

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İKTU 30 mg/3 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 3 mL'lik kullanıma hazır enjektör, 30 mg ikatibanta eşdeğer ikatibant asetat içerir. Çözeltinin her mL'si, 10 mg ikatibant içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür
Sodyum hidroksit

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İKTU, C1-esteraz-inhibitörü eksikliği olan yetişkinlerde, adolesanlarda, 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda herediter anjiyoödem (HAÖ) akut ataklarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

İKTU, bir Sağlık Mesleği Mensubu kılavuzluğu altında kullanım içindir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Yetişkinler için önerilen doz, İKTU 30 mg'ın tek bir subkütan enjeksiyonudur.

Olguların çoğunda, bir atağın tedavi edilmesi için tek bir İKTU enjeksiyonu yeterlidir. Semptomlardaki azalmanın yetersiz olması veya semptomların nüks etmesi halinde, 6 saatin ardından, ikinci bir İKTU enjeksiyonu uygulanabilir. İkinci enjeksiyonun, semptomları azaltmada yetersiz kalması durumunda veya semptomların nüks etmesi halinde diğer bir 6 saatin ardından, üçüncü bir İKTU enjeksiyonu uygulanabilir. Yirmi dört saatlik bir periyot içerisinde, İKTU enjeksiyonu üç defadan fazla uygulanmamalıdır.

Klinik çalışmalarda, ayda 8'den fazla İKTU enjeksiyonu uygulanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda (2-17 yaş arası) vücut ağırlığına dayanarak önerilen İKTU dozu aşağıdaki Tablo-1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Pediyatrik hastalar için dozaj rejimi

Vücut Ağırlığı	Doz (Enjeksiyon Hacmi)
12 kg – 25 kg	10 mg (1,0 mL)
26 kg – 40 kg	15 mg (1,5 mL)
41 kg – 50 kg	20 mg (2,0 mL)
51 kg – 65 kg	25 mg (2,5 mL)
>65 kg	30 mg (3,0 mL)

Klinik çalışmada, HAÖ atağı başına en fazla 1 enjeksiyon uygulanmıştır.

2 yaşından küçük veya 12 kg'dan daha hafif çocuklarda, güvenlilik ve etkililik belirlenmemiş olduğundan bu pediyatrik grupta dozaj rejimi önerilememektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki hastalarda kullanıma ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Yaşlı hastaların, ikatibanta sistematik maruziyetlerinin arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, İKTU'nun güvenliliği açısından anlamı bilinmemektedir. (bkz. bölüm 5.2)

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Uygulama şekli:

İKTU, tercihen karın bölgesine subkütan uygulama içindir.

Her bir İKTU enjektörü, yalnızca tek bir kullanım içindir.

İKTU uygulanacak hacimden dolayı, yavaş bir şekilde enjekte edilmelidir.

Uygulamaya yönelik talimatlar için Kullanma Talimatlarına bakınız.

Hasta yakını/ bakıcı ve kendi kendine uygulama

İKTU'nun kendi kendine veya bir hasta yakını/bakıcı tarafından uygulanmasının başlatılmasına ilişkin karar, yalnızca herediter anjiyödem tanısında ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından alınmalıdır. (bkz. bölüm 4.4)

Yetişkinler

İKTU, kendi kendine uygulanabilir veya yalnızca bir sağlık mensubundan subkütan enjeksiyon tekniği için eğitim almasının ardından bir hasta yakını/bakıcı tarafından uygulanabilir.

2-17 yaş arasındaki çocuklar ve adölesanlar

İKTU yalnızca bir sağlık mesleği mensubundan subkütan enjeksiyon tekniği için eğitim almasının ardından bir hasta yakını/bakıcı tarafından uygulanabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Larenjiyal ataklar

Larenjiyal atakları olan hastalar, hekimin taburcu edilmeyi güvenli olarak değerlendirmesine kadar, enjeksiyondan sonra uygun bir sağlık kurumunda kontrol altında tutulmalıdır.

İskemik kalp hastalığı

İskemik koşullar altında, tip 2 bradikinin reseptörü antagonizmasından dolayı, teorik olarak, kardiyak fonksiyonda bir bozulma ve koroner kan akışında bir azalma meydana gelebilir. Bu nedenle, İKTU, akut iskemik kalp hastalığı veya stabil olmayan angina pectorisi olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.3).

