

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Икатибант солофарм, 10 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: икатибант.

Каждый мл препарата содержит икатибанта ацетат, 10,0 мг в пересчете на икатибант.

Каждый предварительно наполненный шприц объемом 3 мл содержит икатибанта ацетат, 30,0 мг в пересчете на икатибант.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Икатибант солофарм показан для симптоматического лечения острых приступов наследственного ангионевротического отека (НАО) (обусловленного дефицитом ингибитора С₁-эстеразы) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 2 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые*

Рекомендуемая доза для взрослых – однократная подкожная инъекция 30 мг препарата Икатибант солофарм.

В большинстве случаев однократного введения препарата достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива приступа НАО возможно повторное введение препарата через 6 часов. В случае сохранения симптомов НАО или рецидива приступа после повторного введения препарата, третья инъекция может быть выполнена через последующие 6 часов.

Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу препарата – 90 мг (3 инъекции).

В клинических исследованиях (КИ) вводили не более 8 инъекций икатибанта в течение месяца.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении препарата в группе пациентов старше 65 лет ограничены.

Установлено, что у пожилых пациентов системная экспозиция икатибанта повышена, однако, клиническая значимость данного наблюдения в отношении безопасности икатибанта не определена.

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности изменения дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности изменения дозы препарата не требуется.

Дети

Рекомендуемая доза препарата Икатибант солофарм, рассчитанная с учетом массы тела ребенка и подростка (в возрасте от 2 до 17 лет), представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Режим дозирования для детей и подростков

Масса тела	Доза (Объем инъекции)
12 кг – 25 кг	10 мг (1,0 мл)
26 кг – 40 кг	15 мг (1,5 мл)
41 кг – 50 кг	20 мг (2,0 мл)
51 кг – 65 кг	25 мг (2,5 мл)
> 65 кг	30 мг (3,0 мл)

В КИ во время приступа НАО вводили не более 1 инъекции препарата.

В связи с не установленной безопасностью и эффективностью применения препарата рекомендации в отношении режима дозирования для детей младше 2 лет или с массой тела менее 12 кг отсутствуют.

Способ применения

Икатибант солофарм предназначен для подкожного введения, предпочтительно – в область передней брюшной стенки.

Решение о возможности самостоятельного введения препарата пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, принимает врач, имеющий опыт диагностики и лечения НАО. Пациенты с клиническими проявлениями отека гортани должны быть экстренно госпитализированы и находиться под наблюдением врача до полного купирования приступа НАО.

Препарат Икатибант солофарм в форме раствора для подкожного введения следует вводить медленно, учитывая объем, необходимый для введения.

Шприц, содержащий препарат, предназначен только для однократного применения.

Взрослые

Икатибант солофарм может быть введен самостоятельно пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, только после обучения технике выполнения подкожных инъекций под контролем медицинского сотрудника.

Дети и подростки в возрасте от 2 до 17 лет

Икатибант солофарм может быть введен лицом, осуществляющим уход за пациентом, только после обучения технике выполнения подкожных инъекций под контролем медицинского сотрудника.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к икатибанту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при самостоятельном введении в амбулаторных условиях.

Пациентам, не получавшим ранее Икатибант солофарм, первое введение следует проводить в медицинском учреждении или под руководством врача.

В случае недостаточного эффекта препарата или рецидиве приступа после введения препарата пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, рекомендуется обратиться к врачу. При неэффективности первой инъекции для лечения приступа повторные введения препарата взрослым пациентам должны проводиться в медицинском учреждении. Данных о повторном введении препарата при неэффективности первой инъекции для лечения приступа у детей и подростков нет. Обязательна госпитализация пациентов с симптомами отека гортани, в том числе в случаях, когда приступ купировался после самостоятельного введения препарата в амбулаторных условиях.

Отек гортани

После введения препарата пациенты с симптомами отека гортани должны наблюдаться в соответствующем стационаре до того момента, пока врач не примет решение о выписке.

Ишемическая болезнь сердца

При сопутствующей ишемической болезни сердца нельзя исключить возможность ухудшения функции миокарда и снижения коронарного кровотока, учитывая свойства антагониста рецепторов брадикинина типа 2. Поэтому Икатибант солофарм следует с осторожностью назначать пациентам с нестабильной стенокардией или при обострении ишемической болезни сердца.

