

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Icatibant Zentiva 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 3 mL zawiera ikatybantu octan w ilości odpowiadającej 30 mg ikatybantu.

Każdy mL roztworu zawiera 10 mg ikatybantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór jest przezroczystym i bezbarwnym płynem, o pH 5,2 do 5,8 i osmolalności 270 do 330mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Icatibant Zentiva jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Icatibant Zentiva jest przeznaczony do stosowania pod nadzorem fachowego pracownika służby zdrowia.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dla osób dorosłych to jedno wstrzyknięcie podskórne produktu Icatibant Zentiva 30 mg.

W większości przypadków jedno wstrzyknięcie produktu Icatibant Zentiva jest wystarczające do leczenia napadu. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu Icatibant Zentiva. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie produktu Icatibant Zentiva. Nie należy wykonywać więcej niż 3 wstrzyknięcia produktu Icatibant Zentiva w ciągu 24 godzin.

W badaniach klinicznych nie podawano więcej niż 8 wstrzyknięć produktu Icatibant Zentiva na miesiąc.

Dzieci i młodzież

Zalecaną dawkę produktu Icatibant Zentiva na podstawie masy ciała dla dzieci i młodzieży (w wieku

od 2 do 17 lat) podano w tabeli 1, poniżej.

Tabela 1: Schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży

Masa ciała	Dawka (objętość roztworu)
12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 mL)
26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 mL)
41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 mL)
51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 mL)
>65 kg	30 mg (3,0 mL)

W badaniu klinicznym podawano nie więcej niż jedno wstrzyknięcie ikatybantu na jeden napad HAE.

Brak zaleceń dotyczących schematu podawania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub dzieci o masie ciała mniejszej niż 12 kg, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje na temat stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano wzrost ekspozycji systemowej na ikatybant. Znaczenie tej obserwacji dla bezpieczeństwa ikatybantu jest nieznane (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Icatibant Zentiva jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w okolicy brzucha.

Icatibant Zentiva roztwór do wstrzykiwań należy wstrzykiwać powoli ze względu na podawaną objętość.

Każda ampułko-strzykawka z produktem Icatibant Zentiva jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Więcej informacji dotyczących podawania produktu znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Podanie przez opiekuna/ samodzielne podanie

Decyzję o rozpoczęciu podawania przez opiekuna lub samodzielnego podawania produktu Icatibant Zentiva powinien podejmować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Dorośli

Icatibant Zentiva może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu

w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez fachowego pracownika służby zdrowia.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat

Icatibant Zentiva może być podawany przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez fachowego pracownika służby zdrowia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Napady w obrębie krtani

Pacjenci z napadami w obrębie krtani, po wstrzyknięciu powinni być leczeni w odpowiedniej placówce służby zdrowia dopóki lekarz prowadzący nie uzna, że wypisanie pacjenta do domu jest bezpieczne.

Choroba niedokrwienna serca

W warunkach niedokrwienia może teoretycznie wystąpić pogorszenie czynności serca i spadek przepływu wieńcowego na skutek antagonistycznego działania produktu leczniczego na receptor bradykininy typu 2. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania ikatybantu pacjentom z ostrą chorobą niedokrwienną serca lub niestabilną dusznicą bolesną (patrz punkt 5.3).

Udar

Choć istnieją dowody na korzystny wpływ blokady receptora B2 bezpośrednio po udarze, to jednak istnieje teoretyczna możliwość, że ikatybant może osłabiać korzystne w późnej fazie neuroprotektoryjnego działania bradykininy. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania ikatybantu pacjentom w okresie kilku tygodni po udarze.

Podanie przez opiekuna / samodzielne podanie

U pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali ikatybantu, pierwsze podanie należy wykonać w placówce medycznej lub pod kontrolą lekarza.

W przypadku niedostatecznego złagodzenia lub nawrotu objawów po samodzielnym podaniu lub podaniu przez opiekuna zaleca się, aby pacjent zgłosił się lub opiekun zgłosił pacjenta do lekarza. Osobom dorosłym kolejne dawki, które mogą być konieczne przy tym samym napadzie należy podawać w placówce służby zdrowia (patrz punkt 4.2). Brak danych dotyczących podawania kolejnych dawek w przypadku, gdy napad nie ustąpił po pierwszej dawce u młodzieży lub dzieci.

