

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Icatibant Fresenius, 30 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 3 ml süstel sisaldab icatibantatsetaati, mis on ekvivalentne 30 mg icatibandiga.

Üks ml lahust sisaldab 10 mg icatibanti.

INN. *Icatibantum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Lahus on selge ja värvitu vedelik.

Lahuse pH on 5,0...6,0.

Lahuse osmolaalsus on 270...330 mOsm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Icatibant Fresenius on näidustatud päriliku angioödeemi ägenemiste sümptomaatiliseks raviks C1-esteraasi inhibiitori puudulikkusega täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Icatibant Fresenius on ette nähtud kasutamiseks tervishoiutöötaja juhendamisel.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitatav annus täiskasvanutele on Icatibant Fresenius'e 30 mg ühekordne subkutaanne (nahaalune) süste.

Enamikul juhtudel piisab ägenemise raviks ühest Icatibant Fresenius'e süstest. Kui sümptomid piisavalt ei leevendu või korduvad, võib 6 tunni pärast teha Icatibant Fresenius'e teise süste. Kui ka teise süste järel sümptomid piisavalt ei leevendu või korduvad, võib veel 6 tunni pärast teha Icatibant Fresenius'e kolmanda süste. Üle kolme Icatibant Fresenius'e süste ei tohi 24 tunni jooksul teha.

Kliinilistes uuringutes ei ole manustatud üle 8 Icatibant Fresenius'e süste ühe kuu jooksul.

Lapsed

Icatibant Fresenius'e soovitatav kehamassil põhinev annus lastele ja noorukitele (vanuses 2 kuni 17 aastat) on esitatud allpool tabelis 1.

Tabel 1. Annustamisskeem lastele

| Kehamass | Annus (süstemaht) |
|------------------|--------------------------|
| 12 kg kuni 25 kg | 10 mg (1,0 ml) |
| 26 kg kuni 40 kg | 15 mg (1,5 ml) |
| 41 kg kuni 50 kg | 20 mg (2,0 ml) |
| 51 kg kuni 65 kg | 25 mg (2,5 ml) |
| > 65 kg | 30 mg (3,0 ml) |

Kliinilises uuringus ei ole manustatud rohkem kui 1 ikatibandi süste päriliku angioödeemi ühe ägenemise kohta.

Lastele vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 12 kg ei saa annustamissoovitusi anda, sest ohutus ja efektiivsus selles lasterühmas ei ole tõestatud.

Eakad

Üle 65 aasta vanuste patsientide kohta on vähe teavet.

On tõestatud, et eakatel patsientidel on ikatibandi süsteemne saadavus suurem. Selle asjaolu tähtsus Icatibant Fresenius' e ohutusele ei ole teada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Manustamisviis

Icatibant Fresenius on ette nähtud subkutaanseks manustamiseks, eelistatavalt kõhupiirkonda.

Icatibant Fresenius' e süstelahust tuleb manustatava koguse tõttu süstida aeglaselt.

Iga Icatibant Fresenius' e süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutusjuhendit lugege pakendi infolehel.

Manustamine hooldaja poolt/iseendale

Otsuse, et Icatibant Fresenius' e süstimist patsiendile võib alustada hooldaja või patsient ise, võib teha ainult arst, kellel on kogemused päriliku angioödeemi diagnoosimises ja ravis (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud

Icatibant Fresenius' t võib patsient ise või hooldaja manustada ainult pärast tervishoiutöötajalt naha alla süstimiseks vajaliku tehnika omandamist.

Lapsed ja noorukid vanuses 2...17 aastat

Icatibant Fresenius' t võib hooldaja manustada ainult pärast tervishoiutöötajalt naha alla süstimiseks vajaliku tehnika omandamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõritursed

Kõritursega patsiente tuleb jälgida pärast süstet raviasutuses seni, kui arst leiab, et patsienti on ohutu koju lubada.

