

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Firazyr 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka s objemem 3 ml obsahuje icatibanti acetat odpovídající icatibantum 30 mg.

Jeden ml roztoku obsahuje icatibantum 10 mg .

Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirá a bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Firazyr je indikován k symptomatické léčbě akutních atak dědičného angioedému (HAE) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 2 roky a více, s deficitem inhibitoru esterázy C1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Firazyr je určen k použití pod vedením zdravotnického pracovníka.

Dávkování

Dospělí

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

Ve většině případů stačí k léčbě ataky jediná injekce přípravku Firazyr. Pokud nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, po 6 hodinách lze podat druhou injekci přípravku Firazyr.

V případě, že ani po podání druhé injekce nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, lze po dalších 6 hodinách podat třetí injekci přípravku Firazyr. V průběhu 24 hodin by neměly být podány více než 3 injekce přípravku Firazyr.

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

Pediatrická populace

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

Tabulka 1: Dávkovací režim pro pediatrické pacienty

Tělesná hmotnost	Dávka (objem injekce)
12 kg až 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg až 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg až 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg až 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

V klinické studii nebyla podána více než 1 injekce přípravku Firazyr na jednu ataku HAE.

Nelze doporučit žádný režim u dětí ve věku méně než 2 roky nebo hmotnosti 12 kg nebo méně, protože bezpečnost a účinnost u této pediatrické skupiny nebyla stanovena.

Starší osoby

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

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

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Firazyr je určen k subkutánnímu podání, nejlépe do břišní oblasti.

Injekční roztok přípravku Firazyr by měl být injikován pomalu v důsledku objemu, který se podává.

Každá stříkačka přípravku Firazyr je určena pouze pro jednorázové použití.

Viz příbalová informace pro pacienta, kde jsou uvedeny pokyny pro použití.

Podávání ošetřující osobou nebo samotným pacientem

O zahájení podávání přípravku Firazyr ošetřující osobou nebo samotným pacientem by měl rozhodnout pouze lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě dědičného angioedému (viz bod 4.4).

Dospělí

Firazyr může být podáván samotným pacientem nebo ošetřující osobou pouze po proškolení v technice subkutánní injekce provedeném zdravotnickým pracovníkem.

Děti a dospívající ve věku 2- 17 let

Přípravek Firazyr by měla podávat ošetřující osoba pouze po proškolení v technice subkutánní injekce provedeném zdravotnickým pracovníkem.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laryngeální ataky

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

Ischemická choroba srdeční

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

Mozková příhoda

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

Samostatné podávání pacientem nebo ošetřující osobou

Pacientům, kteří Firazyr nikdy dříve nedostali, by měla být první dávka podána ve zdravotnickém zařízení nebo pod dohledem lékaře.

Pokud po samostatném podání nebo podání ošetřující osobou nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, doporučuje se, aby pacient nebo ošetřující osoba vyhledali lékařskou pomoc. Pro dospělé by se měly následné dávky, které jsou nutné pro stejnou ataku, podat ve zdravotnickém zařízení (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici údaje o podávání následných dávek pro stejnou ataku u dospívajících nebo dětí.

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

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 miligramů) sodíku v injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pediatrická populace

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Současné podávání přípravku Firazyr s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebylo zkoumáno. ACE inhibitory jsou kontraindikovány u pacientů s dědičným angioedémem vzhledem k možnému zvýšení hladiny bradykininu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání ikatibantu během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly, že přípravek ovlivňuje uhníždění zárodku do dělohy a porod (viz bod 5.3), potenciální riziko pro člověka však není známé.

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Firazyr má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Firazyr byla hlášena únava, apatie, vyčerpanost, ospalost a závratě. Tyto příznaky se mohou vyskytnout v důsledku ataky dědičného angioedému. Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, jestliže se cítí unaveni nebo mají-li závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích použitých pro registraci bylo celkem 999 atak dědičného angioedému léčeno 30 mg přípravku Firazyr podanými subkutánně zdravotnickým pracovníkem. Firazyr 30 mg s.c. byl podán zdravotnickým pracovníkem 129 zdravým subjektům a 236 pacientům s dědičným angioedémem.

