

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ Рег. №	20220297
Разрешение №	BG/MA/MP-60791
Одобрение №	02-11-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Икатибант Сандоз 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Icatibant Sandoz 30 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка от 3 ml съдържа икатибант ацетат (*icatibant acetate*), еквивалентен на 30 mg икатибант. Всеки ml от разтвора съдържа 10 mg икатибант.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът представлява бистра и безцветна течност.

Разтворът има pH приблизително 5,5 и осмоларност приблизително 300 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Икатибант е показан за симптоматично лечение на остри пристъпи на наследствен ангиоедем (НАЕ) при възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи с дефицит на C1 естеразния инхибитор.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Икатибант е предназначен за употреба под ръководството на медицински специалист.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза за възрастни е еднократна подкожна инжекция икатибант 30 mg.

В повечето случаи за лечение на пристъпа е достатъчна еднократна инжекция икатибант. В случай на недостатъчно облекчаване или рецидив на симптомите, след 6 часа може да бъде приложена втора инжекция икатибант. Ако втората инжекция доведе до недостатъчно облекчаване или се наблюдава последваща проява на симптомите, след още 6 часа може да бъде приложена трета инжекция икатибант. За период от 24 часа не трябва да се прилагат повече от 3 инжекции икатибант.

При клиничните изпитвания не са прилагани повече от 8 инжекции икатибант месечно.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза икатибант на база телесно тегло при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години) е представена в таблица 1 по-долу.



Таблица 1: Схема на дозиране при педиатрични пациенти

Телесно тегло	Доза (обем за инжектиране)
12 kg до 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg до 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg до 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg до 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

В клиничното изпитване не е прилагана повече от 1 инжекция икатибант при пристъп на НАЕ. Не може да се препоръчва схема на дозиране при деца на възраст под 2 години или с тегло под 12 kg, тъй като безопасността и ефикасността в тази педиатрична група не са установени.

Старческа възраст

Информацията относно пациентите на възраст над 65 години е ограничена.

Доказано е, че в старческа възраст е налице повишена системна експозиция на икатибант. Не е известно какво отношение има това към безопасността на икатибант (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Икатибант е предназначена за подкожно приложение, за предпочитане в коремната област.

Инжекционният разтвор икатибант трябва да се инжектира бавно, поради обема, който трябва да се приложи.

Всяка спринцовка икатибант е предназначена само за еднократна употреба.

Направете справка с листовката с информация за пациента относно инструкциите за употреба.

Приложение от обгрижващото лице/от самия пациент

Решението за започване на приложение на икатибант от обгрижващото лице или от самия пациент трябва да се взема само от лекар с опит в диагностиката и лечението на наследствен ангиоедем (вж. точка 4.4).

Възрастни

Икатибант може да се прилага от самия пациент или от обгрижващото лице, само след обучение за техниката на подкожно инжектиране, проведено от медицински специалист.

Деца и юноши на възраст между 2-17 години

Икатибант може да се прилага от обгрижващото лице, само след обучение за техниката на подкожно инжектиране, проведено от медицински специалист.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ларингеални пристъпи



Пациентите с ларингеални пристъпи трябва да се лекуват в подходящо лечебно заведение след инжекцията, докато лекарят прецени, че е безопасно да бъдат изписани.

Ишемична болест на сърцето

При състояние на ишемия теоретично е възможно да възникне влошаване функцията на сърцето и понижаване на коронарния кръвоток вследствие антагонизъм на брадикинин тип 2 рецепторите. Следователно, трябва да се подхожда с повишено внимание при прилагането на икатибант при пациенти с остра ишемична болест на сърцето или нестабилна ангина пекторис (вж. точка 5.3).

Инсулт

Въпреки че няма доказателства, които да подкрепят благоприятния ефект от блокирането на B2 рецепторите непосредствено след инсулт, има теоретичната възможност икатибант да може да отслаби невропротективните ефекти на брадикинин в положителната късна фаза. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание, когато икатибант се прилага на пациенти в седмиците след прекаран инсулт.

