

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 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRADİKANT 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

BRADİKANT, C1-esteraz-inhibitörü eksikliği olan yetişkinlerde herediter anjiyoödem (HAÖ) akut ataklarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

BRADİKANT, bir Sağlık Mesleği Mensubu kılavuzluğu altında kullanım içindir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, BRADİKANT 30 mg'nin tek bir subkütan enjeksiyonudur.

Olguların çoğunda, bir atağın tedavi edilmesi için tek bir BRADİKANT enjeksiyonu yeterlidir. Semptomlardaki azalmanın yetersiz olması, veya semptomların nüks etmesi halinde, 6 saatin ardından, ikinci bir BRADİKANT enjeksiyonu uygulanabilir. İkinci enjeksiyonun, semptomları azaltmada yetersiz kalması durumunda veya semptomların nüks etmesi halinde diğer bir 6 saatin ardından, üçüncü bir BRADİKANT enjeksiyonu uygulanabilir. Yirmi dört saatlik bir periyot içerisinde, BRADİKANT enjeksiyonu üç defadan fazla uygulanmamalıdır. Klinik çalışmalarda, ayda 8'den fazla BRADİKANT enjeksiyonu uygulanmamıştır.

Uygulama şekli:

BRADİKANT, tercihen karın bölgesine subkütan yolla uygulanır.

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

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

BRADİKANT yalnızca tek bir kullanım içindir.

BRADİKANT uygulanacak hacimden (3 ml) dolayı, yavaş bir şekilde enjekte edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon:**

BRADİKANT'ın, 0-18 yaş arası çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki hastalarda kullanıma ilişkin bilgiler sınırlıdır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*Larenjiyal ataklar*

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

İskemik kalp hastalığı

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

İnme

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

Kendi kendine uygulama

Daha önce hiç BRADİKANT 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).

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

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).

BRADİKANT’ın, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile birlikte uygulanması araştırılmamıştır. ACE inhibitörleri, bradikinin düzeylerindeki olası artıştan dolayı, HAÖ hastalarında kontrendikedir.

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.

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

Laktasyon dönemi

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

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

Üreme yeteneği / Fertilité

Sıçanlarda 6 aya kadar ve köpeklerde 9 aya kadar süreli tekrarlı-doza çalışmaları yürütülmüştür. Hem sıçanlarda, hem de köpeklerde, dolaşımdaki seks hormonu düzeylerinde, doza bağlantılı bir azalma olduğu ve ikatibantın tekrarlı kullanımının, cinsel olgunlaşmayı reversibl olarak geciktirdiği gözlemlendi. İkatibant, erkek farelerin (en yüksek doz 80,8 mg/kg/gün), ve sıçanların (en yüksek doz, 10 mg/kg/gün) fertilitesi üzerinde herhangi bir etkiye sahip bulunmadı.

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Klinik denemelerde subkütan ikatibant ile tedavi edilen deneklerin neredeyse tamamında, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar (cilt irritasyonu, şişkinlik, ağrı, kaşıntı, eritem, yanma hissi ile

karakterize) gelişmiştir. Bu reaksiyonlar, genellikle hafif ila orta şiddette, geçici idi ve başka bir müdahale olmaksızın iyileşti.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Tablo 1'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 1: 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
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Enjeksiyon yeri reaksiyonları (Enjeksiyon yerinde morarma, hematoma, yanma, eritem, hipoestezi, irritasyon, uyuşma, ödem, ağrı, basınç hissi, kaşıntı, şişkinlik, ürtiker ve sıcaklık)
Yaygın	Ateş
Araştırmalar	
Yaygın:	Transaminazda artış

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

İmmünojenisite

Kontrollü faz III denemelerdeki tekrarlı tedavi boyunca, nadir olgularda, anti-ikatibant antikorlarına karşı geçici pozitiflik gözlemlendi. Bütün hastalarda, etkililik korundu. BRADİKANT ile tedavi edilen bir hastanın test sonucu, BRADİKANT 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. BRADİKANT 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 aşımı ile ilgili hiçbir klinik bilgi mevcut değildir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer hematolojik ajanlar, herediter anjiyoödem tedavisinde 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 yolu 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 amino aside sahip bir sentetik dekapeptittir. HAÖ'de bradikinin konsantrasyonlarındaki artış, klinik semptomların gelişimindeki anahtar mediyatördür.

