

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА
ИКАТИБАНТ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 007147-300621
СОГ ЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Икатибант

Международное непатентованное наименование: икатибант

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав на 1 мл:

Компонент	Количество, мг
<u>Действующее вещество:</u>	
Икатибанта ацетат	10,0
(в пересчете на икатибант (свободное основание))	
<u>Вспомогательные вещества:</u>	
Уксусная кислота ледяная	1,32
Натрия хлорид	7,45
Натрия гидроксид	до pH 5,2 – 5,8
Вода для инъекций	до 1 мл

Описание: прозрачный бесцветный или желтоватого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: брадикининовых В2-рецепторов антагонист селективный.

Код АТХ: B06AC02.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – аутосомно-доминантное заболевание, которое возникает в связи с отсутствием или дисфункцией ингибитора С₁-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.

Фармакодинамика

У здоровых добровольцев икатибант в дозах 0,8 мг/кг в течение более 4 часов, в дозах 1,5 мг/кг/сутки или 0,15 мг/кг/сутки 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.

Взрослые

Медиана времени до начала купирования симптомов у пациентов, получающих икатибант, меньше (2,0; 2,5 и 2,0 часа соответственно), чем на фоне применения транексамовой кислоты (12 часов). Время до начала купирования симптомов и время до начала купирования основных симптомов сопоставимо и не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности, массы тела, а также сопутствующего приема андрогенов или антифибринолитиков. Для лечения 92,4 % приступов НАО достаточно одной дозы икатибанта.

Дети

У детей медиана времени до начала купирования симптомов составляет 1,0 час. Через 1 час и 2 часа после начала терапии икатибантом у 50 % и 90 % пациентов, соответственно, отмечается 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) при терапии икатибантом составляет 1,1 часа.

Фармакокинетика

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.

Всасывание

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 %.

Метаболизм

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.

Выведение

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Половая принадлежность

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

Расовая принадлежность

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

Пациенты пожилого и старшего возрастов (≥ 65 лет)

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.

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.

Пациенты с нарушениями функции почек

Ограниченные данные позволяют предположить, что на экспозицию икатибанта не оказывает влияния почечная недостаточность.

Пациенты с нарушениями функции печени

Ограниченные данные позволяют предположить, что на экспозицию икатибанта не оказывает влияния печеночная недостаточность.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата (действующему веществу и вспомогательным веществам).
- Одновременный прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).
- Детский возраст до 2 лет или масса тела пациента менее 12 кг (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

У пациентов: при обострении ишемической болезни сердца или нестабильной стенокардии; в первые недели после инсульта (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Препарат Икатибант 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.

Период грудного вскармливания

Икатибант проникает в молоко лактирующих крыс в концентрациях, аналогичных концентрациям икатибанта в плазме крови матери. Не обнаружено влияния икатибанта на

постнатальное развитие крысят. Неизвестно, проникает ли икатибант в грудное молоко человека, поэтому после применения препарата Икатибант у кормящей пациентки следует исключить кормление грудью в течение последующих 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 значимого влияния 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.

Способ применения и дозы

Препарат Икатибант предназначен для подкожного введения, предпочтительно — в область передней брюшной стенки.

Применение препарата проводят под контролем квалифицированного медицинского сотрудника.

Решение о возможности самостоятельного введения препарата Икатибант 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, им следует находиться под наблюдением врача до полного купирования приступа НАО.

Препарат Икатибант в лекарственной форме раствор для инъекций следует вводить медленно с учетом объема, подлежащего введению.

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

Подбор дозы

Взрослые

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

В большинстве случаев однократного введения икатибанта достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива приступа НАО, можно ввести препарат Икатибант повторно через 6 часов. Если после повторного введения препараты 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 КИ о проведении не более 8 инъекций икатибанта в течение месяца.

Дети

Рекомендуемая доза препарата Икатибант, 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, необходимо обратиться к врачу.

Таблица 1

Режим дозирования для детей

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)
> 60 кг	30 мг (3,0 мл)

В рамках КИ применяли не более 1 инъекции икатибанта 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 пожилого и старшего возраста (≥ 65 лет)

Данные о применении икатибанта у 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 нарушениями функции почек

При почечной недостаточности не требуется изменения дозы препарата Икатибант.

Пациенты с нарушениями функции печени

При печеночной недостаточности не требуется изменения дозы препарата Икатибант.

