8	7,9	Všechny epizody (n = 56)	0,8	16,9
Medián doby do celkového zlepšení stavu pacienta, podle lékaře (hodiny)			Medián doby do celkového zlepšení stavu pacienta, podle lékaře (hodiny)		
Všechny epizody (n = 74)	1,5	6,9	Všechny epizody (n = 56)	1,0	5,7

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii FAST-3

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáze – ITT populace				
Cílový parametr	Statistika	Ikatibant (n = 43)	Placebo (n = 45)	p-hodnota
Primární cílový parametr				
Doba do začátku úlevy od příznaků – kompozitní VAS (h)	Medián	2,0	19,8	< 0,001
Ostatní cílové parametry				
Doba do začátku úlevy od primárních příznaků (h)	Medián	1,5	18,5	< 0,001
Změna v kompozitním skóre VAS 2 hodiny po léčbě	Průměr	-19,74	-7,49	< 0,001
Změna v kompozitním skóre příznaků po 2 hodinách hodnoceném subjektem	Průměr	-0,53	-0,22	< 0,001
Změna v kompozitním skóre příznaků po 2 hodinách hodnoceném zkoušejícím	Průměr	-0,44	-0,19	< 0,001

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáze – ITT populace				
Cílový parametr	Statistika	Ikatibant	Placebo	p-hodnota
Doba do téměř úplného odeznění příznaků (h)	Medián	8,0	36,0	0,012
Doba do počátečního zlepšení příznaků hodnoceného subjektem (h)	Medián	0,8	3,5	< 0,001
Doba do počátečního viditelného zlepšení příznaků hodnoceného zkoušejícím (h)	Medián	0,8	3,4	< 0,001

Celkem bylo v těchto kontrolovaných klinických studiích fáze III léčeno 66 pacientů s atakami hereditárního angioedému postihujícími hrtan. Výsledky ohledně doby do počátku úlevy od příznaků byly podobné jako u pacientů s nelaryngeálními atakami hereditárního angioedému.

Pediatrická populace

Byla provedena otevřená nerandomizovaná studie s jedním ramenem (HGT-FIR-086) s celkem 32 pacienty. Všichni pacienti dostali alespoň jednu dávku ikatibantu (0,4 mg/kg tělesné hmotnosti do maximální dávky 30 mg) a většina pacientů byla sledována po dobu minimálně 6 měsíců. Jedenáct pacientů bylo prepubertálních a 21 pacientů bylo pubertálních nebo postpubertálních.

Populace k hodnocení účinnosti byla tvořena 22 pacienty, kteří byli léčeni ikatibantem (11 prepubertálních a 11 pubertálních/postpubertálních) pro ataku HAE.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla doba do počátku úlevy od příznaků (TOSR) měřená pomocí kompozitního skóre příznaků hodnoceného zkoušejícím. Doba do úlevy od příznaků byla definována jako časový úsek (v hodinách) nutný pro zlepšení příznaků o 20 %.

Celkově byl medián doby do počátku úlevy od příznaků 1,0 hodiny (95% interval spolehlivosti, 1,0-1,1 hodiny). Po 1 resp. 2 hodinách nastal počátek úlevy od příznaků u 50 %, resp. 90 % pacientů. Celkově byl medián doby do minimálních příznaků (nejkratší čas po léčbě, kdy byly všechny příznaky již jen mírné nebo zcela odezněly) 1,1 hodiny (95% interval spolehlivosti, 1,0-2,0 hodiny).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ikatibantu byla popsána studii, v nichž byl ikatibant podáván intravenózně a subkutánně zdravým dobrovolníkům a pacientům. Farmakokinetický profil ikatibantu u pacientů s hereditárním angioedémem je podobný jako u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

Po subkutánním podání je absolutní biologická dostupnost ikatibantu 97 %. Doba potřebná k dosažení maximální sérové koncentrace je přibližně 30 minut.

Distribuce

Distribuční objem ikatibantu v rovnovážném stavu (Vss) je přibližně 20-25 l. Na proteiny v plazmě se váže 44 % ikatibantu.

Biotransformace

Ikatibant je rozsáhle metabolizován proteolytickými enzymy na inaktivní metabolity, které jsou vylučovány především močí.

In vitro studie potvrdily, že ikatibant není degradován oxidačními metabolickými cestami, není inhibitorem izoenzymů nejvýznamnějšího cytochromu P450 (CYP): CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 a není induktorem CYP 1A2 a 3A4.

Eliminace

Ikatibant je vylučován převážně ve formě metabolitů, méně než 10 % dávky se vylučuje v nezměněné formě močí. Hodnota clearance je přibližně 15-20 l/h nezávisle na dávce. Plazmatický poločas eliminace je přibližně 1-2 hodiny.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Získané údaje naznačují, že dochází k poklesu clearance v souvislosti s věkem, důsledkem čehož je o 50-60 % vyšší expozice u starších osob (ve věku 75-80 let) ve srovnání s pacienty ve věku 40 let.

Pohlaví

Z údajů vyplývá, že není žádný rozdíl v clearance mezi muži a ženami po korekci na tělesnou hmotnost.

Porucha funkce jater a ledvin

Na základě omezených dat se lze domnívat, že expozice ikatibantu není ovlivňována poruchami funkce jater nebo ledvin.

Rasa

Informace o individuálním vlivu rasy jsou omezené. Dostupné údaje o expozici neukazují žádný rozdíl v clearance mezi pacienty jiné než bílé rasy (n = 40) a pacienty bílé rasy (n = 132).

