

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ikatibant Alpha-Medical 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena štrcaljka od 3 ml sadržava ikatibantacetat koji odgovara količini od 30 mg ikatibanta. Svaki ml otopine sadržava 10 mg ikatibanta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra i bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

pH vrijednost otopine je $5,5 \pm 0,3$ uz osmolalnost od 270 do 330 mOsm/Kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ikatibant Alpha-Medical je indiciran za simptomatsko liječenje akutnih napadaja nasljednog (hereditarnog) angioedema (HAE) kod odraslih osoba, adolescenata i djece od navršene 2. godine, koji imaju nedostatak inhibitora C1-esteraze.

4.2 Doziranje i način primjene

Ikatibant Alpha-Medical je namijenjen primjeni pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Doziranje

Odrasle osobe

Preporučena doza u odraslih je jedna supkutana injekcija Ikatibant Alpha-Medicala od 30 mg.

U većini slučajeva za liječenje napadaja dovoljna je jedna injekcija Ikatibant Alpha-Medicala. U slučaju nedovoljnog povlačenja simptoma ili povratka simptoma, nakon 6 sati može se dati druga injekcija. Ako nakon druge injekcije i dalje postoji nedovoljno povlačenje simptoma ili povratak simptoma, nakon još 6 sati može se dati treća injekcija Ikatibant Alpha-Medicala. U razdoblju od 24 sata ne bi trebalo dati više od 3 injekcije.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo primjenjeno više od 8 injekcija Ikatibant Alpha-Medicala u jednom mjesecu.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza lijeka Ikatibant Alpha-Medical na temelju tjelesne težine u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) navedena je u tablici 1 u nastavku.

Tablica 1: Shema doziranja za pedijatrijske bolesnike

Tjelesna težina	Doza (volumen injekcije)
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)

U kliničkom ispitivanju nije primijenjeno više od 1 injekcije lijeka Ikatibant Alpha-Medical po napadaju angioedema.

U djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 12 kg ne može se preporučiti shema doziranja jer sigurnost i djelotvornost u toj pedijatrijskoj skupini nije još ustanovljena.

Starije osobe

Podaci o bolesnicima starijim od 65 godina su ograničeni.

Pokazalo se da je kod starijih osoba povećana sistemska izloženost ikatibantu. Nije poznato koliko je to značajno za sigurnost primjene ovog lijeka (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

Ikatibant Alpha-Medical je namijenjen supkutanoj primjeni, po mogućnosti u području abdomena.

Ikatibant Alpha-Medical otopinu za injekciju je potrebno ubrizgavati polako zbog volumena koji treba primijeniti.

Svaka štrcaljka lijeka Ikatibant Alpha-Medical namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Za upute o uporabi pogledajte uputu o lijeku.

Samostalna primjena lijeka od strane bolesnika/primjena od strane njegovatelja

Odluku da bolesnik može samostalno početi primjenjivati lijek Ikatibant Alpha-Medical ili da mu ga počne primjenjivati njegovatelj smije donijeti samo liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju nasljednog angioedema (vidjeti dio 4.4).

Odrasle osobe

Ikatibant Alpha-Medical bolesnik si može davati samostalno ili mu ga može davati njegovatelj, ali samo nakon što je podučen pravilnoj tehnici davanja supkutanih injekcija od strane zdravstvenog radnika.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina

Njegovatelj smije primjenjivati Ikatibant Alpha-Medical samo nakon što ga je zdravstveni radnik podučio supkutanoj tehnici ubrizgavanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laringealni napadaji

Bolesnike s laringealnim napadajima treba nakon davanja injekcije liječiti u odgovarajućoj zdravstvenoj ustanovi sve dok liječnik ne procijeni da se mogu sigurno otpustiti.