Способ применения

Взрослые

Препарат Икатибант 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 2-17 лет

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

Пошаговая инструкция для:

- ***самостоятельного введения (взрослые пациенты);***
- ***для введения препарата лицом, осуществляющим уход за пациентом, или***
- ***медицинским сотрудником взрослому пациенту, подростку или ребенку в возрасте старше 2 лет (с массой тела не менее 12 кг).***

Инструкция по введению препарата включает следующие основные шаги:

1. Общая важная информация.
2. а) Подготовка шприца для детей и подростков (2-17 лет) с массой тела 65 кг или меньше.
2. б) Подготовка шприца и иглы для инъекции (все пациенты).
3. Подготовка места инъекции.
4. Введение препарата.
5. Уничтожение материалов, использованных для проведения инъекции.

Пошаговая инструкция по технике проведения инъекции

1. Общая важная информация.

- Протрите рабочую поверхность и вымойте руки водой и мылом перед началом манипуляций.
- Вскройте контурную ячейковую упаковку.
- Достаньте предварительно заполненный шприц из контурной ячейковой упаковки. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или желтоватого цвета и не должен содержать видимых частиц.
- Отверните навинчивающийся пластиковый колпачок с предварительно заполненного шприца.
- Положите предварительно заполненный шприц на рабочую поверхность после того, как снимите пластиковый колпачок.

2. а) Подготовка шприца для детей и подростков (2-17 лет) с массой тела 65 кг или меньше.

Важная информация для медицинских работников и лиц, осуществляющих уход за пациентами:

Если доза икатибанта меньше 30 мг (3 мл), потребуются удалить часть препарата из шприца перед введением.

Избегайте прикосновения к кончику шприца для предупреждения их загрязнения.

- Отверните навинчивающийся пластиковый колпачок с предварительно заполненного шприца.
- Надавите на поршень предварительно заполненного шприца до тех пор, пока в нем не останется необходимый для инъекции объем (доза). Проверьте по Таблице 1 необходимое количество миллилитров и требуемую дозу препарата.

2. б) Подготовка шприца и иглы для инъекции (все пациенты, независимо от возраста).

- Достаньте контейнер с иглой 25G x 16 мм из контурной ячейковой упаковки.
- Отверните пластиковый колпачок с контролем первого вскрытия с контейнера с иглой, как показано на рис. 1 (игла должна оставаться в контейнере).

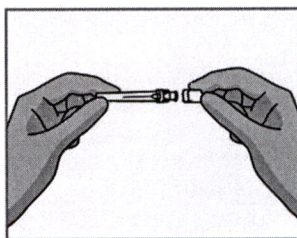


Рис. 1

- Крепко взяв шприц, содержащий бесцветный раствор препарата, аккуратно наденьте на него иглу, не вынимая ее из контейнера.
- Не вынимая иглу из контейнера, зафиксируйте шприц и иглу винтовым движением шприца.
- Достаньте иглу из контейнера, потянув за шприц. Не нажимайте на поршень (см. рис. 2).

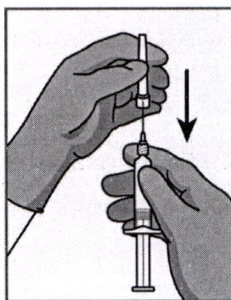


Рис. 2

- Шприц подготовлен к проведению инъекции.

3. Подготовка места инъекции

- Выберите место для инъекции. Это должна быть кожная складка в области передней брюшной стенки, с левой или с правой стороны, на расстоянии 5-10 см ниже пупка. Необходимо отступить не меньше, чем на 5 см от любых шрамов.

Препарат не следует вводить в отечные или болезненные участки кожи, а также участки с кровоизлияниями или гематомами.

- Обработайте кожу тампоном со спиртовым раствором и немного подождите, чтобы кожа высохла (см. рис. 3).

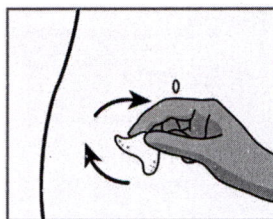


Рис. 3

4. Введение препарата

- Держите шприц в одной руке между 2 пальцами, расположив большой палец на основании поршня.
- Проверьте, что в шприце нет воздушных пузырьков, нажимая на поршень до появления первой капли раствора икатибанта на кончике иглы (см. рис. 4).