Pacjenci, u których wystąpił napad w obrębie krtani, powinni zawsze zgłaszać się do lekarza i należy ich obserwować w placówce medycznej także po wstrzyknięciu produktu w domu.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia więcej niż jednego napadu HAE ikatybantem u dzieci i młodzieży.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 miligramy) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami, dotyczących cytochromu CYP450 (patrz punkt 5.2).

Nie badano równoczesnego podawania ikatybantu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Inhibitory ACE są przeciwwskazane u pacjentów z HAE ze względu na możliwość zwiększania aktywności bradykininy.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne żadne dane kliniczne na temat stosowania ikatybantu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na implantację w macicy i poród (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne zagrożenia dla ludzi są nieznane.

Ikatybant można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne zagrożenia dla płodu (np. w leczeniu potencjalnie zagrażających życiu napadów w obrębie krtani).

Karmienie piersią

Ikatybant przenika do mleka szczurów podczas laktacji w stężeniach podobnych do stężeń występujących we krwi matki. Nie wykryto działań w rozwoju pourodzeniowym młodych.

Nie wiadomo, czy ikatybant przenika do mleka ludzkiego, lecz zaleca się, aby kobiety karmiące piersią, które zamierzają przyjąć produkt Icatibant Zentiva, powstrzymały się od karmienia piersią przez 12 godzin po przyjęciu produktu leczniczego.

Płodność

Zarówno u szczurów jak i u psów wielokrotne zastosowanie ikatybantu skutkowało wpływem na narządy płciowe. Ikatybant nie wykazuje wpływu na płodność samców myszy i szczurów (patrz punkt 5.3). W badaniu z udziałem 39 zdrowych mężczyzn i kobiet otrzymujących 30 mg co 6 godzin, 3 dawki co 3 dni, łącznie 9 dawek, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w porównaniu do pomiaru początkowego w zakresie podstawowych aktywności hormonów układu rozrodczego i ich aktywności po stymulacji przez hormon uwalniający gonadotropinę. Nie obserwowano istotnego działania ikatybantu na aktywność progesteronu w fazie lutealnej i na funkcję lutealną oraz na długość cyklu miesięczkowego u kobiet oraz nie obserwowano istotnego działania ikatybantu na liczbę, ruchliwość i morfologię plemników u mężczyzn. Jest mało prawdopodobne, aby schemat dawkowania zastosowany w tym badaniu był utrzymany w warunkach klinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ikatybant wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po

zastosowaniu ikatybantu obserwowano zmęczenie, letarg, senność i zawroty głowy. Objawy te mogą wystąpić w wyniku napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli odczuwają zmęczenie lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych prowadzonych w celu rejestracji produktu 999 napadów HAE leczono ikatybantem w dawce 30 mg podawanym podskórnie przez fachowego pracownika służby zdrowia. Fachowy pracownik służby zdrowia podawał podskórnie ikatybant 129 zdrowym ochotnikom i 236 pacjentom z HAE.

Niemal u wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni ikatybantem podawanym podskórnie w badaniach klinicznych, wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obejmujące podrażnienie skóry, obrzęk, ból, świąd, rumień, uczucie pieczenia). Reakcje te były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, przemijające i ustępowały bez dodatkowych interwencji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli 1 zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Wszystkie działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu zapisane są *kursywą*.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu ikatybantu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zalecany termin
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka Rumień Świąd
	<i>Częstość nieznana</i>	<i>Pokrzywka</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia*
	Często	Gorączka
Badania dignostyczne	Często	Zwiększenie stężenia transaminaz
* Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, drętwienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia oraz uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia.		