İnme

Bir inmenin hemen ardından B2 reseptörü blokajının yararlı etkisini destekleyen kanıtların varlığına rağmen, ikatibantın, bradikinin olumlu 'geç dönem nöroprotektif etkilerini' azaltabileceği şeklinde teorik bir olasılık vardır. Dolayısıyla, bir inmeyi takip eden haftalarda, hastalara ikatibant dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Hasta yakını/bakıcı ve kendi kendine uygulama

Daha önce hiç İKTU almamış olan hastalar için, ilk tedavi, bir sağlık kurumunda veya bir hekimin kılavuzluğunda verilmelidir.

Kendi kendine veya hasta yakını/bakıcı tarafından uygulanan tedavinin ardından semptomların yeterince azalmaması veya semptomların nüks etmesi halinde, hastanın ya da hasta yakını/bakıcının doktora başvurması önerilmektedir. Yetişkinler için aynı atak için gerekli olabilecek bir sonraki doz bir sağlık kurumunda uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Çocuklarda ve adölesanlarda aynı atak için bir sonraki dozun uygulanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Bir laringeal atak yaşayan hastalar, daima doktora başvurmalıdır ve evde bir enjeksiyon almalarının ardından bir sağlık kurumunda gözlenmelidir.

Pediyatrik Popülasyon

Pediyatrik popülasyonda birden fazla HAÖ atağının İKTU ile tedavisinde sınırlı deneyim bulunmaktadır.

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP450 ile ilgili farmakokinetik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

İKTU'nun, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile birlikte uygulanması araştırılmamıştır. ACE inhibitörleri, bradikinin düzeylerindeki olası artıştan dolayı, HAÖ hastalarında kontrendikedir.

Pediyatrik Popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımını ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İkatibantın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi (uterin implantasyon ve doğum üzerindeki etkileri) bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İKTU, gebelikte, yalnızca, potansiyel yararın, fetus için potansiyel riski göze almayı haklı çıkarması durumunda (örn. potansiyel olarak yaşamı tehdit eden laringeal atakların tedavisi için) kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İkatibantın, insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak, emziren ve İKTU almak isteyen kadınların, tedaviden sonra 12 saat süreyle emzirmemesi önerilmektedir.

İkatibant, emziren sıçanların sütüne, maternal kandakine benzer konsantrasyonlarda geçmektedir. Sıçan yavrularının doğum sonrası gelişiminde herhangi bir etki saptanmamıştır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Sıçanlarda 6 aya kadar ve köpeklerde 9 aya kadar süreli tekrarlı-doç çalışmaları yürütülmüştür. Hem sıçan hem de köpeklerde, dolaşımdaki seks hormonu düzeylerinde, dozla bağlantılı bir azalma olduğu ve ikatibantın tekrarlı kullanımının, cinsel olgunlaşmayı reversibl olarak geciktirdiği gözlendi.

İkatibant, erkek farelerin (en yüksek doz 80,8 mg/kg/gün), ve sıçanların (en yüksek doz, 10 mg/kg/gün) fertilitesi üzerinde herhangi bir etkiye sahip bulunmadı.

Klinik dışı çalışmalarda, hem sıçanlarda (JE049-0163), hem de köpeklerde (JE049-0164), ikatibantın mükerrer kullanımı, üreme organları üzerinde etkiler ile sonuçlanmıştır. İkatibant, erkek farelerin (JE049-0137; SC dosing, JE049-0138; IV dosing) ve sıçanların (JE049-0108) fertilitesi üzerinde bir etkiye sahip değildir (bkz. bölüm 5.3).

İKTU üreme hormonu klinik çalışmasında (HGT-FIR-062), toplam 9 doz için, 3 günde bir 3 doz için 6 saatte bir 30 mg ile tedavi edilen 39 sağlıklı erkek ve kadındaki bir çalışmada, ne kadınlarda, ne de erkeklerde, üreme hormonlarının bazal ve GnRH tarafından stimüle edilmiş konsantrasyonlarında başlangıca göre klinik açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. İkatibantın, luteal faz progesteron konsantrasyonu ve luteal fonksiyon üzerinde veya kadınlarda menstrual siklus uzunluğu, erkeklerde sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi üzerinde anlamlı etkileri olmamıştır. Bu çalışma için kullanılan doz uygulama rejiminin, klinik ortamda sürdürülmesi olası değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İKTU, araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkiye sahiptir. İKTU kullanımının ardından, bitkinlik, letarji, yorgunluk, uyku hali ve baş dönmesi bildirilmiştir. Bu semptomlar, bir HAÖ atağının sonucu olarak meydana gelebilir. Hastalara, yorgunluk veya baş dönmesi hissettiklerinde araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Ruhsatlandırma için kullanılan klinik çalışmalarda, toplam 999 HAÖ atağı, bir sağlık çalışanı tarafından subkütan olarak uygulanan 30 mg İkatibant ile tedavi edilmiştir. İkatibant 30 mg, bir sağlık çalışanı tarafından, 129 sağlıklı deneğe ve HAÖ'si olan 236 hastaya uygulanmıştır.

