

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Firazyr<sup>®</sup>, 30 mg/3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: Ikatibant

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric sa 3 mL rastvora za injekciju sadrži 30 mg ikatibanta u obliku ikatibant-acetata.

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 10 mg ikatibanta.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Rastvor je bistra i bezbojna tečnost.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Firazyr je indikovano za simptomatsko lečenje akutnih napada hereditarnog/naslednog angioedema (HAE) kod odraslih osoba, adolescenata i dece uzrasta 2 godine i starije, koji imaju manjak inhibitora C1 esteraze.

#### 4.2 Doziranje i način primene

Firazyr je namenjen za primenu pod nadzorom lekara.

##### Doziranje

##### *Odrasle osobe*

Preporučena doza je jedna potkožna injekcija leka Firazyr od 30 mg.

U većini slučajeva, za lečenje pojedinačnog napada dovoljna je jedna injekcija leka Firazyr. U slučaju nedovoljnog smanjenja simptoma ili ponovne pojave simptoma, posle 6 časova može se upotrebiti druga injekcija leka Firazyr. Ukoliko posle druge injekcije dođe do nedovoljnog smanjenja simptoma ili ponovne pojave simptoma, može se i posle dodatnih 6 časova upotrebiti treća injekcija leka Firazyr. U periodu od 24 časa ne sme se upotrebiti više od 3 injekcije leka Firazyr.

U kliničkim ispitivanjima nije upotrebljavano više od 8 injekcija leka Firazyr mesečno.

##### *Pedijatrijska populacija*

Preporučena doza leka Firazyr na osnovu telesne mase kod dece i adolescenata (uzrasta od 2 do 17 godina) navedena je u tabeli 1 u nastavku.

**Tabela 1: Shema doziranja za pedijatrijske pacijente**

Telesna masa	Doza (volumen injekcije)
12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 mL)
26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 mL)
41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 mL)
51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 mL)
>65 kg	30 mg (3,0 mL)

U kliničkom ispitivanju nije primenjeno više od 1 injekcije leka Firazyr po napadu angioedema.

Kod dece mlađe od 2 godine ili telesne mase manje od 12 kg ne može se preporučiti shema doziranja jer bezbednost i efikasnost u toj pedijatrijskoj uzrastnoj grupi nisu još ustanovljeni.

#### *Starije osobe*

O pacijentima starijim od 65 godina, dostupni su ograničeni podaci.

Pokazalo se da je kod starijih osoba povećana sistemska izloženost ikatibantu. Nije utvrđen značaj ovog zapažanja za bezbednost primene leka Firazyr (videti odeljak 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, nije potrebno prilagođavanje doze.

#### Način pripreme

Firazyr je namenjen za potkožnu primenu, po mogućnosti u području stomaka.

Firazyr rastvor za injekciju je potrebno ubrizgavati polako zbog volumena koji treba primeniti.

Svaki injekcioni špric leka Firazyr namenjen je samo za jednokratnu upotrebu.

Za uputstvo za upotrebu pogledajte Uputstvo za lek.

#### *Samostalna primena leka od strane pacijenta/primena od strane staratelja*

Samo lekar sa iskustvom u dijagnostici i lečenju hereditarnog angioedema sme doneti odluku da pacijent može da počne sa samostalnom primenom leka Firazyr ili da mu lek primenjuje staratelj (videti odeljak 4.4).

#### *Odrasle osobe*

Pacijent može samostalno primeniti lek Firazyr ili mu lek može davati staratelj, tek nakon što je edukovan o pravilnoj tehnici davanja supkutanih injekcija od strane zdravstvenog radnika.

#### *Deca i adolescenti uzrasta od 2 do 17 godina*

Staratelj sme primenjivati Firazyr samo nakon što ga je zdravstveni radnik edukovao o supkutanoj tehnici primene.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Laringealni napadi

Pacijente sa laringealnim napadima treba nakon davanja injekcije lečiti u odgovarajućoj zdravstvenoj ustanovi sve dok lekar ne proceni da ih je sigurno otpustiti.