Прилагане от обгрижващото лице/самия пациент

За пациенти, които никога преди това не са получавали икатибант, първото лечение трябва да се приложи в здравно заведение или под ръководството на лекар.

В случай на недостатъчно облекчение или нова поява на симптоми, след прилагане на лечението от самия пациент или прилагане от обгрижващото лице, се препоръчва пациентът или обгрижващото лице да потърсят съвет от лекар. При възрастни, последващите дози, които може да са необходими за същия пристъп, трябва да се приложат в здравно заведение (вж. точка 4.2). Липсват данни за прилагане на последващи дози за същия пристъп при юноши или деца.

Пациентите с ларингеални пристъпи трябва винаги да търсят съвет от лекар и да бъдат наблюдавани в здравно заведение, дори след поставяне на инжекцията у дома.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 милиграма) натрий в една спринцовка, т.е. на практика не съдържа натрий.

Педиатрична популация

Има ограничен опит при лечението на повече от един пристъп на НАЕ с икатибант при педиатричната популация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се очакват фармакокинетични лекарствени взаимодействия, свързани със СYP450 (вж. точка 5.2).

Едновременното прилагане на икатибант с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) не е изпитвано. АСЕ инхибиторите са противопоказани при пациенти с НАЕ поради възможно повишаване нивата на брадикинин.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само върху възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За икатибант няма клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност. Експерименталните проучвания при животни показват ефекти върху имплантирането в матката и раждането (вж. точка 5.3), но потенциалният риск при хора не е известен.



Икатибант трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода (напр. за лечение на потенциално животозастрашаващи ларингеални пристъпи).

Кърмене

Икатибант се отделя в млякото на лактиращи плъхове в концентрации, сходни с тези в кръвта на майката. Не са установени ефекти върху постнаталното развитие на малките плъхове.

Не е известно дали икатибант се екскретира в кърмата, но се препоръчва кърмачките, които желаят да им бъде прилаган икатибант, да не кърмят в продължение на 12 часа след лечението.

Фертилитет

Както при плъхове, така и при кучета многократното прилагане на икатибант оказва влияние върху репродуктивните органи. Икатибант няма ефект върху фертилитета на мъжки мишки и плъхове (вж. точка 5.3). При проучване за 3 дози на всеки 3 дни за общо 9 дози върху 39 здрави възрастни мъже и жени, лекувани с 30 mg на всеки 6 часа, липсват клинично значими промени от изходната стойност на базалната и стимулираната от GnRH концентрация на репродуктивните хормони при жени и мъже. Няма значими ефекти на икатибант върху концентрацията на прогестерона в лутеалната фаза и лутеалната функция или върху продължителността на менструалния цикъл при жените; няма значими ефекти на икатибант върху броя на сперматозооидите в спермата, подвижността и морфологията им при мъжете. Малко вероятно е схемата на прилагане, използвана при това проучване, да се поддържа в клинични условия.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Икатибант повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След употребата на икатибант се съобщава за умора, летаргия, уморяемост, сомнолентност и замаяност. Тези симптоми могат да се проявят в резултат на пристъп на НАЕ. На пациентите трябва да се препоръча да не шофират и да не работят с машини, ако се чувстват уморени или замаяни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При клинични проучвания, използвани за регистрация, общо 999 пристъпи на НАЕ са лекувани с 30 mg икатибант подкожно от медицински специалист. Икатибант 30 mg SC е прилаган от медицински специалист на 129 здрави доброволци и на 236 пациенти с НАЕ.