Klinik denemelerde subkütan ikatibant ile tedavi edilen deneklerin neredeyse tamamında, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar (cilt irritasyonu, şişkinlik, ağrı, kaşıntı, eritem, yanma hissi ile karakterize) gelişmiştir. Bu reaksiyonlar, genellikle hafif ila orta şiddette, geçici idi ve başka bir müdahale olmaksızın iyileşti.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Tablo 2'de listelenen advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki düzen kullanılarak tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: İkatibant ile bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı (insidans kategorisi)	Advers etki
Sinir sistemi hastalıkları Yaygın:	Baş dönmesi, baş ağrısı
Gastrointestinal hastalıklar Yaygın:	Bulantı
Deri ve deri altı doku hastalıkları Yaygın: Bilinmiyor:	Döküntü, eritem, kaşıntı Ürtiker
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar Çok yaygın: Yaygın:	Enjeksiyon yeri reaksiyonları (Enjeksiyon yerinde morarma, hematoma, yanma, eritem, hipoestezi, irritasyon, uyuşma, ödem, ağrı, basınç hissi, kaşıntı, şişkinlik, ürtiker ve sıcaklık) Pireksi (ateş)
Araştırmalar Yaygın:	Transaminazda artış

Pediyatrik popülasyon:

HAÖ'lü toplam 32 pediyatrik hastaya (2 ila 11 yaş arası 8 çocuk ve 12 ila 17 yaş arası 24 adolesan) klinik çalışmalar sırasında ikatibant ile tedavi edilmiştir. Otuz bir hastaya tek doz ikatibant 1 hastaya (bir adolesan) iki HAÖ atağı için (toplamda iki doz) ikatibant verilmiştir. İkatibant, maksimum 30 mg doz için vücut ağırlığına bağlı olarak 0,4 mg/kg'lık dozda subkütan enjeksiyonla uygulanmıştır.

Subkütan ikatibant ile tedavi edilen pediyatrik hastaların çoğunda eritem, şişlik, yanma hissi, deri ağrısı ve kaşıntı/prurit gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları görülmüştür bunların hafif ile orta şiddette olduğu ve yetişkinlerde bildirilen reaksiyonlarla tutarlı olduğu bulunmuştur. İki pediyatrik hasta, şiddetli olarak değerlendirilen ve 6 saat içinde tamamen düzelen enjeksiyon yeri reaksiyonları yaşamıştır. Bu reaksiyonlar eritem, şişlik, yanma ve sıcak hissidir.

Klinik çalışmalar sırasında üreme hormonlarında klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

İmmünojenisite

Kontrollü faz III denemelerde yetişkinlerdeki tekrarlı tedavi boyunca, nadir olgularda, anti-ikatibant antikorumlarına karşı geçici pozitiflik gözlemlenmiştir. Bütün hastalarda, etkililik korunmuştur. İkatibant ile tedavi edilen bir hastanın test sonucu, ikatibant ile tedaviden önce ve sonra, anti-ikatibant antikorumları için pozitif çıkmıştır. Bu hasta 5 ay süreyle takip edilmiş ve sonraki numuneler, anti-ikatibant antikorumları için negatif çıkmıştır. İkatibant ile herhangi bir aşırı duyarlılık veya anafilaktik reaksiyonlar rapor edilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir, (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili hiçbir klinik bilgi mevcut değildir.

3,2 mg/kg'lik bir intravenöz doz (terapötik dozun yaklaşık 8 katı), sağlıklı deneklerde eritem, kaşıntı veya hipotansiyona neden olmuştur. Terapötik müdahale gerekli olmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer hematolojik ajanlar, herediter anjiyoödemde kullanılan ilaçlar
ATC kodu: B06AC02

Etki mekanizması:

HAÖ'ye (bir otozomal dominant hastalık), C1-esteraz inhibitörünün eksikliği veya fonksiyon bozukluğu neden olur. HAÖ ataklarına, klinik semptomların gelişiminde anahtar mediyatör olan bradikininde bir artış eşlik eder.

