

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Icatibant Auxilia 30 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 3 ml süstel sisaldab ikatibantatsetaati, mis vastab 30 mg ikatibandile. 1 ml lahust sisaldab 10 mg ikatibanti.

INN. *Icatibantum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu vedelik.

pH: 5,2...5,8.

Osmolaalsus: 270...330 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Päriliku angioödeemi ägenemiste sümptomaatiline ravi C1-esteraasi inhibiitori puudulikkusega täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Icatibant Auxilia on ette nähtud kasutamiseks tervishoiutöötaja juhendamisel.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus täiskasvanutele on Icatibant Auxilia 30 mg ühekordne subkutaanne (nahaalune) süste.

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

Kliinilistes uuringutes ei ole manustatud üle 8 Icatibant Auxilia süste ühe kuu jooksul.

Lapsed

Icatibant Auxilia soovitatav kehamaasil 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 Icatibant Auxilia süste päriliku angioödeemi ühe ägenemise kohta.

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

Eakad

Üle 65 aasta vanuste patsientide kohta on vähe teavet.

On tõestatud, et eakatel patsientidel on suurem süsteemne kokkupuude ikatibandiga. Selle asjaolu tähtsus Icatibant Auxilia 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 Auxilia on ette nähtud subkutaanseks manustamiseks, eelistatavalt kõhupiirkonda. Icatibant Auxilia süstelahust tuleb manustatava koguse tõttu süstida aeglaselt.

Iga Icatibant Auxilia süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutusjuhendit lugege pakendi infolehel.

Manustamine hooldaja poolt / iseendale

Otsuse, et Icatibant Auxilia 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 Auxiliat võib patsient ise või hooldaja manustada ainult pärast tervishoiutöötajalt nahaaluse süstimise tehnika väljaõppe saamist.

Lapsed ja noorukid vanuses 2...17 aastat

Icatibant Auxiliat 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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõriturse hood

Kõriturse hoogudega 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 südamefunktsiooni halvenemist ja koronaarverevarususe vähenemist. Seepärast peab olema ettevaatlik ikatibandi 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 ikatibandi 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 hoo korral on vajalikud edasised annused, tuleb need täiskasvanutele manustada raviasutuses (vt lõik 4.2). Sama hoo korral noorukitele või lastele edasiste annuste manustamise kohta andmed puuduvad.

Kõriturse hoogudega 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.

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.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Ikatibanti 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 samalaadses kontsentratsioonis, kui palju seda on emaslooma veres. Toimet rotipoegade sünnijärgsele arengule ei täheldatud.

Ei ole teada, kas ikatibant eritub inimese rinnapiima, kuid imetavad naised, kes soovivad kasutada ikatibanti, 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 naisega, keda raviti iga 3 päeva järel 3 annusega – 30 mg iga 6 tunni järel – kokku 9 annust, 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 menstruaatsioonitsükli 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 käsitsemise 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 hoogu 30 mg ikatibandiga, mida manustas subkutaanselt tervishoiutöötaja. Ikatibant 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, kihelus, erüteem, põletustunne). Need reaktsioonid olid üldiselt kerged või mõõdukad ja mööduvad ning kadusid edasise sekkumiseta.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 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 (esinemissageduse kategooria)	Eelistatav termin
Närvisüsteemi häired	
(sage, $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	pearinglus peavalu
Seedetrakti häired	
(sage, $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
(sage, $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) (teadmata)	lööve punetus kihelus nõgestõbi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
(väga sage, $\geq 1/10$)	reaktsioonid süstekohal*
(sage, $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	pürektsia
Uuringud	
(sage, $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	transaminaaside aktiivsuse suurenemine
* Verevalum süstekohal, hematoom süstekohal, põletustunne süstekohal, punetus süstekohal, hüpesteesia süstekohal, ärritus süstekohal, tuimus süstekohal, turse süstekohal, valu süstekohal, survetunne süstekohal, kihelus süstekohal, paistetud süstekohal, nõgestõbi 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 1 patsiendile (nooruk) manustati ikatibandi päriliku angioödeemi kahe ägenemise korral (kokku kaks annust). Ikatibandi manustati subkutaanse süstina annuses 0,4 mg/kg vastavalt kehamassile 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 kooskõlas 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 harva mööduvat positiivset reaktsiooni ikatibandi vastaste antikehade suhtes. Kõikidel patsientidel püsis efektiivsus. Ühel ikatibandiga ravitud patsiendil oli ikatibandivastaste antikehade test positiivne enne ja pärast ikatibandiga ravi. Seda patsienti jälgiti 5 kuud ja edasised proovid 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 mööduvat erüteemi, kihelust, 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. Ägenemishoo 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 mitteproteinoorsest 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, vasodilatatsioon ja reflektahhükardia. Tõestati, et bradükiniini annuse 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 patsiendile) või võrdlusravimit (kas traneksaamhape – 38 patsienti, või platseebo – 29 patsienti). Päriliku angioödeemi edasisi episoodide 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 tulemused efektiivsuse osas on esitatud tabelis 3.