Ishemijska bolest srca

U ishemijskim uvjetima, propadanje srčane funkcije i smanjenje koronarnog protoka krvi mogli bi se teoretski javiti kao posljedica antagoniziranja bradikininskog receptora tipa 2. Stoga je potreban oprez pri davanju ovog lijeka bolesnicima koji imaju akutnu ishemijsku bolest srca ili nestabilnu anginu pectoris (vidjeti dio 5.3).

Moždani udar

Iako nema dokaza koji bi poduprli koristan učinak blokade B2 receptora neposredno nakon moždanog udara, postoji teoretska mogućnost da ikatibant može umanjiti pozitivne neuroprotektivne učinke bradikinina u kasnoj fazi. Shodno tomu, potreban je oprez pri davanju ikatibanta bolesnicima u tjednima nakon moždanog udara.

Samostalna primjena lijeka od strane bolesnika/primjena od strane njegovatelja

Za bolesnike koji nikad prije nisu primali Ikatibant Alpha-Medical, prvo liječenje treba provesti u zdravstvenoj ustanovi ili pod nadzorom liječnika.

U slučaju nedovoljnog povlačenja simptoma ili povratka simptoma nakon samostalne primjene lijeka od strane bolesnika ili primjene od strane njegovatelja, preporučuje se da bolesnik ili njegovatelj potraže liječnički savjet. U odraslih, sljedeće doze koje će možda biti potrebne za isti napadaj smiju se primijeniti samo unutar zdravstvene ustanove (vidjeti dio 4.2). Nema podataka o primjeni sljedećih doza za isti napadaj u adolescenata ili djece.

Bolesnici koji dožive laringealni napadaj trebaju uvijek potražiti liječnički savjet i otići na promatranje u zdravstvenu ustanovu i nakon primjene injekcije kod kuće.

Pedijatrijska populacija

Ograničeno je iskustvo u primjeni ikatibanta u liječenju više od jednog napadaja nasljednog angioedema u pedijatrijskoj populaciji.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne očekuju se farmakokinetičke interakcije koje uključuju CYP450 (vidjeti dio 5.2)

Nije proučavana istodobna primjena ikatibanta s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE). ACE inhibitori su kontraindicirani kod bolesnika s nasljednim angioedemom (HAE) zbog povećanja razina bradikinina.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci za izloženost ikatibantu tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na implantaciju u maternici i porod (vidjeti dio 5.3), no mogući rizik za ljude

nije poznat.

Ikatibant Alpha-Medical treba primjenjivati tijekom trudnoće samo nakon pažljive procjene moguće koristi u odnosu na potencijalni rizik za fetus (npr. za liječenje potencijalno po život opasnih laringealnih napadaja).

Dojenje

Ikatibant se izlučuje u mlijeko ženki štakora koje doje u koncentracijama sličnim onima u majčinoj krvi. Nisu uočeni nikakvi učinci na postnatalni razvoj mladunaca štakora.

Nije poznato izlučuje li se ikatibant u majčino mlijeko (u ljudi), no preporučuje se da žene koje žele uzeti ikatibant ne bi trebale dobiti 12 sati nakon uzimanja lijeka.

Plodnost

Opetovana primjena ikatibanta kod štakora i pasa imala je za posljedicu učinke na reproduktivne organe. Ikatibant nije imao nikakav učinak na plodnost mužjaka miševa i štakora (vidjeti dio 5.3). U ispitivanju provedenom na 39 zdravih odraslih muškaraca i žena koji su dobivali 30 mg lijeka svakih 6 sati, i to 3 doze svaka 3 dana, što je ukupno 9 doza, nije bilo klinički značajnih promjena u odnosu na početnu vrijednost bazalne i GnRh-om stimulirane koncentracije reproduktivnih hormona ni kod žena ni kod muškaraca. Nije bilo značajnih učinaka ikatibanta na koncentraciju progesterona lutealne faze i lutealnu funkciju, ili na duljinu menstrualnog ciklusa kod žena, a nije bilo ni značajnih učinaka ikatibanta na broj, motilitet i morfologiju spermija kod muškaraca. Nije vjerojatno da će se režim doziranja upotrijebljen za ovo ispitivanje održati u kliničkom kontekstu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ikatibant Alpha-Medical ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iscrpljenost, letargija, umor, pospanost i omaglica zabilježeni su nakon primjene ikatibanta. Ovi simptomi mogu se pojaviti kao posljedica napadaja nasljednog angioedema. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako osjećaju umor ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima korištenim za registraciju, ukupno 999 napadaja nasljednog angioedema (HAE) liječeno je s 30 mg ikatibanta koji je potkožno primijenio zdravstveni radnik. Zdravstveni radnik primijenio je ikatibant od 30 mg s.c. na 129 zdravih ispitanika i 236 bolesnika s nasljednim angioedemom (HAE).