Почти всички лица, които при клиничните изпитвания са лекувани с икатибант подкожно, развиват реакции на мястото на инжектиране (характеризирани се с раздразнение на кожата, оток, болка, сърбеж, еритема, усещане за парене). Като цяло тези реакции са леки до умерени по тежест, преходни и отзвучават без допълнителни интервенции.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, включени в Таблица 2, е определена съгласно следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

Всички нежелани реакции от постмаркетинговия опит са посочени в *курсив*.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при употребата на икатибант

Системо-органен клас (честота на категорията)	Предпочитан термин
Нарушения на нервната система (чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Замаяност Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Гадене

(чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан (чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$) <i>(с неизвестна честота)</i>	Обрив Еритема Сърбеж Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение (много чести, $\geq 1/10$) (чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Реакции на мястото на инжектиране* Пирексия
Изследвания (чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Повишени трансаминази
* Синини на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, парене в мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, хипоестезия на мястото на инжектиране, раздразнение на мястото на инжектиране, изтръпване на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, усещане на натиск на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, уртикария на мястото на инжектиране и затопляне на мястото на инжектиране.	

Педиатрична популация

Общо 32 педиатрични пациенти (8 деца на възраст от 2 до 11 години и 24 юноши на възраст от 12 до 17 години) с НАЕ са подложени на лечение с икатибант по време на клинични проучвания. Тридесет и един пациенти получават единична доза икатибант и 1 пациент (юноша) получава икатибант за два пристъпа на НАЕ (общо две дози). Икатибант се прилага чрез подкожно инжектиране при доза 0,4 mg/kg на база телесно тегло до максимална доза 30 mg.

При повечето педиатрични пациенти, лекувани с подкожен икатибант, се проявяват реакции на мястото на инжектиране, като еритема, подуване, усещане за парене, болезненост на кожата и сърбеж/пруритус; установено е, че тези реакции са леки до умерени по тежест и съответстват на реакциите, които се съобщават при възрастни. Двама педиатрични пациенти развиват реакции на мястото на инжектиране, които са оценени като тежки и които отшумяват напълно в рамките на 6 часа. Тези реакции са еритема, подуване и усещане за парене и затопляне.

По време на клиничните проучвания не са наблюдавани клинично значими промени в репродуктивните хормони.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Имуногенност

При повторно лечение на възрастни по време на контролираните фаза III изпитвания в редки случаи са наблюдавани преходни положителни резултати за наличие на анти-икатибант антитела. Ефикасността се поддържа при всички пациенти. Един пациенти, лекуван с икатибант, е бил положителен за наличие на анти-икатибант антитела преди и след лечението с икатибант. Този пациент е проследен в продължение на 5 месеца и следващите проби са отрицателни за анти-икатибант антитела. Не са съобщавани реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции с икатибант.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма клинични данни относно предозиране.



Интравенозно приложена доза от 3,2 mg/kg (приблизително 8 пъти терапевтичната доза) води до преходна еритема, сърбеж, зачервяване на лицето и хипотония при здрави лица. Не е необходима терапевтична интервенция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, лекарства, използвани за лечение на наследствен ангиоедем; АТС код: B06AC02.

Механизъм на действие

НАЕ (автозомно доминантно заболяване) се причинява от липсата или нарушената функция на C1 естеразния инхибитор. Пристъпите на НАЕ са придружени от повишено освобождаване на брадикинин, който се явява най-важният медиатор при развитието на клиничните симптоми.

НАЕ се проявява като периодични пристъпи на подкожен и/или субмукозен едем, които обхващат горните дихателните пътища, кожата и стомашно-чревния тракт. Пристъпите обичайно продължават между 2 и 5 дни.

Икатибант е селективен конкурентен антагонист на брадикинин тип 2 (B2) рецепторите. Той е синтетичен декапептид със структура, сходна с тази на брадикинин, но с 5 непротеиногенни аминокиселини. При НАЕ повишените концентрации на брадикинин са най-важният медиатор при развитието на клиничните симптоми.

