

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

Икатибант-Тева, 10 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: икатибант

1 мл раствора для подкожного введения содержит 10,00 мг икатибанта в форме икатибанта ацетата (10,46 мг).

Полный список вспомогательных веществ смотрите в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Препарат Икатибант-Тева показан для симптоматического лечения острых приступов наследственного ангионевротического отека (НАО) (обусловленного дефицитом ингибитора C1-эстеразы) у взрослых, подростков и детей в возрасте 2 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата проводят под контролем квалифицированного медицинского сотрудника. Пациенты с клиническими проявлениями отека гортани должны быть экстренно госпитализированы, им следует находиться под наблюдением врача до полного купирования приступа НАО.

Режим дозированияПодбор дозыВзрослые

Рекомендуемая доза для взрослых – однократная подкожная инъекция 30 мг (3 мл) препарата Икатибант-Тева.

В большинстве случаев однократного введения препарата Икатибант-Тева достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива приступа НАО, можно ввести препарат Икатибант-Тева повторно через 6 часов. Если после повторного введения препарата симптомы НАО сохраняются или приступ НАО рецидивирует, третья инъекция препарата может быть выполнена еще через 6 часов. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу препарата – 90 мг (3 инъекции препарата).

Имеются данные клинических исследований (КИ) о проведении не более 8 инъекций икатибанта в течение месяца.

Особые популяции

Пациенты с нарушениями функции почек

При почечной недостаточности не требуется изменения дозы препарата Икатибант-Тева.

Пациенты с нарушениями функции печени

При печеночной недостаточности не требуется изменения дозы препарата Икатибант-Тева.

Дети и подростки

Рекомендуемая доза препарата Икатибант-Тева, рассчитанная с учетом массы тела ребенка и подростка (в возрасте 2 года – 17 лет), указана в Таблице 1. Если остаются сомнения в отношении извлекаемого объема препарата, нужно обратиться к врачу.

Таблица 1: Режим дозирования для педиатрической популяции

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 рамках КИ применяли не более 1 инъекции препарата Икатибант-Тева для лечения приступа НАО.

Нет рекомендаций в отношении режима дозирования для детей младше 2 лет или с массой тела менее 12 кг, так как безопасность и эффективность применения препарата у этой группы пациентов не установлена.

Пациенты старше 65 лет

Данные о применении препарата Икатибант-Тева в группе пациентов старше 65 лет ограничены. Установлено, что у пожилых пациентов системная экспозиция икатибанта повышена, однако, клиническая значимость данного наблюдения в отношении безопасности препарата икатибант не определена.

Способ применения

Препарат Икатибант-Тева предназначен для подкожного введения, предпочтительно – в область передней брюшной стенки.

Решение о возможности самостоятельного введения препарата Икатибант-Тева пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, принимает врач, имеющий опыт диагностики и лечения НАО.

Препарат Икатибант-Тева в лекарственной форме раствор для подкожного введения следует вводить медленно с учетом объема, подлежащего введению.

Шприц, содержащий препарат Икатибант-Тева предназначен только для однократного применения.

Взрослые

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

Дети и подростки в возрасте 2–17 лет

Препарат Икатибант-Тева может быть введен лицом, осуществляющим уход за пациентом, только после обучения технике выполнения подкожных инъекций под контролем сотрудника здравоохранения.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременный прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов при ишемической болезни сердца или нестабильной стенокардии; в первые недели после инсульта.

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

Пациентам, которые прежде не получали препарат Икатибант-Тева, 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, препарат Икатибант-Тева 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.

Содержание натрия

Лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на шприц, что означает практически «не содержит натрия».

Педиатрическая популяция

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

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-Тева с изоферментами CYP P450 не предполагаются.

Одновременное применение препарата Икатибант-Тева и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) не было изучено. В связи с повышением брадикинина в плазме крови у пациентов с НАО, совместное применение препарата Икатибант-Тева и ингибиторов АПФ противопоказано.

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только на взрослых людях.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические данные о применении икатибанта в период беременности отсутствуют. Данные доклинических исследований указывают на неблагоприятное влияние препарата на процесс имплантации плодного яйца и на родоразрешение, но потенциальный риск для человека не определен.

Препарат Икатибант-Тева 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 проникает в молоко лактирующих крыс в концентрациях, аналогичных крови матери. Не обнаружено влияние на постнатальное развитие крысят. Неизвестно, проникает ли икатибант в грудное молоко человека, поэтому после применения препарата Икатибант-Тева у кормящей пациентки следует исключить кормление грудью на последующие 12 часов.