#### Ishemijska bolest srca

U uslovima ishemije, zbog antagonizma bradikininских receptora tipa 2, teoretski može doći do pogoršanja srčane funkcije i smanjenja koronarnog protoka krvi. Prilikom upotrebe leka Firazyр kod pacijenata sa akutnom ishemijskom bolesti srca ili nestabilnom anginom pektoris, potreban je oprez (videti odeljak 5.3).

#### Moždani udar

Iako nema dokaza koji idu u prilog pozitivnom efektu blokade B2 receptora neposredno posle moždanog udara, postoji teoretska mogućnost da ikatibant smanji pozitivni kasni neuroprotektivni efekat bradikinina u kasnoj fazi. Prema tome, prilikom upotrebe ikatibanta kod pacijenata, potreban je oprez nekoliko nedelja posle moždanog udara.

#### Samostalna primena leka od strane pacijenta/primena od strane staratelja

Za pacijente koji nikad pre nisu primali Firazyр, prvu terapiju treba dati u zdravstvenoj ustanovi ili pod nadzorom lekara.

U slučaju da posle samostalne upotrebe leka od strane pacijenta ili primene od strane staratelja dođe do nedovoljnog povlačenja simptoma ili ponovne pojave simptoma, pacijent ili staratelj treba da zatraži pomoć lekara. Kod odraslih, sledeće doze koje će možda biti potrebne za isti napad smeju se primeniti samo u zdravstvenoj ustanovi (videti odeljak 4.2). Nema podataka o primeni sledećih doza za isti napad kod adolescenata ili dece.

Pacijenti sa laringealnim napadima trebalo bi da uvek potraže medicinsku pomoć, kako bi im se stanje pratilo u zdravstvenoj ustanovi, čak i posle primene injekcije kod kuće.

#### Pedijatrijska populacija

Ograničeno je iskustvo sa primenom leka Firazyр u lečenju više od jednog napada naslednog angioedema u pedijatrijskoj populaciji.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 miligrama) natrijuma po dozi. odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

### **4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Ne očekuju se farmakokinetičke interakcije sa lekovima koje uključuju CYP450 (videti odeljak 5.2)

Nije ispitivana istovremena primena leka Firazyр sa ACE inhibitorima. ACE inhibitori su kontraindikovani kod pacijenata sa naslednim angioedemom (HAE), zbog mogućeg povećanja koncentracije bradikinina.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Za ikatibant nisu dostupni klinički podaci o izloženosti tokom trudnoće. Testovi na životinjama pokazali su uticaj na implantaciju u materici i porođaj (videti odeljak 5.3), ali nije poznat mogući rizik za ljude.

Firazyr se sme koristiti u trudnoći, jedino ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus (npr. za lečenje potencijalno životno ugrožavajućih laringealnih napada).

### Dojenje

Ikatibant se izlučuje u mleko ženki pacova u koncentracijama sličnim onima u krvi majke. Nisu primećeni efekti na postnatalni razvoj mladunaca pacova.

Nije poznato da li se ikatibant izlučuje u mleko kod ljudi, ali se dojiljama koje žele uzeti Firazyr savetuje da ne doje 12 časova posle terapije.

### Plodnost

Kod pacova i pasa, ponovna upotreba ikatibanta uticala je na reproduktivne organe. Ikatibant nije uticao na plodnost mužjaka miševa i pacova (videti odeljak 5.3). U studiji koja je obuhvatila 39 zdravih odraslih muškaraca i žena tretiranih sa 30 mg na svakih 6 sati sa 3 doze na svaka 3 dana sa ukupno 9 doza, nije bilo klinički značajne promene u odnosu na početne vrednosti u bazalnoj i GnRh stimulisanjoj koncentraciji reproduktivnih hormona bilo kod žena ili muškaraca. Nije bilo značajnijeg uticaja ikatibanta na koncentraciju u lutealnoj fazi progesterona i na lutealnu funkciju, ili na dužinu menstrualnog ciklusa kod žena i nije bilo nikakvog značajnijeg uticaja ikatibanta na broj spermatozoida, pokretljivost i morfologiju kod muškaraca. Verovatno da režim doziranja koji je primenjen u ovoj studiji neće moći da se održi u kliničkom okruženju.