Фармакодинамични ефекти

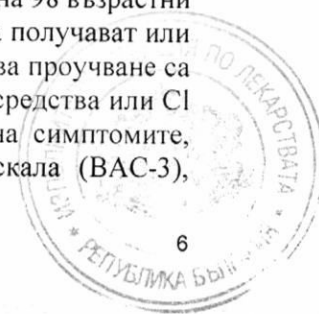
При млади здрави лица икатибант, прилаган в дози от 0,8 mg/kg в продължение на 4 часа; 1,5 mg/kg/ден или 0,15 mg/kg/ден в продължение на 3 дни, предотвратява развитието на брадикинин-индуцирана хипотония, вазодилатация и рефлексна тахикардия. Доказано е, че икатибант се явява конкурентен антагонист дори когато натоварващата доза брадикинин се увеличи 4 пъти.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните относно ефикасността са получени от първоначално, открито проучване фаза II и от три контролирани проучвания фаза III.

Клинични проучвания фаза III (FAST-1 и FAST-2) са рандомизирани, двойно-слепи, контролирани изпитвания и имат идентичен дизайн с изключение на сравнителния продукт (едно с перорално приложение на транексамова киселина като сравнителен продукт и едно плацебо контролирано). Общо 130 пациенти са рандомизирани да получават или доза от 30 mg икатибант (63 пациенти), или сравнителен продукт (транексамова киселина - 38 или плацебо - 29 пациенти). Последващи пристъпи на НАЕ се лекуват при открито разширено проучване. На пациентите със симптоми на ларингеален ангиоедем се прилага открито лечение с икатибант. Първичната крайна точка за ефикасност е времето до поява на облекчаване на симптомите, определено посредством визуална аналогова скала (ВАС). Резултатите за ефикасност за тези проучвания са показани в таблица 3.

FAST-3 е рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване на 98 възрастни пациенти с медиана на възрастта от 36 години. Пациентите са рандомизирани да получават или икатибант 30 mg или плацебо чрез подкожна инжекция. Част от пациентите в това проучване са имали остри НАЕ пристъпи, докато получават андрогени, антифибринолитични средства или C1 инхибитори. Първичната крайна точка е времето до поява на облекчаване на симптомите, оценено чрез използване на 3-степенна комбинирана визуална аналогова скала (ВАС-3),



състояща се от оценки на подуване на кожата, болка по кожата и абдоминална болка. В таблица 4 са представени резултатите за ефикасност за FAST-3.

При тези проучвания пациентите на икатибант имат по-малка медиана на времето до облекчаване на симптомите (съответно 2,0, 2,5 и 2,0 часа) спрямо тези на транексамова киселина (12,0 часа) и плацебо (4,6 и 19,8 часа). Терапевтичният ефект на икатибант е потвърден чрез вторични крайни точки за ефикасност.

При интегриран анализ на тези контролирани проучвания фаза III, времето до поява на облекчаване на симптомите и времето до поява на облекчаване на основните симптоми са сходни, независимо от възрастовата група, пол, раса, тегло или от това дали пациентът използва или не андрогени или антифибринолитични средства.

При контролираните изпитвания фаза III отговорът при повтарящите се пристъпи също е постоянен. Общо 237 пациенти са лекувани с 1 386 дози от 30 mg икатибант на 1 278 пристъпа на остра НАЕ. При първите 15, лекувани с икатибант пристъпа (1 114 дози за 1 030 пристъпа), медианните времена до началото на облекчаване на симптомите при пристъпите са сходни (2,0 до 2,5 часа). От тези пристъпи на НАЕ, 92,4% са лекувани с еднократна доза икатибант.