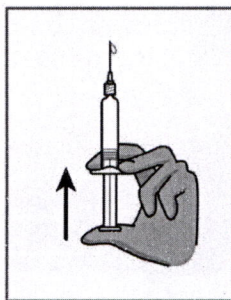


Рис. 4

- Держите шприц под углом 45-90° к поверхности кожи с иглой, обращенной в сторону места инъекции.
- Держа шприц в одной руке, другой рукой аккуратно держите кожную складку между большим и указательным пальцами в месте, где кожа была предварительно продезинфицирована.
- Продолжая держать кожную складку, поднесите шприц к месту инъекции, быстро введите иглу в кожную складку (см. рис. 5).

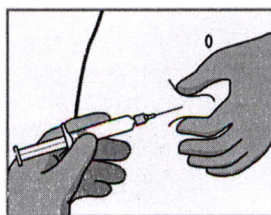


Рис. 5

- Медленно нажимайте на поршень шприца с постоянным усилием до тех пор, пока раствор препарата не будет полностью введен в кожную складку. В шприце не должно остаться жидкости.
- Вводите препарат медленно, чтобы продолжительность инъекции составляла примерно 30 секунд.
- Отпустите кожную складку и осторожно выньте иглу.

5. Уничтожение материалов, использованных при инъекции.

- Для безопасного и надежного обращения с отходами использованные шприцы, контейнер от иглы и саму иглу поместите в контейнер для использованных острых медицинских предметов и отходов (см. рис. 6).

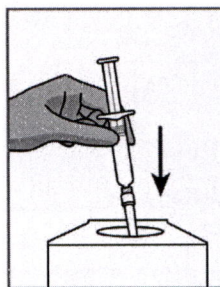


Рис. 6

Побочное действие

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 отеком, покраснением, ощущением боли, кожного зуда и жжения. В целом реакции были от легкой до средней степени тяжести, кратковременными, не требовали дополнительной терапии.

Частоту возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР), представленных в Таблице 2, оценивали следующим образом: возникающие «очень часто» ($\geq 1/10$), «часто» ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), «нечасто» ($\geq 1/1000$), «редко» ($\geq 1/1000$ и $< 1/1000$), «очень редко» ($< 1/10000$), «частота неизвестна» (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). *НЛР, выделенные курсивом, отмечены в пострегистрационном периоде.*

Таблица 2

НЛР, сообщения о которых были получены на фоне применения икатибанта

Классификация по заболеваниям, органам и системам	Частота	НЛР (предпочтительный термин)
---	---------	-------------------------------

Классификация по заболеваниям, органам и системам	Частота	НЛР (предпочтительный термин)
системы	часто	головокружение, головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	кожная сыпь, покраснение, кожный 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 распирания, кожный зуд, отек, крапивница и ощущение тепла).		

НЛР у отдельных групп пациентов

Дети

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, кожный 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 и после завершения лечения. Результаты последующих исследований (в течение 5 месяцев) антител к икатибанту были отрицательными. Реакций повышенной

чувствительности или анафилактических реакций при применении икатибанта отмечено не было.

Передозировка

Не отмечено случаев передозировки икатибанта.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетические взаимодействия икатибанта с изоферментами (СYP) цитохрома P450 не предполагаются.

Одновременное применение икатибанта 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 и ингибиторов АПФ противопоказано.

Особые указания

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

Пациентам, которые прежде не получали икатибант, 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 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.

Особые указания для отдельных популяций пациентов

Дети

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 10 мг/мл.

По 3 мл препарата в предварительно заполненные шприцы из нейтрального бесцветного стекла I гидролитического класса с наконечником Luer-Lock и съемным пластиковым колпачком, укупоренным резиновой пробкой.

Шприцы снабжены уплотнителем поршня, упором для пальцев из полипропилена или полистирола и штоком поршня из полипропилена или полистирола.

На каждый шприц наклеивают этикетку.

По 1 шприцу вместе с иглой 25G x 16 мм, в одноканальную контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, герметично укрытую многослойным комбинированным материалом на основе бумаги или фольги алюминиевой.

По 1 однобарьерной контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия или без него (единичная упаковка) или

По 3 единичных упаковки с контролем первого вскрытия или без него помещают в групповую картонную коробку с контролем первого вскрытия или без него.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей / Производитель

ООО «ИНГАЛ», Россия

Юридический адрес: Россия, 127051, г. Москва, Цветной бульвар, д. 28, стр. 1, пом. 3, этаж 1, ком. 2.

Тел./факс: + 7 (495) 135-09-55

e-mail: info@ingal-med.ru

www.ingal-med.ru

Адрес производственной площадки:

Московская обл., г.о. Истра, с. Павловская Слобода, ул. Красная, зд. 3

Генеральный директор
ООО «ИНГАЛ»



А.А. Малин