Фертильность

Не отмечено клинически значимых изменений базальной и гормон-стимулированной концентрации половых гормонов как у женщин, так и у мужчин. Икатибант не оказывал значимое влияние на концентрацию прогестерона в период лютеиновой фазы и функцию желтого тела, или на продолжительность менструального цикла у женщин. Икатибант не влияет на качественный и количественный состав спермы, подвижность и морфологию сперматозоидов у мужчин.

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

Икатибант обладает незначительным влиянием на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. В период применения препарата возможно появление таких симптомов, как повышенная слабость, заторможенность, утомляемость, сонливость и головокружение. Нельзя исключить связь указанных симптомов с клиническими проявлениями НАО. Пациентам в период лечения 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 лекарственные реакции (НЛР) в месте подкожного введения препарата, характеризующиеся раздражением кожи, ее отеком, покраснением, ощущением боли, зуда и жжения. В целом реакции были от легкой до средней степени тяжести, кратковременными, не требовали дополнительной терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций, представленных в таблице 2, определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: 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 (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). НЛР, выделенные курсивом, отмечены в пострегистрационном периоде.

Таблица 2. Нежелательные реакции, сообщения о которых были получены на фоне применения икатибанта

Классификация по заболеваниям, органам и системам	Нежелательная лекарственная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головокружение Головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь Покраснение Зуд
Частота неизвестна	Крапивница
Общие расстройства и нарушения 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 кровоподтеки, гематома, ощущение жжения, покраснение кожи, снижение и отсутствие чувствительности кожи, раздражение кожи, припухлость, боль, ощущение распырания, зуд, отек, крапивница и ощущение тепла	

Педиатрическая популяция

У большинства детей и подростков, которых лечили с помощью подкожных инъекций икатибанта, были отмечены нежелательные реакции в месте введения препарата, такие как покраснение и отек кожи, зуд, боль и ощущение жжения; эти НЛР были от легкой до средней степени тяжести и были схожими с НЛР, зарегистрированными у взрослых. У 2 пациентов НЛР были расценены как тяжелые; они полностью разрешились в течение 6 часов. Эти реакции проявлялись покраснением, отеком, ощущением жжения и тепла.

Результаты КИ не выявили клинически значимых изменений уровня репродуктивных гормонов.

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

В контролируемых клинических исследованиях фазы III при повторных курсах лечения в редких случаях в плазме крови пациентов выявляли кратковременное присутствие антител к икатибанту.

При этом ни у одного из пациентов не было отмечено снижения активности препарата. У одного пациента антитела к икатибанту определялись до лечения препаратом икатибант и после завершения лечения. Результаты последующих исследований (в течение 5 месяцев) антител к икатибанту были отрицательными. Реакций повышенной чувствительности или анафилактических реакций при применении препарата икатибант отмечено не было.

Сообщения 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Не отмечено случаев передозировки препарата икатибант.

Внутривенное введение препарата икатибант 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.

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

НАО – аутосомно-доминантное заболевание, которое возникает в связи с отсутствием или дисфункцией ингибитора C1-эстеразы. Приступы НАО 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 типа 2 (B2). Представляет собой синтетический декапептид, по химической структуре близкий брадикинину, 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 рефлекторной 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 КИ фазы II и 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 фазы III 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 икатибант 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 икатибант. 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, соответственно, у 50% и 90% пациентов отмечалось уменьшение выраженности симптомов. В общем, медиана времени

до минимизации симптомов (самый 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 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% его выводится почками в неизменном виде. Клиренс составляет 15–20 л/ч, независимо от дозы препарата. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1–2 часа.

Особые популяции

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.

Нарушения функции почек и печени

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 представителей европеоидной (n=132) и 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, определенная в КИ у взрослых пациентов с НАО.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Уксусная кислота

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл раствора в шприц из боросиликатного стекла (тип I) с наконечником Люэра и полипропиленовым колпачком и с полистироловым поршнем и бромобутиловым уплотнителем поршня. По 1 шприцу вместе с 1 одноразовой иглой, которая упакована в отдельную упаковку, в картонный фиксирующий контейнер, на который может быть нанесена перфорация. По 1 или 3 фиксирующих контейнера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, на которую может быть нанесена перфорация. На картонную пачку могут быть наклеены защитные наклейки.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не должен содержать видимых частиц.

Педиатрическая популяция

Должна быть использована доза, основанная на весе (см. раздел 4.2.).

Если необходимая доза менее 30 мг (3 мл) требуется следующее оборудование:

- адаптер (proximal/distal female luer lock connector/coupler);
- градуированный шприц на 3 мл.

Предварительно заполненный шприц Икатибант-Тева предназначен только для одноразового использования.

Любой неиспользованный продукт или отходы должны быть утилизированы в установленном порядке.

Все иглы и шприцы должны быть утилизированы в контейнере для острых предметов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу

Российская Федерация

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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