Südame isheemiatõbi

Isheemia korral võib bradükiniini 2. tüüpi retseptori antagonism teoreetiliselt põhjustada südamealgluosi halvenemist ja koronaarverevastuse vähenemist. Seepärast peab olema ettevaatlik Icatibant Fresenius' e manustamisel ägeda südame isheemiatõvega või ebastabiilse stenokardiaga patsientidele (vt lõik 5.3).

Insult

Kuigi on tõendeid, mis toetavad B2-retseptori blokaadi kasulikku mõju vahetult pärast insulti, on teoreetiline võimalus, et ikatibant võib bradükiniini positiivset hilisfaasi kaitsvat neuroloogilist toimet nõrgendada. Seega tuleb olla ettevaatlik Icatibant Fresenius' e manustamisel patsientidele insuldijärgsetel nädalatel.

Manustamine hooldaja poolt/iseendale

Varem ikatibandiga ravimata patsientidele tuleb esmakordne ravi teostada raviasutuses või arsti juhendamisel.

Kui sümptomid ei leevene piisavalt või korduvad pärast iseenda ravimist või hooldaja poolset ravimi manustamist, on patsiendil või hooldajal soovitatav pöörduda arsti poole. Kui sama ägenemise korral on vajalikud edasised annused, tuleb need täiskasvanutele manustada raviasutuses (vt lõik 4.2). Sama ägenemise korral puuduvad andmed noorukitele või lastele edasiste annuste manustamise kohta.

Kõritursega patsiendid peavad alati pöörduma raviasutusse ja olema raviasutuses jälgimisel ka pärast kodus süste tegemist.

Lapsed

Ikatibandi kasutamise kohta rohkem kui ühe päriliku angioödeemi ägenemise raviks lastel on vähe kogemusi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimil eeldatavalt puudub farmakokineetiline koostoime CYP450 suhtes (vt lõik 5.2).

Ikatibandi kasutamist koos angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega ei ole uuritud. AKE-inhibiitorite kasutamine päriliku angioödeemiga patsientidel on vastunäidustatud bradükiniini taseme võimaliku suurenemise tõttu.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ikatibandi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud toimet implanteerumisele emakas ja sünnitusele (vt lõik 5.3), kuid võimalik risk inimesele ei ole teada.

Icatibant Fresenius't võib kasutada raseduse ajal vaid sel juhul, kui võimalik oht lootele on põhjendatud ravimi potentsiaalse kasulikkusega (nt eluohtlike kõritursehoogude raviks).

Imetamine

Ikatibant eritub lakteerivate rottide piima samas kontsentratsioonis, kui palju seda on emaslooma veres. Toimet rotipoeegade sünnijärgsele arengule ei täheldatud.

Ei ole teada, kas ikatibant eritub inimese rinnapiima, kuid imetavad naised, kes soovivad kasutada Icatibant Fresenius't, ei tohi imetada last 12 tunni jooksul pärast ravi.

Fertiilsus

Nii rottidel kui ka koertel mõjutas ikatibandi korduv kasutamine reproduktiivorganeid. Ikatibant ei mõjutanud isaste hiirte ega rottide viljakust (vt lõik 5.3). Uuringus 39 terve mehe ja naise, keda raviti iga 3 päeva järel 3 annusega – 30 mg iga 6 tunni järel – kokku 9 aastat, ei olnud meeste ega naiste reproduktiivhormoonide basaalses ja GnRH-ga stimuleeritud kontsentratsioonides ravieelse tasemega võrreldes kliiniliselt olulisi muutusi. Ikatibant ei avaldanud naistel olulist toimet luteaalfaasi progesteroonitasemele ja luteaalfaasi funktsioonile ega menstruaaltsükli pikkusele ning meestel ei avaldanud ikatibant olulist toimet spermatooside arvule, liikuvusele ja morfoloogiale. Selles uuringus kasutatud annustamisskeemi tõenäoliselt kliinilises olukorras ei kasutata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ikatibant mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast ikatibandi kasutamist on esinenud kurnatust, letargiat, väsimust, unisust ja pearinglust. Need sümptomid võivad tekkida ka päriliku angioödeemi ägenemise tulemusena. Patsientidel tuleb soovitada väsimuse või pearingluse korral mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Registreerimiseks kasutatud kliinilistes uuringutes raviti kokku 999 päriliku angioödeemi ägenemist 30 mg ikatibandiga, mida manustas subkutaanselt tervishoiutöötaja. Ikatibandi annus 30 mg s.c. manustati tervishoiutöötaja poolt 129 tervele uuringus osalejale ja 236 päriliku angioödeemiga patsiendile.

