

# Informace o hereditárním angioedému

poznejHAE

## Co je to hereditární angioedém (HAE)?

- HAE je vzácná (1:10 000–1:50 000<sup>1</sup>), vysilující, autosomálně dominantně dědičná choroba, která je důsledkem nedostatku funkčního C1 inhibitoru (C1-INH) v kontaktním systému<sup>2,4</sup>
- 75 % případů HAE má rodinnou vazbu<sup>5</sup>
- Ataky mají obvykle podobu nepředvídatelných otoků končetin, genitálií, trupu, gastrointestinálního traktu, obličeje a hrtanu<sup>3,4</sup>
- Poté, co ataka začne, se příznaky postupně zhoršují během 24-36 hodin a mohou trvat až 5 dní<sup>6</sup>

## Existují nějaké známky, že by mohlo dojít k atace?

- Většina pacientů je schopna předpovědět, že k atace dojde, na základě prodromálních příznaků<sup>7</sup>
- Prodromy mohou trvat až 48 hodin a zahrnují únavu, nevolnost, bolest, vyrážku, brnění, úzkost a změny nálad<sup>7,8</sup>

## Čím je ataka vyvolána?

- Obvykle nelze určit, co je spouštěčem ataky<sup>9</sup>, nicméně mezi známé spouštěče patří\*
  - Emocionální stres (23 % atak u 33 % pacientů v klinickém hodnocení)<sup>9</sup>
  - Tělesné poranění (5 % atak u 12 % pacientů)<sup>9</sup>
  - Změny hladin estrogenu (9 % atak u 11 % pacientů)<sup>9</sup>
  - Jiné, například infekce, stlačení tkáně, určité potraviny, dlouhé sezení nebo stání<sup>9</sup> a zákrok u zubaře<sup>3</sup>

## Čím je HAE způsobeno?

- Nejčastěji je HAE způsobeno mutací genu pro C1-INH, která způsobuje snížené množství funkčního C1-INH v krevní plazmě. Tím je narušena kontaktní aktivační dráha.<sup>3,4</sup>
  - U HAE typu 2 mají pacienti normální hladinu C1-INH, který je však nefunkční.<sup>3,10</sup>
- Dysregulace aktivity plazmatického kallikreinu v kallikrein-kininovém systému vede k nadměrnému štěpení vysokomolekulárního kininogenu a zvýšené produkci bradykininu, který následně způsobuje tvorbu otoků a projevy HAE.<sup>3,11</sup>

## Proč je HAE často přehlíženo?

- Jedná se o vzácné onemocnění, které má různorodé projevy často přisuzované jiným chorobám. Tyto faktory činí diagnostiku HAE velmi obtížnou.<sup>12</sup>
- Časté chybné diagnózy<sup>1</sup>: angioedém (alergický, 55,7 %; nealergický, 20,5 %) a gastroenterologická onemocnění (zánět slepého střeva, 27,0 %; onemocnění žlučníku, 5,4 %; gastroezofageální reflux, 4,9 %; peptický vřed, 3,8 %)<sup>12</sup>

\*Podle observační registrové studie, které se účastnilo 395 pacientů, z nichž 104 poskytlo údaje o spouštěcích.

<sup>1</sup>Podle observační registrové studie, které se účastnilo 633 pacientů, z nichž 418 poskytlo údaje o chybných diagnózách.

## Jak může HAE ovlivnit každodenní život?

- Během ataky: bolest, úzkost, neschopnost vykonávat každodenní činnosti<sup>6,13,14</sup>
  - Pacienti nemusí být schopni účastnit se aktivit každodenního života, včetně pracovních a volnočasových, až po dobu jednoho týdne, pokud je ataka neléčena<sup>6,7,13</sup>
  - Projevy se mohou opakovat každých 7-14 dnů, pokud nejsou léčeny<sup>5</sup>
- V době mimo záchvatu: Pacienti hlásí vyšší míru úzkosti, stresu, deprese, a jiné emocionální zátěže<sup>15</sup>

## Jaké obavy mají pacienti s HAE?

- Dlouhodobé dopady, jako je např. překážka ve vzdělávání či kariérním rozvoji, neschopnost vykonávat určité pracovní pozice nebo nutnost trvale opustit tuto pozici<sup>14</sup>; strach z toho, že předají onemocnění dětem<sup>16</sup>
- Nepředvídatelnost atak, silná bolest, zohyzdění a potenciálně smrt udušením<sup>3</sup>

## Jak se diagnostikuje HAE?

- K diagnostice a odlišení různých typů HAE se používají následující testy<sup>3,10</sup>:
  - Vyšetření komplementového systému
  - Funkční testy
  - Genetické testy
- Je-li HAE diagnostikováno, měli by být otestováni také přímí rodinní příslušníci.<sup>17</sup>