HAÖ, üst solunum yolunu, cildi ve gastrointestinal yolu kapsayan, aralıklı subkütan ve/veya submukozal ödem atakları şeklinde görülür. Bir atak genellikle 2 ila 5 gün arasında devam eder.

İkatibant, tip 2 bradikinin (B2) reseptörünün seçici kompetitif antagonistidir. Bradikinine benzer bir yapıya sahip olan, ancak proteinojenik olmayan 5 amino aside sahip bir sentetik dekapeptittir. HAÖ'de bradikinin konsantrasyonlarındaki artış, klinik semptomların gelişimindeki anahtar mediyatördür.

Farmakodinamik etkiler:

İkatibant ile sağlıklı genç deneklerde yapılan faz I çalışmalarında (JE049-5108 ve JE049-1001), 4 saat boyunca 0,8 mg/kg; 3 gün süreyle 1,5 mg/kg/gün veya 0,15 mg/kg/gün dozlarında uygulanan ikatibant ile bradikinin tarafından indüklenen hipotansiyon, vazodilatasyon ve refleks taşikardisi önlenmiştir. İkatibantın, bradikinin dozu 4 kat artırıldığında bir kompetitif antagonist olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Etkililik verileri, bir açık-etiketli Faz II çalışmadan ve üç kontrollü Faz III çalışmadan elde edilmiştir.

Faz III klinik çalışmaları (FAST-1 ve FAST-2), randomize edilmiş, çift-kör, kontrollü çalışmadır ve komparator haricinde (birinde, komparator olarak oral traneksamik asit ve diğerinde, plasebo kontrollü) özdeş tasarımlara sahiptir. Toplam 130 hasta, 30 mg dozunda ikatibant (63 hasta), veya komparator (traneksamik asit - 38 veya plasebo - 29 hasta) almak üzere randomize edilmiştir. Takip eden HAÖ atakları, bir açık etiketli uzatma fazında tedavi edilmiştir. Larienjal anjiyoödem semptomlarına sahip olan hastalar, ikatibant ile açık etiketli tedavi almıştır. Primer etkililik sonlanım noktası, bir görsel analog skala (VAS) kullanılarak gösterilen, semptomların giderildiği ana kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Tablo 3, bu çalışmalar için etkililik sonuçlarını göstermektedir.

FAST-3, yaş medyanı 36 yıl olan 98 yetişkin hastanın, randomize edilmiş, plasebo-kontrollü, paralel-gruplu bir çalışmasıdır. Hastalar, subkütan enjeksiyon ile 30 mg ikatibant veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların bir alt kümesinde, androjenler, antifibrinolitik ajanlar veya C1 inhibitörleri almakta iken, akut HAÖ atakları meydana gelmiştir. Primer sonlanım noktası, bir 3-maddeli kompozit görsel analog skoru (VAS-3) kullanılarak değerlendirilen, semptomların giderilmesinin başlangıcına kadar geçen süredir. Tablo 4, FAST-3 için etkililik sonuçlarını göstermektedir.

Bu çalışmalarda, ikatibant kullanan hastalarda, semptomların giderilmesinin başlangıcına kadar geçen medyan süre (sırasıyla, 2,0, 2,5, ve 2,0 saat), traneksamik asit (12,0 saat) ve plasebo (4,6, ve 19,8 saat) ile karşılaştırıldığında, daha kısa olmuştur. İkatibantın tedavi etkisi, sekonder etkililik sonlanım noktaları ile doğrulanmıştır.

Bu kontrollü Faz III çalışmalarının entegre analizinde, semptomların giderilmesine kadar geçen zaman ve primer semptomların giderilmesine kadar geçen süre, yaş grubundan, cinsiyetten, ırktan, ağırlıktan, hastanın androjenler veya antifibrinojenler kullanıp kullanmamasından bağımsız olarak, benzer bulunmuştur.

Yanıt, kontrollü Faz III denemelerdeki tekrarlayan ataklar boyunca da tutarlı bulunmuştur. Toplam 237 hasta, 1278 akut HAÖ atağı için, 30 mg ikatibantın 1386 dozu ile tedavi edilmiştir. İkatibant ile tedavi edilen ilk 15 atağın (1030 atak için 1114 doz) değerlendirmesinde, semptomların giderilmesinin başlangıcına kadar geçen süre (2,0 ila 2,5 saat), ataklar boyunca benzerdir. Bu HAÖ ataklarının % 92,4'ü, tek bir doz ikatibant ile tedavi edilmiştir.