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. İkatibantın, bradikinin dozu 4 kat artırıldığında bir kompetitif antagonist olduğu gösterilmiştir.

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 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 edilmiştir. Larinjeal 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 idi. Tablo 2, bu çalışmalar için etkililik sonuçlarını göstermektedir.

FAST-3, medyan yaşı 36 yıl olan 98 yetişkin hastadaki, 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, 7/12 semptomların giderilmesinin başlangıcına kadar geçen süredir. Tablo 3, 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 tedavi etkisi, sekonder etkililik sonlanım noktaları ile konfirme edilmiştir.

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

Tablo 2. 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 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	
Başlangıçtan 12 saate değişiklik	-54,0	-30,3	Başlangıçtan 12 saate değişiklik	-54,2	-42,4
Tedaviler arasındaki fark (%95 CI, p-değeri)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Tedaviler arasındaki fark (%95 CI, p-değeri)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Semptomların giderilmesinin			Semptomların giderilmesinin		

başlamasına kadar geçen medyan süre (saat)			başlamasına kadar geçen medyan süre (saat)		
Bütün ataklar (N=74)	2,0	12,0	Bütün ataklar (N=56)	2,5	4,6
Tedavinin başlamasından 4 saat sonraki yanıt oranı (% , 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)
Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre: bütün semptomlar (saat):			Semptomların giderilmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre: bütün semptomlar (saat):		
Abdominal ağrı	1,6	3,5	Abdominal ağrı	2,0	3,3
Ciltte şişkinlik	2,6	18,1	Ciltte şişkinlik	3,1	10,2
Ciltte ağrı	1,5	12,0	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 ataklar (N=74)	10,0	51,0	Bütün ataklar (N=56)	8,5	19,4
Semptomların gerilemesine kadar geçen medyan süre, hasta tarafından (saat)			Semptomların neredeyse tamamen giderilmesine 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 3. FAST-3 için etkililik sonuçları

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

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.

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 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.

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.

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Veriler, klerenste, 40 yaşındaki hastalar ile karşılaştırıldığında, yaşlılarda (75-80 yaş), yaklaşık %50-60 daha yüksek maruziyete yol açan, yaşla bağlantılı bir azalma olduğunu göstermektedir. Veriler, cinsiyetin ve ağırlığın ikatibant farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir.

Sınırlı veriler ikatibant maruziyetinin hepatik veya renal bozukluk tarafından etkilenmediğini göstermektedir. İrkin ikatibant farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Çocuklarda farmakokinetik veriler mevcut değildir.

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'lik 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 reversibl etkiler gösterdi. Sıçanlarda test edilen tüm dozlarda adrenal bez hipertrofisi gözlemlendi. Adrenal bez hipertrofisinin, ikatibant tedavisinin kesilmesinin ardından geriye döndüğü görüldü. Adrenal bez bulgularının klinik önemi bilinmemektedir.

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

İkatibant, sıçanda (en yüksek doz, 25 mg/kg/gün) ve tavşanda (en yüksek doz: 10 mg/kg/gün) erken embriyonik ve fetal gelişim sırasında s.c. enjeksiyon ile uygulandığında teratojenik bulunmadı. 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. Bu uterin etkiler, ayrıca ikatibantın, sıçanda yüksek dozlarda (10 mg/kg/gün) fetusta sıkıntı halinde artış ve perinatal ölüm ile gecikmiş doğum ile sonuçlanan bir tokolitik etki sergilediği geç dönem gebelikte de kendini göstermektedir.

