

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İCATİN 30 mg/3 ml çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır 3 ml'lik enjektör 30 mg ikatibant'a eşdeğer ikatibant asetat içermektedir.

Her bir ml çözelti 10 mg ikatibant içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....22,72 mg

Sodyum hidroksit.....1,95 mg (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İCATİN, 2 yaş ve üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde herediter anjiyoödem (HAÖ) akut ataklarının (C1 esteraz inhibitörü eksikliği ile birlikte seyreden) semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

İCATİN, bir sağlık personeli gözetiminde kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:*Yetişkinlerde*

Önerilen doz subkütan enjeksiyon yolu ile bir kez 30 mg'dır.

Olguların çoğunda atağı tedavi etmek için tek bir enjeksiyon uygulanması yeterlidir. Semptomlarda yeterince hafifleme olmadığı ya da semptomların tekrar gözlemlendiği durumlarda 6 saat sonra ikinci bir enjeksiyon uygulanabilir. Eğer ikinci enjeksiyon sonrasında semptomlarda yeterince hafifleme olmazsa ya da semptomlar tekrar gözlenirse üçüncü bir enjeksiyon 6 saat sonra uygulanabilir. 24 saat içerisinde 3 dozdan daha fazla İCATİN uygulanmamalıdır.

Klinik çalışmalarda, bir ay içerisinde 8 enjeksiyondan fazla ikatibant uygulanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 17 yaş arası) vücut ağırlığına göre önerilen doz aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 1. Pediyatrik popülasyon için doz 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 1 kereden fazla ikatibant enjeksiyonu uygulanmamıştır. 2 yaşından küçük ve 12 kg'dan hafif çocuklar için güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmadığı için hiçbir dozaj rejimi önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

İCATİN, tercihen karın bölgesine subkütan yolla uygulanır.

İCATİN, bir sağlık personeli tarafından subkütan enjeksiyon tekniği eğitimi verildikten sonra, kişinin kendisi ya da hasta bakıcısı tarafından uygulanabilir.

İCATİN'in hastanın kendisi tarafından uygulanmaya başlanması kararı, sadece herediter anjiyoödem tanı ve tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Her bir İCATİN enjektörü tek kullanım için tasarlanmıştır.

İCATİN çözeltisi uygulanacak hacim (3 ml) nedeniyle yavaş yavaş enjekte edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşından küçük ve 12 kg'dan hafif çocuklar için güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmadığı için hiçbir dozaj rejimi önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda kullanımı ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda ikatibanta karşı artmış sistemik maruziyet olduğu gösterilmiştir. Bunun ikatibantın güvenliliği ile ilgisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

İlacın bileşimindeki etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laringeal ataklar

Laringeal atak geçiren hastalar enjeksiyondan sonra doktor hastaneden taburcu olmanın güvenli olduğunu düşünene kadar uygun bir sağlık kurumunda tedavi edilmelidir.

İskemik kalp rahatsızlığı

İskemik koşullar altında, kalp fonksiyonunda bozulma ve koroner kan akışında azalma teorik olarak bradikininin reseptör tip 2 antagonizmasından ortaya çıkabilir. Bu nedenle, akut iskemik kalp hastalığı veya kararsız anjina pectoris gözlenen hastalara İCATİN uygulamasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

İnme

İnme geçirdikten hemen sonra, B2 reseptör blokajının olumlu etkisini destekleyen bulgular olmasına rağmen, ikatibantın bradikinin pozitif geç faz nöroprotektif etkilerini zayıflatabileceğine dair teorik bir olasılık bulunmaktadır. Buna göre, inmeyi takip eden haftalarda hastaya ikatibant uygulanmasına dikkat edilmelidir.

Kendi kendine uygulama

Daha önceden İCATİN uygulanmamış hastalarda, ilk tedavi bir sağlık kurumunda veya bir doktor gözetiminde gerçekleştirilmelidir.

Kendi kendine uygulama sonrası semptomlarda yeterince hafifleme olmadığı ya da semptomların tekrar gözlendiği durumlarda hastanın doktora başvurması önerilir. Erişkinlerde aynı atak için gerekli olabilecek takip eden dozlar, bir sağlık kurumunda uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Adolesanlarda veya çocuklarda aynı atak için takip eden dozların uygulanması ile ilgili veri yoktur.

Laringeal atak geçiren hastalar her zaman doktora başvurmalıdır ve enjeksiyonun evde uygulanmasından sonra da sağlık kurumunda gözlem altına alınmalıdır.

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

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda ikatibant ile birden fazla HAÖ atağının tedavisi konusunda sınırlı deneyim bulunmaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP450 ile ilgili farmakokinetik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). İkatibantın anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile birlikte uygulanmasına ilişkin çalışma yapılmamıştır. ADE inhibitörleri bradikinin düzeylerinin olası artışı nedeniyle HAÖ hastalarında kontrendikedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik Popülasyon

Pediyatrik popülasyonda ikatibant ile etkileşim konusunda veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İnsanlara yönelik risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

İkatibantın hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar rahim implantasyonu ve doğum üzerinde etkileri olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3), ancak insanlar için potansiyel riskler bilinmemektedir. İCATİN, gebelik süresince sadece hastanın elde edeceği olası yararlar fetüsün maruz kalacağı olası risklerden fazla olduğu zaman kullanılmalıdır (ör. potansiyel olarak yaşamı tehdit eden laringeal atakların tedavisinde).

Laktasyon dönemi

İkatibant, anne kanındakine benzer konsantrasyonlarda emziren sıçanların sütüne geçmektedir. Sıçan yavrularının postnatal gelişmesinde herhangi bir etki tespit edilmemiştir. İkatibantın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ancak İCATİN uygulanan emziren kadınlara tedaviden sonra 12 saat emzirmemeleri önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hem sıçan hem köpeklerde ikatibantın tekrarlı kullanımı ile üreme organları üzerinde etkisi olduğu görülmüştür. İkatibantın erkek fare ve sıçanların üreme yeteneği üzerine etkisi yoktur (bkz. Bölüm 5.3). 39 sağlıklı erişkin kadın ve erkek üzerinde yapılan çalışmada bireyler gün içerisinde her 6 saatte birer dozdan toplam 3 doz uygulanacak şekilde 3 gün boyunca toplam 9 doz 30 mg ile tedavi edilmiştir. Referans değerlere göre kadın ya da erkek üreme hormonlarının bazal ve GnRH ile stimule edilmiş konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. İkatibantın kadınlarda luteal faz progesteron ve luteal fonksiyon ya da adet döngüsü uzunluğu üzerinde ve erkeklerde de sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Bu çalışma için kullanılan doz rejiminin klinik ortamda sürdürülmesi pek mümkün değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İCATİN'in araç ve makine kullanma üzerinde minör etkisi vardır. İkatibant kullanımı sonrasında bitkinlik, letarji (uyuşukluk), yorgunluk, somnolans (uyku hali) ve baş dönmesi rapor edilmiştir. Bu semptomlar, HAÖ ataklarının sonucu olarak oluşabilir. Hastaların yorgun ve sersemlemiş hissetmesi halinde araç ve makine kullanmaması önerilmektedir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Başvuru için kullanılan klinik çalışmalarda, HAÖ atağı geçiren toplam 999 hasta 30 mg ikatibantın subkütan (SK) yolla uygulanması ile sağlık personeli tarafından tedavi edilmiştir. Sağlık personeli tarafından 129 sağlıklı birey ve 236 HAÖ hastasına 30 mg subkütan ikatibant uygulanmıştır.

Klinik çalışmalarda subkütan ikatibant ile tedavi edilen neredeyse bütün bireylerde enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (ciltte iritasyon, şişme, ağrı, kaşınma, eritem (deride kızarıklık), yanma hissi ile karakterize) gelişmiştir. Bu reaksiyonlar, genellikle hafif ila orta şiddette, geçici ve daha fazla müdahale gerekmeden ortadan kalkmıştır.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda verilmiştir, sıklıklar şu şekilde sıralanmıştır; 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 verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü, eritem, kaşıntı

Bilinmiyor: Ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde; morarma, hematoma, yanma, eritem, hipoestezi, iritasyon, uyuşma, ödem, ağrı, baskı hissi, kaşıntı, şişlik, ürtiker ve sıcaklık.)

Yaygın: Pireksi (ateş)

Araştırmalar

Yaygın: Transaminaz artışı

Pediyatrik popülasyon

HAÖ bulunan toplam 32 pediyatrik hastaya (2-11 yaş arası 8 çocuk ve 12-17 yaş arası 24 adolesan) klinik çalışmalarda ikatibant tedavisi uygulanmıştır. 31 hastaya tek doz ikatibant uygulanmış ve 1 hastaya (adolesan) iki HAÖ atağı için ikatibant (toplamda iki doz) verilmiştir. İkatibant, maksimum doz 30 mg olacak şekilde, vücut ağırlığına göre 0.4 mg/kg'lık bir dozda, subkütan enjeksiyon olarak uygulanmıştır.

Subkütan ikatibant ile tedavi edilen çocuk hastalarda çoğunlukla eritem, şişlik, yanma hissi, cilt ağrısı ve kaşıntı/pruritus gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gözlenmiştir; bu reaksiyonlar hafif ve orta şiddette olup ve yetişkinlerde bildirilen reaksiyonlar ile uyumludur. İki pediyatrik hastada, ciddi olarak değerlendirilen ve 6 saat içinde tamamen ortadan kalkan enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yaşanmıştır. Bu reaksiyonlar eritem, şişlik, yanma ve sıcaklık hissidir.

Klinik çalışmalarda üreme hormonlarında klinik olarak önemli değişiklikler gözlenmemiştir.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

İmmünojenisite

Kontrollü faz III çalışmalarında erişkinlerde tekrarlanan tedaviler sırasında antiikatibant antikorlarında geçici pozitiflik nadir vakalarda gözlenmiştir. Tüm hastalarda etkinliği korunmuştur. İkatibant ile tedavi edilen bir hastanın antiikatibant antikor test sonuçları tedavi öncesi ve sonrasında pozitif çıkmıştır. Bu hasta 5 ay boyunca izlenmiş ve sonraki numuneler antiikatibant antikorları için negatif çıkmıştır. İkatibanta karşı aşırı duyarlılık veya anaflaktik reaksiyonlar bildirilmemiştir.

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. Sağlıklı bireylerde 3,2 mg/kg intravenöz doz (terapötik dozun yaklaşık 8 katı) geçici eritem, kaşıntı, yüzde kızarma ya da hipotansiyona neden olmuştur. Hiçbir terapötik müdahale gerekmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer hematolojik ajanlar, herediter anjiyoödem tedavisinde kullanılan ilaçlar

ATC kodu: B06AC02

Etki mekanizması

HAÖ (otozomal dominant hastalık), C1 esteraz inhibitörü eksikliği veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle oluşur. HAÖ ataklarına bradikinin artan salıverilmesi eşlik etmektedir. Bradikinin HAÖ'de klinik semptomların gelişiminde temel rol oynayan mediyatördür.

HAÖ üst solunum yollarını, deri ve gastrointestinal kanal kapsayan tekrarlayan subkütan ve/veya submukozal ödem atakları ile karakterizedir. Herhangi bir atak genellikle 2 ile 5 gün arasında sürmektedir.

İkatibant, bradikinin tip 2 (B2) reseptörünün selektif kompetitif bir antagonistidir. Bradikinin benzeri yapıya sahip ancak 5 adet protein özelliği göstermeyen amino asitler içerir. HAÖ'de bradikinin artan konsantrasyonları klinik semptomların gelişiminde temel rol oynayan mediyatördür.

Farmakodinamik etkiler

Sağlıklı genç bireylerde, 4 saat boyunca 0,8 mg/kg doz; 3 gün boyunca 1,5 mg/kg/gün veya 0,15 mg/kg/gün doz uygulanması sonucunda bradikinin tarafından indüklenen hipotansiyon,

vazodilatasyon ve refleks taşikardi önlenmiştir. Bradikinin test dozu 4 kat artırıldığı zaman ikatibantın kompetitif (yarışmalı) bir antagonist olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Etkililik verileri, başlangıç açık etiketli faz II ve üç kontrollü faz III çalışmasından elde edilmiştir. Faz III çalışmaları (FAST-1 ve FAST-2) randomize, çift kör, kontrollü çalışmalardır ve karşılaştırıcı dışında (bir çalışmada oral traneksamik asit karşılaştırma için kullanılmıştır, diğeri de plasebo kontrollüdür) özdeş tasarıma sahip çalışmalardır. Toplam 130 hasta; 30 mg ikatibant (63 hasta) ya da karşılaştırıcı [traneksamik asit (38 hasta) ya da plasebo (29 hasta)] alacak şekilde randomize edilmiştir. HAÖ'nün takip eden atakları açık etiketli çalışma kapsamında tedavi edilmiştir. Laringeal anjiyoödem semptomları gösteren hastalara ikatibant ile açık etiketli tedavi uygulanmıştır. Primer etkinlik sonlanım noktası, vizüel analog skor (VAS) kullanılarak semptomların hafiflemeye başladığı zaman olarak belirlenmiştir. Tablo 1 bu çalışmalar için etkinlik sonuçlarını göstermektedir.

FAST-3 randomize, plasebo kontrollü, yaş medyanı 36 olan 98 yetişkin bireyin paralel grup çalışmasıdır. Hastalar; subkütan yolla 30 mg ikatibant ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Bu çalışmada yer alan hastaların bir kısmı androjen, antifibrinolitik ajan veya CI inhibitörleri alırken akut HAÖ atakları geçirmiştir. Primer sonlanım noktasının değerlendirmesi ciltte şişme, ciltte ağrı ve karın ağrısının değerlendirilmesini içeren 3 maddeli kompozit vizüel analog skor (VAS-3) kullanılarak yapılmıştır. Primer sonlanım noktası bu semptomların hafiflemeye başladığı zaman olarak belirlenmiştir. Tablo 2 bu çalışmalar için etkinlik sonuçlarını göstermektedir.

Bu çalışmalarda ikatibant kullanan hastaların semptomların hafiflemeye başladığı zamana kadar geçen medyan süre (sırasıyla 2, 2.5, 2 saat) traneksamik asit (12 saat) ve plasebo (4.6 ve 19.8 saat) ile kıyaslandığında daha kısadır. İkatibantın tedavi etkisi sekonder etkinlik sonlanım noktası ile doğrulanmıştır.

Bu kontrollü faz III çalışmalarının entegre analizlerinde semptomlarının hafiflemeye başladığı süre ile birincil semptomların hafiflemeye başladığı süre yaş grubu, cinsiyet, ırk, ağırlık ya da hastanın androjen veya antifibrinolitik ajan kullanıp kullanmamasından bağımsız olarak benzerlik göstermiş, kontrollü faz III çalışmalarında tekrarlanan ataklara karşı gelişen yanıt da tutarlılık göstermiştir. Toplam 237 hasta 1.278 akut HAÖ atağı için 30 mg ikatibantın 1.386 dozu ile tedavi edilmiştir. İkatibant ile tedavi edilen ilk 15 atakta (1.030 atak için 1.114 doz), semptomların hafiflemeye başladığı zamana kadar geçen medyan süre birbirine yakındır (2 ila 2.5 saat). HAÖ atakların % 92,4'ü tek doz ikatibant ile tedavi edilmiştir.

Tablo 1. FAST 1 ve FAST 2 etkililik sonuçları

İkatibant ile traneksamik asit veya plasebonun karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışma:					
FAST-2			FAST-1		
	İkatibant	Traneksamik asit		İkatibant	Plasebo
Tedavi amaçlı analizde (TAA) yer alan birey sayısı	36	38	Tedavi amaçlı analizde (TAA) yer alan birey sayısı	27	29
Referans GAS değeri (mm)	63,7	61,5	Referans GAS değeri (mm)	69,3	67,7
4 saat içerisinde referans değere göre değişim	-41,6	-14,6	4 saat içerisinde referans değere göre değişim	-44,8	-23,5
Tedaviler arasındaki fark (Güven aralığı % 95, p-değeri)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Tedaviler arasındaki fark (Güven aralığı % 95, p-değeri)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
12 saat içerisinde referans değere göre değişim	-54,0	-30,3	12 saat içerisinde referans değere göre değişim	-54,2	-42,4
Tedaviler arasındaki fark (Güven aralığı (GA) % 95, p-değeri)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Tedaviler arasındaki fark (Güven aralığı (GA) % 95, p-değeri)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Semptomların hafiflemeye başladığı zamana kadar geçen medyan süre (saat)			Semptomların hafiflemeye başladığı zamana kadar geçen medyan süre (saat)		

Bütün epizodlar (ataklar) (N=74)	2,0	12,0	Bütün epizodlar (ataklar) (N=56)	2,5	4,6
Tedavinin başlamasından sonra 4. saatte cevap oranı (%,GA)			Tedavinin başlamasından sonra 4. saatte cevap oranı (%,GA)		
Bütün epizodlar (ataklar) (N=74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Bütün epizodlar (ataklar) (N=56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Semptomların hafiflemeye başladığı zamana kadar geçen medyan süre: bütün semptomlar (saat)			Semptomların hafiflemeye başladığı zamana kadar geçen medyan süre: bütün semptomlar (saat)		
Karın ağrısı	1,6	3,5	Karın ağrısı	2,0	3,3
Ciltte şişme	2,6	18,1	Ciltte şişme	3,1	10,2
Ciltte ağrı	1,5	12,0	Ciltte ağrı	1,6	9,0
Semptomların neredeyse tamamen hafiflemesine kadar geçen medyan süre (saat)			Semptomların neredeyse tamamen hafiflemesine kadar geçen medyan süre (saat)		
Bütün epizodlar (ataklar) (N=74)	10,0	51,0	Bütün epizodlar (ataklar) (N=56)	8,5	19,4
Hasta tarafından			Hasta tarafından		

semptomların geriletilmesine kadar geçen medyan süre (saat)			semptomların geriletilmesine kadar geçen medyan süre (saat)		
Bütün epizodlar (ataklar) (N=74)	0,8	7,9	Bütün epizodlar (ataklar) (N=56)	0,8	16,9
Hastanın doktor tarafından iyileştirilmesine kadar geçen ortalama süre			Hastanın doktor tarafından iyileştirilmesine kadar geçen ortalama süre		
Bütün epizodlar (ataklar) (N=74)	1,5	6,9	Bütün epizodlar (ataklar) (N=56)	1,0	5,7

Tablo 2. FAST-3 etkililik sonuçları

Etkililik sonuçları: FAST-3; Kontrollü faz-TAA popülasyonu				
Sonlanım noktası	İstatistikler	İkatibant	Plasebo	p-değeri
		N=43	N=45	
Primer sonlanım noktası				
Semptomların hafiflemeye başladığı zaman – Kompozit VAS (saat)	Medyan	2,0	19,8	<0,001
Diğer sonlanım noktaları				
Primer semptomların hafiflemesine kadar geçen süre (saat)	Medyan	1,5	18,5	<0,001
Tedaviden 2 saat sonra kompozit VAS skorundaki değişim	Ortalama	-19,74	-7,49	<0,001
2. saatteki kompozit öznel değerlendirilen semptom skor	Ortalama	-0,53	-0,22	< 0,001

değişimi				
2. saatteki kompozit araştırmacı tarafından değerlendirilen semptom skor değişimi	Ortalama	-0,44	-0,19	< 0,001
Semptomların neredeyse tamamen hafiflemesine kadar geçen süre (saat)	Medyan	8,0	36,0	0,012
Öznel değerlendirilen semptom düzelmesine kadar geçen süre (saat)	Medyan	0,8	3,5	< 0,001
Araştırmacı tarafından değerlendirilen ilk görsel semptom düzelmesine kadar geçen süre	Medyan	0,8	3,4	< 0,001

Larinksi etkileyen HAÖ atağı geçiren toplam 66 hasta bu kontrollü faz III klinik çalışmalarında tedavi edilmiştir. Semptomların geçmesine kadar geçen süre açısından laringeal olmayan HAÖ atağı geçiren hastaların sonuçları benzerdir.

Pediyatrik popülasyon

Toplam 32 hasta ile açık etiketli, randomize olmayan, tek kollu bir çalışma (HGT-FIR-086) yürütülmüştür. Tüm hastalar en az bir doz ikatibant (maksimum 30 mg doza kadar 0,4 mg/kg vücut ağırlığı) almış ve hastaların çoğu en az 6 ay boyunca takip edilmiştir. On bir hasta prepubertal ve 21 hasta pubertal veya postpubertal durumdaydı.

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

Birincil etkililik sonlanım noktası, semptom skoru bildiren bir kompozit araştırmacı tarafından ölçülen semptom rahatlamasının (TOSR) başlangıcının olduğu zaman olarak belirlenmiştir. Semptom rahatlaması, %20 oranında semptom iyileşmesinin gerçekleşmesi için geçen zaman (saat) olarak tanımlanmıştır.

Genel olarak, semptom rahatlamasının başlangıcı için medyan süre 1,0 saat olmuştur (%95 güven aralığı, 1,1-1,0 saat). Tedaviden 1 ve 2 saat sonra, sırasıyla hastaların yaklaşık %50 ve %90'ında semptom rahatlaması başlamıştır.

Genel olarak, minimal semptomların (tüm semptomların hafif ya da yok olduğu, tedavi sonrası en erken zaman) medyan süresi 1,1 saat olmuştur (%95 güven aralığı, 1,0-2,0 saat).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İkatibantın farmakokinetiği geniş ölçüde sağlıklı gönüllüler üzerinde ikatibantın intravenöz ve subkütan yolla uygulanması yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalar ile karakterize edilmiştir. İkatibantın farmakokinetik profili HAÖ hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde benzerdir.

Emilim:

Subkütan yolla uygulamayı takiben ikatibantın mutlak biyoyararlanımı % 97'dir. Maksimum konsantrasyona ulaşana kadar geçen süre yaklaşık olarak 30 dakikadır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

İkatibant geniş ölçüde proteolitik enzimler tarafından öncelikli olarak idrarla atılan inaktif metabolitlere metabolize edilir.

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

Eliminasyon:

İkatibant büyük ölçüde metabolize edilerek eliminasyonu uğrar, %10'dan daha az bir kısmı ise idrarda değişmemiş ilaç olarak elimine edilir. Klerensi dozdan bağımsız olarak yaklaşık 15-20 L/saattir. Terminal plazma yarı ömrü yaklaşık 1-2 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik Popülasyon

Elde edilen veriler, yaşlı hastalarda (75-80 yıl) 40 yaşlarındaki hastalara göre yaklaşık %50-60 daha fazla maruziyetle sonuçlanan yaşla birlikte azalan klerense işaret etmektedir.

Cinsiyet

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

Karaciğer ve Böbrek Yetmezliği

Sınırlı veri ikatibant maruziyetinin karaciğer ve böbrek yetmezliği ile etkilenmediğini göstermektedir.

Irk

Irkların ikatibant farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Çocuklar için farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik Popülasyon

İkatibantın farmakokinetiği, HGT-FIR-086 çalışmasında pediyatrik HAÖ hastalarında karakterize edildi (bkz. Bölüm 5.1). Tek bir subkütan uygulamayı takiben (maksimum 30 mg'a kadar 0,4 mg/kg vücut ağırlığı), maksimum konsantrasyon süresi yaklaşık 30 dakika ve terminal yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Atak olsun ya da olmasın HAÖ hastaları arasında ikatibant maruziyetinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Hem yetişkin hem de pediyatrik veriler kullanılarak popülasyon farmakokinetik modellemesi, pediyatrik HAÖ popülasyonunda düşük vücut ağırlığı için daha düşük klirens değerleri ile ikatibant klirensinin vücut ağırlığına bağlı olduğunu göstermiştir. Ağırlık bandına göre dozlama için modellemeye bağlı olarak, pediyatrik HAÖ popülasyonunda ikatibanta tahmini maruz kalma, yetişkin HAÖ hastalarıyla yapılan çalışmalarda gözlemlenen maruziyetten daha düşüktür (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda yaklaşık 6 ay ve köpeklerde 9 ay süre ile tekrarlanan doz çalışmaları yapılmıştır. Hem sıçanlarda hem de köpeklerde cinsiyet hormonu düzeylerinde doza bağlı bir azalma olmuştur ve ikatibantın tekrarlanan kullanımı geri dönüşümlü olarak cinsel olgunlaşmayı geciktirmiştir.

Köpeklerde 9 aylık bir çalışmada, herhangi bir advers etkinin gözlenmediği düzeyde eğri altında kalan alan (EAA) tarafından belirlenen maksimum günlük maruziyet miktarı, 30 mg subkütan uygulamadan sonra insanlardaki EAA'nın 2,3 katı kadardı. Herhangi bir advers etki gözlenmeyen seviye sıçanlarda tanımlanamamıştır ancak bu çalışmadaki bütün bulgular etkilerin ya tamamen ya da kısmen geri dönüşlü olduğunu göstermiştir. Böbrek üstü bezi hipertrofisi sıçanlarda test edilen tüm dozlarda gözlenmiştir. Böbrek üstü bezi hipertrofisinin ikatibant tedavisi sona erdikten sonra tersine döndüğü gözlenmiştir. Böbreküstü bezi bulgularının klinik önemi bilinmemektedir.

İkatibantın erkek fare (maksimum doz 80,8 mg/kg/gün) ve sıçanların (maksimum doz 10 mg/kg/gün) fertilitesi üzerinde etkisi yoktur.

Sıçanlarda ikatibantın karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için yapılan 2 yıllık çalışmada insanlarda terapötik dozun uygulanmasından sonra elde edilen maruziyet seviyelerinin 2 katı günlük doz, tümör insidansı ya da morfolojisini etkilememektedir. Sonuçlar ikatibant için kanserojen potansiyele işaret etmemektedir.

Standart *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite test serisinde ikatibantın genotoksik olmadığı ortaya konulmuştur.

Sıçan (maksimum doz 25 mg/kg/gün) ve tavşanlarda (maksimum doz 10 mg/kg/gün) erken embriyonik dönemde ve fetal gelişim sırasında subkütan yolla uygulandığında ikatibant teratojenik olmamıştır. İkatibant bradikininin güçlü bir antagonistidir ve bu yüzden yüksek dozlarda tedavinin erken gebelikte rahim implantasyon süreci ve sonraki dönemde rahim stabilitesi üzerinde etkisi olabilir. Rahim üzerindeki bu etkiler gebeliğin ileri evrelerinde de ortaya çıkabilir. Bu evrelerde ikatibant sıçanlarda doğumda gecikme ile sonuçlanan yüksek dozlarda (10 mg/kg/gün) artan fetal distress ve perinatal ölümler ile tokolitik etki göstermektedir.

Jüvenil tavşanlarda 2 haftalık subkütan doz aralığı bulma çalışmasında, maksimum tolere edilen doz olarak 25 mg/kg/gün belirlenmiştir. Jüvenil toksisite çalışmasında, cinsel erişkinliğe ulaşmamış fareler 7 hafta boyunca günlük olarak 3 mg/kg ile tedavi edildiğinde, testis ve epididim atrofiksi gözlenmiş; gözlenen mikroskopik bulgular kısmen geri döndürülebilir olmuştur. Üreme dokuları üzerinde ikatibantın benzer etkileri, cinsel

erişkinliğe ulaşmış sıçan ve köpeklerde de gözlenmiştir. Doku bulguları, gonadotropinin rapor edilen etkileri ile tutarlıdır ve takiben tedavi alınmayan süre boyunca geri dönüşlüdür.

İkatibant, *in vitro* olarak (hERG kanalında) veya *in vivo* olarak normal köpeklerde ya da çeşitli köpek modellerinde (Ventriküler düzenleme, fiziksel efor ve koroner ligasyon), ilişkili hemodinamik değişikliklerin gözlenmediği, kardiyak iletim değişikliği ortaya çıkarmamıştır. Akut iskemide zararlı etkisi sürekli olarak gösterilememiş olmasına rağmen birkaç klinik olmayan modelde ikatibantın kardiyak iskemiye kötüleştirdiği gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Glasial asetik asit

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

3 ml kapasiteli, uzun, kullanıma hazır enjektör (1 enjektör/kutu)

Hipodermik iğne (1 iğne/kutu)

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

Pediyatrik kullanım

Uygun doz, vücut ağırlığına göre uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Gerekli dozun 30 mg'dan (3 ml) az olduğu durumlarda, uygun dozun alınması ve uygulanması için aşağıdaki ekipmanlar gereklidir:

- Sıvı aktarım konektörü (bağlantı parçası)
- 3 ml dereceli şırınga

Kullanıma hazır ikatibant enjektörü ve diğer tüm bileşenler sadece tek kullanım içindir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Tüm iğneler ve şırıngalar, keskin ve delici alet atık kutusuna atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2018/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