Peaaegu kõikidel uuringus osalejatel, keda raviti kliinilistes uuringutes subkutaanse ikatibandiga, tekkisid reaktsioonid süstekohal (millele on iseloomulik nahaärritus, turse, valu, sügelus, erüteem, põletustunne). Need reaktsioonid olid üldiselt kerged või mööduka raskusega ja möödusid ning lahenesid edasise sekkumiseta.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 2 loetletud kõrvaltoimete esinemissagedusi määratletakse järgmise liigituse järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõik turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on esitatud *kursiivkirjas*.

Tabel 2. Ikatibandi kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | | |
|---------------------|------------------|-------------|-----------------|
| | <i>väga sage</i> | <i>sage</i> | <i>teadmata</i> |
| | | | |

| | | | |
|------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------|
| Närvisüsteemi häired | | pearinglus, peavalu | |
| Seedetrakti häired | | iiveldus | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | lööve, punetus, kihelus | <i>nõgestõbi</i> |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | reaktsioonid süstekohal* | pürektsia | |
| Uuringud | | transaminaaside aktiivsuse tõus | |

* Verevalum süstekohal, hematoom süstekohal, põletustunne süstekohal, punetus süstekohal, hüpoesteesia süstekohal, ärritus süstekohal, tuimus süstekohal, turse süstekohal, valu süstekohal, survetunne süstekohal, kihelus süstekohal, paistetus süstekohal, nõgeslööve süstekohal ja soojus süstekohal.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes raviti ikatibandiga kokku 32 last (8 last vanuses 2 kuni 11 aastat ja 24 noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat), kellel oli pärilik angioödeem. 31 patsiendile manustati ikatibandi ühekordne annus ja ühele patsiendile (nooruk) manustati ikatibanti päriliku angioödeemi kahe ägenemise korral (kokku kaks annust). Ikatibanti manustati subkutaanse süstena annuses 0,4 mg/kg kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuseni 30 mg.

Enamikul subkutaanse ikatibandiga ravitud lastest tekkisid süstekoha reaktsioonid, nagu erüteem, turse, kõrvetustunne, nahavalu ja sügelus/kihelus; need olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ning samad täiskasvanutel esinenud reaktsioonidega. Kahel lapsel tekkisid süstekohal reaktsioonid, mida hinnati rasketeks ja mis kadusid täielikult 6 tunni jooksul. Need reaktsioonid olid erüteem, turse, kõrvetustunne ja soojatunne.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud reproduktiivsüsteemi hormoonide kliiniliselt olulisi muutusi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Kontrolliga III faasi uuringutes täheldati täiskasvanutel korduva ravi käigus harvadel juhtudel mõõduvat ikatibandivastaste antikehade teket. Kõikidel patsientidel püsis efektiivsus. Ühel ikatibandiga ravitud patsiendil oli ikatibandivastaste antikehade test positiivne enne ja pärast ravi ikatibandiga. Seda patsienti jälgiti 5 kuud ja edasised analüüsid olid ikatibandivastaste antikehade suhtes negatiivsed. Ülitundlikkust ega anafülaktilisi reaktsioone ikatibandi kasutamisel ei esinenud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilised andmed üleannustamise kohta puuduvad.

Intravenoosne annus 3,2 mg/kg (ligikaudu 8 korda raviannusest suurem) tekitas tervetel uuringus osalejatel mõõduvat erüteemi, sügelust, õhetust või hüpotensiooni. Need nähud ravi ei vajanud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, päriliku angioödeemi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: B06AC02.

