

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HERİCANT 30 mg/3 mL S.C. 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 34,14 mg ikatibant asetat içerir. Çözeltinin her mL'si, 10 mg ikatibant içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 22,71 mg/mL
Sodyum hidroksit y.m

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

HERİCANT, C1-esteraz-inhibitörü eksikliği olan yetişkinlerde, adölesanlarda, 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda hereditör anjiyoödem (HAÖ) akut ataklarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

HERİCANT, bir sağlık mesleği mensubu kılavuzluğu altında kullanım içindir.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Yetişkinler için önerilen doz, HERİCANT 30 mg'nin tek bir subkütan enjeksiyonudur.

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

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

Uygulama şekli:

HERİCANT, tercihen karın bölgesine subkütan uygulama içindir.

Her bir HERİCANT enjektörü yalnızca tek bir kullanım içindir.

HERİCANT, uygulanacak hacimden dolayı, yavaş bir şekilde enjekte edilmelidir.

Uygulamaya yönelik talimatlar için Kullanma Talimatı'na bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adölesanlarda (2 -17 yaş arası) vücut ağırlığına dayanarak önerilen HERİCANT 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 mL)
26 kg – 40 kg	15 mg (1,5 mL)
41 kg – 50 kg	20 mg (2 mL)
51 kg – 65 kg	25 mg (2,5 mL)
>65 kg	30 mg (3 mL)

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

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

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki hastalarda kullanıma ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Yaşlı hastaların, ikatibanta sistemik maruziyetlerinin arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, HERİCANT'ın 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.

Hasta yakını / bakıcı ve kendi kendine uygulama

HERİCANT'ın kendi kendine veya bir hasta yakını / bakıcı tarafından uygulanmasının başlatılmasına ilişkin karar, yalnızca hereditör anjiyoödem tanısında ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Yetişkinler

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

2-17 yaş arasındaki çocuklar ve adölesanlar

HERİCANT 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

Laringial ataklar

Laringial 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 (B2) reseptör antagonizmasından dolayı, teorik olarak, kardiyak fonksiyonda bir bozulma ve koroner kan akımında bir azalma meydana gelebilir. Bu nedenle HERİCANT, akut iskemik kalp hastalığı veya stabil olmayan anjina pektoris olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

İnme

Bir inmenin hemen ardından B2 reseptör blokajının yararlı etkisini destekleyen kanıtların varlığına rağmen, ikatibantın, bradikininin olumlu ‘geç dönem nöroprotektif etkileri’ni 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 HERİCANT 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.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her mL’inde 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

Pediyatrik popülasyon

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP450’yi içeren farmakokinetik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

HERİCANT’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:

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 kullanımı ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İkatibant için, 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.

HERİCANT, gebelikte, yalnızca, potansiyel yararı, 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 HERİCANT 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 / Fertilite

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

HERİCANT, araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkiye sahiptir. HERİCANT 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 ikatibant ile tedavi edilmiştir. İkatibant 30 mg subkütan, bir sağlık çalışanı tarafından, 129 sağlıklı deneğe ve HAÖ'si olan 236 hastaya uygulanmıştır.

Klinik çalışmalarda 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)	
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Baş dönmesi, baş ağrısı
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın:	Bulantı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın:	Döküntü, eritem, kaşıntı
Bilinmiyor:	Ürtiker
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Enjeksiyon yeri reaksiyonları*
Yaygın:	Ateş
Araştırmalar	
Yaygın:	Transaminazda artış
*Enjeksiyon yerinde morarma, hematoma, yanma, eritem, hipoestezi, irritasyon, uyuşma, ödem, ağrı, basınç hissi, kaşıntı, şişkinlik, ürtiker ve sıcaklık)	

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

HAÖ’lü toplam 32 pediyatrik hasta (2 ila 11 yaş arası 8 çocuk ve 12 ila 17 yaş arası 24 adölesan) klinik çalışmalar sırasında ikatibant ile tedavi edilmiştir. 31 hastaya tek doz ikatibant, bir hastaya (bir adölesan) iki HAÖ atağı için (toplamda iki doz) ikatibant verilmiştir. İkatibant maksimum 30 mg doz için vücut ağırlığına bağlı olarak 0,4 mg/kg 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 ila 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 sıcaklık hissidir.