Dzieci i młodzież

Łącznie 32 pacjentów z tej populacji (8 dzieci w wieku od 2 do 11 lat i 24 pacjentów dorastających w wieku od 12 do 17 lat) z HAE włączono do leczenia ikatybantem w badaniach klinicznych. Trzydziestu jeden pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę ikatybantu, a jeden z pacjentów (nastolatek) otrzymał ikatybant na dwa napady (łącznie dwie dawki). Ikatybant podano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 0,4 mg na kg masy ciała i nie więcej niż 30 mg w dawce.

U większości pacjentów tej populacji leczonych ikatybantem podawanym podskórnie wystąpiły reakcje w miejscu podania, takie jak: rumień, obrzęk, pieczenie, ból i świąd skóry. Reakcje te były łagodne lub umiarkowanie ciężkie oraz odpowiadały reakcjom obserwowanym u dorosłych. U dwóch pacjentów z tej populacji wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu podania, które całkowicie ustąpiły w ciągu 6 godzin. Reakcje te to rumień, obrzęk, pieczenie i uczucie ciepła.

Podczas badań klinicznych nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w hormonach płciowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

W rzadkich wypadkach obserwowano przejściową obecność przeciwciał przeciwko ikatybantowi w kontrolowanych badaniach fazy III przy wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego u osób dorosłych. U wszystkich pacjentów utrzymywała się skuteczność leczenia. U jednego pacjenta leczonego ikatybantem stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko ikatybantowi przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu. Pacjenta poddawano obserwacji przez 5 miesięcy, a w kolejnych próbkach nie wykazano obecności przeciwciał przeciw ikatybantowi. Nie zgłaszano przypadków nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych podczas leczenia ikatybantem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji klinicznych na temat przedawkowania.

Podana dożylnie dawka 3,2 mg/kg mc. (około 8-krotnie przekraczająca dawkę terapeutyczną) powodowała przemijający rumień, świąd, uderzenia gorąca lub hipotonię u zdrowych osób. Interwencja terapeutyczna nie była konieczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym; kod ATC: B06AC02.

Mechanizm działania

HAE (choroba autosomalna dominująca) jest wywołany przez brak lub zaburzenia czynności inhibitora esterazy C1. Napadom HAE towarzyszy wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych. HAE przejawia się w postaci przemijających napadów obrzęku podskórnego i (lub) podśluzówkowego, obejmującego górne drogi oddechowe, skórę i przewód pokarmowy. Napad zwykle trwa 2 do 5 dni.

Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny deka-peptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.

Działanie farmakodynamiczne

U zdrowych, młodych osób ikatybant podawany w dawkach 0,8 mg/kg mc. przez 4 godziny, 1,5 mg/kg mc./dobę lub 0,15 mg/kg mc./dobę przez 3 dni zapobiegał indukowanej bradykininą hipotonii, rozszerzeniu naczyń i odruchowej tachykardii. Wykazano, że ikatybant jest kompetycyjnym antagonistą w warunkach, gdy dawkę bradykininy w teście prowokacji zwiększono 4-krotnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane na temat skuteczności uzyskano we wstępnym, otwartym badaniu fazy II oraz w trzech kontrolowanych, badaniach fazy III.

Badania kliniczne FAST-1 i FAST-2 były randomizowanymi kontrolowanymi badaniami fazy III, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby przy użyciu identycznego schematu badania, z wyjątkiem porównawczego produktu leczniczego (w jednym z badań stosowano kwas traneksamowy podawany doustnie, jako porównawczy produkt leczniczy i w jednym z badań grupa kontrolna otrzymywała placebo). Łącznie 130 pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących dawkę 30 mg ikatybantu (63 pacjentów) lub porównawczy produkt leczniczy (kwas traneksamowy – 38 pacjentów albo placebo – 29 pacjentów). Kolejne epizody HAE leczono w badaniu dodatkowym prowadzonym metodą otwartą. Pacjenci z objawami obrzęku naczynioruchowego krtani otrzymywali ikatybant w sposób niezaślepiony. W badaniach fazy III pierwszym kryterium oceny skuteczności był czas do zmniejszenia nasilenia objawów ocenianego na wizualnej skali analogowej (VAS). Wyniki dotyczące skuteczności tych badań przedstawiono w tabeli 3.