Toimemehhanism

Pärilikku angioödeemi (autosoomne dominantne haigus) põhjustab C1-esteraasi inhibiitori puudumine või düsfunktsioon. Päriliku angioödeemi ägenemisega kaasneb bradükiniini vabanemise suurenemine, mis on kliiniliste sümptomite tekkimise põhiline põhjustaja.

Pärilik angioödeem avaldub aeg-ajalt naha- ja/või limaskestaaluse ödeemina, mis hõlmab ülemisi hingamisteid, nahka ja seedetrakti. Ägenemise kestus on tavaliselt 2...5 päeva.

Ikatibant on bradükiniini 2. tüüpi (B2) retseptori selektiivne konkureeriv antagonist. See on sünteetiline dekapeptiid, mis sarnaneb struktuurilt bradükiniinile, kuid koosneb viiest mitteproteinoogensest aminohappest. Päriliku angioödeemi korral on bradükiniini kontsentratsiooni tõus põhiline kliiniliste sümptomite tekkimist vahendav tegur.

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel noortel uuringus osalejatel hoiti ikatibandi manustamisega annustes 0,8 mg/kg 4 tunni jooksul või 1,5 mg/kg ööpäevas või 0,15 mg/kg ööpäevas 3 päeva jooksul ära bradükiniinist põhjustatud hüpotensioon, vasodilatsioon ja reflektahhükardia. Tõestati, et bradükiniini provokatsioonannuse 4-kordsel suurendamisel oli ikatibant konkureeriv antagonist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Andmed ravimi efektiivsuse kohta saadi algsest avatud II faasi uuringust ja kolmest kontrollrühmaga III faasi uuringust.

III faasi kliinilised uuringud (FAST-1 ja FAST-2) olid randomiseeritud topeltpimedad kontrollrühmaga uuringud, mis olid identse ülesehitusega, välja arvatud võrdlusravimi osas (ühes võrdlusravimina suukaudne traneksaamhape ja teine uuring platseebokontrolliga). Kokku 130 patsienti randomiseeriti rühmadesse, milles kasutati kas ikatibandi 30 mg annust (63 patsienti) või võrdlusravimit (kas traneksaamhape – 38 patsienti või platseebo – 29 patsienti). Päriliku angioödeemi edasisi ägenemisi raviti avatud jätku-uuringus. Kõri angioödeemi sümptomitega patsiendid said avatud ravi ikatibandiga. III faasi uuringutes oli esmane tulemusnäitaja sümptomite leevendumise alguseni kulunud aeg, kasutades visuaalset analoogskaalat (VAS). Nende uuringute efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 3.

FAST-3 oli randomiseeritud, platseebo-kontrolliga, paralleelrühmadega uuring 98 täiskasvanud patsiendiga, kelle vanuse mediaan oli 36 aastat. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati subkutaanse süstena kas ikatibanti 30 mg või platseebot. Selle uuringu alamrühmal esines androgeenide, antifibrinolüütiliste ainete või C1-inhibiitorite kasutamise ajal ägedaid päriliku angioödeemi hooge. Esmane tulemusnäitaja oli sümptomite leevendumise alguseni kulunud aeg, kasutades 3-osalise (nahaturse, nahavalu ja kõhuvalu) visuaalse analoogskaala (VAS-3) liittulemust. FAST-3 efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 4.

Neis uuringutes vähenes ikatibandi kasutamisel mediaanne aeg sümptomite leevendumise alguseni (vastavalt 2,0, 2,5 ja 2,0 tundi) võrreldes traneksaamhappe kasutamisega (12,0 tundi) ja platseeboga (4,6 ja 19,8 tundi). Ikatibandi ravitoimet kinnitati efektiivsuse sekundaarsete tulemusnäitajatega.

Nende kontrollrühmaga III faasi uuringute koondanalüüsis olid sümptomite leevendumise alguseni kulunud aeg ja esmase sümptomi leevendumise alguseni kulunud aeg sarnased olenemata patsientide

vanusest, soost, rassist, kehakaalust ja sellest, kas patsient kasutas androgeene või antifibrinolüütilisi aineid või mitte.