Tablo 3. FAST-1 ve FAST-2 için etkililik sonuçları

İkatibant ile Traneksamik asit veya Plasebonun Kontrollü Klinik Çalışması: Etkililik sonuçları					
FAST-2			FAST-1		
	İkatibant	Traneksamik asit		İkatibant	Plasebo
ITT* popülasyonundaki deneklerin sayısı	36	38	ITT popülasyonundaki deneklerin sayısı	27	29
Başlangıç VAS (mm)	63,7	61,5	Başlangıç VAS (mm)	69,3	67,7

Başlangıçtan 4 saate kadar değişiklik	-41,6	-14,6	Başlangıçtan 4 saate kadar değişiklik	-44,8	-23,5
Tedaviler arasındaki fark (%95 GA, p-değeri)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Tedaviler arasındaki fark (%95 GA, p-değeri)	-23,3 (-37,1,- 9,4) p = 0,002	
Başlangıçtan 12 saate değişiklik	-54,0	-30,3	Başlangıçtan 12 saate değişiklik	-54,2	-42,4
Tedaviler arasındaki fark (%95 GA, p-değeri)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Tedaviler arasındaki fark (%95 GA, p-değeri)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre (saat)			Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre (saat)		
Bütün ataklar (N=74)	2,0	12,0	Bütün ataklar (N=56)	2,5	4,6
Tedavinin başlamasından 4 saat sonraki yanıt oranı (% , GA)			Tedavinin başlamasından 4 saat sonraki yanıt oranı (% , GA)		
Bütün ataklar (N=74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Bütün ataklar (N=56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre: bütün semptomlar (saat)			Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre: bütün semptomlar (saat)		
Abdominal ağrı	1,6	3,5	Abdominal ağrı	2,0	3,3
Ciltte şişkinlik	2,6	18,1	Ciltte şişkinlik	3,1	10,2
Ciltte ağrı	1,5	12	Ciltte ağrı	1,6	9,0
Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre (saat)			Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre (saat)		
Bütün ataklar (N=74)	10,0	51,0	Bütün ataklar (N=56)	8,5	19,4
Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre, (saat)			Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre, (saat)		

Bütün ataklar (N=74)	0,8	7,9	Bütün ataklar (N=56)	0,8	16,9
Genel hasta iyileşmesine kadar geçen medyan süre, hekim tarafından (saat)			Genel hasta iyileşmesine kadar geçen medyan süre, hekim tarafından (saat)		
Bütün ataklar (N=74)	1,5	6,9	Bütün ataklar (N=56)	1,0	5,7

*ITT: Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon

Tablo 4. FAST-3 için etkililik sonuçları

Etkililik sonuçları: FAST-3; Kontrollü Faz – ITT popülasyonu				
Sonlanım noktası	İstatistik	İkatibant n=43	Plasebo n=45	p-değeri
Primer sonlanım noktası				
Semptomların Giderilmesinin Başlangıcına Kadar Geçen Süre -- Kompozit VAS (saat)	Medyan	2,0	19,8	<0,001
Diğer sonlanım noktaları				
Primer Semptomların Giderilmesinin Başlangıcına Kadar Geçen Süre (saat)	Medyan	1,5	18,5	<0,001
Kompozit VAS Skorunda, tedaviden 2 saat sonraki değişim	Ortalama	-19,74	-7,49	<0,001
Kompozit Denek Tarafından Değerlendirilen Semptom Skorunda, 2. saatteki değişim	Ortalama	-0,53	-0,22	<0,001
Kompozit Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen Semptom Skorunda, 2. saatteki değişim	Ortalama	-0,44	-0,19	<0,001
Semptomların Neredeyse Tamamen Giderilmesine Kadar Geçen Süre (saat)	Medyan	8,0	36,0	0,012
Denek Tarafından Değerlendirilen Başlangıç Semptom İyileşmesine Kadar Geçen Süre (saat)	Medyan	0,8	3,5	<0,001
Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen Başlangıç Görsel Semptom İyileşmesine Kadar Geçen Süre (saat)	Medyan	0,8	3,4	<0,001

Larenksi etkileyen HAÖ atağı geçiren toplam 66 hasta bu kontrollü Faz III klinik denemelerde tedavi edilmiştir. Sonuçlar, semptomların giderilmesinin başlangıcına kadar geçen süre açısından, larenjeal olmayan HAÖ atakları olan hastalar ile benzerdi.