## 4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Firazyr ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Iscrpljenost, letargija, umor, pospanost i vrtoglavica zabeleženi su posle primene leka Firazyr. Ovi simptomi mogu se pojaviti kao posledica napada naslednog angioedema. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama ako osećaju umor ili vrtoglavicu.

## 4.8 Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama koje su se koristile za registraciju, ukupno 999 napada naslednog angioedema (HAE) je tretirano sa 30 mg leka Firazyr koji je subkutano (potkožno) apliciran od strane zdravstvenog radnika. Firazyr 30 mg SC je apliciran od strane zdravstvenog radnika na 129 zdravih ispitanika i 236 pacijenata sa naslednim angioedemom (HAE).

Gotovo kod svih ispitanika koji su lečeni potkožno primenjenim ikatibantom u kliničkim testovima, razvile su se reakcije na mestu primene injekcije (karakteristična iritacija kože, oticanje, bol, svrab, eritem, osećaj peckanja). Uopšteno, ove reakcije bile su blage do umerene po težini, prolazne i rešene bez dodatnih intervencija.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih dejstava navedenih u tabeli 2, definisana je prema sledećim pravilima: Veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ).

Sva neželjena dejstva iz razdoblja nakon stavljanja leka u promet navedena su u *kurzivu*.

**Tabela 2: Neželjena dejstva zabeležena kod primene ikatibanta**

Klasa sistema organa (kategorija incidence)	Preporučeni izraz
Poremećaji nervnog sistema (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Vrtoglavica Glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) <i>(Nepoznato, ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)</i>	Osip Eritem Svrab <i>Urtikarija</i>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (Veoma često, $\geq 1/10$ ) (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Reakcije na mestu ubrizgavanja injekcije* Povišena telesna temperatura
Ispitivanja (Često, $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Povećane transaminaze
* Modrice na mestu uboda, hematoma na mestu uboda, peckanje na mestu uboda, eritem na mestu uboda, hipoestezija na mestu uboda, iritacija na mestu uboda, utrnulost na mestu uboda, edem na mestu uboda, bol na mestu uboda, osećaj pritiska na mestu uboda, svrab na mestu uboda, oteklina na mestu uboda, urtikarija na mestu uboda i osećaj toplote na mestu uboda.	

### Pedijatrijska populacija

Ukupno 32 pedijatrijska pacijenta (8 dece uzrasta od 2 do 11 godina i 24 adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina) sa naslednim angioedemom izloženo je lečenju ikatibantom tokom kliničkih ispitivanja. Trideset i jedan pacijent dobio je jednu dozu ikatibanta i 1 pacijent (adolescent) je primio ikatibant za dva napada naslednog angioedema (ukupno dve doze). Firazyr je primenjen supkutanom injekcijom pri dozi od 0,4 mg/kg na temelju telesne mase do maksimalne doze od 30 mg.

Većina pedijatrijskih pacijenata lečenih supkutanom primenjenim ikatibantom imala je reakcije na mestu ubrizgavanja kao što su eritem, oticanje, osećaj peckanja, bol na koži i svrab/pruritus; ustanovljeno je da su te reakcije bile blage do umerene po težini i da su odgovarale reakcijama koje su prijavljivane kod odraslih pacijenata. Kod dva pedijatrijska pacijenta pojavile su se reakcije na mestu injekcije koje su ocenjene kao teške i koje su se potpuno povukle u roku od 6 sati. Te su reakcije bile eritem, oticanje, osećaj peckanja i toplote.

Tokom kliničkih ispitivanja nisu zapažene klinički značajne promene u reproduktivnim hormonima.

### Opis odabranih neželjenih reakcija

## Imunogenost

Kroz ponovljene tretmane u nadgledanoj III fazi ispitivanja, primećena je u retkim slučajevima prolazna pozitivnost na anti-ikatibantna antitela. Kod svih pacijenata se zadržala efikasnost. Jedan pacijent tretiran lekom Firazyr je bio pozitivan na anti-ikatibant antitela pre i posle tretmana sa lekom Firazyr. Ovaj pacijent je praćen 5 meseci i drugi uzorci su bili negativni na anti-ikatibant antitela. Nisu zabeleženi slučajevi preosetljivosti ili anafilaktičke reakcije na Firazyr.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9 Predoziranje**

Ne postoje klinički podaci o predoziranju.