Pediatrická populace

Farmakokinetika ikatibantu byla charakterizována u pediatrických pacientů s HAE ve studii HGTFIR-086 (viz bod 5.1). Po jednom subkutánním podání (0,4 mg/kg do maximálně 30 mg) je čas do maximální koncentrace asi 30 minut a terminální poločas je asi 2 hodiny. Nebyl pozorován žádný rozdíl v expozici ikatibantu mezi pacienty s HAE s atakou a bez ataky. Populační farmakokinetické modelování pomocí údajů od dospělých a dětí ukazuje, že clearance ikatibantu souvisí s tělesnou hmotností s nižšími hodnotami clearance zaznamenanými u pediatrické populace s HAE. Na základě modelování pro dávkování dle tělesné hmotnosti je predikovaná expozice ikatibantu u pediatrické populace s HAE (viz bod 4.2) nižší než pozorovaná expozice ve studiích provedených u dospělých pacientů s HAE.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny studie po opakovaném podání dávky trvající až šest měsíců u potkanů a devět měsíců u psů. U potkanů i u psů bylo zaznamenáno na dávce závislé snížení hladin cirkulujících pohlavních hormonů a opakované podávání ikatibantu reverzibilně zpozdilo pohlavní dozrávání.

V devítiměsíční studii u psů byla maximální denní expozice definovaná plochou pod křivkou (AUC) při dávkách, při kterých nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL), 2,3krát vyšší než AUC u dospělých osob po subkutánním podání dávky 30 mg. Ve studii u potkanů nebyla hodnota NOAEL měřitelná, nicméně všechna zjištění této studie prokázala buď plně, nebo částečně reverzibilní účinky u léčených potkanů. Při všech dávkách testovaných na potkanech byla pozorována hypertrofie nadledvin. Hypertrofie nadledvin odezněla po ukončení podávání ikatibantu. Klinický význam nálezů týkajících se nadledvin není znám.

Ikatibant neměl žádný vliv na fertilitu samců myší (maximální dávka 80,8 mg/kg/den) a potkanů (maximální dávka 10 mg/kg/den).

Ve dvouleté studii, která hodnotila kancerogenní potenciál ikatibantu u potkanů, neměly denní dávky na úrovni přibližně dvojnásobně vyšší expozice, než je expozice dosažená terapeutickou dávkou u člověka, žádný vliv na výskyt či morfologii nádorů. Z výsledků nevyplyvá kancerogenní potenciál ikatibantu.

Standardní série *in vitro* a *in vivo* testů neprokázala genotoxicitu ikatibantu.

Ikatibant neměl teratogenní vlastnosti při podávání formou subkutánní injekce během časného embryonálního a fetálního vývoje potkanům (v maximální dávce 25 mg/kg/den) a králíkům (v maximální

dávce 10 mg/kg/den). Ikatibant je silný antagonist bradykininu, proto ve vysokých dávkách může ovlivňovat implantaci v děloze a následně děložní stabilitu v časně fázi těhotenství. Tento vliv na dělohu se projevuje také v pozdní fázi těhotenství, kdy se objevují tokolytické účinky ikatibantu, což má u potkanů za následek zpoždění porodu s častějším ohrožením plodu a ve vysokých dávkách (10 mg/kg/den) perinatálním úmrtím.

Dvoutýdenní studie subkutánního podávání hledající dávkové rozmezí u mladých potkanů identifikovala dávku 25 mg/kg/den jako maximálně tolerovanou dávku. V pivotní studii toxicity u mláďat, ve které byly pohlavně nezralým potkanům podávány dávky 3 mg/kg/den po dobu 7 týdnů, byla pozorována atrofie varlat a nadvarlat. Pozorované mikroskopické nálezy byly částečně reverzibilní. Podobné účinky ikatibantu na reprodukční tkáň byly zaznamenány u pohlavně zralých potkanů a psů. Tyto nálezy ve tkáních byly konzistentní s popsány účinky na gonadotropiny a během následného období bez léčby se jevíly jako reverzibilní.

Ikatibant nevyvolal žádné změny převodního systému srdce *in vitro* (hERG kanál) ani *in vivo* u zdravých psů, ani u různých modelů u psů (programovaná stimulace komor, fyzická námaha a ligatura koronární artérie), kde nebyly pozorovány žádné přidružené hemodynamické změny. Bylo potvrzeno, že ikatibant zhoršuje vyvolanou srdeční ischemii u několika neklinických modelů, ačkoli u akutní ischemie nebyl konzistentně zjišťován škodlivý účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Ledová kyselina octová
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

3 ml roztoku v 3ml předplněné injekční stříkačce (čiré sklo třídy I) s šedým chlorbutylovým pístovým uzávěrem (plunžr), luer koncovka s bílým polypropylenovým uzávěrem.
Součástí přípravku je samostatně balená jehla 25 G, 16 mm určená k podání injekce.

Velikost balení: jedna předplněná injekční stříkačka s jednou jehlou nebo vícečetné balení obsahující tři předplněné injekční stříkačky se třemi jehlami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Roztok musí být čirý a bezbarvý, bez jakýchkoli viditelných částic.

Použití u pediatrické populace.

Vhodná dávka pro podání vychází z tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

Pokud je požadovaná dávka nižší než 30 mg (3 ml), je pro odběr a podání vhodné dávky nutné následující vybavení:

- Adaptér (proximální a/nebo distální samičí luer lock konektor/spojka)
- 3ml (doporučeno) stříkačka se stupnicí

Předplněná injekční stříkačka s ikatibantem a všechny další součásti jsou jen na jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Všechny jehly a stříkačky se musí zlikvidovat v nádobě určené pro ostré předměty.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

87/262/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 10. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 10. 2021