Pediyatrik popülasyon:

Açık etiketli, randomize olmayan tek kollu çalışma (HGT-FIR-086) toplam 32 hastayla gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar en az bir doz ikatibant (maksimum 30 mg doza kadar 0,4 mg/kg vücut ağırlığı) almıştır ve hastaların çoğunluğu minimum 6 aya kadar takip edilmiştir. On bir hasta prepubertal dönemdeydi ve 21 hasta ya pubertal ya da postpubertal dönemdeydi.

Etkililik popülasyonu, HAÖ atağı için ikatibant ile tedavi edilen (11 prepubertal ve 11 pubertal/postpubertal) 22 hastadan oluşmuştur.

Primer etkililik sonlanım noktası, kompozit araştırmacı tarafından değerlendirilen semptom skoru kullanılarak ölçülen semptom giderilmesine kadar geçen süredir (TOSR). Semptomların giderilmesine kadar geçen süre, semptomların %20 oranında iyileşmesi için geçen süre (saat) olarak tanımlanmıştır.

Semptom giderilmesinin başlangıcına kadar geçen toplam medyan süre 1,0 saattir (%95 güven aralığında, 1,0-1,1 saat). Tedavi sonrası 1. ve 2. saatte, sırasıyla hastaların yaklaşık %50 ve %90'ında semptom giderilmesi gerçekleşmiştir.

Genel olarak, en az semptoma kadar geçen medyan süre (tedavi sonrasında tüm semptomların hafif şiddette ya da yol olduğu en erken süre) 1,1 saattir (%95 güven aralığı, 1,0-2,0 saat)

5.2 Farmakokinetik özellikler

İkatibantın farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülere ve hastalara, hem intravenöz, hem de subkütan uygulamanın kullanıldığı çalışmalar ile kapsamlı olarak karakterize edildi. İkatibantın, HAÖ'si olan hastalardaki farmakokinetik profili sağlıklı gönüllülerdekine benzerdir.

Emilim:

Subkütan ikatibantın mutlak biyoyararlanımı %97'dir. Maksimum konsantrasyona kadar geçen süre yaklaşık 30 dakikadır.

Dağılım:

İkatibantın dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 20-25 L'dir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %44'tür.

Biyotransformasyon

İkatibant, proteolitik enzimler tarafından büyük ölçüde idrarda atılan inaktif metabolitlere metabolize edilir.

Eliminasyon

İkatibant dozunun %10'undan daha azı idrardan değişmemiş ilaç olarak elimine edilir. Klerens yaklaşık 15-20 L/saat'tir ve dozdan bağımsızdır. Terminal plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1-2 saattir.

İn vitro çalışmalar, ikatibantın, oksidatif metabolik yollar ile yıkılmadığını ve başlıca sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerinin (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) bir inhibitörü olmadığını ve CYP 1A2'nin ve 3A4'ün bir indükleyicisi olmadığını doğrulamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Veriler, klerenste, 40 yaşındaki hastalar ile karşılaştırıldığında, yaşlılarda (75-80 yaş), yaklaşık %50-60 daha yüksek maruziyete yol açan, yaşla bağlantılı bir azalma olduğunu göstermektedir.

Cinsiyet:

Veriler cinsiyetin ve ağırlığın ikatibant farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir.

Karaciğer ve Böbrek Yetmezliği:

Sınırlı veriler ikatibant maruziyetinin hepatik veya renal bozukluk tarafından ile etkilenmediğini göstermektedir.

İrk:

Her bir ırk üzerindeki etkiye dair bilgiler sınırlıdır. Mevcut maruziyet verileri beyaz olmayan (n=40) ve beyaz (n=132) denekler arasında klerens farklılığı belirtmemektedir.

Pediyatrik Popülasyon

İkatibantın farmakokinetiği, HGT-FIR-086 çalışmasında pediatrik HAÖ hastalarında karakterize edilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Tek subkütan uygulamanın ardından (maksimum 30 mg'a kadar 0,4 mg/kg), maksimum konsantrastona ulaşana kadar geçen süre yaklaşık 30 dakikadır ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. HAÖ atağı olan ya da olmayan hastalar arasında ikatibant maruziyetinde farklılık gözlenmemiştir. Yetişkin ve pediatrik verilerin ikisini de kullanan popülasyon farmakokinetik modellemesi ikatibant klerensinin, pediatrik HAÖ popülasyonunda düşük vücut ağırlıkları için belirtilen düşük klerens değerleri ile, vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ağırlığa bağlı dozlama için modellemeye dayanarak, pediatrik HAÖ popülasyonunda öngörülen ikatibant maruziyeti (bkz. Bölüm 4.2), yetişkin HAÖ hastalarıyla yapılan çalışmalarda gözlemlenen maruziyetten daha düşüktür.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Sıçanlarda 6 aya kadar ve köpeklerde 9 aya kadar süreli tekrarlı-doz çalışmaları yürütülmüştür. Hem sıçanlarda, hem de köpeklerde, dolaşımdaki seks hormonu düzeylerinde, dozla bağlantılı bir azalma olduğu ve ikatibantın tekrarlı kullanımının, cinsel olgunlaşmayı reversibl olarak geciktirdiği gözlenmiştir.