FAST-3 oli randomiseeritud, platseebokontrolliga, 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) koondtulemust. FAST-3 tulemused efektiivsuse osas on esitatud tabelis 4.

Neis uuringutes vähenes ikatibandi kasutamisel mediaanne aeg sümptomite leevendumise alguseni (vastavalt 2,0, 2,5 ja 2,0 tundi) võrreldes traneksaanhappe 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 hoogu. Ikatibandiga ravitud esimese 15 hoo (1114 annust 1030 hoo korral) puhul oli sümptomite leevendumise alguseni kulunud mediaanne aeg hoogude puhul sarnane (2,0...2,5 tundi). 92,4% neist päriliku angioödeemi hoogudest raviti ikatibandi ühekordse annusega.

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

Kontrolliga kliiniline uuring: ikatibant vs traneksaanhape või platseebo, efektiivsuse näitajad					
	FAST-2			FAST-1	
	Ikatibant	Traneksaanhape		Ikatibant	Platseebo
Uuringus osalejate arv ravikavatsuslikust populatsioonist	36	38	Uuringus osalejate arv ravikavatsuslikust populatsioonist	27	29
Algne VAS (mm)	63,7	61,5		69,3	67,7
Kõrvalekalle algnäitajast 4 tunniks	-41,6	-14,6	Kõrvalekalle algnäitajast 4 tunniks	-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	
Kõrvalekalle algnäitajast 12 tunniks	-54,0	-30,3	Kõrvalekalle algnäitajast 12 tunniks	-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	
Mediaanne aeg sümptomite leevendumise alguseni (tundides)			Mediaanne aeg sümptomite leevendumise alguseni (tundides)		
Kõik episoodid N = 74	2,0	12,0	Kõik episoodid N = 56	2,5	4,6
Ravivastuse määr (%), usaldusvahemik) 4 tunni möödumisel ravi algusest			Ravivastuse määr (%), usaldusvahemik) 4 tunni möödumisel ravi algusest		
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)

Kontrolliga kliiniline uuring: ikatibant vs traneksaamhape või platseebo, efektiivsuse näitajad					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Traneksaamhape		Ikatibant	Platseebo
Mediaanne aeg sümptomite leevendumise alguseni: kõik sümptomid (h):			Mediaanne aeg sümptomite leevendumise alguseni: kõik sümptomid (h):		
Kõhuvalu	1,6	3,5	Kõhuvalu	2,0	3,3
Nahaturse	2,6	18,1	Nahaturse	3,1	10,2
Nahavalu	1,5	12,0	Nahavalu	1,6	9,0
Mediaanne aeg sümptomite peaaegu täieliku leevendumiseni (tundides)			Mediaanne aeg sümptomite peaaegu täieliku leevendumiseni (tundides)		
Kõik episoodid (N = 74)	10,0	51,0	Kõik episoodid (N = 56)	8,5	19,4
Mediaanne aeg sümptomite taandumiseni patsiendi hinnangul (tundides)			Mediaanne aeg sümptomite taandumiseni patsiendi hinnangul (tundides)		
Kõik episoodid (N = 74)	0,8	7,9	Kõik episoodid (N = 56)	0,8	16,9
Mediaanne aeg patsiendi üldise paranemiseni, arsti hinnangul (tundides)			Mediaanne aeg 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 tulemused efektiivsuse osas