Gotovo svi ispitanici koji su supkutano primili ikatibant u kliničkim ispitivanjima razvili su reakcije na mjestu primjene injekcije (karakteriziraju ih iritacija kože, oticanje, bol, svrbež, eritem, osjećaj žarenja). Te su reakcije uglavnom bile blage do umjerene jakosti, prolazne i riješene bez dodatne intervencije.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava navedenih u tablici 1 prikazana je kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Sve nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u *kurzivu*.

Tablica 2: Nuspojave zabilježene kod primjene ikatibanta

Klasifikacija organskih sustava (kategorija incidencije)	Preferirani pojam
Poremećaji živčanog sustava (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Omaglica Glavobolja
Poremećaji probavnog sustava (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$) (<i>Nepoznato</i>)	Osip Eritem Pruritus <i>Koprivnjača</i>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (Vrlo često, $\geq 1/10$) (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Reakcije na mjestu injiciranja* Pireksija
Pretrage (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povećane transaminaze
* Modrice na mjestu injiciranja, hematoma na mjestu injiciranja, osjećaj žarenja na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, hipoesteziya na mjestu injiciranja, iritacija na mjestu injiciranja, obamrlost na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, osjećaj pritiska na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja, urtikarija na mjestu injiciranja i osjećaj topline na mjestu injiciranja.	

Pedijatrijska populacija

Ukupno 32 pedijatrijska bolesnika (8 djece u dobi od 2 do 11 godina i 24 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina) s nasljednim angioedemom liječeno je s ikatibantom tijekom kliničkih ispitivanja. Trideset i jedan bolesnik dobio je jednu dozu ikatibanta i jedan bolesnik (adolescent) primio je ikatibant za dva napadaja nasljednog angioedema (ukupno dvije doze). Ikatibant je primijenjen supkutanom injekcijom pri dozi od 0,4 mg/kg na temelju tjelesne težine do maksimalne doze od 30 mg.

Većina pedijatrijskih bolesnika liječenih supkutanom primijenjenim ikatibantom imali su reakcije na mjestu injiciranja kao što su eritem, oticanje, osjećaj pečenja, bol na koži i svrbež/pruritus; ustanovilo se da su te reakcije bile blage do umjerene po težini i da su odgovarale reakcijama koje su prijavljivane u odraslih bolesnika. U dva pedijatrijska bolesnika pojavile su se reakcije na mjestu injekcije koje su ocijenjene kao teške i koje su se potpuno povukle u roku od 6 sati. Te su reakcije bile eritem, oticanje, osjećaj pečenja i topline.

Tijekom kliničkih ispitivanja nisu zapažene klinički značajne promjene u reproduktivnim hormonima.

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

Tijekom opetovanog liječenja odraslih osoba u kontroliranim ispitivanjima faze III u rijetkim su slučajevima primijećene prolazne pozitivne vrijednosti na anti-ikatibant protutijela. Djelotvornost je bila zadržana kod svih bolesnika. Jedan bolesnik liječen ikatibantom na testu je bio pozitivan na anti-ikatibant protutijela prije i nakon liječenja ikatibantom. Taj je bolesnik praćen 5 mjeseci i kasniji su uzorci bili negativni na anti-ikatibant protutijela. Kod primjene ikatibanta nisu zabilježene reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih kliničkih podataka o predoziranju.