Таблица 3. Резултати за ефикасност за FAST-1 и FAST-2

Контролирано клинично проучване на икатибант срещу транексамова киселина или плацебо: Резултати за ефикасност					
	FAST-2			FAST-1	
	икатибант	транексамова киселина		икатибант	плацебо
Брой на лицата в ИТТ популацията	36	38	Брой на лицата в ИТТ популацията	27	29
Изходна стойност по VAS(mm)	63,7	61,5	Изходна стойност по VAS(mm)	69,3	67,7
Промяна от изходно ниво до 4-тия час	-41,6	-14,6	Промяна от изходно ниво до 4-тия час	-44,8	-23,5
Разлика между лечението (95% CI, p-стойност)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Разлика между лечението (95% CI, p-стойност)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Промяна от изходно ниво до 12-тия час	-54,0	-30,3	Промяна от изходно ниво до 12-тия час	-54,2	-42,4
Разлика между лечението (95% CI, p-стойност)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Разлика между лечението (95% CI, p-стойност)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите (часове)			Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите (часове)		
Всички пристъпи (N = 74)	2,0	12,0	Всички пристъпи (N = 56)	2,5	4,6
Степен на повлияване (% CI) на 4-тия час след запояване на лечението			Степен на повлияване (% CI) на 4-тия час след запояван		
Всички пристъпи (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Всички пристъпи (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите (часове):			Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите (часове):		
Коремна болка	1,6	3,5	Коремна болка	2,0	3,3
Подуване на кожата	2,6	18,1	Подуване на кожата	3,1	10,2
Кожна болка	1,5	12,0	Кожна болка	1,6	9,0

Медиана на времето до почти пълно облекчаване на симптомите (часове)			Медиана на времето до почти пълно облекчаване на симптомите (часове)		
Всички пристъпи (N = 74)	10,0	51,0	Всички пристъпи (N = 56)	8,5	19,4
Медиана на времето до регресия на симптомите, по пациент (часове)			Медиана на времето до регресия на симптомите, по пациент (часове)		
Всички пристъпи (N = 74)	0,8	7,9	Всички пристъпи (N = 56)	0,8	16,9
Медиана на времето до общо подобрене на пациентите, по лекар (часове)			Медиана на времето до общо подобрене на пациентите, по лекар (часове)		
Всички пристъпи (N = 74)	1,5	6,9	Всички пристъпи (N = 56)	1,0	5,7

Таблица 4. Резултати за ефикасност за FAST-3

Резултати за ефикасност: FAST-3; Контролирана фаза -- ITT популация				
Крайна точка	Статистика	икатибант	плацебо	p-стойност
		(n = 43)	(n=45)	
Първична крайна точка				
Време до поява на облекчаване на симптомите - комбинирана ВАС (часове)	Медиана	2,0	19,8	<0,001
Други крайни точки				
Време до поява на облекчаване на основните симптоми (часове)	Медиана	1,5	18,5	< 0,001
Промяна в комбинирания скор на ВАС 2 часа след лечението	Средна	-19,74	-7,49	< 0,001
Промяна в комбинирания скор на симптомите, оценени от пациента на 2-ия час	Средна	-0,53	-0,22	< 0,001
Промяна в комбинирания скор на симптомите, оценени от изследователя на 2-ия час	Средна	-0,44	-0,19	< 0,001
Време до почти пълно облекчаване на симптомите (часове)	Медиана	8,0	36,0	0,012
Време до първоначално подобрене на симптомите, оценено от пациента (часове)	Медиана	0,8	3,5	< 0,001

Време до първоначално визуално подобрене на симптомите, оценено от изследователя (часове)	Медиана	0,8	3,4	< 0,001
---	---------	-----	-----	---------

При тези контролирани клинични изпитвания фаза III са лекувани общо 66 пациенти с пристъпи на НАЕ със засягане на ларинкса. Резултатите са сходни с тези при пациенти с неларингеални пристъпи на НАЕ по отношение на времето до поява на облекчаване на симптомите.

Педиатрична популация

Отворено, нерандомизирано проучване с едно рамо (HGT-FIR-086) е проведено с общо 32 пациенти. Всички пациенти са получили поне една доза икатибант (0,4mg/kg телесно тегло до максимална доза 30 mg) и по-голямата част от пациентите са проследявани за минимум 6 месеца. Единадесет пациенти са с предпубертетен статус, а 21 пациенти са в пубертет или след пубертет.

Популацията за оценка на ефикасността се състои от 22 пациенти, които са лекувани с икатибант (11 преди пубертет и 11 в пубертет/след пубертет) за пристъп на НАЕ.