Инсульт

Несмотря на очевидный факт положительного влияния блокады В₂-рецепторов в острый период нарушения мозгового кровообращения, теоретически существует возможность того, что икатибант может снижать нейропротективные эффекты поздней фазы брадикинина. Следовательно, пациентам в первые недели после инсульта следует назначать икатибант с осторожностью.

Педиатрическая популяция

Имеется ограниченный опыт применения препарата Икатибант солофарм при лечении более чем одного приступа НАО у детей и подростков.

Содержание натрия

Икатибант солофарм содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в каждом шприце, то есть практически не содержит натрия.

Неиспользованный препарат или использованные материалы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия препарата Икатибант солофарм с изоферментами (СУР) цитохрома Р450 не предполагаются.

Одновременное применение препарата и ингибиторов АПФ не было изучено. В связи с повышением брадикинина в плазме крови у пациентов с НАО совместное применение препарата Икатибант солофарм и ингибиторов АПФ противопоказано.

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только на взрослых людях.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении икатибанта у беременных женщин отсутствуют.

Данные доклинических исследований указывают на неблагоприятное влияние препарата на процесс имплантации плодного яйца и на родоразрешение (см. раздел 5.3), но потенциальный риск для человека не определен.

Икатибант солофарм может применяться при беременности только после тщательной оценки соотношения польза/риск для матери и плода, например, для лечения угрожающего жизни приступа НАО, сопровождающегося отеком гортани.

Лактация

Икатибант выделяется с молоком у лактирующих крыс в концентрациях, аналогичных в их крови. Влияние на постнатальное развитие крысят не обнаружено.

Неизвестно, выделяется ли икатибант с грудным молоком у человека, поэтому после применения препарата Икатибант солофарм необходимо исключить кормление грудью в течение последующих 12 часов.

Фертильность

В проведенном исследовании клинически значимых изменений базальной и гормон-стимулированной концентрации половых гормонов как у женщин, так и у мужчин не зарегистрировано. Икатибант не оказывал значимое влияние на концентрацию прогестерона в лютеиновую фазу и функцию желтого тела, а также на продолжительность менструального цикла у женщин. Влияния икатибанта на качественный и количественный состав спермы, подвижность и морфологию сперматозоидов у мужчин не выявлено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Икатибант солофарм обладает незначительным влиянием на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. В период применения препарата возможно появление таких симптомов, как слабость, заторможенность, утомляемость, сонливость и головокружение. Указанные симптомы могут развиваться как клинические проявления НАО. Пациентам следует воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, если они чувствуют усталость или головокружение.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Практически у всех пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях икатибанта, были отмечены нежелательные реакции в месте подкожного введения препарата, характеризующиеся раздражением кожи, ее припухлостью, покраснением, болью, зудом и ощущением жжения. В целом реакции были от легкой до средней степени тяжести, кратковременными, и не требовали дополнительной терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции, выделенные курсивом, отмечены в пострегистрационном периоде.

Классификация по заболеваниям, органам и системам	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головокружение Головная боль

Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь Покраснение Зуд
Частота неизвестна	Крапивница
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Реакции в месте введения*
Часто	Повышение температуры тела (пирексия)
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
*в месте введения: кровоподтек, гематома, ощущение жжения, покраснение кожи, снижение и отсутствие чувствительности кожи, раздражение кожи, припухлость, боль, ощущение распирания, зуд, отек, крапивница и ощущение тепла	

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

В контролируемых клинических исследованиях III фазы с повторными курсами лечения в редких случаях в плазме пациентов выявляли кратковременное присутствие антител к икатибанту. Эффективность сохранялась у всех пациентов. У одного пациента антитела к икатибанту определялись до применения препарата и после завершения лечения. Результаты последующих исследований (в течение 5 месяцев) антител к икатибанту у данного пациента были отрицательными. Реакций повышенной чувствительности или анафилактических реакций при применении икатибанта не зарегистрировано.

Дети

У большинства детей и подростков, получавших икатибант подкожно, отмечались нежелательные реакции в месте введения препарата, такие как покраснение и припухлость кожи, зуд, боль и ощущение жжения; эти нежелательные реакции были от легкой до средней степени тяжести и были схожими с нежелательными реакциями, зарегистрированными у взрослых.

У 2 пациентов нежелательные реакции были расценены как тяжелые; они полностью разрешились в течение 6 часов. Эти реакции проявлялись покраснением, припухлостью, ощущением жжения и тепла.

Результаты КИ не выявили клинически значимых изменений уровня репродуктивных гормонов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Не отмечено случаев передозировки препаратом Икатибант солофарм.