Doza od 3,2 mg/kg primenjena intravenski (oko 8 puta veća od terapijske doze) kod zdravih ispitanika uzrokovala je prolazni eritem, svrab, crvenilo kože ili hipotenziju. Nije bila potrebna terapijska intervencija.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1 Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostala hematološka sredstva; Lekovi korišćeni u naslednim angioedemima  
**ATC šifra:** B06AC02

### Mehanizam dejstva

Nasledni angioedem ili HAE je autozomno dominantna bolest uzrokovana odsustvom ili poremećajem funkcije inhibitora C1 esteraze. Napadi naslednog angioedema (HAE) praćeni su pojačanim otpuštanjem bradikininina, koji je glavni posrednik u razvoju kliničkih simptoma.

Nasledni angioedem (HAE) se manifestuje intermitentnim napadima potkožnog i/ili submukoznog edema koji zahvata gornje disajne puteve, kožu i probavni sistem. Napad obično traje između 2 do 5 dana.

Ikatibant je selektivni kompetitivni antagonist receptora za bradikinin tipa 2 (B2). To je sintetički decapeptid sa strukturom sličnom bradikininu, ali sa 5 neproteinogenih aminokiselina. U HAE je povišena koncentracija bradikininina ključni posrednik u razvoju kliničkih simptoma.

### Farmakodinamsko dejstvo

Kod zdravih mladih ispitanika, ikatibant upotrebljen u dozama od 0,8 mg/kg kroz 4 časa; 1,5 mg/kg/dan ili 0,15 mg/kg/dan kroz 3 dana, sprečio je nastanak hipotenzije, vazodilatacije i refleksne tahikardije, uzrokovane bradikininom. Pokazalo se da je ikatibant kompetitivni antagonist, kada je doza bradikinina, upotrebljenog radi izazivanja reakcije, povećana 4 puta.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Podaci o efikasnosti su dobijeni iz početne otvorene studije II faze i iz tri kontrolisane studije III faze.

Kliničke studije III faze (FAST-1 i FAST-2) bile su randomizovane, dvostruko slepe, kontrolisane studije sa istim dizajnom, sa jedinom razlikom u odabiru komparatora (u jednom ispitivanju komparator je bila oralna traneksamična kiselina a u drugom placebo). Ukupno je randomizovano 130 pacijenata da prime ili dozu od 30 mg ikatibanta (63 pacijenta) ili komparator (traneksamičnu kiselinu, - 38 ili placebo - 29 pacijenata). Sledeće epizode HAE lečene su u produžetku otvorene studije. Pacijenti sa simptomima angioedema larinksa su imali otvoreni tretman ikatibantom. Primarni ishod efikasnosti bilo je vreme do početka povlačenja simptoma procenjeno vizuelno analognom skalom (VAS). Tabela 3 pokazuje rezultate ispitivanja efikasnosti za ove studije.

FAST-3 je randomizovana, placebo kontrolisana, studija sa paralelnim grupama, u koju je uključeno 98 odraslih pacijenata prosečne starosti od 36 godina. Pacijenti su randomizovani da dobijaju ikatibant od 30 mg ili placebo potkožno putem injekcije. Podgrupa pacijenata u ovoj studiji je doživela akutne HAE napade dok je primala androgena, antifibrinolitička sredstva ili CI inhibitore. Primarni cilj je vreme do pojave simptoma olakšanja što se procenjuje korišćenjem kompozitne vizuelne analogne skale sa 3 stavke (VAS-3), koja uključuje procenu otekline na koži, bol na koži i bolova u stomaku. Tabela 4 pokazuje rezultate efikasnosti iz studije FAST-3.

U ovim studijama, kod pacijenata lečenih ikatibantom bila je kraća srednja vrednost vremena do početka povlačenja simptoma (2,0, 2,5 i 2,0 časa respektivno) u poređenju sa traneksamičnom kiselinom (12,0 časova) i placebom (4,6 i 19,8 časova). Efekat lečenja ikatibantom potvrđen je sekundarnim ishodima efikasnosti.