Първичната крайна точка за ефикасност е времето до поява на облекчаване на симптомите (TOSR), измерена посредством комбинирана скала за оценка на симптомите, съобщени от изследователя. Времето до облекчаване на симптомите се дефинира като продължителността от време (в часове) до поява на подобрене на симптомите в размер от 20%.

Като цяло медианата на време до поява на облекчаване на симптомите е 1,0 час (95% доверителен интервал, 1,0-1,1 часа). 1 и 2 часа след лечението, приблизително при съответно 50% и 90% от пациентите започва облекчаване на симптомите.

Като цяло медианата на време до наличие на минимални симптоми (най-ранното време след лечението, когато всички симптоми са или леки, или липсват) е 1,1 часа (95% доверителен интервал, 1,0-2,0 часа).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на икатибант е характеризирана чрез проучвания, при които са използвани както интравенозно, така и подкожно приложение при здрави доброволци и пациенти. Фармакокинетичният профил на икатибант при пациентите с НАЕ е сходен с този при здравите доброволци.

Абсорбция

След подкожното приложение абсолютната бионаличност на икатибант е 97%. Времето до достигане на максимална концентрация е приблизително 30 минути.

Разпределение

Обемът на разпределение на икатибант (V_{ss}) е около 20-25 l. Свързването с плазмените протеини е 44%.

Биотрансформация

Икатибант се метаболизира екстензивно от протеолитичните ензими до неактивни метаболити, които се отделят предимно с урината.

Проучвания *in vitro* потвърждават, че икатибант не се разгражда по оксидативни пътища, не е инхибитор на главните изоензими на цитохром P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и не е индуктор на CYP 1A2 и 3A4.

Елиминиране



Икатибант се елиминира главно чрез метаболизъм като по-малко от 10% от дозата се елиминира с урината под формата на непроменено лекарствено вещество. Клирънсът е около 15-20 l/h и не зависи от дозата. Терминалният плазмен полуживот е около 1-2 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Данните предполагат свързано с възрастта намаляване на клирънса, което води до около 50-60% по-висока експозиция при хора в старческа възраст (75-80 години) в сравнение с пациенти на възраст 40 години.

Пол

Данните предполагат, че няма разлика в клирънса при жени и мъже, след корекция според телесното тегло.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Ограничените данни дават основания да се предположи, че експозицията на икатибант не се влияе от чернодробно и бъбречно увреждане.

Раса

Информацията за индивидуалния ефект на расата е ограничена. Наличните данни за експозицията сочат, че няма разлика в клирънса между участници от раса, различна от бялата (n=40) и бялата раса (n=132).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на икатибант се характеризира при педиатрични пациенти с НАЕ в проучването HGT-FIR-086 (вж. точка 5.1). След еднократно подкожно приложение (0,4 mg/kg до максимум 30 mg), времето до достигане на максимална концентрация е приблизително 30 минути, а терминалният полуживот е около 2 часа. Не са наблюдавани разлики в експозицията на икатибант сред пациентите с НАЕ със и без пристъп. Популационното фармакокинетично моделиране, използващо както данни за възрастни, така и за деца, показва, че клирънсът на икатибант е свързан с телесното тегло, като по-ниски стойности на клирънса се отбелязват при по-ниско телесно тегло в педиатричната популация с НАЕ. Въз основа на моделирането за дозиране на база телесно тегло, прогнозираната експозиция на икатибант в педиатричната популация с НАЕ (вж. точка 4.2) е по-ниска от наблюдаваната експозиция в проучвания, проведени при възрастни пациенти с НАЕ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания с многократно прилагане с продължителност до 6 месеца при плъхове и 9 месеца при кучета. Както при плъховете, така и при кучетата е установено дозозависимо понижение на циркулиращите нива на половите хормони и многократното прилагане на икатибант обратимо забавя достигането на полова зрялост.