Badanie FAST-3 było randomizowanym kontrolowanym badaniem, prowadzonym w grupach równoległych z udziałem 98 dorosłych pacjentów z medianą wieku wynoszącą 36 lat. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących 30 mg ikatybantu lub placebo, podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. W podgrupie pacjentów w tym badaniu wystąpiły ostre napady HAE podczas przyjmowania androgenów, leków przeciwfibrinolitycznych lub inhibitorów C1. Pierwszorzędowym kryterium oceny był czas do zmniejszenia nasilenia objawów oceniany przy użyciu 3-stopniowej złożonej wizualnej skali analogowej (VAS-3), składającej się z oceny obrzęku skóry, bólu skóry i bólu brzucha. Wyniki dotyczące skuteczności badania FAST-3 przedstawiono w tabeli 4.

W tych badaniach u pacjentów otrzymujących ikatybant odnotowano krótszą medianę czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (odpowiednio 2,0, 2,5 i 2,0 godziny) w porównaniu z kwasem traneksamowym (12,0 godzin) i placebo (4,6 i 19,8 godziny). Efekt leczenia ikatybantem potwierdzono w drugorzędowych kryteriach oceny skuteczności.

W zintegrowanej analizie powyższych kontrolowanych badań fazy III czas do zmniejszenia nasilenia objawów i czas do zmniejszenia nasilenia głównego objawu był podobny niezależnie od grupy wiekowej, płci, rasy, masy ciała lub stosowania androgenów czy leków przeciwfibrinolitycznych

przez pacjentów.

Odpowiedź na leczenie utrzymywała się na stałym poziomie również w przypadku powtarzających się napadów w kontrolowanych badaniach fazy III. Łącznie 237 pacjentów leczono 1 386 dawkami ikatybantu 30 mg z powodu 1 278 napadów ostrego HAE. W pierwszych 15 napadach leczonych ikatybantem (1 114 dawek dla 1 030 napadów) średni czas do zmniejszenia nasilenia objawów był podobny we wszystkich napadach (od 2,0 do 2,5 godziny). W 92,4% takich napadów podawano jedną dawkę ikatybantu.

Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności badań FAST-1 i FAST-2

Kontrolowane badanie kliniczne produktu ikatybantu w porównaniu z kwasem traneksamowym lub placebo: wyniki dotyczące skuteczności					
FAST-2			FAST-1		
	ikatybant	kwas traneksamowy		ikatybant	placebo
Liczba pacjentów w populacji ITT	36	38	Liczba pacjentów w populacji ITT	27	29
Poziom wyjściowy – skala VAS (mm)	63,7	61,5	Poziom wyjściowy – skala VAS (mm)	69,3	67,7
Zmiana z poziomu wyjściowego w ciągu 4 godzin	-41,6	-14,6	Zmiana z poziomu wyjściowego w ciągu 4 godzin	-44,8	23,5
Różnica między metodami leczenia (95% CI, wartość p)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Różnica między metodami leczenia (95% CI, wartość p)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	
Zmiana z poziomu wyjściowego w ciągu 12 godzin	-54,0	-30,3	Zmiana z poziomu wyjściowego w ciągu 12 godzin	-54,2	-42,4
Różnica między metodami leczenia (95% CI, wartość p)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Różnica między metodami leczenia (95% CI, wartość p)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	
Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (godziny)			Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (godziny)		
Wszystkie epizody (N = 74)	2,0	12,0	Wszystkie epizody (N = 56)	2,5	4,6
Częstość odpowiedzi (%; CI) po 4 godzinach od rozpoczęcia leczenia			Częstość odpowiedzi (%; CI) po 4 godzinach od rozpoczęcia leczenia		
Wszystkie epizody (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Wszystkie epizody (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów: wszystkie objawy (godziny):			Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów: wszystkie objawy (godziny):		
Bóle brzucha	1,6	3,5	Bóle brzucha	2,0	3,3
Obrzęk skóry	2,6	18,1	Obrzęk skóry	3,1	10,2
Bóle skóry	1,5	12,0	Bóle skóry	1,6	9,0