U integriranoj analizi kontrolisanih studija III faze, vreme do pojave simptoma olakšanja i vreme do pojave primarnog simptoma olakšanja je slično, bez obzira na starosnu grupu, pol, rasu, telesnu masu ili da li je ili ne pacijent koristio androgena ili antifibrinolitička sredstva.

Odgovor je takođe bio konzistentan u ponovljenim napadima u toku kontrolisanih ispitivanja III faze. Ukupno 237 pacijenata je tretirano sa 1386 doza od 30 mg ikatibanta u slučaju 1278 akutnih napada HAE. U prvih 15 napada lečenih lekom Firazyr (1114 doza za 1030 napada), srednje vreme do početka ublažavanja simptoma bilo je slično u svim napadima (2,0 do 2,5 sata). 92,4% ovih napada HAE je tretirano sa jednom dozom leka Firazyr.

**Tabela 3. Rezultati efikasnosti za studije FAST-1 i FAST-2**

Kontrolisana klinička studija leka Firazyr u poređenju sa traneksamičnom kiselinom ili placebom: Rezultati efikasnosti					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Traneksamična kiselina		Ikatibant	Placebo
Broj ispitanika u ITT populaciji (predviđenoj za lečenje)	36	38	Broj ispitanika u ITT populaciji (predviđenoj za lečenje)	27	29

Kontrolisana klinička studija leka Firazyr u poređenju sa traneksamičnom kiselinom ili placebo: Rezultati efikasnosti					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Traneksamična kiselina		Ikatibant	Placebo
Početna vrednost VAS (mm)	63,7	61,5	Početna vrednost VAS (mm)	69,3	67,7
Promena od početne vrednosti do 4 časa	-41,6	-14,6	Promena od početne vrednosti do 4 sata	-44,8	-23,5
Razlika među terapijama (95% CI, p-vrednost)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Razlika među terapijama (95% CI, p-vrednost)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	
Promena od početne vrednosti do 12 časa	-54,0	-30,3	Promena od početne vrednosti do 12 časa	-54,2	-42,4
Razlika među terapijama (95% CI, p-vrednost)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Razlika među terapijama (95% CI, p-vrednost)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	
Srednja vrednost vremena do početka povlačenja simptoma (časovi)			Srednja vrednost vremena do početka povlačenja simptoma (časovi)		
Sve epizode (N = 74)	2,0	12,0	Sve epizode (N = 56)	2,5	4,6
Stopa odgovora (% CI) posle 4 časa od početka terapije			Stopa odgovora (% CI) posle 4 časa od početka terapije		
Sve epizode (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Sve epizode (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Srednja vrednost vremena do početka povlačenja simptoma: svi simptomi (časovi): Abdominalni bol Oticanje kože Bol kože	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Srednja vrednost vremena do početka povlačenja simptoma: svi simptomi (časovi): Abdominalni bol Oticanje kože Bol kože	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Srednja vrednost vremena do gotovo potpunog povlačenja simptoma (časovi)			Srednja vrednost vremena do gotovo potpunog povlačenja simptoma (časovi)		
Sve epizode (N = 74)	10,0	51,0	Sve epizode (N = 56)	8,5	19,4



Kontrolisana klinička studija leka Firazyr u poređenju sa traneksamičnom kiselinom ili placeboom: Rezultati efikasnosti					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Traneksamična kiselina		Ikatibant	Placebo
Srednja vrednost vremena do regresije simptoma, prema pacijentu (časovi)			Srednja vrednost vremena do regresije simptoma, prema pacijentu (časovi)		
Sve epizode (N = 74)	0,8	7,9	Sve epizode (N = 56)	0,8	16,9
Srednja vrednost vremena do uopštenog poboljšanja stanja pacijenta, prema lekaru (časovi)			Srednja vrednost vremena do uopštenog poboljšanja stanja pacijenta, prema lekaru (časovi)		
Sve epizode (N = 74)	1,5	6,9	Sve epizode (N = 56)	1,0	5,7