Doza od 3,2 mg/kg primijenjena intravenski (otprilike 8 puta terapijska doza) uzrokovala je prolazni eritem, svrbež, navale crvenila ili hipotenziju kod zdravih ispitanika. Nije bila potrebna nikakva terapijska intervencija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali hematološki pripravci, lijekovi koji se koriste za liječenje nasljednog angioedema: ATK oznaka: B06AC02.

Mehanizam djelovanja

Nasljedni (hereditarni) angioedem ili HAE je autosomno dominantna bolest koju uzrokuje nedostatak ili disfunkcija inhibitora C1-esteraze. Napadaji nasljednog angioedema (HAE) popraćeni su povećanim oslobađanjem bradikinina koji je ključni posrednik u razvoju kliničkih simptoma.

Nasljedni angioedem (HAE) manifestira se kao sporadični napadaji supkutanog i/ili submukoznog edema koji zahvaćaju gornje dišne puteve, kožu i probavni trakt. Napadaj obično traje između 2 i 5 dana.

Ikatibant je selektivni kompetitivni antagonist bradikininskog receptora tipa 2 (B2). To je sintetski dekaeptid sa strukturom koja je slična bradikininu, ali s 5 neproteinogenih aminokiselina. Kod HAE, povećane koncentracije bradikinina ključni su posrednik u razvoju kliničkih simptoma.

Farmakodinamički učinci

Kod zdravih mladih ispitanika, u slučaju primjene ikatibanta u dozama od 0,8 mg/kg kroz 4 sata, 1,5 mg/kg/dan ili 0,15 mg/kg/dan u razdoblju od 3 dana, spriječen je razvoj hipotenzije inducirane bradikininom, vazodilatacije i refleksne tahikardije. Pokazalo se da je ikatibant kompetitivni antagonist kad je testna doza bradikinina četverostruko povećana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o djelotvornosti dobiveni su iz početnog otvorenog ispitivanja faze II i iz tri kontrolirana ispitivanja faze III.

Klinička ispitivanja faze III (FAST-1 i FAST-2) bila su randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana ispitivanja s identičnim dizajnom, osim u slučaju komparatora (jedno je kao komparator imalo peroralno primijenjenu traneksamsku kiselinu, a drugo je bilo kontrolirano placebo). Ukupno 130 bolesnika slučajnim je odabirom primilo dozu od 30 mg ikatibanta (63 bolesnika) ili komparator (traneksamatnu kiselinu, - 38 ili placebo - 29 bolesnika). Kasnije epizode HAE liječene su u otvorenom produžetku ispitivanja. Bolesnici sa simptomima laringealnog angioedema primili su otvorenu terapiju ikatibantom. Primarni ishod djelotvornosti bilo je vrijeme do početka ublažavanja simptoma uz korištenje vizualne analogne skale (VAS). U tablici 3 prikazani su rezultati djelotvornosti za ta ispitivanja.

FAST-3 bilo je randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama od 98 odraslih bolesnika prosječne dobi od 36 godina. Bolesnici su randomizirani za primanje 30 mg ikatibanta ili placebo supkutanom injekcijom. Podskupina bolesnika u ovom ispitivanju imala je akutne napadaje HAE dok je primala androgene, antifibrinolitička sredstva ili inhibitore C1. Primarni ishod bilo je vrijeme do početka ublažavanja simptoma procijenjeno pomoću kompozitne vizualne analogne skale s tri stavke (VAS-3) koja se sastoji od procjene oticanja kože, bolova na koži i bolova u trbuhu. U tablici 4 prikazani su rezultati djelotvornosti za FAST-3.