Максималните дневни експозиции, определени от площта под кривата (AUC), на нивата, на които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) при 9-месечното проучване при кучета са 2,3 пъти AUC при възрастни хора след подкожно приложение на доза от 30 mg. NOAEL не са установени при проучване с плъхове, въпреки това, всички заключения от това проучване показват или напълно, или частично обратими ефекти при третираните плъхове. Наблюдавана е хипертрофия на надбъбречната жлеза при всички дози, изследвани при плъховете. Установена е обратима хипертрофия на надбъбречната жлеза след спиране на лечението с икатибант. Клиничното значение на находките при надбъбречната жлеза не е известно.

Икатибант няма ефект върху фертилитета на мъжки мишки (най-висока доза 80,8 mg/kg/ден) и плъхове (най-висока доза 10 mg/kg/ден).



При едно 2-годишно проучване за оценка на канцерогенния потенциал на икатибант при плъхове дневните дози, осигуряващи нива на експозиция до приблизително два пъти по-високи от постигнатите след терапевтичната доза при хора, не оказват въздействие върху честотата или морфологията на туморите. Резултатите не показват канцерогенен потенциал на икатибант.

При стандартния набор от *in vitro* и *in vivo* тестове, икатибант не е генотоксичен.

Икатибант не е тератогенен когато се прилага чрез подкожна инжекция по време на ранното ембрионално и фетално развитие при плъхове (най-висока доза 25 mg/kg/ден) и зайци (най-висока доза 10 mg/kg/ден). Икатибант е мощен антагонист на брадикинин и затова при високи дози, лечението с него може да има ефекти върху процеса на вътрематочна имплантация и последващата маточна стабилност при ранната бременност. Тези ефекти върху матката се проявяват също и на по-късен етап от бременността, където икатибант във високи дози (10 mg/kg/ден) показва токолитичния ефект, което води до забавено раждане при плъха с повишен фетален дистрес и перинатална смъртност.

При двуседмично проучване за определяне на дозовия диапазон при подкожно приложение при ювенилни плъхове, е установено че 25 mg/kg/ден е максимално поносима доза. В основното проучване на токсичността при млади индивиди, в което полово незрели плъхове са третирани ежедневно с 3 mg/kg/ден в продължение на 7 седмици, се наблюдава атрофия на тестисите и епидидимите; наблюдаваните микроскопски находки са частично обратими. Сходни ефекти на икатибант върху репродуктивната тъкан се наблюдават при полово зрели плъхове и кучета. Тези находки по отношение на тъканите са в съответствие със съобщаваните ефекти върху гонадотрофините и по време на последващия период без лечение изглеждат обратими.

Икатибант не предизвиква промяна в сърдечната проводимост *in vitro* (hERG канал) или *in vivo* при нормални кучета или при различни модели при кучета (камерен пейсинг, физическо натоварване и лигиране на коронарни съдове), където не се наблюдават свързани хемодинамични промени. Доказано е, че икатибант влошава предизвиканата сърдечна исхемия при няколко неклинични модела, въпреки че не е доказан съответен вреден ефект при остра исхемия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Оцетна киселина, ледена (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



3 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) от 3 ml със запушалка бутало (бромобутил, обвит с флуорокарбон полимер). В опаковката е включена подкожна игла (25 G; 16 mm).

Видове опаковки

- една предварително напълнена спринцовка с една игла (върху поставка в картонената кутия)
- три предварително напълнени спринцовки с три игли (всяка върху отделна поставка в картонената кутия)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да е бистър и безцветен, без видими частици.

Употреба при педиатрична популация

Подходящата доза, която трябва да се приложи, се основава на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Когато необходимата доза е по-малка от 30 mg (3 ml), за да се изтегли и приложи подходящата доза са необходими:

- Адаптер (проксимален и/или дистален женски конектор/съединител тип luer lock)
- 3 ml (препоръчително) градуирана спринцовка

Предварително напълнената спринцовка с икатибант и всички други компоненти са само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всички игли и спринцовки трябва да се изхвърлят в контейнер за остри предмети.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2022



Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