Ravivastus oli kontrollrühmaga III faasi uuringutes ühesugune ka korduvate hoogude puhul. Kokku 237 patsiendil raviti 30 mg ikatibandi 1386 annusega 1278 ägeda päriliku angioödeemi ägenemist. Ikatibandiga ravitud esimese 15 hoo (1114 annust 1030 hoo korral) puhul oli sümptomite leevendumise alguseni kulunud mediaanne aeg ägenemise puhul sarnane (2,0...2,5 tundi). 92,4% neist päriliku angioödeemi ägenemistest raviti ikatibandi ühekordse annusega.

Tabel 3. FAST-1 ja FAST-2 efektiivsuse tulemused

| Kontrollitud kliiniline uuring: ikatibant vs. traneksaamhape või platseebo, efektiivsuse tulemused | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| FAST-2 | | | FAST-1 | | |
| | ikatibant | traneksaamhape | | ikatibant | platseebo |
| Uuringus osalejate arv ravikavatsuslikust populatsioonist | 36 | 38 | Uuringus osalejate arv ravikavatsuslikust populatsioonist | 27 | 29 |
| Algne VAS (mm) | 63,7 | 61,5 | Algne VAS (mm) | 69,3 | 67,7 |
| Muutus algnäitajast 4 tunni pärast | -41,6 | -14,6 | Muutus algnäitajast 4 tunni pärast | -44,8 | -23,5 |
| Erinevus ravikuuride vahel (95% usaldusvahemik, p-väärtus) | -27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001 | | Erinevus ravikuuride vahel (95% usaldusvahemik, p-väärtus) | -23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002 | |
| Muutus algnäitajast 12 tunni pärast | -54,0 | -30,0 | Muutus algnäitajast 12 tunni pärast | -54,2 | -42,4 |
| Erinevus ravikuuride vahel (95% usaldusvahemik, p-väärtus) | -24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001 | | Erinevus ravikuuride vahel (95% usaldusvahemik, p-väärtus) | -15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028 | |
| Aja mediaan sümptomite leevendumise alguseni (tundides) | | | Aja mediaan sümptomite leevendumise alguseni (tundides) | | |
| Kõik episoodid (N = 74) | 2,0 | 12,0 | Kõik episoodid (N = 56) | 2,5 | 4,6 |
| Ravivastuse määr (% usaldusvahemik) 4 tundi pärast ravi algust | | | Ravivastuse määr (% usaldusvahemik) 4 tundi pärast ravi algust | | |
| Kõik episoodid (N = 74) | 80,0 (63,1; 91,6) | 30,6 (16,3; 48,1) | Kõik episoodid (N = 56) | 66,7 (46,0; 83,5) | 46,4 (27,5; 66,1) |
| Aja mediaan sümptomite leevendumise alguseni (tundides): | | | Aja mediaan sümptomite leevendumise alguseni (tundides): | | |
| kõhuvalu | 1,6 | 3,5 | kõhuvalu | 2,0 | 3,3 |
| nahaturse | 2,6 | 18,1 | nahaturse | 3,1 | 10,2 |
| naha valu | 1,5 | 12,0 | naha valu | 1,6 | 9,0 |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------|------|------|----------------------------------------------------------------------|-----|------|
| Aja mediaan sümptomite peaaegu täieliku taandumiseni (tundides) | | | Aja mediaan sümptomite peaaegu täieliku taandumiseni (tundides) | | |
| Kõik episoodid (N = 74) | 10,0 | 51,0 | Kõik episoodid (N = 56) | 8,5 | 19,4 |
| Aja mediaan sümptomite taandumiseni, patsienditi (tundides) | | | Aja mediaan sümptomite taandumiseni, patsienditi (tundides) | | |
| Kõik episoodid (N = 74) | 0,8 | 7,9 | Kõik episoodid (N = 56) | 0,8 | 16,9 |
| Aja mediaan patsiendi üldise paranemiseni arsti hinnangul (tundides) | | | Aja mediaan patsiendi üldise paranemiseni arsti hinnangul (tundides) | | |
| Kõik episoodid (N = 74) | 1,5 | 6,9 | Kõik episoodid (N = 56) | 1,0 | 5,7 |

