

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Икатибант Тева 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Icatibant Teva 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 (*icatibant*).
Всеки ml от разтвора съдържа 10 mg икатибант.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция).
Разтворът представлява бистра и безцветна течност.
pH: 5,2-5,8
Осмоларитет: 285-330 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Икатибант Тева е предназначен за употреба под ръководството на медицински специалист.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза за възрастни е еднократна подкожна инжекция Икатибант Тева 30 mg.

В повечето случаи за лечение на пристъпа е достатъчна еднократна инжекция Икатибант Тева. В случай на недостатъчно облекчаване или при рецидив на симптомите, след 6 часа може да се приложи втора инжекция Икатибант Тева. Ако втората инжекция доведе до недостатъчно облекчаване или се наблюдава рецидив на симптомите, след още 6 часа може да се приложи трета инжекция Икатибант Тева. За период от 24 часа трябва да се поставят не повече от 3 инжекции Икатибант Тева.

В клиничните проучвания са прилагани не повече от 8 инжекции икатибант месечно.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза на Икатибант Тева, изчислена въз основа на телесното тегло при деца и юноши (на възраст от 2 до 17 години) е представена в таблица 1 по-долу.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210196
Разрешение №	ВГ(ЛА)Р-55322
Одобрение №	19.07.2021



Таблица 1: Схема на дозировката 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 проучване е прилагана не повече от 1 инжекция Икатибант Тева при пристъп на НАЕ.

Не може да се препоръча схема на дозировката при деца на възраст под 2 години или с телесно 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 Тева (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 Тева е предназначен за подкожно приложение, за предпочитане в коремната област.

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

Всяка спринцовка Икатибант Тева е предназначена само за еднократна употреба.

Да се направи справка с листовката за пациента относно инструкциите за употреба.

Приложение от болногледача/от самия пациент

Решението за започване на приложение на Икатибант Тева от болногледача или от самия пациент трябва да се вземе само от лекар с опит в диагностиката и лечението на наследствен ангиоедем (вж. точка 4.4).

Възрастни

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

Деца и юноши на възраст между 2 и 17 години

Икатибант Тева може да се прилага от болногледача, само след обучение на 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 поставяне на инжекцията, докато лекарят прецени, че е безопасно да бъдат изписани.

Ишемична болест на сърцето

При състояние на ишемия теоретично е възможно да се влоши сърдечната функция и да се намали коронарното кръвоснабдяване вследствие блокиране на брадикининовите рецептори от тип 2. Следователно, при приложението на Икатибант Тева на пациенти с остра ишемична болест на сърцето или нестабилна ангина пекторис се изисква повишено внимание (вж. точка 5.3).

Инсулт

Въпреки че има доказателства в подкрепа на благоприятното влияние от блокирането на B2 рецепторите непосредствено след получаване на инсулт, съществува теоретичната възможност, че икатибант може да отслаби положителните невропротективни ефекти на брадикинин в късната фаза. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание при приложението на икатибант на пациенти в седмиците след получаване на инсулт.

Прилагане от болногледача/самия пациент

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

При недостатъчно облекчение или рецидив на симптомите, след прилагане на лечението от самия пациент или от болногледача се препоръчва пациентът или лицето, което се грижи за него да потърсят консултация с лекар. При възрастни последващите дози, които може да са необходими за овладяване на същия пристъп, трябва да се приложат в здравно заведение (вж. точка 4.2). Няма данни за прилагане на последващи дози за овладяване на същия пристъп при юноши или деца.

Пациентите, които получават ларингеални пристъпи винаги трябва да се консултират с лекар и да се наблюдават в здравно заведение, дори след поставяне на инжекцията у дома.

Педиатрична популация

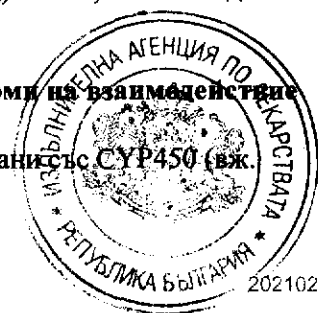
Опитът при лечението на повече от един пристъп на НАЕ с икатибант при педиатричната популация е недостатъчен.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в 3 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се очакват фармакокинетични лекарствени взаимодействия свързани със СУР450 (вж. точка 5.2).



Едновременното приложение 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 взаимодействия са провеждани само върху възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Икатибант Тева 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 екскретира 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 при хора, но се препоръчва кърмачките, които желаят да им бъде прилаган Икатибант Тева, 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 мишки и плъхове от мъжки пол. (вж. точка 5.3).