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

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

İmmünojenisite

Kontrollü faz III çalışmalarda yetişkinlerdeki tekrarlı tedavi boyunca, nadir olgularda, anti-ikatibant antikorlarına karşı geçici pozitiflik gözlemlendi. Bütün hastalarda, etkililik korundu. İkatibant ile tedavi edilen bir hastanın test sonucu, ikatibant ile tedaviden önce ve sonra, anti-ikatibant antikorları için pozitif idi. Bu hasta 5 ay süreyle takip edildi ve sonraki numuneler, anti-ikatibant

antikorları için negatif idi. İkatibant ile herhangi bir aşırı duyarlılık veya anafilaktik reaksiyonlar rapor edilmedi.

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 aşımına ilişkin herhangi bir klinik bilgi mevcut değildir.

3,2 mg/kg'lık 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

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 sistemi kapsayan, aralıklı subkütan ve/veya submukozal ödem atakları şeklinde görülür. Bir atak genellikle 2 ila 5 gün devam eder.

İkatibant, tip 2 bradikinin (B2) reseptörünün seçici kompetitif antagonistidir. Bradikinine benzer bir yapıya sahip olan, ancak proteinojenik olmayan 5 aminoaside sahip bir sentetik dekaeptittir.

Farmakodinamik Etkiler

İkatibant ile sağlıklı genç deneklerde yapılan faz I çalışmalarda (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 önlendi. Bradikinin dozu 4 kat artırıldığında ikatibantın bir kompetitif antagonist olduğu gösterildi.

Klinik etkililik ve güvenlik

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

Faz III klinik çalışmalar (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 sahipti. 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 edildi. Laringeal anjiyoödem semptomlarına sahip olan hastalar, ikatibant ile açık etiketli tedavi aldı. Primer etkililik sonlanım noktası, bir görsel analog skala (VAS) kullanılarak gösterilen, semptomların giderildiği ana kadar geçen süre idi. Tablo 3, bu çalışmalar için etkililik sonuçlarını göstermektedir.

FAST-3, medyan yaşı 36 yıl olan 98 yetişkin hastadaki, randomize edilmiş, plasebo-kontrollü, paralel-gruplu bir çalışma idi. Hastalar, subkütan enjeksiyon ile 30 mg ikatibant veya plasebo almak

üzere randomize edildi. Bu çalışmadaki hastaların bir alt kümesinde, androjenler, antifibrinolitik ajanlar veya C1 inhibitörleri almakta iken, akut HAÖ atakları meydana geldi. Primer sonlanım noktası, bir 3-maddeli kompozit görsel analog skoru (VAS-3) kullanılarak değerlendirilen, semptomların giderilmesinin başlangıcına kadar geçen süre idi. 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 hızlı idi. İkatibantın terapötik etkisi, sekonder etkililik sonlanım noktaları ile konfirme edildi.

Bu kontrollü Faz III çalışmaların 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 çalışmalardaki tekrarlayan ataklar boyunca da tutarlı idi. Toplam 237 hasta, 1.278 akut HAÖ atağı için, 30 mg ikatibantın 1.386 dozu ile tedavi edildi. İkatibant ile tedavi edilen ilk 15 atağın (1.030 atak için 1.114 doz) değerlendirmesinde, semptomların giderilmesinin başlangıcına kadar geçen süre (2,0 ila 2,5 saat), ataklar boyunca benzer idi. Bu HAÖ ataklarının %92,4'ü, tek bir doz ikatibant ile tedavi edildi.