## Kdo pečuje o pacienty s HAE?

- Na péči o pacienty by měl dohlížet lékař, který HAE rozumí. V našich podmínkách jde o alergology a imunology ve 4 specializovaných HAE centrech.<sup>4</sup>
- Pacient a lékař musí společně vytvořit léčebný plán, vést záznamy o atakách HAE a jejich spouštěcích a prodiskutovat možnosti vyšetření členů rodiny<sup>4</sup>

## Jak se HAE léčí?

- Na ataky nepomáhají antihistaminika, glukokortikoidy ani adrenalin<sup>17</sup>
- Léky dostupné pro HAE typu 1 a typu 2 se liší podle geografické oblasti<sup>17</sup>
- Léčba „on-demand“: Koncentráty C1-INH, Inhibitor plazmatického kallikreinu (pouze v USA), antagonist receptoru B2 pro bradykinin, plazma očištěná rozpustným detergentem nebo čerstvě zmražená krevní plazma, pokud je zapotřebí<sup>7</sup>
- Profylaxe: oslabené (atenuované) androgeny a koncentráty C1-INH jsou schválenou léčbou pro krátkodobou i dlouhodobou profylaxi, přestože obě možnosti mají nežádoucí účinky a jsou při nich běžné průlomové ataky.<sup>13</sup>
- Další dostupnou moderní profylaxi je první plně lidská monoklonální protilátka inhibující plazmatický kalikrein.<sup>17</sup>

**Další informace na stránkách [poznejHAE.cz](http://poznejHAE.cz)**

**Odkazy:** **1.** Longhurst HJ, Bork K. *Br J Hosp Med* (Lond). 2006;67(12):654-657. **2.** Hofman ZL, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):359-366. **3.** Johnston DT. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111(1):28-36. **4.** Zuraw BL, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):458-467. **5.** Zuraw BL. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027-1036. **6.** Longhurst H, Cicardi M. *Lancet*. 2012;379:474-481. **7.** Prematta MJ, et al. *Proces astmatu*. 2009;30(5):506-511. **8.** Rasmussen ER, et al. *Akta Derm Venereol*. 2016;96(3):373-376. **9.** Caballero T, et al. *J Investicita Alergol Clin Immunol*. 2016;26(6):383-386. **10.** Cicardi M, et al. *Allergy*. 2014;69(5):602-616. **11.** Suffriti C, et al. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(12):1503-1514. **12.** Zanichelli A, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):394-398. **13.** Banerji A, et al. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):213-217. **14.** Aygören-Pürsün E, et al. *Orfanet J Rare Dis*. 2014;9:99. **15.** Lumry WR, et al. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):407-414. **16.** Caballero T, et al. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):47-53. **17.** Maurer M, et al. *Allergy*. 2018. doi:10.1111/all.13384. [Epub před tiskem]. **17.** Hereditární angioedém (HAE) charakteristika péče v ČR, update 2020, publikováno [www.csaki.cz/dokumenty/HAE\\_dopor\\_postup.pdf](http://www.csaki.cz/dokumenty/HAE_dopor_postup.pdf)



## Zkrácené informace o léčivém přípravku

### TAKHZYRO 300 mg injekční roztok

Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

**Složení:** Jedna lahvička obsahuje lanadelumabum 300 mg ve 2 ml roztoku. Pomocné látky: dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát kyseliny citrónové, histidin, chlorid sodný, polysorbát 80, voda pro injekci.

**Indikace:** Přípravek TAKHZYRO je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 12 let a starších.

**Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 300 mg lanadelumabu každé 2 týdny. U pacientů, kteří jsou při léčbě stabilně bez atak, lze zvažovat snížení dávky na 300 mg každé 4 týdny, zejména u pacientů s nízkou hmotností. Přípravek TAKHZYRO je určen pouze k subkutánnímu (s.c.) podání.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

**Upozornění:** Pro lepší dohledatelnost biologických léčivých přípravků je nutno čitelně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku. **Hypersenzitivní reakce:** Byly pozorovány hypersenzitivní reakce. V případě závažné hypersenzitivní reakce je nutno ihned zastavit aplikaci přípravku TAKHZYRO a zahájit vhodnou léčbu. **Obecné:** Přípravek TAKHZYRO není určen k léčbě akutních atak HAE. **Interference s testem koagulace:** Lanadelumab může zvyšovat aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) vzhledem k interakci lanadelumabu s analýzou aPTT. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné specializované studie lékových interakcí. Na základě vlastností lanadelumabu se nepředpokládají žádné farmakokinetické interakce se současně podávanými léčivými přípravky.