U ovim ispitivanjima kod bolesnika koji su primili ikatibant zabilježeno je prosječno brže vrijeme do početka ublažavanja simptoma (2,0, 2,5 i 2,0 sati, tim redoslijedom), u usporedbi s traneksamatnom kiselinom (12,0 sati) i placebo (4,6 i 19,8 sati). Terapijski učinak ikatibanta potvrđen je sekundarnim ishodima djelotvornosti.

U integriranoj analizi ovih kontroliranih ispitivanja faze III vrijeme do početka ublažavanja simptoma i vrijeme do početka ublažavanja primarnog simptoma bilo je slično neovisno o dobnoj skupini, spolu, rasi, tjelesnoj težini ili tome je li bolesnik koristio androgene ili antifibrinolitička sredstva.

Odgovor je također bio dosljedan kod svih ponavljanih napadaja u kontroliranim ispitivanjima faze III. Ukupno 237 bolesnika primilo je 1386 doza od 30 mg ikatibanta u slučaju 1278 napadaja akutnog HAE. U prvih 15 napadaja liječenih ikatibantom (1114 doza za 1030 napadaja), medijan vremena do početka ublažavanja simptoma bio je sličan u svim napadajima (2,0 do 2,5 sata). 92,4% tih napadaja nasljednog angioedema (HAE) liječeno je jednom dozom ikatibanta.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti za FAST-1 i FAST-2

Kontrolirano kliničko ispitivanje ikatibanta u odnosu na traneksamatnu kiselinu ili placebo:					
Rezultati djelotvornosti					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibant	traneksamatna kiselina		ikatibant	placebo
Broj ispitanika u ITT populaciji (predviđenoj za liječenje)	36	38	Broj ispitanika u ITT populaciji (predviđenoj za liječenje)	27	29

Kontrolirano kliničko ispitivanje ikatibanta u odnosu na traneksamatnu kiselinu ili placebo: Rezultati djelotvornosti					
FAST-2			FAST-1		
Početna vrijednost VAS (mm)	63,7	61,5	Početna vrijednost VAS (mm)	69,3	67,7
Promjena od početne vrijednosti do 4 sata	-41,6	-14,6	Promjena od početne vrijednosti do 4 sata	-44,8	-23,5
Razlika između liječenja (95% CI, p-vrijednost)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Razlika između liječenja (95% CI, p-vrijednost)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Promjena od početne vrijednosti do 12 sati	-54,0	-30,3	Promjena od početne vrijednosti do 12 sati	-54,2	-42,4
Razlika između liječenja (95% CI, p-vrijednost)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Razlika između liječenja (95% CI, p-vrijednost)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Medijan vremena do početka ublažavanja simptoma (sati)			Medijan vremena do početka ublažavanja simptoma (sati)		
Sve epizode (N = 74)	2,0	12,0	Sve epizode (N = 56)	2,5	4,6
Stopa odgovora (% , CI) od 4 sata nakon početka liječenja			Stopa odgovora (% , CI) od 4 sata nakon početka liječenja		
Sve epizode (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Sve epizode (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Medijan do početka ublažavanja simptoma: svi simptomi (sati): Bol u trbuhu Oticanje kože Bol na koži	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Medijan do početka ublažavanja simptoma: svi simptomi (sati): Bol u trbuhu Oticanje kože Bol na koži	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Medijan do gotovo potpunog ublažavanja simptoma (sati)			Medijan do gotovo potpunog ublažavanja simptoma (sati)		
Sve epizode (N = 74)	10,0	51,0	Sve epizode (N = 56)	8,5	19,4
Medijan vremena do regresije simptoma, procjena bolesnika (sati)			Medijan vremena do regresije simptoma, procjena bolesnika (sati)		
Sve epizode (N = 74)	0,8	7,9	Sve epizode (N = 56)	0,8	16,9

Kontrolirano kliničko ispitivanje ikatibanta u odnosu na traneksamatnu kiselinu ili placebo: Rezultati djelotvornosti					
FAST-2			FAST-1		
Medijan vremena do sveukupnog poboljšanja stanja bolesnika, procjena liječnika (sati)			Medijan vremena do sveukupnog poboljšanja stanja bolesnika, procjena liječnika (sati)		
Sve epizode (N = 74)	1,5	6,9	Sve epizode (N = 56)	1,0	5,7