Tabel 4. FAST-3 efektiivsuse tulemused

| Efektiivsuse tulemused: FAST-3; kontrollrühmaga faas – ITT populatsioon | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| Tulemusnäitaja | Statistiline | Ikatibant | Platseebo | p-väärtus |
| | | (n = 43) | (n = 45) | |
| Esmane tulemusnäitaja | | | | |
| Aeg sümptomite leevendumise alguseni – VAS liitskoor (tundides) | Mediaan | 2,0 | 19,8 | <0,001 |
| Teised tulemusnäitajad | | | | |
| Aeg esmase sümptomi leevendumise alguseni (tundides) | Mediaan | 1,5 | 18,5 | < 0,001 |
| VAS liitskoori muutus 2 tundi pärast ravi | Keskmine | -19,74 | -7,49 | < 0,001 |
| Uuringus osaleja hinnatud sümptomite liitskoori muutus 2 tundi pärast ravi | Keskmine | -0,53 | -0,22 | < 0,001 |
| Urija hinnatud sümptomite liitskoori muutus 2 tundi pärast ravi | Keskmine | -0,44 | -0,19 | < 0,001 |
| Aeg sümptomite peaaegu täieliku leevendumiseni (tundides) | Mediaan | 8,0 | 36,0 | 0,012 |
| Aeg sümptomite leevendumise alguseni uuringus osaleja hinnangul (tundides) | Mediaan | 0,8 | 3,5 | < 0,001 |
| Aeg sümptomite visuaalse leevendumise alguseni uriija hinnangul (tundides) | Mediaan | 0,8 | 3,4 | < 0,001 |

Neis III faasi kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes raviti kokku 66 patsiendil päriliku angioödeemi ägenemist kõripiirkonnas. Need tulemused sarnanesid aja osas sümptomite leevendumise alguseni tulemustega, mis saadi patsientidelt, kelle päriliku angioödeemi ägenemine ei haaranud kõripiirkonda.

Lapsed

Avatud, randomiseerimiseta, ühe ravirühmaga uuringus (HGT-FIR-086) osales kokku 32 patsienti. Kõik patsiendid said vähemalt ühe annuse ikatibanti (0,4 mg/kg kehamaasi kohta kuni maksimaalse

annuseni 30 mg) ning enamikku patsientidest jälgiti vähemalt 6 kuud. 11 patsienti olid puberteedieelses eas ja 21 patsienti kas puberteedieas või puberteedijärgses eas.

Efektiivsust hinnati 22 patsiendist koosnenud rühmal, kellel oli ravitud ikatibandiga päriliku angioödeemi ägenemist (11 puberteedieelses eas ja 11 puberteedieas / puberteedijärgses eas).

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli sümptomite leevenemiseni kulunud aeg, mida mõõdeti sümptomite uurija hinnatud liitskooriga. Aega sümptomite leevenemiseni määratleti kui aega (tundides), mis kulus sümptomite leevenemiseni 20% võrra.

Üldine mediaanne aeg sümptomite leevenemiseni oli 1,0 tund (95% usaldusvahemik: 1,0...1,1 tundi). Ravist 1 ja 2 tunni möödumisel tundis sümptomite leevenemise algust vastavalt ligikaudu 50% ja 90% patsientidest.

Üldine mediaanne aeg minimaalsete sümptomite saavutamiseni oli (varaseim ravijärgne aeg, mil kõik sümptomid olid kas kerged või puudusid) oli 1,1 tundi (95% usaldusvahemik: 1,0...2,0 tundi).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ikatibandi farmakokineetikat on iseloomustatud uuringutes, kus ravimit manustati tervetele vabatahtlikele ja patsientidele nii intravenoosselt kui ka subkutaanselt. Päriliku angioödeemiga patsientidel ja tervetel vabatahtlikel on ikatibandi farmakokineetiline profiil sarnane.