**Hlavní nežádoucí účinky:** Reakce v místě vpichu injekce, hypersenzitivita, závratě, makulopapulózní vyrážka, myalgie, zvýšená alaninaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza.

**Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Injekční lahvičky lze uchovávat při teplotách nižších než 25 °C po jednorázovou dobu 14 dnů, ale nikoli po datu použitelnosti. Po uchovávání při pokojové teplotě nevracejte přípravek TAKHZYRO do chladničky.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Dublin, Irsko.

**Registrační čísla:** EU/1/18/1340/001-003

**Poslední revize SPC:** 24/07/2020.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Úplné znění SPC naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

## Zkrácené informace o léčivém přípravku

### Firazyr 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

**Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka s objemem 3 ml obsahuje icatibanti acetat odpovídající icatibantum 30 mg. Jeden ml roztoku obsahuje icatibantum 10 mg. **Pomocné látky:** Chlorid sodný, ledová kyselina octová (k úpravě pH), hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci.

**Indikace:** Firazyr je určen k symptomatické léčbě akutních atak dědičného angioedému (HAE) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 2 roky a více, s deficitem inhibitoru esterázy C1.

**Dávkování a způsob podání:** Firazyr je určen k použití pod vedením zdravotnického pracovníka. Doporučená dávka pro dospělé je jedna subkutánní injekce přípravku Firazyr 30 mg. Ve většině případů stačí k léčbě ataky jediná injekce přípravku Firazyr. Pokud nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, po 6 hodinách lze podat druhou injekci přípravku Firazyr. V případě, že ani po podání druhé injekce nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, lze po dalších 6 hodinách podat třetí injekci přípravku Firazyr. V průběhu 24 hodin by neměly být podány více než 3 injekce přípravku Firazyr. V rámci klinických studií nebylo podáváno více než 8 injekcí přípravku Firazyr měsíčně. **Pediatrická populace:** Doporučená dávka přípravku Firazyr na základě tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let) je pro tělesnou hmotnost 12 kg až 25 kg 10 mg (1,0 ml), 26 kg až 40 kg 15 mg (1,5 ml), 41 kg až 50 kg, 20 mg (2,0 ml), 51 kg až 65 kg 25 mg (2,5 ml), > 65 kg 30 mg (3,0 ml). V klinické studii nebyla podána více než 1 injekce přípravku Firazyr na jednu ataku HAE. **Starší osoby:** Zkušenosti s podáváním přípravku u pacientů ve věku nad 65 let jsou omezené. U starších osob byla prokázána zvýšená systémová expozice icatibantu. Není známo, zda je tato skutečnost významná ve vztahu k bezpečnosti přípravku Firazyr. **Způsob**

**podání:** Firazyr je určen k subkutánnímu podání, nejlépe do břišní oblasti. Injekční roztok přípravku Firazyr by měl být injikován pomalu v důsledku objemu, který se podává. Každá stříkačka přípravku Firazyr je určena pouze pro jednorázové použití. O zahájení podávání přípravku Firazyr ošetřující osobou nebo samotným pacientem by měl rozhodnout pouze lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě dědičného angioedému. **Dospělí:** Firazyr může být podáván samotným pacientem nebo ošetřující osobou pouze po proškolení v technice subkutánní injekce provedeném zdravotnickým pracovníkem. **Děti a dospívající ve věku 2 - 17 let:** Firazyr by měla podávat ošetřující osoba pouze po proškolení v technice subkutánní injekce provedeném zdravotnickým pracovníkem.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