Köpeklerle yapılan 9 aylık çalışmada, Advers Etki Gözlenmeyen Düzeylerde (NOAEL), eğri altında kalan alan (EAA) ile tanımlanan maksimum günlük maruziyetler 30 mg'lık bir subkütan dozun ardından insanlardaki EAA değerinin 2,3 katı kadar olmuştur. Sıçanlarda bir NOAEL ölçülemedi ancak bu çalışmadan elde edilen bütün bulgular, tedavi edilen sıçanlarda ya tamamen ya da kısmen reversibl etkiler göstermiştir. Sıçanlarda test edilen tüm dozlarda adrenal bez hipertrofisi göstermiştir. Adrenal bez hipertrofinin, ikatibant

tedavisinin kesilmesinin ardından geriye döndüğü görülmüştür. Adrenal bez bulgularının klinik önemi bilinmemektedir.

İkatibant, erkek farelerin (en yüksek: doz 80,8 mg/kg/gün), ve sıçanların (en yüksek doz: 10 mg/kg/gün) fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

İkatibantın sıçanlardaki karsinojenik potansiyelini değerlendirmek amaçlı 2 yıllık bir çalışmada, bir terapötik dozun ardından insanlarda elde edilenin yaklaşık 2 katına kadarki maruziyet düzeylerini veren günlük dozlar, tümörlerin insidansı veya morfolojisi üzerinde bir etkiye sahip değildi. Sonuçlar ikatibant için kanserojen potansiyeli göstermemektedir.

Bir standart *in vitro* ve *in vivo* test dizisinde ikatibant genotoksik bulunmadı.

İkatibant, sıçanda (en yüksek doz, 25 mg/kg/gün) ve tavşanda (en yüksek doz: 10 mg/kg/gün) erken embriyonik ve fetal gelişim sırasında s.c. enjeksiyon ile uygulandığında teratojenik bulunmamıştır. İkatibant, potent bir bradikinin antagonistidir ve bu nedenle yüksek doz düzeylerinde tedavi uterus implantasyon süreci ve takip eden erken gebelikteki uterus stabilitesi üzerinde etkilere sahip olabilir. Bu uterus etkiler ayrıca ikatibantın, sıçanda yüksek dozlarda (10 mg/kg/gün) fetusta sıkıntı halinde artış ve perinetal ölüm ile gecikmiş doğum ile sonuçlanan bir tokolitik etki sergilediği geç dönem gebelikte de kendini göstermektedir.

Jüvenil sıçanlarda yapılan 2 haftalık subkütan doz aralığı çalışması, maksimum tolere edilen doz olarak 25 mg/kg/gün değerini belirlemiştir. Cinsel açıdan immatür sıçanların, 7 hafta süreyle günde 3 mg/kg ile tedavi edildiği bir jüvenil toksisite çalışmasında, testislerde ve epididimiste atrofi gözlenmiş; gözlemlenen mikroskopik bulgular kısmen tersinirdir. İkatibantın üreme üzerindeki benzer etkiler, cinsel açıdan olgun sıçanlarda ve köpeklerde görülmüştür. Bu doku bulguları, gonadotropinin bildirilen etkiler ile tutarlı idi ve takip eden tedavisiz geçen dönemde tersinir olduğu görülmüştür.

İkatibant, ilişkili hemodinamik değişikliklerin gözlemlendiği normal köpeklerde veya çeşitli köpek modellerinde (ventriküler pacing, fiziksel çaba ve koroner ligasyon) *in vitro*, (hERG kanalı) veya *in vivo* herhangi bir kardiyak ileti değişikliğine neden olmadı. İkatibantın çeşitli klinik olmayan modellerde indüklenen kardiyak iskemiyi kötüleştirdiği gösterilmiştir, bununla birlikte akut iskemide zararlı bir etkisi tutarlı olarak gösterilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Glasiyal asetik asit (pH ayarlaması için)

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz şeffaf Tip I cam şırınga barelde, bromobütil piston tıpası (florokarbon polimer ile kaplı bromobütil) ve Luer Loklu (polikarbonat) adaptor, Polipropilen piston çubuğu ve Polipropilen finger flange ile birlikte sunulmaktadır.