**Tabela 4. Rezultati efikasnosti za studiju FAST-3**

Rezultati efikasnosti: FAST-3; Kontrolisana faza -- ITT populacija				
Krajnja tačka	Statistika	Firazyr (N=43)	Placebo (n=45)	p- vrednost
Primarni cilj				
Vreme pojave simptoma olakšanja - Kompozitno VAS (sati)	Srednja	2,0	19,8	<0,001
Ostali ciljevi				
Vreme pojave primarnih simptoma olakšanja - (časovi)	Srednja	1,5	18,5	<0,001
Promena u kompozitnom rezultatu VAS 2 sata posle tretmana	Prosečna	-19,74	-7,49	<0,001
Promena u kompozitnom rezultatu ocenjenih simptoma, primerci, nakon 2 časa	Prosečna	-0,53	-0,22	<0,001
Promena u kompozitnom rezultatu simptomi, procenjeno od strane istraživača, nakon 2 časa	Prosečna	-0,44	-0,19	<0,001
Vreme do gotovo potpunog završetka simptoma olakšanja (časovi)	Srednja	8,0	36,0	0,012
Vreme početnog poboljšanja simptoma po proceni na osnovu primeraka (časovi)	Srednja	0,8	3,5	<0,001
Vreme početnog vizuelnog poboljšanja simptoma po proceni istraživača (časovi)	Srednja	0,8	3,4	<0,001

Ukupno je 66 pacijenata sa laringealnim napadima HAE tretirano u ovim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima faze III. Rezultati su bili slični kao kod pacijenata koji su imali druge (ne-laringealne) napade HAE, u pogledu vremena do pojave simptoma olakšanja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nerandomizovano, otvoreno ispitivanje sa jednom grupom ispitanika (HGT-FIR-086) sprovedeno je sa ukupno 32 pacijenta. Svi su pacijenti dobili najmanje jednu dozu ikatibanta (0,4 mg/kg telesne mase

do najviše doze od 30 mg) i većina pacijenata praćena je najmanje 6 meseci. Jedanaest pacijenata bilo je u predpubertetu, a 21 pacijent bio je u pubertetu ili u postpubertetu.

Populacija u proceni efikasnosti sastojala se od 22 pacijenta lečenih ikatibantom (11 u predpubertetu i 11 u pubertetu/postpubertetu) kod napada naslednog angioedema.

Primarna mera ishoda bila je vreme do početka poboljšanja simptoma (engl. *time to onset of symptom relief*, TOSR) merena kompozitnim rezultatom simptoma koje je prijavljivao istaživač. Vreme do poboljšanja simptoma definisano je kao vreme trajanja (u časovima) do poboljšanja simptoma za 20%.

Ukupna srednja vrednost vremena do početka poboljšanja simptoma bila je 1,0 čas (95%-tni interval pouzdanosti, 1,0-1,1 sat). Početak poboljšanja simptoma nastupio je 1 i 2 časa nakon lečenja u približno 50%, odnosno 90% pacijenata.

Ukupno, srednja vrednost vremena do minimalnih simptoma (najranije vreme nakon lečenja kada su svi simptomi bili blagi ili odsutni) bilo je 1,1 čas (95%-tni interval pouzdanosti, 1,0-2,0 časa).

## 5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika ikatibanta opisana je pomoću studija u kojima je zdravim dobrovoljcima i pacijentima lek primenjivan intravenskim ili i potkožnim injekcijama. Farmakokinetički profil ikatibanta kod pacijenata s naslednim angioedemom (HAE), sličan je kao kod zdravih dobrovoljaca.

### Resorpcija

Posle potkožne primene, apsolutna bioraspodivnost ikatibanta iznosi 97%. Vreme postizanja maksimalne koncentracije iznosi oko 30 minuta.

### Distribucija

Volumen distribucije ikatibanta ( $V_{ss}$ ) je oko 20-25 L. Vezivanje za proteine plazme je 44%.

### Eliminacija

Ikatibant se pretežno eliminiše metabolizmom, dok se manje od 10% doze eliminiše urinom u nepromenjenom obliku. Klirens je oko 15-20 L/h pa ne zavisi od doze. Terminalni poluživot u plazmi je oko 1-2 časa.