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti za FAST-3

Rezultati djelotvornosti: FAST-3; Kontrolirana faza - Populacija s namjerom liječenja (ITT)				
Ishod	Statistika	Ikatibant (n = 43)	Placebo (n = 45)	p-vrijednost
Primarni ishod				
Vrijeme do početka ublažavanja simptoma - Kompozitna vizualna analogna skala (VAS) (sati)	Medijan	2,0	19,8	< 0,001
Drugi ishodi				
Vrijeme do početka ublažavanja primarnog simptoma (sati)	Medijan	1,5	18,5	< 0,001
Promjena u rezultatu kompozitne vizualne analogne skale (VAS) 2 sata nakon liječenja	Srednja vrijednost	-19,74	-7,49	< 0,001
Promjena u rezultatu kompozitne procjene simptoma od strane ispitanika nakon 2 sata	Srednja vrijednost	-0,53	-0,22	< 0,001
Promjena u rezultatu kompozitne procjene simptoma od strane ispitivača nakon 2 sata	Srednja vrijednost	-0,44	-0,19	< 0,001
Vrijeme do gotovo potpunog ublažavanja simptoma (sati)	Medijan	8,0	36,0	0,012
Vrijeme do poboljšanja početnog simptoma procijenjeno od strane ispitanika (sati)	Medijan	0,8	3,5	< 0,001
Vrijeme do poboljšanja početnog vizualnog simptoma procijenjeno od strane ispitivača (sati)	Medijan	0,8	3,4	< 0,001

Ukupno 66 bolesnika s napadajima nasljednog angioedema (HAE) koji je zahvatio grkljan liječeno je u ovim kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III. Rezultati su bili slični onima kod bolesnika s nelaringealnim napadajima HAE kad je riječ o vremenu do početka ublažavanja simptoma.

Pedijatrijska populacija

Nerandomizirano, otvoreno ispitivanje jedne skupine (HGT-FIR-086) provedeno je s ukupno 32 bolesnika. Svi su bolesnici dobili najmanje jednu dozu ikatibanta (0,4 mg/kg tjelesne težine do najviše doze od 30 mg) i većina bolesnika praćena je najmanje 6 mjeseci. Jedanaest bolesnika bilo je u predpubertetu, a 21 bolesnik bio je u pubertetu ili postpubertetu.

Populacija u procijeni djelotvornosti sastojala se od 22 bolesnika liječena ikatibantom (11 u predpubertetu i 11 u pubertetu/postpubertetu) kod napadaja nasljednog angioedema.

Primarna mjera ishoda bila je vrijeme do početka ublažavanja simptoma (engl. time to onset of symptom relief, TOSR) mjerena kompozitnim rezultatom simptoma koje je prijavljivao ispitivač. Vrijeme do ublažavanja simptoma definirano je kao vrijeme trajanja (u satima) do poboljšanja simptoma za 20%.

Ukupno, medijan vremena do početka ublažavanja simptoma bio je 1,0 sati (95%-tni interval pouzdanosti, 1,0-1,1 sat). Početak ublažavanja simptoma nastupio je 1 i 2 sata nakon liječenja u približno 50%, odnosno 90% bolesnika.

Ukupno, medijan vremena do minimalnih simptoma (najranije vrijeme nakon liječenja kada su svi simptomi bili blagi ili odsutni) bio je 1,1 sat (95%-tni interval pouzdanosti, 1,0-2,0 sata).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ikatibanta opisana je u ispitivanjima u kojima je ikatibant primijenjen intravenski i supkutano na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima. Farmakokinetički profil ikatibanta kod bolesnika s nasljednim angioedemom (HAE) sličan je onomu kod zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost ikatibanta iznosi 97%. Vrijeme do maksimalne koncentracije iznosi otprilike 30 minuta.