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích reakcí uvedených v tabulce 1 je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

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

Table 2: Nežádoucí reakce hlášené v souvislosti s podáváním ikatibantu

Třída orgánových systémů (kategorie incidence)	Preferovaný termín
Poruchy nervového systému (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Závrať Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$) (<i>Neni známo</i>)	Vyrážka Erytém Pruritus <i>Kopřivka</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace (Velmi časté, $> 1/10$) (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Reakce v místě injekce* Pyrexie
Vyšetření (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Zvýšení transamináz
* Podlitina v místě injekce, hematoma v místě injekce, pálení v místě injekce, erytém v místě injekce, hypestezie místa injekce, podráždění v místě injekce, znecitlivění v místě injekce, edém	

v místě injekce, bolest v místě injekce, pocit tlaku v místě injekce, pruritus v místě injekce, zduření v místě injekce, kopřivka v místě injekce a teplo v místě injekce.

Pediatrická populace

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

Většina pediatrických pacientů, kteří byli léčeni podkožním ikatibantem měli reakci v místě injekce, jako je erytém, otok, pocit pálení, bolesti kůže a svědění nebo pruritus. Tyto reakce byly mírné až střední závažnosti a odpovídaly reakcím, které byly hlášeny u dospělých. Dva pediatričtí pacienti měli reakci v místě injekce, která byla hodnocena jako závažná a zcela ustoupila během 6 hodin. Tyto reakce zahrnovaly erytém, otok, pálení a pocit tepla.

Během klinických studií nebyly pozorovány žádné významné změny reprodukčních hormonů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenita

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se předávkování.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Dědičný angioedém (HAE) (autosomálně dominantní onemocnění) je způsoben chybějícím nebo dysfunkčním inhibitelem esterase C1. Ataky dědičného angioedému jsou provázeny zvýšeným uvolňováním bradykininu, což je klíčový mediátor rozvoje klinických příznaků.

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

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

Farmakodynamické účinky

U zdravých mladých jedinců zabránil ikatibant podávaný v dávkách 0,8 mg/kg během 4 hodin a 1,5 mg/kg/den nebo 0,15 mg/kg/den po dobu 3 dní rozvoji bradykininem navozené hypotenze, vasodilatace a reflexní tachykardie. Když byla dávka bradykininu zvýšena čtyřikrát, bylo prokázáno, že ikatibant je kompetitivním antagonistou.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

Odpověď na léčbu byla rovněž konzistentní při opakovaných atakách v kontrolovaných studiích fáze III. Celkem bylo u 237 pacientů léčeno 1278 atak akutního dědičného angioedému podáním 1386 dávek 30 mg ikatibantu. V hodnocení prvních 15 atak léčených přípravkem Firazyr (1114 dávek pro 1030 atak) byla střední doba do počátku úlevy od příznaků podobná pro všechny ataky (2,0 až 2,5 hodin). 92,4 % těchto atak dědičného angioedému bylo léčeno jedinou dávkou přípravku Firazyr.

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

Kontrolovaná klinická studie srovnávající přípravek FIRAZYR s kyselinou tranexamovou nebo placebem: výsledky týkající se účinnosti léčby					
	FAST-2			FAST-1	
	ikatibant	Kyselina tranexamová		ikatibant	Placebo
Počet jedinců v ITT populaci*	36	38	Počet jedinců v ITT populaci	27	29
Základní hodnoty na vizuální analogové škále (mm)	63,7	61,5	Základní hodnoty na vizuální analogové škále (mm)	69,3	67,7
Změna ze základních hodnot na 4 hodiny	-41,6	-14,6	Změna ze základních hodnot na 4 hodiny	-44,8	-23,5
Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, P-hodnota)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, P-hodnota)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Změna ze základních hodnot na 12 hodin	-54,0	-30,3	Změna ze základních hodnot na 12 hodin	-54,2	-42,4
Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, P-hodnota)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, P-hodnota)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Medián doby do začátku odeznívání příznaků (hodiny)			Medián doby do začátku odeznívání příznaků (hodiny)		
Všechny epizody (N = 74)	2,0	12,0	Všechny epizody (N = 56)	2,5	4,6