Cinsel açıdan immatür sıçanların, 7 hafta süreyle günde 3 mg/kg ile tedavi edildiği bir juvenil toksisite çalışmasında, testislerde ve epididimiste atrofi gözlemlendi. İkatibantın üreme üzerindeki benzer etkiler, cinsel açıdan olgun sıçanlarda ve köpeklerde görüldü. Bu doku bulguları, gonadotropinler üzerinde bildirilen etkiler ile tutarlı idi ve takip eden tedavisiz geçen dönemde reversibl 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
Glasiyal asetik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı 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

Piston tapalı (bromobütil piston tıpa), 5 ml'lik kullanıma hazır enjektör (Tip I Cam) içerisinde 3 ml çözelti.

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

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

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

Aşağıdaki adım adım talimatlar hastanın kendi kendine uygulaması içindir:

- İşleme başlamadan önce ellerinizi sabun ve su ile yıkayın.
- Kapağı kaldırıp çıkartarak blisteri açın.
- Kullanıma hazır enjektörü blister tepsisinden çıkartın.
- Kapağı çevirerek açın ve kullanıma hazır enjektörün ucundan çıkartın.
- Kapağın çevrilerek açılmasının ardından, kullanıma hazır enjektörü uygun bir yere koyun.
- İğne kapağını blisterden çıkartın.
- İğne kapağının sadece başlığını çıkartın (iğne, halen iğne kapağı içerisinde olmalıdır).
- Enjektörü sıkıca tutun. İğneyi, renksiz çözeltiyi içeren kullanıma hazır enjektöre dikkatli bir şekilde takın.
- Kullanıma hazır enjektörü halen kapağına sabitlenmiş olan iğne üzerine çevirerek takın.

- Enjektörü çekerek iğneyi, iğne kapağından çıkartın. Pistonu çekmeyin.
- Enjektör artık kullanıma hazırdır.
- Enjeksiyon yerini seçin. Enjeksiyon yeri, karnınız üzerinde göbek deliğinin yaklaşık 5-10 cm (2-4 inç) altında iki taraftan birindeki bir cilt kıvrımı olmalıdır. Bu alan herhangi bir yara izinden en az 5 cm (2 inç) uzak olmalıdır. Morarmış, şişmiş veya ağrılı bir alanı seçmeyin.
- Enjeksiyon yerini, alkollü mendil ile temizleyin ve kurumasını bekleyin.
- Enjektörü, bir elinizde, iki parmağınız arasında, başparmağınız pistonun altında olacak şekilde tutun.
- Pistonu, ilk damla iğnenin ucunda görünene kadar iterek enjektörde hava kabarcığı kalmamasını sağlayın.
- Enjektörü, iğnesi cildinize bakar halde, cildinize 45-90 derecelik bir açıyla tutun.
- Enjektörü bir elinizde tutarken, diğer elinizi, daha önce dezenfekte edilmiş enjeksiyon yerinde, başparmağınız ve parmaklarınız arasında bir cilt kıvrımını nazikçe tutmak üzere kullanın.
- Cilt kıvrımını tutun, enjektörü cildinize yaklaştırın ve iğneyi hızlı bir şekilde cilt kıvrımına sokun.
- Enjektörün pistonunu, kontrollü bir şekilde, sıvının tamamı cilde enjekte edilene ve enjektörde hiç sıvı kalmayana kadar yavaşça itin.
- Yavaşça itin, bu işlem yaklaşık 30 saniye sürecektir.
- Cilt kıvrımını bırakın ve iğneyi nazikçe dışarı çekin.
- Enjektörü, iğneyi ve iğne kapağını uygun şekilde kontrol edilmemesi halinde başkalarına zarar verebilecek olan atıkların atılması için olan sert duvarlı bir kutuya atın.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: POLİFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİC. A.Ş.

Adresi: Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0 282 675 14 04

Faks: 0 282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI:

2019/268

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.05.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