Imendumine

Ikatibandi absoluutne biosaadavus pärast suukaudset manustamist on 97%. Maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni kulub ligikaudu 30 minutit.

Jaotumine

Ikatibandi jaotusruumala (V_{ss}) on ligikaudu 20...25 l. Seonduvus plasmavalkudega on 44%.

Eritumine

Ikatibant elimineerub kehast põhiliselt metabolismi teel ning muutumatul kujul eritub uriiniga alla 10% annusest. Kliirens on ligikaudu 15...20 l/h ja annusest sõltumatu. Lõplik plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1...2 tundi.

Biotransformatsioon

Proteolüütilised ensüümid metaboliseerivad ulatuslikult ikatibandi inaktiivseteks metaboliitideks, mis erituvad eelkõige uriiniga.

In vitro uuringutega kinnitati, et ikatibant ei lagune oksüdatiivsete metabolisatsiooniteede kaudu, ta ei inhibeeri tsütokroom P450 (CYP) olulisi isoensüüme (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4) ega indutseeri CYP 1A2 ja 3A4.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmetest nähtub vanusega seotud langus kliirensis, mille tulemusel on eakatel (75...80-aastased) võrreldes 40-aastaste patsientidega 50...60% suurem ekspositsioon.

Sugu

Andmete kohaselt naiste ja meeste kliirensis pärast kehamassi suhtes korrigeerimist erinevusi ei ole.

Maksa- ja neerukahjustus

Piiratud andmed näitavad, et maksa- või neerukahjustus ei mõjuta ikatibandi ekspositsiooni.

Rass

Rassi konkreetse mõju kohta on vähe teavet. Kätesaadavad andmed süsteemse saadavuse kohta ei näita kliirensi erinevust mitteeuroopiidsest (n = 40) ja europiidsest (n = 132) rassist uuringus osalejate vahel.

Lapsed

Ikatibandi farmakokineetikat iseloomustati päriliku angioödeemiga lastel uuringus HGT-FIR-086 (vt lõik 5.1). Pärast ühekordset subkutaanset manustamist (0,4 mg/kg kuni maksimaalselt 30 mg) on aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni ligikaudu 30 minutit ja lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 2 tundi. Ikatibandi ekspositsioonis ägenemisega ja ägenemiseta päriliku angioödeemiga patsientidel erinevusi ei täheldatud. Populatsiooni farmakokineetilises mudelis, milles kasutati nii täiskasvanute kui ka laste andmeid, oli ikatibandi kliirens seotud kehamassiga ning väiksema kehamassiga päriliku angioödeemiga laste rühmas täheldati väiksemaid kliirensi väärtusi. Annustamise modelleerimisel kehamassi põhjal on ikatibandi prognoositav ekspositsioon päriliku angioödeemiga laste rühmas (vt lõik 4.2) väiksem päriliku angioödeemiga täiskasvanud patsientidega läbiviidud uuringutes täheldatud ekspositsioonist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvat annust kasutati kuni 6-kuulistes uuringutes rottidel ja 9-kuulistes uuringutes koertel. Nii rottidel kui ka koertel täheldati suguhormoonide tasemete annusest sõltuvat vähenemist vereringes ning ikatibandi korduv kasutamine aeglustas pöördumatult sugulist küpsemist.

Maksimaalne kõrvaltoimeteta ekspositsioon päevas, mida määratleti kõveraalse pindalana (AUC), oli koerte 9-kuulises uuringus 2,3 korda suurem kui kõveraalse pindala täiskasvanud inimestel pärast 30 mg subkutaanset annust. Rottide uuringus ei olnud kõrvaltoimeteta tase mõõdetav, kuid kõik selle uuringu tulemused näitasid kas täielikult või osaliselt pöörduvate kõrvaltoimete esinemist ravitavatel rottidel. Kõikide rottidel testitud annuste puhul täheldati neerupealiste hüpertroofiat. Pärast ravi lõpetamist ikatibandiga neerupealiste hüpertroofia kadus. Seoses neerupealistega saadud leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Ikatibant ei mõjutanud isaste hiirte (maksimaalne annus 80,8 mg/kg ööpäevas) ega rottide (maksimaalne annus 10 mg/kg ööpäevas) viljakust.