Kontrolovaná klinická studie srovnávající přípravek FIRAZYR s kyselinou tranexamovou nebo placebem: výsledky týkající se účinnosti léčby					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibant	Kyselina tranexamová		ikatibant	Placebo
Míra odezvy (% CI) po 4 hodinách od zahájení léčby			Míra odezvy (% CI) po 4 hodinách od zahájení léčby		
Všechny epizody (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Všechny epizody (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Medián doby do začátku odeznívání příznaků: všechny příznaky (hodiny):			Medián doby do začátku odeznívání příznaků: všechny příznaky (hodiny):		
Bolest břicha	1,6	3,5	Bolest břicha	2,0	3,3
Otok kůže	2,6	18,1	Otok kůže	3,1	10,2
Bolestivost kůže	1,5	12,0	Bolestivost kůže	1,6	9,0
Medián doby do téměř úplného odeznění příznaků (hodiny)			Medián doby do téměř úplného odeznění příznaků (hodiny)		
Všechny epizody (N = 74)	10,0	51,0	Všechny epizody (N = 56)	8,5	19,4
Medián doby do regrese příznaků, podle pacienta (hodiny)			Medián doby do regrese příznaků, podle pacienta (hodiny)		
Všechny epizody (N = 74)	0,8	7,9	Všechny epizody (N = 56)	0,8	16,9
Medián doby do celkového zlepšení stavu pacienta, podle lékaře (hodiny)			Medián doby do celkového zlepšení stavu pacienta, podle lékaře (hodiny)		
Všechny epizody (N = 74)	1,5	6,9	Všechny epizody (N = 56)	1,0	5,7

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii FAST-3

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáze – ITT populace				
Cílový parametr	Statistika	Firazyr	Placebo	p-hodnota
		(n = 43)	(n = 45)	
Primární cílový parametr				
Doba do začátku odeznívání příznaků – kompozitní VAS (hod.)	Medián	2,0	19,8	<0,001

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáze – ITT populace				
Cílový parametr	Statistika	Firazyр	Placebo	p-hodnota
		(n = 43)	(n = 45)	
Ostatní cílové parametry				
Doba do začátku odeznívání primárních příznaků (hod.)	Medián	1,5	18,5	< 0,001
Změna v kompozitním skóre VAS 2 hodiny po léčbě	Průměr	-19,74	-7,49	< 0,001
Změna v kompozitním skóre příznaků po 2 hodinách hodnoceném subjektem	Průměr	-0,53	-0,22	< 0,001
Změna v kompozitním skóre příznaků po 2 hodinách hodnoceném zkoušejícím	Průměr	-0,44	-0,19	< 0,001
Doba do téměř úplného odeznění příznaků (hod.)	Medián	8,0	36,0	0,012
Doba do počátečního zlepšení příznaků hodnoceného subjektem (hod.)	Medián	0,8	3,5	< 0,001
Doba do počátečního viditelného zlepšení příznaků hodnoceného zkoušejícím (hod.)	Medián	0,8	3,4	< 0,001

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

Pediatrická populace

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

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

Cílový parametr účinnosti byl čas do počátku úlevy od příznaků (TOSR) měřený pomocí kompozitního skóre příznaků hodnoceného zkoušejícím. Čas do úlevy od příznaků byl definován jako časový úsek (v hodinách) nutný pro zlepšení příznaků o 20 %.

Celkově byl medián času do počátku úlevy od příznaků 1,0 hodin (95% interval spolehlivosti, 1,0 – 1,1 hodin). Po 1 resp. 2 hodinách nastal počátek úlevy od příznaků u 50 %, resp. 90 % pacientů.

Celkově byl medián času do minimálních příznaků (nejkratší čas po léčbě, kdy byly všechny příznaky již jen mírné nebo zcela odezněly) 1,1 hodin (95% interval spolehlivosti, 1,0 – 2,0 hodin).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

Starší lidé

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

Pohlaví

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

Porucha funkce jater a ledvin

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

Rasa

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

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

Ikatibant neměl teratogenní vlastnosti při podávání formou subkutánní injekce během časného embryonálního a fetálního vývoje potkanům (v maximální dávce 25 mg/kg/den) a králíkům (v maximální dávce 10 mg/kg/den). Ikatibant je silný antagonist bradykininu, proto ve vysokých dávkách může ovlivňovat uhnízdění zárodku do dělohy a následně děložní stabilitu v časně fázi těhotenství. Tento vliv na dělohu se projevuje také v pozdní fázi těhotenství, kdy se objevují tokolytické účinky ikatibantu, což má u potkanů za následek zpoždění porodu s častějším ohrožením plodu a ve vysokých dávkách (10 mg/kg/den) perinatálním úmrtím.

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

konzistentní s popsanými účinky na gonadotropiny a během následného období bez léčby se jeví jako reverzibilní.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

3 ml roztoku v 3ml předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s plunžrovým uzávěrem (bromobutyl potažený fluorokarbonovým polymerem). Součástí balení je subkutánní jehla (25 G; 16 mm).

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok by měl být čirý a bezbarvý, bez jakýchkoli viditelných částic.

Použití u pediatrické populace

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

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

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

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 Y754, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/461/001
EU/1/08/461/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. července 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.