Симптомы

Внутривенное введение икатибанта в дозе 3,2 мг/кг (приблизительно в 8 раз выше терапевтической дозы) здоровым добровольцам в рамках КИ сопровождалось покраснением, зудом, «приливами» крови к коже или артериальной гипотензией.

Лечение

Специального лечения не требовалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие гематологические средства; средства, применяемые при наследственном ангионевротическом отеке.

Код АТХ: B06AC02.

Наследственный ангионевротический отек – аутосомно-доминантное заболевание, которое возникает в связи с отсутствием или дисфункцией ингибитора C1-эстеразы.

Приступы наследственного ангионевротического отека сопровождаются повышенным высвобождением брадикинина, который является основным медиатором развития клинических симптомов.

НАО проявляется в виде рецидивирующих отеков кожных покровов и/или слизистых оболочек органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Продолжительность приступа обычно составляет от 2 до 5 дней.

Икатибант является селективным конкурентным антагонистом рецепторов брадикинина 2 типа (B2). Представляет собой синтетический декапептид, по химической структуре сходный с брадикинином, но имеющий в составе 5 непротеиногенных аминокислот.

Повышение концентрации брадикинина является ключевым медиатором развития клинических симптомов острого приступа НАО.

У молодых здоровых добровольцев икатибант в дозах 0,8 мг/кг в течение более 4 часов; 1,5 мг/кг/сут или 0,15 мг/кг/сут в течение 3 суток, предотвращал развитие брадикинин-индуцированной гипотензии, вазодилатации и рефлексорной тахикардии.

Установлено, что икатибант проявляет свойства конкурентного антагониста даже в случае увеличения разрешающей дозы брадикинина в 4 раза.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность была изучена в одном открытом клиническом исследовании фазы II и в трех контролируемых КИ фазы III. В этих КИ медиана времени до начала купирования симптомов у пациентов, получавших икатибант, была меньше (2,0; 2,5 и 2,0 часа, соответственно), чем на фоне применения транексамовой кислоты (12 часов) или плацебо (4,6 и 19,8 часов). Терапевтическое действие икатибанта было подтверждено и вторичными конечными точками эффективности. По результатам обобщенного анализа этих контролируемых КИ III фазы время до начала купирования симптомов и время до начала купирования основных симптомов было сопоставимо и не зависело от возраста, пола, расовой принадлежности, массы тела, а также сопутствующего приема андрогенов или антифибринолитиков. В общей сложности 237 пациентов получили лечение икатибантом в дозе 30 мг (всего 1386 доз) по поводу 1278 приступов НАО. При лечении препаратом первых 15 приступов (1114 доз для лечения 1030 приступов) медиана времени до начала купирования симптомов была сопоставима (2,0–2,5 часа). Для лечения 92,4 % приступов НАО было достаточно одной дозы препарата. Всего в этих исследованиях получили лечение 66 пациентов с приступами НАО, проявляющимися отеком гортани. Полученные результаты были сопоставимы с результатами лечения пациентов с НАО другой локализации по времени начала регрессии симптомов.

Применение у детей

Открытое нерандомизированное в одной группе КИ включало 32 пациента. Все пациенты получили, по крайней мере, одну дозу икатибанта (0,4 мг/кг массы тела, но не более максимальной дозы 30 мг). Эффективность терапии оценивали у 22 пациентов (11 пациентов препубертатного возраста и 11 пациентов пубертатного/постпубертатного возраста), которые получали икатибант в связи с приступом НАО. В целом медиана времени до начала купирования симптомов составляла 1,0 час. Через 1 час и 2 часа после начала терапии у 50 % и 90 % пациентов отмечалось уменьшение выраженности симптомов. В общем медиана времени до минимизации симптомов (наиболее короткий

промежуток времени от начала терапии до момента, когда все симптомы либо стали слабыми, либо полностью исчезли) составляла 1,1 часа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику икатибанта изучали при внутривенном и подкожном введении препарата здоровым добровольцам и пациентам. Фармакокинетические параметры икатибанта у пациентов с НАО не отличались от соответствующих показателей у здоровых добровольцев.

Абсорбция

При подкожном введении абсолютная биодоступность икатибанта составляет 97 %. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови – приблизительно 30 минут.

Распределение

Объем распределения (V_{ss}) икатибанта в организме человека составляет 20–25 л. Связь с белками плазмы крови – 44 %.