Distribucija

Volumen distribucije ikatibanta (V_{ss}) iznosi oko 20-25 l. Vežanje za proteine plazme iznosi 44%.

Eliminacija

Ikatibant se uglavnom eliminira metabolizmom uz manje od 10% doze koja se eliminira u urinu kao nepromijenjen lijek. Klirens iznosi oko 15-20 l/sat i neovisan je o dozi. Poluvijek u plazmi iznosi oko 1-2 sata.

Biotransformacija

Ikatibant se u velikoj mjeri metabolizira pomoću proteolitičkih enzima u neaktivne metabolite koji se prvenstveno izlučuju putem urina.

Ispitivanja *in vitro* potvrdila su da se ikatibant ne razgrađuje oksidativnim metaboličkim putevima i da nije inhibitor glavnih izoenzima citokroma (CYP) P450 (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) te da ne inducira CYP 1A2 i 3A4.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Podaci ukazuju na smanjenje klirensa povezano s dobi koje ima za posljedicu oko 50-60% višu izloženost kod starijih osoba (75-80 godina) u usporedbi s bolesnicima u dobi od 40 godina.

Spol

Podaci ukazuju da nema razlike u klirensu između ženskog i muškog spola nakon korekcije za tjelesnu težinu.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Ograničeni podaci ukazuju na to da oštećenja funkcije jetre ili bubrega ne utječu na izloženost ikatibantu.

Rasa

Informacije o utjecaju koji ima pripadnost pojedinoj rasi su ograničene. Dostupni podaci o izloženosti ukazuju da nema razlike u klirensu između ispitanika koji nisu bijelci (n=40) i bijelaca (n=132).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ikatibanta bila je karakterizirana u pedijatrijskih bolesnika s nasljednim angioedema u ispitivanju HGT-FIR-086 (vidjeti dio 5.1). Nakon jedne supkutane primjene (0,4 mg/kg do najviše 30 mg), vrijeme do maksimalne koncentracije približno je 30 minuta, a terminalni poluvijek je približno 2 sata. Nema zapaženih razlika u izloženosti ikatibantu između bolesnika s nasljednim angioedemom sa ili bez napadaja. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje, koristeći podatke iz odrasle i pedijatrijske populacije, pokazalo je da je klirens ikatibanta povezan s tjelesnom težinom, a niže vrijednosti klirensa zabilježene su kod niže tjelesne težine u pedijatrijskoj populaciji s nasljednim angioedemom. Na temelju modeliranja za doziranje prema skupinama tjelesne težine, predviđena izloženost ikatibantu u pedijatrijskoj populaciji s nasljednim angioedemom (vidjeti dio 4.2) niža je od opažene izloženosti u ispitivanjima koja su provedena u odraslih bolesnika s nasljednim angioedemom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su ispitivanja s ponovljenim dozama u trajanju do 6 mjeseci kod štakora, odnosno 9 mjeseci kod pasa. I kod štakora i kod pasa došlo je do smanjenja razina spolnih hormona u cirkulaciji povezanog s dozom, a ponavljana primjena ikatibanta reverzibilno je odgodila spolno sazrijevanje.

Najveće dnevne izloženosti definirane područjem ispod krivulje (AUC) pri dozama bez uočenog štetnog učinka (NOAEL) u 9-mjesečnom ispitivanju na psima bile su 2,3 puta veće od područja ispod krivulje (AUC) kod odraslih osoba nakon supkutane primjene doze od 30 mg. Doza bez uočenog štetnog učinka (NOAEL) nije se mogla izmjeriti u ispitivanju na štakorima, međutim svi nalazi iz tog ispitivanja pokazali su potpuno ili djelomično reverzibilne učinke kod liječenih štakora. Hipertrofija nadbubrežnih žlijezdi primijećena je kod svih doza ispitanih na štakorima. Uočeno je da je hipertrofija nadbubrežnih žlijezda reverzibilna nakon prekida terapije ikatibantom. Nije poznata klinička važnost nalaza na nadbubrežnim žlijezdama.