Mediana czasu do niemal całkowitego ustąpienia objawów (godziny)			Mediana czasu do niemal całkowitego ustąpienia objawów (godziny)		
Wszystkie epizody (N = 74)	10,0	51,0	Wszystkie epizody (N = 56)	8,5	19,4
Kontrolowane badanie kliniczne produktu ikatybantu w porównaniu z kwasem traneksamowym lub placebo: wyniki dotyczące skuteczności					
FAST-2			FAST-1		
	ikatybant	kwas traneksamowy		ikatybant	placebo
Mediana czasu do ustąpienia objawów, według pacjenta (godziny)			Mediana czasu do ustąpienia objawów, według pacjenta (godziny)		
Wszystkie epizody (N = 74)	0,8	7,9	Wszystkie epizody (N = 56)	0,8	16,9
Mediana czasu do ogólnej poprawy stanu pacjenta, według lekarza (godziny)			Mediana czasu do ogólnej poprawy stanu pacjenta, według lekarza (godziny)		
Wszystkie epizody (N = 74)	1,5	6,9	Wszystkie epizody (N = 56)	1,0	5,7

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności badania FAST-3

Wyniki dotyczące skuteczności: FAST-3; faza kontrolowana – populacja ITT				
Kryterium	Statystyka	Ikatybant	Placebo	Wartość p
		(n = 43)	(n=45)	
Pierwszorzędowe kryterium				
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów - złożona VAS (godziny)	Mediana	2,0	19,8	< 0,001
Inne kryteria				
Czas do zmniejszenia nasilenia pierwotnych objawów (godziny)	Mediana	1,5	18,5	< 0,001
Zmiana wyniku w złożonej skali VAS 2 godziny po podaniu produktu leczniczego	Średnia	-19,74	-7,49	< 0,001
Zmiana złożonego wskaźnika nasilenia objawów po 2 godzinach w ocenie pacjenta	Średnia	-0,53	-0,22	< 0,001
Zmiana złożonego wskaźnika nasilenia objawów po 2 godzinach w ocenie badacza	Średnia	-0,44	-0,19	< 0,001

Czas do niemal całkowitego ustąpienia objawów (godziny)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Czas do początkowej poprawy objawów w ocenie pacjenta (godziny)	Mediana	0,8	3,5	< 0,001
Czas do początkowej widocznej poprawy objawów w ocenie badacza (godziny)	Mediana	0,8	3,4	< 0,001

Łącznie w powyższych kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III leczono 66 pacjentów z napadami HAE dotyczącymi krtani. Wyniki były podobne jak u pacjentów z niekrtaniowymi napadami HAE pod względem czasu do zmniejszenia nasilenia objawów.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne z jedną grupą pacjentów (HGT-FIR-086), do którego włączono 32 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu (0,4 mg/ kg masy ciała do maksymalnie 30 mg w dawce) i większość z nich była monitorowana przez co najmniej 6 miesięcy. Jedenastu pacjentów było w fazie prepubertalnej, a 21 pacjentów było w fazie pubertalnej lub postpubertalnej.

Skuteczność produktu leczniczego obserwowano w grupie 22 pacjentów leczonych ikatybantem (11 pacjentów w fazie prepubertalnej i 11 w fazie pubertalnej lub postpubertalnej) podczas napadu HAE.

Pierwszorzędownym kryterium skuteczności był czas do zmniejszenia nasilenia objawów (ang. *time to onset of symptom relief*, TOSR) mierzony przy użyciu złożonego wskaźnika nasilenia objawów w ocenie badacza. Czas zmniejszenia nasilenia objawów określano jako czas (w godzinach) w jakim nastąpiła poprawa objawów o 20%.

Ogółem mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów wynosiła 1 godzinę (przedział ufności 95%, 1,0–1,1 godzin). W pierwszej godzinie po leczeniu nasilenie objawów zmniejszyło się u około 50% pacjentów a w drugiej godzinie po leczeniu u około 90% pacjentów.