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	12	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 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Bütün ataklar (N=56)	66,7 (46, 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	3,3
Ciltte şişkinlik	2,6	18,1	Ciltte şişkinlik	3,1	10,2
Ciltte ağrı	1,5	12	Ciltte ağrı	1,6	9

İkatibant ile Traneksamik asit veya Plasebonun Kontrollü Klinik Çalışması: Etkililik Sonuçları					
FAST-2			FAST-1		
	İkatibant	Traneksamik asit		İkatibant	Plasebo
Semptomların neredeyse tamamen giderilmesine kadar geçen medyan süre (saat)			Semptomların neredeyse tamamen giderilmesine kadar geçen medyan süre (saat)		
Bütün ataklar (N=74)	10	51	Bütün ataklar (N=56)	8,5	19,4
Semptomların gerilemesine kadar geçen medyan süre, hasta tarafından (saat)			Semptomların gerilemesine kadar geçen medyan süre, hasta tarafından (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	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	Plasebo	p-değeri
		(n=43)	(n=45)	
Primer Sonlanım Noktası				

Semptomların Giderilmesinin Başlangıcına Kadar Geçen Süre -- Kompozit VAS (saat)	Medyan	2	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

Etkililik Sonuçları: FAST-3; Kontrollü Faz -- ITT popülasyonu				
Sonlanım noktası	İstatistik	İkatibant	Plasebo	p-değeri
		(n=43)	(n=45)	
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	36	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

Larinksi etkileyen HAÖ atakları olan toplam 66 hasta, bu kontrollü Faz III klinik çalışmalarda tedavi edildi. Sonuçlar, semptomların giderilmesinin başlangıcına kadar geçen süre açısından, laringeal 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 0,4mg/kg vücut ağırlığı) almıştır ve hastaların çoğunluğu minimum 6 aya kadar takip edilmiştir. 11 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) olarak tanımlanmıştır.

Semptom giderilmesinin başlangıcına kadar geçen toplam medyan süre 1 saattir (%95 güven aralığında, 1-1,1 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 yok olduğu en erken süre) 1,1 saattir (%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 edildi. İkatibantın, HAÖ'si olan hastalardaki farmakokinetik profili sağlıklı gönüllülerdekine benzerdir.

Emilim:

Subkütan uygulamanın ardından, 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.

In 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. Klirens yaklaşık 15-20 L/saat'tir ve dozdan bağımsızdır. Terminal plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1-2 saattir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon

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

Cinsiyet

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

Karaciğer ve böbrek yetmezliği

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

İrk

Her bir ırk üzerindeki etkiye dair bilgiler sınırlıdır. Mevcut maruziyet verileri beyaz olmayan

(n=40) ve beyaz (n=132) denekler arasında klirens farklılığı belirtmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

İkatibant farmakokinetiği HGT-FIR-086 çalışmasında pediyatrik HAÖ hastalarında karakterize edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Tek subkütan uygulamanın ardından (maksimum 30 mg'a kadar 0,4 mg/kg), maksimum konsantrasyona ulaşana kadara 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 pediyatrik verilerin ikisini de kullanan popülasyon farmakokinetik modellemesi, ikatibant klirensinin, pediatrik HAÖ popülasyonunda düşük vücut ağırlıkları için belirtilen düşük klirens değerleri ile, vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ağırlığa bağlı dozlama için modellemeye dayanarak, pediyatrik HAÖ popülasyonunda öngörülen ikatibant maruziyeti (bkz. Bölüm 4.2), yetişkin HAÖ hastalarıyla yapılan çalışmalarda gözlemlenen maruziyetten daha düşüktür.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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). 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 geri döndüğümlü olarak geciktirdiği gözlemlendi.

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 idi. Sıçanlarda bir NOAEL ölçülemedi ancak bu çalışmadan elde edilen bütün bulgular, tedavi edilen sıçanlarda ya tamamen ya da kısmen geri dönüşümlü etkiler gösterdi. Sıçanlarda test edilen tüm dozlarda adrenal bez hipertrofisi gözlemlendi. Adrenal bez hipertrofinin, ikatibant tedavisinin kesilmesinin ardından geriye döndüğü görüldü. Adrenal bez ile ilgili bulgularının klinik önemi bilinmemektedir.