2-aastases uuringus, kus hinnati ikatibandi potentsiaalset kartsinogeensust rottidele, manustades igapäevaselt annuseid, mis andsid ligikaudu 2-kordse kokkupuute taseme, võrreldes inimestel raviannusega saavutatava tasemega, ei täheldatud mingit mõju kasvajate esinemissagedusele või morfoloogiale. Tulemused ei viita ikatibandi potentsiaalsele kartsinogeensusele.

Tavapärastes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes ikatibandi genotoksilisust ei täheldatud.

Ikatibant ei olnud teratogeenne, kui seda manustati subkutaanse süstena varase embrüonaalse ja loote arengu ajal rottidele (maksimaalne annus 25 mg/kg ööpäevas) ja küülikutele (maksimaalne annus 10 mg/kg ööpäevas). Ikatibant on tugev bradükiniini antagonist, mistõttu selle ravimi suureannuseline ravi võib mõjutada raseduse algul implanteerumist emaka limaskestale ja emaka edasist stabiilsust. Samad emakanähud avalduvad ka raseduse hilisemal etapil, mil ikatibant avaldab tokolüütilist toimet, mis suurtes annustes (10 mg/kg ööpäevas) põhjustas rottidel poegimise hilinemist koos loote distressi suurenemise ja perinataalse suremusega.

2-nädalases subkutaanse annusevahemiku leidmise uuringus oli rotipoegade maksimaalne talutav annus 25 mg/kg ööpäevas. Keskses noorloomadele avalduva toksilisuse uuringus, milles mitesuguküpseid rotte raviti 7 nädala jooksul annusega 3 mg/kg ööpäevas, täheldati munandite ja munandimanuste atroofiat; täheldatud mikroskoopilised leiud olid osaliselt pöörduvad. Ikatibandi sarnast toimet reproduktiivkoele täheldati ka suguküpsedel rottidel ja koertel. Need koeleiud olid kooskõlas gonadotropiinidele avaldunud toimega ja näivad edasisel ravivabal perioodil tagasi pöörduvat.

Ikatibant ei tekitanud muutusi südame juhtetees *in vitro* (hERG kanal) ega *in vivo* tervetel koertel ega mitmesugustes uuringutes koertega (ventrikulaarne elektrostimulatsioon, füüsiline koormus ja koronaararterite ligeerimine), kus kaasnevaid hemodünaamilisi muutusi ei esinenud. Ikatibant süvendab mitmes mittekliinilises mudelis südame isheemiat, kuigi ägeda isheemia korral ei ole kahjulikku toimet järjepidevalt täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Originaalpakendis ravimi kõlblikkusaeg enne avamist:
2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml lahust 3 ml süstlis (I tüüpi klaasist), millel on kolbkork (fluorsüsinikpolümeerikattega bromobutüül). Pakendis on hüpodermiline nõel (25 G; 16 mm).

Pakendis on üks süstel ühe nõelaga, mitmikpakendis kolm süstlit kolme nõelaga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutada kohe pärast avamist. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Mitte kasutada, kui süstal on rikunud või katki.

Lahus peab olema selge ja värvitu ja ilma nähtavate osakesteta.

Kasutamine lastel

Sobiv manustatav annus põhineb kehamassil (vt lõik 4.2).

Kui vajalik annus on väiksem kui 30 mg (3 ml), tuleb sobiva annuse väljavõtmiseks ja manustamiseks kasutada järgmisi vahendeid:

- adapter (proksimaalne ja/või distaalne haarav *Luer-Lock* tüüpi ühendus/liitmik)
- 3 ml (soovitavalt) gradueeritud süstal

Ikatibandi süstel ja kõik muud komponendid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kõik nõelad ja süstlad tuleb ladustada teravate jäätmete konteinerisse.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1051822

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2022