### Biotransformacija

Ikatibant se ekstenzivno metaboliše proteolitičkim enzimima, do inaktivnih metabolita koji se primarno izlučuju putem mokraće.

*In vitro* testovi potvrdili su da se ikatibant ne razgrađuje oksidativnim metaboličkim putevima, pa nije inhibitor glavnih izoenzima citohroma P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4), i nije induktor CYP 1A2 i 3A4.

### Posebne populacije pacijenata

#### *Stariji pacijenti*

Podaci upućuju na smanjenje klirensa, u zavisnosti od starosti, koje rezultira sa oko 50-60% većom izloženošću kod starijih osoba (75-80 godina) u odnosu na pacijente starosti od 40 godina.

#### *Pol*

Podaci upućuju na to da nema razlike u klirensu između ženskog i muškog pola nakon korekcije za telesnu masu.

### *Oštećenje funkcije jetre i bubrega*

Ograničeni podaci upućuju na to da na izloženost ikatibantu ne utiču oštećenja funkcije jetre ili bubrega.

### *Rasa*

Nije ocenjivan uticaj rase na farmakokinetiku ikatibanta. Dostupni podaci i izloženosti ukazuju da nema razlike u klirensu između ispitanika koji nisu belci (n=40) i belaca (n=132).

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika ikatibanta bila je procenjena kod pedijatrijskih pacijenata sa naslednim angioedemom u studiji HGT-FIR-086 (videti odeljak 5.1). Nakon jedne supkutane primene (0,4 mg/kg do najviše 30 mg), vreme do maksimalne koncentracije približno je 30 minuta, a terminalno poluvreme eliminacije je približno 2 časa. Nema zapaženih razlika u izloženosti ikatibantu između pacijenata sa naslednim angioedemom sa ili bez napada. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje, koristeći podatke iz odrasle i pedijatrijske populacije, pokazalo je da je klirens ikatibanta povezan sa telesnom masom, a niže vrednosti klirensa zabeležene su kod manje telesne mase u pedijatrijskoj populaciji sa naslednim angioedemom. Na temelju modeliranja za doziranje prema skupinama telesne mase, predviđena izloženost ikatibantu u pedijatrijskoj populaciji sa naslednim angioedemom (videti odeljak 4.2) niža je od opažene izloženosti u studijama koje su provedene kod odraslih pacijenata sa naslednim angioedemom.

## **5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Sprovedene su studije ponovljenih doza u trajanju do 6 meseci kod pacova i 9 meseci kod pasa. I kod pacova i kod pasa postojalo je smanjenje koncentracije cirkulišućih polnih hormona u zavisnosti od doze, pa je ponovljena primena ikatibanta reverzibilno odlagala polno sazrevanje.

Maksimalne dnevne izloženosti definisane pomoću površine ispod krive-PIK (eng. *area under the curve*, AUC) na nivou na kojem nisu primećena neželjena dejstva (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) u studiji na psima koja je trajala 9 meseci, bile su 2,3 puta PIK kod ljudi posle potkožne primene doze od 30 mg. NOAEL nije bila merljiva u studiji na pacovima, ali su svi podaci iz te studije pokazali ili potpuno ili delimično reverzibilne efekte na tretirane pacova. Pri svim dozama testiranim na pacovima, primećena je hipertrofija nadbubrežnih žlezda. Hipertrofija nadbubrežnih žlezda povlačila se posle prestanka terapije ikatibantom. Nije poznat klinički značaj ovih nalaza na nadbubrežnim žlezdama.

Ikatibant nije imao uticaj na plodnost mužjaka miševa (najveća doza od 80,8 mg/kg/dan) i pacova (najveća doza od 10 mg/kg/dan).

U dvogodišnjem ispitivanju procene karcinogenog potencijala ikatibanta kod pacova, dnevne doze koje su dovodile do približno dvostruko veće izloženosti od one koja se postiže primenom terapijskih doza kod ljudi, nisu uticale na incidenciju ili morfologiju tumora. Rezultati ne ukazuju na karcinogeni potencijal.