Биотрансформация

В процессе метаболизма икатибанта под действием протеолитических ферментов образуются неактивные метаболиты, которые полностью выводятся почками. В исследованиях *in vitro* подтверждено, что икатибант не подвергается метаболизму путем окисления, не является ингибитором основных изоферментов цитохрома (CYP) P450 (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и не индуцирует CYP 1A2 и 3A4.

Элиминация

Большая часть икатибанта метаболизируется, и меньше 10 % выводится почками в неизмененном виде. Клиренс составляет 15–20 л/ч, независимо от дозы препарата. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1–2 часа.

Особые группы пациентов

Пожилые

Известно, что снижающаяся с возрастом экскреция способствует повышению экспозиции икатибанта примерно на 50–60 % у пожилых пациентов (75–80 лет) по сравнению с пациентами в возрасте 40 лет.

Половая принадлежность

Полученные данные указывают на отсутствие различий клиренса, скорректированного по массе тела, у женщин и мужчин.

Печеночная и почечная недостаточность

Ограниченные данные позволяют предположить, что на экспозицию икатибанта не оказывает влияние печеночная или почечная недостаточность.

Расовая принадлежность

Информация о возможном эффекте расовой принадлежности ограничена. Полученные результаты определения экспозиции не предполагают различий клиренса у белого населения ($n = 132$) и представителей других рас ($n = 40$).

Дети

После однократного подкожного введения икатибанта (в дозах от 0,4 мг/кг до максимальной дозы 30 мг) время достижения его максимальной концентрации в плазме крови составляло приблизительно 30 минут, а $T_{1/2}$ около 2 часов. Не было отмечено различий в экспозиции икатибанта у пациентов во время приступа НАО и в период между приступами.

Популяционное фармакокинетическое моделирование с использованием данных как взрослых пациентов, так и детей, показало, что клиренс икатибанта зависит от массы тела: у детей с приступами НАО более низкие значения клиренса соответствовали более низким значениям массы тела. Рассчитанная на основе данных моделирования экспозиция икатибанта у детей с НАО при определении дозы препарата с учетом массы тела оказывается ниже, чем экспозиция, наблюдаемая в КИ у взрослых пациентов с НАО.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Уксусная кислота ледяная или 1 М раствор натрия гидроксида

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл в шприцы стеклянные стерильные с градуировкой или без нее, укупоренные резиновыми плунжерами, укомплектованные полимерными упорами для пальцев и штоками из полипропилена или полиэтилена.

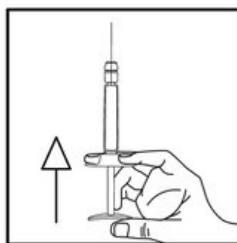
По 1 шприцу в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной с пленкой полимерной или фольгой алюминиевой лакированной, или пленкой из комбинированного материала, или без пленки полимерной или фольги алюминиевой лакированной, или пленки из комбинированного материала.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с адаптером, упакованным в индивидуальную упаковку, или без него, с 1 иглой инъекционной 25Gx16 мм одноразовой стерильной и листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Краткие указания по введению препарата

- Достаньте иглу из контейнера, потянув за шприц. Не нажимайте на поршень.
- Держите шприц иглой вверх, в одной руке между 2 пальцами, расположив большой палец на основании поршня.
- Убедитесь, что в шприце нет пузырьков воздуха, аккуратно нажимая на поршень до появления первой капли раствора на кончике иглы.



- Не касаясь кожи, поднесите шприц с иглой, обращенной в сторону места инъекции, под углом 45-90°.
- Удерживая шприц в одной руке, другой рукой аккуратно захватите кожную складку между большим и указательным пальцами в месте, где кожа была предварительно продезинфицирована.
- Удерживая складку, поднесите шприц к месту инъекции и быстро введите иглу в кожную складку.



- Медленно нажимая на поршень шприца и сохраняя твердость руки, введите весь раствор в кожную складку. В шприце не должно остаться жидкости.
- Вводите препарат медленно, чтобы продолжительность инъекции была примерно 30 секунд.
- Отпустите кожную складку и осторожно выньте иглу.

Неиспользованный препарат или использованные материалы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 812 385 47 87

Факс: +7 812 385 47 88

Электронная почта: grtx@grotexmed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гротекс»

195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, д. 71, корп. 2, лит. А

Телефон: +7 800 700 04 73

Электронная почта: ccc@grotexmed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат Икатибант солофарм относится к категории отпуска «по рецепту».

10. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

11. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Икатибант солофарм доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (<https://eec.eaeunion.org>).