Ogółem mediana czasu do minimalnych objawów (najwcześniejszy czas po leczeniu, w którym objawy były łagodne lub nieobecne) wynosiła 1,1 godziny (przedział ufności 95%, 1,0–2,0 godzin).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka ikatybantu została określona w badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom i pacjentom zarówno dożylnie, jak i podskórnie. Profil farmakokinetyczny ikatybantu u pacjentów z HAE jest podobny jak u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym bezwzględna biodostępność ikatybantu wynosi 97%. Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia wynosi około 30 minut.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji ikatybantu (V_{ss}) wynosi około 20-25 l. Substancja wiąże się z białkami osocza w 44%.

Metabolizm

Ikatybant jest intensywnie metabolizowany przez enzymy proteolityczne do nieaktywnych metabolitów, które są wydalane głównie z moczem.

Badania *in vitro* potwierdziły, że ikatybant nie jest rozkładany w oksydacyjnych szlakach metabolicznych i nie jest inhibitorem głównych izoenzymów cytochromu P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) oraz nie indukuje CYP 1A2 ani 3A4.

Eliminacja

Ikatybant jest wydalany głównie przez metabolizm, przy czym mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionego produktu leczniczego. Klirens wynosi około 15-20 l/h i jest niezależny od dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji końcowej w osoczu wynosi około 1-2 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane sugerują występowanie związanego z wiekiem spadku klirensu prowadzącego do około 50-60% większej ekspozycji w grupie pacjentów w podeszłym wieku (75-80 lat) w porównaniu z pacjentami w wieku 40 lat.

Płeć

Dane sugerują, że nie ma różnicy w klirensie między kobietami a mężczyznami po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Ograniczone dane sugerują, że ekspozycja na ikatybant nie jest uzależniona od zaburzeń czynności wątroby lub nerek.

Rasa

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego dla danej rasy. Dostępne dane dotyczące ekspozycji nie wykazują różnic pomiędzy rasą inną niż biała (n=40) i białą (n=132).

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne ikatybantu określono u dzieci i młodzieży z HAE w badaniu HGT-FIR-086 (patrz punkt 5.1). Po pojedynczym podaniu podskórnym (0,4 mg/kg mc. do maksymalnie 30 mg) czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia produktu leczniczego wynosi około 30 minut, a pozorny okres półtrwania około 2 godzin. Nie obserwowano różnic w ekspozycji na ikatybant między pacjentami z HAE, u których wystąpił napad a pacjentami z HAE, u których napad nie wystąpił. Populacyjne modelowanie farmakokinetyczne przy użyciu danych dotyczących dorosłych oraz dzieci i młodzieży wykazało, że klirens ikatybantu związany jest z masą ciała. U dzieci i młodzieży z HAE odnotowano mniejsze wartości dla klirensu przy mniejszej masie ciała. Na podstawie modelowania w zakresie grupy wagowej przewidywana ekspozycja na ikatybant u dzieci i młodzieży z HAE (patrz punkt 4.2) jest niższa niż ekspozycja obserwowana w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z HAE.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania z podaniem wielokrotnych dawek trwające do 6 miesięcy u szczurów i do 9 miesięcy u psów. Zarówno u szczurów jak i u psów występowało zależne od dawki zmniejszenie stężeń krążących hormonów płciowych a wielokrotne podawanie ikatybantu powodowało odwracalne opóźnienie dojrzewania.

W trwającym 9 miesięcy badaniu na psach maksymalna ekspozycja dobowa (AUC) przy poziomie bez

widocznych działań niepożądanych (ang. NOAEL) wynosiła 2,3 raza więcej niż AUC u dorosłych ludzi po podaniu dawki podskórnej 30 mg. Wartość NOAEL nie była mierzalna w badaniu na szczurach, jednak wszystkie wyniki z tego badania wykazywały albo całkowicie, albo częściowo odwracalne działania u szczurów otrzymujących produkt leczniczy. W przypadku wszystkich dawek badanych u szczurów obserwowano przerost nadnerczy. Po przerwaniu podawania ikatybantu obserwowano cofnięcie przerostu nadnerczy. Kliniczne znaczenie działania na nadnercza nie jest znane.