Ikatibant nije imao nikakav učinak na plodnost mužjaka miševa (najveća doza 80,8 mg/dan) i štakora (najveća doza 10 mg/kg/dan).

U dvogodišnjem ispitivanju procjene kancerogenog potencijala ikatibanta u štakora, dnevne doze s približno dvostrukim razinama izloženosti koje su postignute nakon terapijske doze u ljudi nisu utjecale na incidenciju ili morfologiju tumora. Rezultati ne upućuju na kancerogeni potencijal ikatibanta.

U standardnom nizu *in vitro* i *in vivo* testova ikatibant nije bio genotoksičan.

Ikatibant nije imao teratogeni učinak pri primjeni putem s.c. injekcije tijekom ranog embrionalnog i fetalnog razvoja kod štakora (najveća doza 25 mg/kg/dan) i kunića (najveća doza 10 mg/kg/dan). Ikatibant je učinkovit antagonist bradikinina i zbog toga, visoke doze lijeka mogu utjecati na proces implantacije u maternici i kasniju stabilnost maternice u ranoj trudnoći. Ti utjecaji na maternicu manifestiraju se i u kasnom stadiju trudnoće gdje ikatibant ima tokolitički učinak, što dovodi do odgođenog okota kod štakora uz povećani fetalni distres i perinatalnu smrt pri visokim dozama (10 mg/kg/dan).

U dvotjednom ispitivanju za utvrđivanje raspona supkutane doze u juvenilnih štakora, doza od 25 mg/kg/dan utvrđena je kao maksimalna podnošljiva doza. U pivotalnom ispitivanju toksičnosti kod mladunaca u kojima su spolno nezreli štakori dnevno primali 3 mg/kg/dan u razdoblju od 7 tjedana, primijećena je atrofija sjemenika i pasjemenika; primijećeni mikroskopski rezultati bili su djelomično reverzibilni. Slični učinci ikatibanta na reproduktivno tkivo uočeni su kod spolno zrelih štakora i pasa. Ti tkivni nalazi bili su u skladu s prijavljenim učincima gonadotropina, a tijekom kasnijeg razdoblja bez terapije pokazali su se reverzibilnima.

Ikatibant nije izazvao promjene srčanog provođenja *in vitro* (hERG kanal) ili *in vivo* kod normalnih pasa ili kod različitih modela pasa (ventrikularni ritam, fizički napor i koronarna ligacija) ondje gdje nisu primijećene nikakve povezane hemodinamičke promjene. Pokazalo se da ikatibant pogoršava induciranu ishemiju srca u nekoliko nekliničkih modela, iako nije uvijek uočen štetan utjecaj kod akutne ishemije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od 3 ml (prozirno staklo tipa I) s luer-lock spojnikom na vrhu i plastičnom kapičicom te polistirenskim potisnim klipom s gumenim sivim čepom (klorobutil) na prednjoj strani i bijelim stražnjim graničnikom od polipropilena. Igla za potkožnu primjenu (25 G; 16 mm) uključena je u pakiranje.

Veličina pakiranja:

- jedna napunjena štrcaljka s jednom iglom ili
- tri napunjene štrcaljke i tri igle.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Pedijatrijska primjena

Odgovarajuća doza koju treba primijeniti temelji se na tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2).

Kada je potrebna doza niža od 30 mg (3 ml), potreban je sljedeći pribor za uzimanje i primjenu odgovarajuće doze:

- Adapter (proksimalni i/ili distalni ženski luer lock konektor/spojnik)
- Graduirana štrcaljka od 3 ml (preporučena)

Napunjena štrcaljka ikatibanta i sve druge komponente namijenjene su samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Sve igle i štrcaljke trebaju biti odložene u spremnik za oštre predmete.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-345249326

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-