3 ml çözelti içeren şırınga kap-kapak sistemi ve hipodermik iğne Tyvek arka folyo ile kapatılmış bir PVC ayırıcıyla paketlenir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çözelti, berrak ve renksiz olmalıdır ve görünür partiküller içermemelidir. Yalnızca tek kullanım içindir.

Aşağıdaki adım adım talimatlar hastanın kendi kendine uygulaması içindir:

- İşleme başlamadan önce ellerinizi sabun ve su ile yıkayın.
- Kapağı kaldırıp çıkartarak blisteri açın.
- Kullanıma hazır enjektörü blister tepsisinden çıkartın.
- Kapağı çevirerek açın ve kullanıma hazır enjektörün ucundan çıkartın.
- Kapağın çevrilerek açılmasının ardından, kullanıma hazır enjektörü uygun bir yere koyun.
- İğne kapağını blisterden çıkartın.
- İğne kapağının sadece başlığını çıkartın (iğne, halen iğne kapağı içerisinde olmalıdır).
- Enjektörü sıkıca tutun. İğneyi, renksiz çözeltiyi içeren kullanıma hazır enjektöre dikkatli bir şekilde takın.
- Kullanıma hazır enjektörü halen kapağına sabitlenmiş olan iğne üzerine çevirerek takın.
- Enjektörü çekerek iğneyi, iğne kapağından çıkartın. Pistonu çekmeyin.
- Enjektör artık kullanıma hazırdır.
- Enjeksiyon yerini seçin. Enjeksiyon yeri, karnınız üzerinde göbek deliğinin yaklaşık 5-10 cm (2-4 inç) altında iki taraftan birindeki bir cilt kıvrımı olmalıdır. Bu alan herhangi bir yara izinden en az 5 cm (2 inç) uzak olmalıdır. Morarmış, şişmiş veya ağrılı bir alanı seçmeyin.
- Enjeksiyon yerini, alkollü mendil ile temizleyin ve kurumasını bekleyin.
- Enjektörü, bir elinizde, iki parmağınız arasında, başparmağınız pistonun altında olacak şekilde tutun.
- Pistonu, ilk damla iğnenin ucunda görünene kadar iterek enjektörde hava kabarcığı kalmamasını sağlayın.
- Enjektörü, iğnesi cildinize bakar halde, cildinize 45-90 derecelik bir açıyla tutun.
- Enjektörü bir elinizde tutarken, diğer elinizi, daha önce dezenfekte edilmiş enjeksiyon yerinde, başparmağınız ve parmaklarınız arasında bir cilt kıvrımını nazikçe tutmak üzere kullanın.

- Cilt kıvrımını tutun, enjektörü cildinize yaklaştırın ve iğneyi hızlı bir şekilde cilt kıvrımına sokun.
- Enjektörün pistonunu, kontrollü bir şekilde, sıvının tamamı cilde enjekte edilene ve enjektörde hiç sıvı kalmayana kadar yavaşça itin.
- Yavaşça itin, bu işlem yaklaşık 30 saniye sürecektir.
- Cilt kıvrımını bırakın ve iğneyi nazikçe dışarı çekin.
- Enjektörü, iğneyi ve iğne kapağını uygun şekilde kontrol edilmemesi halinde başkalarına zarar verebilecek olan atıkların atılması için olan sert duvarlı bir kutuya atın.

Pediyatrik kullanım

Uygulanacak uygun doz vücut ağırlığına dayanmaktadır (bkz. bölüm 4.2).

Gerekli dozun 30 mg'dan (3 mL) az olduğu durumlarda, uygun dozu almak ve uygulamak için aşağıdaki ekipmanlar gerekmektedir:

- Adaptör (proksimal ve/veya distal dişi luer kilit birleştirici parça/kuplör)
- 3 mL (önerilen) dereceli enjektör

İkatibant kullanıma hazır enjektör ve diğer tüm bileşenler sadece tek kullanım içindir.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Tüm iğneler ve enjektörler kesici aletler kutusuna atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçsel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Gebze OSB2 Mah. 1700. Sk.

No:1703/2 Çayırova/Kocaeli

Telefon: +90 850 250 66 56

e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/515

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