При проучване за 3 дозировки на всеки 3 дни за общо 9 дози при 39 здрави възрастни мъже и жени, лекувани с 30 mg на всеки 6 часа не са наблюдавани клинично значими промени спрямо изходните стойности в базалната и GnRH-стимулираната концентрация на репродуктивните хормони и при жени и при мъже. Няма значими ефекти на икатибант върху концентрацията на прогестерона в лутеалната фаза и върху лутеалната функция или върху продължителността на менструалния цикъл при жените. Няма значими ефекти на икатибант върху броя на сперматозоидите, подвижността и морфологията им при мъжете. Малко вероятно е схемата на приложение, използвана при това проучване, да се поддържа в клинични условия.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Икатибант Тева повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След използване на икатибант се съобщава за умора, летаргия, отпадналост, сомнолентност и замаяване. 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 пристъпа на НАЕ са лекувани с 30 mg икатибант, приложен подкожно от медицински специалист. Икатибант 30 mg е



прилаган подкожно от медицински специалист на 129 здрави доброволци и на 236 пациенти с НАЕ.

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

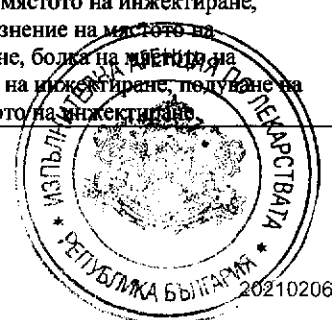
Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени в Таблица 1, 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни).

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

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при употребата на икатибант

Системо органен клас (категории по честота)	Предпочитан термин
Нарушения на нервната система (Чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Замаяност Главоболие
Стомашно-чревни нарушения (Чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан (Чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$) (С неизвестна честота)	Обрив Еритема Пруритус <i>Уртикария</i>
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 за притискане 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 изследвания. Трийсет и един пациенти получават единична доза икатибант и 1 пациент (юноша) получава икатибант за два пристъпа на НАЕ (общо две дози). Икатибант е приложен подкожно в доза 0,4 mg/kg на база телесно тегло до максимална доза 30 mg.

При повечето педиатрични пациенти, лекувани с икатибант подкожно, 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 отзвучават изцяло 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 многократно лечение на възрастни в контролирани проучвания фаза III в редки случаи са наблюдавани преходни положителни резултати за наличие на антитела срещу икатибант. Ефикасността се поддържа при всички пациенти. Един от изследваните пациенти, лекуван с икатибант е бил положителен за наличие на антитела срещу икатибант преди и след лечението с икатибант. Този пациент е проследен в продължение на 5 месеца и следващите проби са отрицателни за наличие на антитела срещу икатибант. 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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма клинични данни относно предозиране.

Доза от 3,2 mg/kg (приблизително 8 пъти терапевтичната доза), приложена интравенозно предизвиква преходен еритем, сърбеж, зачервяване на лицето или хипотония при здрави лица. Не се е наложила 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 дисфункцията 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 дихателни 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 брадикинина, но с 5 непротеиногенни аминокиселини. При НАЕ повишените концентрации на брадикинина са най-важният медиатор за 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 когато натоварващата доза брадикинин се увеличи 4 пъти.

Клинична ефикасност и безопасност

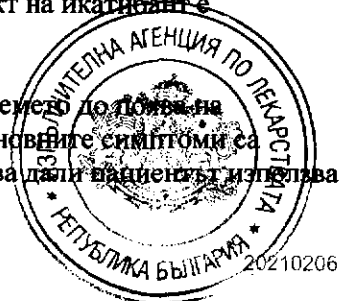
Данните относно ефикасността са получени от първоначално, открито проучване фаза II и от три контролирани проучвания фаза III.

Клиничните проучвания фаза III (FAST-1 и FAST-2) са рандомизирани, двойно-слепи, контролирани проучвания и имат идентичен дизайн с изключение на сравнителния продукт (едното е с перорално приложение на транексамова киселина като сравнителен продукт и едното плацебо контролирано). Общо 130 пациенти са рандомизирани да получават или доза от 30 mg икатибант (63 пациенти), или сравнителен продукт (или 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. При изпитванията фаза III 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 изпитване на 98 възрастни пациенти с медиана на възрастта 36 години. Пациентите са рандомизирани да получават или икатибант 30 mg или плацебо чрез подкожна инжекция. Част от пациентите в това проучване са получавали остри НАЕ пристъпи, докато са приемали андрогени, антифибринолитичи 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 отока на кожата, болката по кожата и абдоминалната болка. В таблица 4 са представени резултатите за ефикасност за FAST-3.