U standardnom skupu *in vitro* i *in vivo* testova, ikatibant nije bio genotoksičan.

Ikatibant nije bio teratogen pri potkožnoj primeni putem injekcija tokom ranog embrionalnog i fetalnog razvoja kod pacova (najveća doza od 25 mg/kg/dan) i kunića (najveća doza od 10 mg/kg/dan). Ikatibant je potentan antagonist bradikininina, pa prema tome, pri visokim koncentracijama, lečenje može imati uticaja na proces implantacije u materici i posledičnu stabilnost materice u ranoj trudnoći. Ovi uticaji na matericu odražavaju se i u kasnoj trudnoći u kojoj ikatibant pokazuje tokolitički efekat koji dovodi do odloženog porođaja ženki pacova, sa povećanim fetalnim distresom i perinatalnom smrtnosti pri visokim dozama (10 mg/kg/dan).

U studiji u trajanju od dve nedelje, za utvrđivanje raspona supkutane doze kod juvenilnih pacova, doza od 25 mg/kg/dan utvrđena je kao maksimalna podnošljiva doza. U pivotalnom ispitivanju toksičnosti

kod mladunaca u kom su polno nezreli pacovi dnevno primali 3 mg/kg/dan u razdoblju od 7 nedelja, primećena je atrofija semenika i pasemenika; primećeni mikroskopski rezultati bili su delimično reverzibilni. Slični efekti ikatibanta na reproduktivno tkivo uočeni su kod polno zrelih pacova i pasa. Ti tkivni nalazi bili su u skladu s prijavljenim efektima gonadotropina, a tokom kasnijeg razdoblja bez terapije izgleda da su reverzibilni.

Ikatibant nije izazvao promenu srčane sprovodljivosti *in vitro* (hERG kanal) ili *in vivo* kod normalnih pasa ili različitih modela pasa (sa ventrikularnom stimulacijom, fizičkim naporom i podvezivanjem koronarnih sudova) kod kojih nisu primećene nikakve povezane hemodinamičke promene. Pokazalo se da ikatibant pogoršava induciranu ishemiju srca na nekoliko pretkliničkih modela, iako u akutnoj ishemiji nije konzistentno dokazan štetan efekat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid,  
Sirćetna kiselina, glacijalna (za podešavanje pH),  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH),  
Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3 Rok upotrebe**

18 meseci.

### **6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.  
Ne zamrzavati.

### **6.5 Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je napunjeni injekcioni špric od stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa sivim čepom (bromobutil obložen sa fluorokarbon polimerom) na vrhu klipa (polipropilen) sa *Luer-lock* adapterom (polikarbonat) sa plastičnim tvrdim zatvaračem od polipropilena (*rigid tip cap*) sa navojem i belim polipropilenskim držačem (*backstop*).

*Luer-lock* adapter se nalazi se na vrhu staklenog šprica i osigurava čvrsto prijanjanje plastičnog središta igle na vrh šprica. Držač (*backstop*) je napravljen od polipropilena i olakšava rukovanje špricom tokom administriranja i isto tako sprečava izvlačenje klipa iz šprica.

Špric i jedna igla (25G, 16 mm) pakovani su odvojeno u jednom zajedničkom blisteru koji se nalazi u kartonskoj kutiji.

### **6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Rastvor treba da bude bistar, bezbojan i bez vidljivih čestica.

#### Pedijatrijska primena

Odgovarajuća doza koju treba primeniti temelji se na telesnoj masi (videti odeljak 4.2).

Kada je potrebna doza niža od 30 mg (3 mL), potrebna je sledeća oprema za uzimanje i primenu odgovarajuće doze:

- Adapter (proksimalni i/ili distalni ženski *luer lock* konektor/spojnik)
- Graduisani špric od 3 mL (preporučena)

Napunjen špric ikatibanta i sve druge komponente namenjene su samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Sve igle i špric trebaju biti odloženi u rezervoarza oštre predmete.

## **7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

SHIRE D.O.O.  
Uskočka 8/IV  
Beograd-Stari Grad

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04084-17-002

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 26.03.2013.  
Datum poslednje obnove dozvole: 28.09.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2018