İkatibantın, 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 bir karsinojenik 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 subkütan enjeksiyon ile uygulandığında teratojenik bulunmadı. 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 perinatal ölüm ile birlikte 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 gözlemlendi ve gözlemlenen mikroskobik bulgular kısmen tersinirdir. İkatibantın cinsel açıdan olgun sıçanlarda ve köpeklerde üreme üzerinde benzer etkileri görüldü. Bu doku bulguları,

gonadotropinler üzerinde bildirilen etkiler ile tutarlı idi ve takip eden tedavisiz geçen dönemde tersinir olduğu görüldü.

İkatibant, ilişkili hemodinamik değişikliklerin gözlemlenmediği 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 iskemiye kötüleştirdiği gösterilmiştir, bununla birlikte akut iskemide zararlı bir etkisi tutarlı olarak gösterilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Asetik asit, glasiyal (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

Gri bromobütil tıpalı beyaz opak renkli polipropilen piston, 3 ml şeffaf Tip I cam şırınga ve yanında hipodermik iğne ile ambalajlanmıştır. Uygun dozun alınması ve uygulanması için; sıvı aktarım konektörü (bağlantı parçası) ve 3 ml dereceli plastik şırınga içeren ambalaja sahiptir.

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 yıkayınız.
- Kapağı kaldırıp çıkartarak blisteri açınız.
- Kullanıma hazır enjektörü blister tepsisinden çıkartınız.
- Kapağı çevirerek açın ve kullanıma hazır enjektörün ucundan çıkartınız.
- Kapağın çevrilerek açılmasının ardından, kullanıma hazır enjektörü uygun bir yere koyunuz.
- İğne kapağını blisterden çıkartınız.
- İğne kapağının sadece başlığını çıkartın (iğne, halen iğne kapağı içerisinde olmalıdır).

- Enjektörü sıkıca tutun. İğneyi, renksiz çözeltiyi içeren kullanıma hazır enjektöre dikkatli bir şekilde takınız.
- Kullanıma hazır enjektörü halen kapağına sabitlenmiş olan iğne üzerine çevirerek takınız.
- Enjektörü çekerek iğneyi, iğne kapağından çıkartınız. Pistonu çekmeyiniz.
- Enjektör artık kullanıma hazırdır.
- Enjeksiyon yerini seçiniz. 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 seçmeyiniz.
- Enjeksiyon yerini, alkollü mendil ile temizleyin ve kurumasını bekleyiniz.
- Enjektörü, bir elinizde, iki parmağınız arasında, başparmağınız pistonun altında olacak şekilde tutunuz.
- Pistonu, ilk damla iğnenin ucunda görünene kadar iterek enjektörde hava kabarcığı kalmamasını sağlayınız.
- Enjektörü, iğnesi cildinize bakar halde, cildinize 45-90 derecelik bir açıyla tutunuz.
- Enjektörü bir elinizde tutarken, diğer elinizi, daha önce dezenfekte edilmiş enjeksiyon yerinde, başparmağınız ve parmaklarınız arasında bir cilt kıvrımını nazikçe tutmak üzere kullanınız.
- Cilt kıvrımını tutun, enjektörü cildinize yaklaştırın ve iğneyi hızlı bir şekilde cilt kıvrımına sokunuz.
- Enjektörün pistonunu, kontrollü bir şekilde, sıvının tamamı cilde enjekte edilene ve enjektörde hiç sıvı kalmayana kadar yavaşça itiniz.
- Yavaşça itiniz, bu işlem yaklaşık 30 saniye sürecektir.
- Cilt kıvrımını bırakınız ve iğneyi nazikçe dışarı çekiniz.
- Enjektörü, iğneyi ve iğne kapağını uygun şekilde kontrol edilmemesi halinde başkalarına zarar verebilecek olan atıkların atılması için olan sert duvarlı bir kutuya atınız.

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.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir. Tüm iğneler ve enjektörler kesici aletler kutusuna atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2026/302

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