Tulemused efektiivsuse osas: FAST-3; kontrollrühmaga faas – ITT ravikavatsuslik populatsioon				
Tulemusnäitaja	Statistiline	Ikatibant	Platseebo	p-väärtus
		(n = 43)	(n = 45)	
Esmane tulemusnäitaja				
Aeg sümptomite leevendumise alguseni – VAS koondtulemus (tundides)	Mediaan	2,0	19,8	< 0,001
Teised tulemusnäitajad				
Aeg esmase sümptomi leevendumise alguseni (tundides)	Mediaan	1,5	18,5	< 0,001
VAS koondskoori muutus 2 tunni möödumisel ravist	Keskväärts	-19,74	-7,49	< 0,001
Uuringus osaleja hinnatud sümptomite koondskoori muutus 2 tunni möödumisel ravist	Keskväärts	-0,53	-0,22	< 0,001

Tulemused efektiivsuse osas: FAST-3; kontrollrühmaga faas – ITT ravikavatsuslik populatsioon				
Tulemusnäitaja	Statistiline	Icatibant Auxilia	Platseebo	p-väärtus
		(n = 43)	(n = 45)	
Uurija hinnatud sümptomite koondskoori muutus 2 tunni möödumisel ravist	Keskväärts	-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 uurija hinnangul (tundides)	Median	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 pärilik angioödeem ei olnud kõripiirkonnas.

Lapsed

Avatud, randomiseerimata, ühe ravirühmaga uuringus (HGT-FIR-086) osales kokku 32 patsienti. Kõik patsiendid said vähemalt ühe annuse ikatibanti (0,4 mg kehamassi 1 kg 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 and 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 möödudak) 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 jaotusmaht (V_{ss}) on ligikaudu 20...25 l. Seonduvus plasmavalkudega on 44%.

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.

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 poolestusaeg on ligikaudu 1...2 tundi.

Erirühmad

Eakad

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

Sugu

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

Maksa- ja neerukahjustus

Piiratud andmed näitavad, et maksa- või neerukahjustus kokkupuudet ikatibandiga ei mõjuta.

Rass

Rassi konkreetse mõju kohta on vähe teavet. Kättesaadavad 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 kehamassivahemike 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-kuulistest uuringutes rottidel ja 9-kuulistest uuringutes koertel. Nii rottidel kui ka koertel täheldati suguhormoonide tasemete annusest sõltuvat vähenemist vereringes ning ikatibandi korduv kasutamine aeglustas pöördumatult sugulist küpsemist.

Maksimaalne kõrvaltoimeteta kokkupuute tase ööpäevas, mida määratleti kõveraalse pindalana (AUC), oli koerte 9-kuulises uuringus 2,3 korda suurem kui kõveraalne 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 neerupeatiste hüpertroofiat. Pärast ikatibandiga ravi lõpetamist neerupeatiste hüpertroofia kadus. Seoses neerupeatistega 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 loote kinnitumist 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 hiline mist koos loote distressi suurenemise ja perinataalse suremusega.

2-nädalases subkutaanse annusevahemiku leidmise uuringus oli rotipoegade maksimaalne talutav annus 25 mg/kg ööpäevas.

Keskkes noorloomadele avalduva toksilisuse uuringus, milles mittesuguküpsed 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 suguküpsel rottidel ja koertel. Need koeleiud olid kooskõlas gonadotropiinidele avaldunud toimega ja näivad edasisel ravivabal perioodil tagasi pöörduvat.

Ikatibant ei tekitanud muutusi südame juhteteedes *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 süvendas 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

24 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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 ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kõik nõelad ja süstlad tuleb ladustada teravate jäätmete konteinerisse.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Auxilia Pharma OÜ
Salme 33
50106 Tartu
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

1062122

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.05.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2022