При тези проучвания пациентите на икатибант, имат по-бърза 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 за 1 278 пристъпа на остър НАЕ. При първите 15 пристъпа, лекувани с икатибант (1 114 дози за 1 030 пристъпа), медианите на времената 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 <i>intend-to-treat</i> популацията	36	38	Брой на лицата в <i>intend-to-treat</i> популацията	27	29
Изходна стойност ВАС (mm)	63,7	61,5	Изходна стойност ВАС (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 леченията (95% CI, p-стойност)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Разлика между леченията (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 леченията (95% CI, p-стойност)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Разлика между леченията (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 започване на лечението			Степен на повлияване (% CI) на 4-тия час след започване на лечението		
Всички пристъпи (N = 74)	80,8 (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: всички симптоми (часове): Коремна болка Подуване на кожата Кожна болка	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите: всички симптоми (часове): Коремна болка Подуване на кожата Кожна болка	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 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, според пациента (часове)			Медиана на времето до регресия на симптомите, според пациента (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, според лекаря (часове)			Медиана на времето до общо подобрене на пациентите, според лекаря (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 -- <i>intend-to-treat</i> (ITT) популация				
Крайна точка	Статистика	Икатибант	Плацебо	р-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

В 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 пациентите с неларингеални пристъпи на НАЕ по отношение на времето до поява на облекчаване на симптомите.

Педиатрична популация

Открито, нерандомизирано, проучване с едно рамо (HGT-FIR-086) е проведено с общо 32 пациенти. Всички пациенти са получили поне една доза икатибант (0,4 mg/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 при 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 50% и съответно при 90% от пациентите започва облекчаване на симптомите.

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

Абсорбция

След подкожно 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 метаболитни 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

От данните се предполага 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

От данните се предполага, 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 участници от бялата раса ($n = 132$).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на икатибант е определена при педиатрични пациенти с НАЕ в проучването HGT-FIR-086 (вж. точка 5.1). След еднократно подкожно приложение ($0,4 \text{ mg/kg}$ 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 приложение с продължителност до 6 месеца при плъхове и 9 месеца при кучета. Както при плъховете, така и при кучетата е установено дозозависимо понижаване на циркулиращите нива на половите хормони и многократното приложение на икатибант обратимо забавя достигането на полова зрялост.

Максималните дневни експозиции, определени от площта под кривата (AUC), на нивата, при 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 върху плъховете. Установена е обратима хипертрофия на надбъбречната жлеза след спиране на то с икатибант. Клиничното значение на находките при надбъбречната жлеза не е известно.

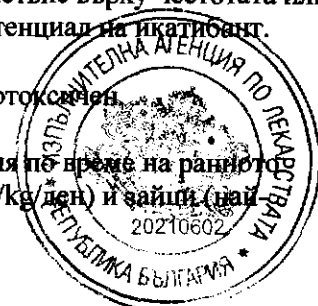
Икатибант няма ефект върху фертилитета на мишки от мъжки пол (най-висока доза $80,8 \text{ g/kg/ден}$) и плъхове (най-висока доза 10 mg/kg/ден).

При едно 2-годишно проучване за оценка на канцерогенния потенциал на икатибант върху 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).

SE/H/2064/001/DC



висока доза 1 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 поносимата доза. В основното проучване на токсичността при млади индивиди, в което полове незрели плъхове са третирани ежедневно с 3 mg/kg/ден в продължение на 7 седмици, се наблюдава атрофия на тестисите и епидидимит; наблюдаваните микроскопски находки са частично обратими. Сходни ефекти на икатибант върху репродуктивната тъкан се наблюдават при полове зрели плъхове и кучета. Тези находки по отношение на тъканите са в съответствие със съобщаваните ефекти върху гонадотропините и по време на последващия период без лечение изглежда са 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 предизвикана сърдечната исхемия по няколко неклинични модела, въпреки че не е доказан съответен увреждащ ефект при остра исхемия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Ледена оцетна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°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 с бутало-запушалка (бромобутил, обвит с флуорокарбон полимер). В опаковката е включена подкожна игла (25 G, 16 mm).

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка с една игла или груповата опаковка съдържаща три предварително напълнени спринцовки с три игли (3 единични опаковки).



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.

Педиатрична употреба

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

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

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

Предварително напълнената спринцовка с икатибант и всичките други компоненти са предназначени 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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