Ikatybant nie ma wpływu na płodność samców myszy (największa dawka 80,8 mg/kg mc./dobę) ani szczurów (największa dawka 10 mg/kg mc./dobę).

W 2-letnim badaniu mającym na celu ocenę działań rakotwórczych ikatybantu u szczurów dobowe dawki dające poziom ekspozycji około dwukrotnie wyższy niż uzyskiwany po dawce terapeutycznej u ludzi nie miały wpływu na częstość występowania ani morfologię guzów. Wyniki nie wskazują na rakotwórcze działanie ikatybantu.

Ikatybant nie wykazywał genotoksyczności w standardowym zestawie testów *in vitro* oraz *in vivo*.

Ikatybant nie wykazywał działania teratogennego po podaniu we wstrzyknięciu podskórnym we wczesnej fazie rozwoju zarodkowego lub płodowego u szczurów (największa dawka 25 mg/kg/dobę) i u królików (największa dawka 10 mg/kg/dobę). Ikatybant jest silnym antagonistą bradykininy, w związku z czym leczenie z zastosowaniem dużych dawek tego produktu leczniczego może mieć wpływ na proces implantacji w macicy oraz późniejszą stabilność macicy we wczesnej fazie ciąży. Te działania dotyczące macicy przejawiają się także w późnej fazie ciąży, gdzie ikatybant wykazuje działanie tokolityczne, powodując opóźnienie porodu u szczurów, zwiększenie częstości zaburzeń u płodów oraz zgony okołoporodowe po zastosowaniu dużych dawek (10 mg/kg mc./dobę).

2-tygodniowe badanie na młodych osobnikach szczurów ustaliło dawkę 25 mg/kg mc./dobę jako maksymalną tolerowaną dawkę w podaniu podskórnym. W kluczowym badaniu toksyczności na młodych osobnikach szczurów przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, którym podawano 3 mg/kg mc./dobę przez 7 tygodni, obserwowano atrofie jąder i najądrzy; obserwowane wyniki badania mikroskopowego były częściowo odwracalne. Podobne działania ikatybantu na tkankę narządów płciowych obserwowano u dojrzałych płciowo szczurów i psów. Obserwowane działania na tkankę były zgodne ze zgłoszonym działaniem na gonadotropiny i okazały się odwracalne podczas następującego okresu wolnego od podawania.

Ikatybant nie powoduje żadnych zmian przewodzenia sercowego w warunkach *in vitro* (kanał hERG) ani *in vivo* u zdrowych psów oraz w różnych modelach psich (stymulacja komór, wysiłek fizyczny i podwiązanie naczyń wieńcowych), przy czym nie zaobserwowano żadnych zmian hemodynamicznych. W kilku modelach nieklinicznych wykazano, że ikatybant nasila indukowane niedokrwienie serca, choć nie wykazano w sposób spójny szkodliwego działania w przebiegu ostrego niedokrwienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 mL roztworu w ampułko-strzykawce (bezbarwne szkło typu I), o pojemności 3 mL, zaopatrzonej w szary korek z końcówką wykonaną z gumy chlorobutylovej z białą polipropylenową nasadką.

Do opakowania dołączona jest igła podskórna (25G; 16 mm).

Opakowanie zawierające jedną ampułko-strzykawkę z jedną igłą lub opakowanie zbiorcze zawierające trzy ampułko-strzykawki z trzema igłami, całość w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny oraz nie powinien zawierać widocznych cząstek.

Stosowanie u dzieci i młodzieży.

Zalecaną do podania dawkę otrzymuje się na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2).

Jeśli wymagana dawka nie przekracza 30 mg (3 mL), należy użyć niżej podanego sprzętu do uzyskania

i podania odpowiedniej dawki:

- adapter (bliskie i (lub) dalsze złącze/połączenie żeńskie luer lock),
- strzykawka 3 mL z podziałką (zalecana).

Ampułko-strzykawka z ikatybantem i wszystkie inne części są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszystkie igły i strzykawki należy umieścić w specjalnym pojemniku na ostre odpady medyczne.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10

Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO