

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik 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

ESTEREBAN 30 mg/3 mL S.C. enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

3 mL'lik çözelti içeren her bir kullanıma hazır enjektör, 30 mg ikatibanta eşdeğer ikatibant asetat içerir.

Çözeltinin her mL'si, 10 mg ikatibant içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 22,35 mg

Sodyum hidroksit k.m (pH 4,5-6,5)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ESTEREBAN, bir sağlık mesleği mensubu kılavuzluğu altında kullanım içindir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji:

Yetişkinler:

Önerilen doz, ESTEREBAN 30 mg'ın tek bir subkütan enjeksiyonudur.

Olguların çoğunda, bir atağın tedavi edilmesi için tek bir ESTEREBAN enjeksiyonu yeterlidir. Semptomlardaki azalmanın yetersiz olması veya semptomların nüks etmesi halinde, 6 saat in ardından, ikinci bir ESTEREBAN enjeksiyonu uygulanabilir. İkinci enjeksiyonun, semptomları azaltmada yetersiz kalması durumunda veya semptomların nüks etmesi halinde diğer bir 6

saatin ardından, üçüncü bir ESTEREBAN enjeksiyonu uygulanabilir. Yirmi dört saatlik bir periyot içerisinde, ESTEREBAN enjeksiyonu üç defadan fazla uygulanmamalıdır. Klinik çalışmalarda, ayda 8'den fazla ESTEREBAN enjeksiyonu uygulanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 17 yaş arası) vücut ağırlığına göre önerilen dozlar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 1. Pediyatrik popülasyon için doz rejimi

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

Klinik çalışmada, her bir HAÖ atağı başına birden fazla ikatibant asetat enjeksiyonu uygulanmamıştır.

2 yaşından küçük veya 12 kg'dan daha az vücut ağırlığı olan çocuklarda, güvenlilik ve etkililik kanıtlanmadığı için hiçbir dozaj rejimi önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

ESTEREBAN, tercihen karın bölgesine subkütan yolla uygulanır.

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

ESTEREBAN'ın hastanın kendisi tarafından uygulanmaya başlanması kararı, sadece herediter anjiyoödem tanısı ve tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4)

ESTEREBAN yalnızca tek bir kullanım içindir.

ESTEREBAN uygulanacak hacimden (3 mL) dolayı, yavaş bir şekilde enjekte edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşından küçük veya 12 kg'dan daha az vücut ağırlığı olan çocuklarda güvenlilik ve etkililik kanıtlanmadığı için hiçbir dozaj rejimi önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda kullanıma ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Yaşlı hastaların, ikatibanta sistemik maruziyetlerinin arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, ESTEREBAN'ın güvenliliği açısından anlamı bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laringeal ataklar

Laringeal atakları olan hastalar, enjeksiyondan sonra hekim hastaneden taburcu olmanın güvenli olduğunu düşünene kadar uygun bir sağlık kurumunda kontrol altında tutulmalıdır.

İskemik kalp hastalığı

İskemik koşullar altında, teorik olarak, tip 2 bradikinin reseptörü antagonizmasından dolayı, kardiyak fonksiyonda bir bozulma ve koroner kan akışında bir azalma meydana gelebilir. Bu nedenle, ESTEREBAN, akut iskemik kalp hastalığı veya stabil olmayan angina pektoris 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.

Kendi kendine uygulama

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

Kendi kendine tedavinin ardından semptomların yeterince azalmaması veya semptomların nüks etmesi halinde, hastanın doktora başvurması ve takip eden dozların bir sağlık kurumunda verilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2). Adolesanlar veya çocuklarda aynı atak için tekrar eden dozların uygulanmasına ilişkin veri yoktur.

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

Pediyatrik Popülasyon

Pediyatrik popülasyonda ikatibant ile birden fazla HAÖ atağının tedavisi konusunda 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).

ESTEREBAN'ın, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile birlikte uygulanması araştırılmamıştır. ACE inhibitörleri, bradikinin düzeylerindeki olası artıştan dolayı, 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)

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

Gebelik dönemi

İkatibantın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar rahim implantasyonu ve doğum üzerinde etkileri olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3) ancak insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ESTEREBAN, 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, emziren sıçanların sütüne, maternal kandakine benzer konsantrasyonlarda geçmektedir. Sıçan yavrularının doğum sonrası gelişiminde herhangi bir etki saptanmamıştır. İkatibantın, insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak, emziren ve ESTEREBAN almak isteyen kadınların, tedaviden sonra 12 saat süreyle emzirmemesi 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

ESTEREBAN, araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkiye sahiptir. ESTEREBAN kullanımının ardından, bitkinlik, letarji (uyuşukluk), yorgunluk, somnolans (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

Başvuru için kullanılan klinik çalışmalarda, HAÖ atağı geçiren toplam 999 hasta 30 mg ikatibantın subkütan (SC) yolla bir sağlık personeli tarafından uygulanması ile tedavi edilmiştir. Bir sağlık personeli tarafından, 129 sağlıklı deneğe ve 236 HAÖ hastasına 30 mg SC ikatibant asetat 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

<p>Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar</p> <p>Çok yaygın:</p> <p>Yaygın:</p>	<p>Enjeksiyon yeri reaksiyonları (Enjeksiyon yerinde morarma, hematoma, yanma, eritem, hipoestezi, irritasyon, uyuşma, ödem, ağrı, basınç hissi, kaşıntı, şişkinlik, ürtiker ve sıcaklık)</p> <p>Pireksi (Ateş)</p>
<p>Araştırmalar</p> <p>Yaygın:</p>	<p>Transaminazda artış</p>

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 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 denemelerdeki tekrarlı tedavi boyunca, nadir olgularda, anti-ikatibant antikorlarına karşı geçici pozitiflik gözlemlenmiştir. Bütün hastalarda, etkililik korunmuştur. İkatibant ile tedavi edilen bir hastanın test sonucu, ikatibant ile tedaviden önce ve sonra, anti-ikatibant antikorları için pozitif çıkmıştır. Bu hasta 5 ay süreyle takip edilmiş ve sonraki numuneler, anti-ikatibant antikorları 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 geçici eritem, kaşıntı veya hipotansiyona neden olmuştur. Terapötik müdahale gerekli olmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer hematolojik ajanlar, herediter anjiyoödem tedavisinde 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, tekrarlayan 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:

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

Faz III klinik çalışmalar (FAST-1 ve FAST-2), randomize edilmiş, çift-kör, kontrollü çalışmadır ve karşılaştırıcı haricinde (birinde, karşılaştırıcı olarak oral traneksamik asit ve diğerinde, plasebo kontrollü) özdeş tasarımlara sahiptir. Toplam 130 hasta, 30 mg dozunda ikatibant (63 hasta), veya karşılaştırıcı (traneksamik asit - 38 veya plasebo - 29 hasta) almak üzere randomize edilmiştir. Takip eden HAÖ atakları, bir açık etiketli uzatma fazında tedavi edilmiştir. Laringeal 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, şişme, ağrı abdominal ağrı semptomların giderilmesine kadar geçen süredir. Tablo 4, FAST-3 için etkililik sonuçlarını göstermektedir.

Bu çalışmalarda, ikatibant kullanan hastalarda, semptomların hafiflemeye başlamasına kadar geçen medyan süre (sırasıyla 2, 2.5 ve 2 saat), traneksamik asit (12 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 çalışmaların entegre analizinde, semptomların hafiflemeye başlamasına kadar geçen zaman, ve primer semptomların hafiflemeye başlamasına 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 hafiflemeye başladığı zamana kadar geçen süre (2 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
Tedavi amaçlı analizde (TAA) yer alan birey sayısı	36	38	Tedavi amaçlı analizde (TAA) yer alan birey 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 CI, p-değeri)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Tedaviler arasındaki fark (%95 CI, p-değeri)	-23,3 (-37,1,- 9,4) p = 0,002	
4 saat içerisinde referans değere göre değişim	-54	-30,3	4 saat içerisinde referans değere göre değişim	-54,2	-42,4

Tedaviler arasındaki fark (%95 Güven aralığı, p-değeri)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Tedaviler arasındaki fark (%95 Güven aralığı, p-değeri)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Belirtilerin giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre (saat)			Belirtilerin giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre (saat)		
Bütün ataklar (N=74)	2	12	Bütün ataklar (N=56)	2,5	4,6
Tedavinin başlamasından 4 saat sonraki yanıt oranı (% , CI)			Tedavinin başlamasından 4 saat sonraki yanıt oranı (% , CI)		
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)
Belirtilerin giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre: bütün belirtiler(saat):			Belirtilerin giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre: bütün belirtiler (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	12,0	Ciltte ağrı	1,6	9,0
Belirtilerin neredeyse tamamen hafiflemesine kadar geçen medyan süre (saat)			Belirtilerin neredeyse tamamen hafiflemesine kadar geçen medyan süre (saat)		
Bütün ataklar (N=74)	10	51	Bütün ataklar (N=56)	8,5	19,4
Belirtilerin gerilemesine kadar geçen medyan süre,			Belirtilerin neredeyse tamamen giderilmesine		

hasta tarafından (saat)			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 vakalar (N=56)	1,0	5,7

*ITT: Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon

Tablo 4. FAST-3 için etkililik sonuçları

Etkililik sonuçları: FAST-3; Kontrol fazı--TAA popülasyonu				
Sonlanım noktası	İstatistikler	İkatiyant	Plasebo	p-değeri
		N=43	N=45	
Primer sonlanım noktası				
Belirtilerin Giderilmesinin Başlangıcına Kadar Geçen Süre -- Kompozit VAS (saat)	Medyan	2,0	19,8	<0,001
Diğer sonlanım noktaları				
Primer Belirtilerin 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 Belirti Skorunda, 2. saatteki değişim	Ortalama	-0,53	-0,22	< 0,001
Kompozit Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen Belirti Skorunda, 2. saatteki değişim	Ortalama	-0,44	-0,19	< 0,001
Belirtilerin Neredeyse Tamamen Giderilmesine Kadar Geçen Süre (saat)	Medyan	8	36,0	0,012
Denek Tarafından Değerlendirilen Başlangıç Belirti İyileşmesine Kadar Geçen Süre (saat)	Medyan	0,8	3,5	< 0,001
Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen Başlangıç Görsel Belirti İyileşmesine Kadar Geçen Süre (saat)	Medyan	0,8	3,4	< 0,001

Larinksi etkileyen HAÖ atağı geçiren toplam 66 hasta bu kontrollü faz III klinik çalışmalarında tedavi edilmiştir. Belirtilerin hafiflemeye başlamasına 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.

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

Birincil etkililik sonlanım noktası, belirti skoru bildiren bir kompozit araştırmacı tarafından ölçülen belirti rahatlama süresinin (TOSR) başlangıcının olduğu zaman olarak belirlenmiştir. Belirti rahatlama süresi, %20 oranında belirti iyileşmesinin gerçekleşmesi için geçen zaman (saat) olarak tanımlanmıştır.

Genel olarak, belirti rahatlama süresinin 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 belirti rahatlama süresi başlamıştır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İkatibantın farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülere ve hastalara, hem intravenöz, hem de subkütan uygulamanın kullanıldığı çalışmalar ile kapsamlı olarak karakterize edilmiştir. İkatibantın, HAÖ'si olan hastalardaki farmakokinetik profili sağlıklı gönüllülerdekine 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, proteolitik enzimler tarafından büyük ölçüde idrarda atılan inaktif metabolitlere metabolize edilir.

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.

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.

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 ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Mevcut veriler beyaz (n=132) ve beyaz olmayan (n=40) bireyler arasında klerenste farklılık olmadığını göstermektedir.

Pediyatrik Popülasyon

İkatibantın farmakokinetiği, HGT-FIR-086 çalışmasında pediyatrik Herediter anjiyoödem hastalarında karakterize edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Tek bir deri altı 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 Herediter anjiyoödem hastaları arasında ikatibant maruziyetinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Hem yetişkin hem de pediyatrik veriler kullanılarak popülasyon farmakokinetik modellemesi, pediyatrik Herediter anjiyoödem 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 Herediter anjiyoödem popülasyonunda ikatibanta tahmini maruz kalma, yetişkin Herediter anjiyoödem hastalarıyla yapılan çalışmalarda gözlemlenen maruziyetten daha düşüktür (Bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 ölçülemediği ancak bu çalışmadan elde edilen bütün bulgular, tedavi edilen sıçanlarda ya

tamamen ya da kısmen reversibl etkiler göstermiştir. Sıçanlarda test edilen tüm dozlarda böbrek üstü bez hipertrofisi göstermiştir. Böbrek üstü bez hipertrofisinin, ikatibant tedavisinin kesilmesinin ardından geriye döndüğü görülmüştür. Böbrek üstü 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 etkiye sahip bulunmadı.

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 bir karsinojenik potansiyeli göstermemektedir.

Bir standart *in vitro* ve *in vivo* test serisinde, ikatibantın genotoksik olmadığı ortaya konulmuştur.

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 uterin implantasyon süreci ve takip eden erken gebelikteki uterin stabilitesi üzerinde etkilere sahip 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 distres ve perinatal ölümler ile tokolitik etki göstermektedir.

Jüvenil sıçanlarda 2 haftalık deri altı doz aralığı bulma çalışmasında, maksimum tolere edilen doz olarak 25 mg/kg/gün belirlenmiştir. Cinsel erişkinliğe ulaşmamış sıçanların, 7 hafta süreyle günde 3 mg/kg ile tedavi edildiği bir jüvenil toksisite çalışmasında, testislerde ve epididimiste atrofi gözlenmiş; gözlenen mikroskobik bulgular kısmen geri döndürülebilir olmuştur. İkatibantın üreme dokuları üzerindeki benzer etkileri, cinsel açıdan olgun sıçanlarda ve köpeklerde görülmüştür. Bu doku bulguları, gonadotropinin bildirilen etkileri ile tutarlıdır ve takip eden tedavisiz geçen dönemde geri dönüşlü olduğu görülmüştür.

In vitro (hERG kanalında) veya *in vivo* olarak normal köpeklerde ya da çeşitli köpek modellerinde (Ventriküler düzenleme, fiziksel efor ve koroner ligasyon) ikatibant ile ilişkili hemodinamik değişikliklerin gözlenmediğini ve kardiyak iletim değişikliği ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. 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

Glasiyal asetik asit (pH ayarı için)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf mrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Kutuda, piston tapalı (bromobütil piston tıpa), 5 mL'lik kullanıma hazır enjektör (Tip I Cam) içerisinde 3 mL çözelti ve izopropil alkol içeren temizleme mendili.

Ürünümüz ambalajı içerisinde pistonu ve emniyet kilidi takılı kullanıma hazır şırınga olarak hipodermik iğne ile birlikte sunulmaktadır.

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.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi“ ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Aşağıdaki adım adım talimatlar yalnızca kendi kendine uygulama içindir:

Talimatlar aşağıdaki ana adımları içermektedir:

1. Genel bilgiler

2. Enjeksiyon yerinin hazırlanması

2a. 65 kg veya daha az vücut ağırlığı olan çocuklar ve ergenler (2-17 yaş) için enjektör ve iğnenin hazırlanması

2b. Enjektörün ve iğnenin enjeksiyon için hazırlanması (tüm hastalar için)

3. Çözeltinin enjekte edilmesi

4. Enjeksiyon materyalinin atılması

- İşleme başlamadan önce kullanılacak çalışma alanını (yüzeyini) temizleyin.
- İşleme başlamadan önce ellerinizi sabun ve su ile yıkayın.
- Enjektörü kutudan çıkarıp 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.
- Enjeksiyon yerini seçin. Enjeksiyon yeri, karnınız üzerinde göbek deliğinin yaklaşık 5-10 cm (2-4 in) altında iki taraftan birindeki bir cilt kıvrımı olmalıdır. Bu alan herhangi bir yara izinden en az 5 cm (2 in) uzak olmalıdır. Morarmış, şişmiş veya ağrılı bir alanı seçmeyin.

- Enjeksiyon yerini, kutu içerisinde bulunan alkollü mendil ile temizleyin ve kurumasını bekleyin.
- İğne kapağını ambalajından 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.
- Enjektör üzerindeki şeffaf plastik emniyet kilidi parçasını çıkartın.
- Enjektörü çekerek iğneyi, iğne kapağından çıkartın. Pistonu çekmeyin.
- Enjektör artık kullanıma hazırdır.
- 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 Popülasyonda Kullanımı

Uygulanacak uygun doz miktarı 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. Tüm iğneler ve enjektörler kesici aletler kutusuna atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

AROMA İLAÇ SAN. LTD. ŞTİ.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel : 0 282 675 10 06

Faks : 0 282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI:

2019/713

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