**Upozornění:** **Laryngeální ataky:** Pacienty s laryngeálními atakami je třeba po podání injekce pečlivě sledovat ve vhodném zdravotnickém zařízení, dokud lékař nerozhodne, že pacienta lze bez rizika propustit. **Ischemická choroba srdeční:** V případě ischemie může antagonismus bradykininových receptorů II. typu teoreticky způsobit zhoršení srdeční funkce a snížení průtoku krve koronárními cévami. Při podávání přípravku Firazyr pacientům s akutní ischemickou chorobou srdeční nebo nestabilní anginou pectoris je proto zapotřebí opatrnosti. **Mozková příhoda:** Ačkoli existují důkazy, které podporují pozitivní vliv blokády B2 receptorů bezprostředně po vzniku mozkové příhody, teoreticky je možné, že by ikatibant mohl oslabit pozitivní neuroprotektivní účinek bradykininu v pozdní fázi. Proto je zapotřebí opatrnosti při podávání ikatibantu pacientům během několika týdnů po vzniku mozkové příhody. **Samostatné podávání pacientem nebo ošetřující osobou:** Pacientům, kteří Firazyr nikdy dříve nedostali, by měla být první dávka podána ve zdravotnickém zařízení nebo pod dohledem lékaře. Pokud po samostatném podání nebo podání ošetřující osobou nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, doporučuje se, aby pacient nebo ošetřující osoba vyhledali lékařskou pomoc. Pro dospělé by se měly následné dávky, které jsou nutné pro stejnou ataku, podat ve zdravotnickém zařízení. Nejsou k dispozici údaje o podávání následných dávek pro stejnou ataku u dospívajících nebo dětí. Pacienti s laryngeálními atakami mají vždy vyhledat lékařskou pomoc a být sledováni ve zdravotnickém zařízení, a to i poté, co si aplikovali injekci v domácím prostředí. Existují omezené zkušenosti s léčbou více než jedné ataky HAE s použitím přípravku Firazyr u pediatrické populace. **Těhotenství, kojení a fertilita:** Těhotenství: Během těhotenství lze přípravek Firazyr podávat pouze v odůvodněných případech, jestliže potenciální léčebný přínos převáží možná rizika pro plod (např. k léčbě potenciálně život ohrožujících laryngeálních atak). Kojení: Nemí je známo, zda je ikatibant vylučován do mateřského mléka u lidí, doporučuje se však, aby kojící ženy, které chtějí použít přípravek Firazyr, nekojily po dobu 12 hodin po podání přípravku. Fertilita: Ve studii u zdravých mužů a žen léčených ikatibantem nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny bazální koncentrace reprodukčních hormonů nebo jejich koncentrace po stimulaci GnRH oproti výchozí koncentraci, a to ani u žen, ani u mužů. Nebyly zjištěny žádné významné účinky ikatibantu na koncentraci progesteronu v luteální fázi a na luteální funkci ani na délku menstruačního cyklu u žen a nebyly zaznamenány žádné významné účinky ikatibantu na počet, motilitu a morfologii spermií u mužů. Nemí je pravděpodobné, že by dávkovací režim použitý v této studii (3 dávky po 30 mg každých 6 hodin každé 3 dny) byl udržován v rámci klinické praxe.

**Významné interakce:** Neočekávají se žádné farmakokinetické lékové interakce s postižením CYP450. Současné podávání přípravku Firazyr s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebylo zkoumáno. ACE inhibitory jsou kontraindikovány u pacientů s dědičným angioedémem vzhledem k možnému zvýšení hladiny bradykininu.

**Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, jestliže se cítí unaveni nebo mají-li závratě v důsledku ataky dědičného angioedému nebo po užití přípravku Firazyr.

**Hlavní nežádoucí účinky:** V klinických studiích použitých pro registraci bylo celkem 999 atak dědičného angioedému léčeno 30 mg Firazyru podanými subkutánně zdravotnickým pracovníkem. Téměř u všech jedinců, kteří byli v rámci klinických studií léčeni podkožně podávaným ikatibantem, se vyskytly reakce v místě podání injekce (charakterizované podrážděním kůže, otokem, bolestí, svěděním, erytémem, pocitem pálení). Tyto reakce byly zpravidla mírné až středně závažné, přechodné a vymizely bez nutnosti další intervence. **Velmi časté ( $\geq 1/10$ ):** Reakce v místě injekce. **Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ):** Závrať, bolest hlavy, nauzea, vyrážka, erytém, pruritus, pyrexie, zvýšení transamináz. **Není známo:** Kopřivka. **Pediatrická populace:** Celkem 32 pediatrických pacientů s HAE bylo během klinických studií vystaveno léčbě ikatibantem. Přípravek Firazyr byl podán podkožní injekcí v dávce 0,4 mg/kg na základě tělesné hmotnosti do maximální dávky 30 mg. Většina pacientů, kteří byli léčeni podkožním ikatibantem měli reakci v místě injekce, jako je erytém, otok, pocit pálení, bolesti kůže a svědění nebo pruritus. Tyto reakce byly mírné až střední závažnosti a odpovídaly reakcím, které byly hlášeny u dospělých. Dva pediatričtí pacienti měli reakci v místě injekce, která byla hodnocena jako závažná a zcela ustoupila během 6 hodin. Tyto reakce zahrnovaly erytém, otok, pálení a pocit tepla. Další informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v úplném znění Souhrnu údajů o přípravku.

**Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**Obsah balení:** Jedna předplněná injekční stříkačka s jednou jehlou nebo vícečetné balení obsahující tři předplněné injekční stříkačky se třemi jehlami. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Block 2 & 3 Miesian Plaza, 50 – 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 Y754, Irsko

**Registrační čísla:** EU/1/08/461/001, EU/1/08/461/002

**Poslední revize SPC:** 02/2019

**Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.**

**Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

**Úplné znění SPC naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na [drugsafety-cz@takeda.com](mailto:drugsafety-cz@takeda.com). Podezření na nežádoucí účinky hlase také podle národních legislativních požadavků.