

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icatibant Terapie 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută de 3 ml conține acetat de icatibant, echivalent cu icatibant 30 mg.
Fiecare ml de soluție conține icatibant 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluția este un lichid limpede și incolor, cu pH cuprins între 5,2 și 5,8, osmolalitate între 270 și 330 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Icatibant Terapie este indicat pentru tratamentul simptomatic crizelor de angioedem ereditar (AEE) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu deficit de inhibitor al C1-esterazei.

4.2 Doze și mod de administrare

Icatibant Terapie este conceput pentru utilizare sub îndrumarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Doze

Adulți

Doza recomandată pentru adulți este o singură injecție subcutanată cu Icatibant Terapie 30 mg.

În majoritatea cazurilor, o singură injecție cu Icatibant Terapie este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul unei ameliorări insuficiente sau al recidivei simptomelor, se poate administra o a doua injecție cu Icatibant Terapie după 6 ore. În cazul în care a doua injecție produce o ameliorare insuficientă sau o recidivă a simptomelor, se poate administra o a treia injecție cu Icatibant Terapie după alte 6 ore. Nu trebuie administrate mai mult de 3 injecții cu Icatibant Terapie într-o perioadă de 24 de ore.

În studiile clinice, nu au fost administrate mai mult de 8 injecții cu icatibant pe lună.

Copii și adolescenți

Doza recomandată de Icatibant Terapie bazată pe greutatea corporală la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani) este furnizată în Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Schema de administrare pentru pacienți copii și adolescenți

Greutate corporală	Doză (volum de injecție)
Între 12 kg și 25 kg	10 mg (1,0 ml)
Între 26 kg și 40 kg	15 mg (1,5 ml)
Între 41 kg și 50 kg	20 mg (2,0 ml)
Între 51 kg și 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

În studiul clinic, nu a fost administrată mai mult de 1 injecție cu icatibant pentru fiecare criză de AEE.

Nu se poate recomanda nicio schemă de administrare pentru copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea mai mică de 12 kg, deoarece nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru această grupă pediatrică.

Vârstnici

Sunt disponibile informații limitate cu privire la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

S-a demonstrat că persoanele vârstnice prezintă o expunere sistemică mai mare la icatibant. Relevanța acestui lucru cu privire la siguranța icatibantului este necunoscută (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Icatibant Terapie este conceput pentru administrare subcutanată, de preferat în zona abdominală.

Soluția injectabilă Icatibant Terapie trebuie injectată lent, din cauza volumului care urmează a fi administrat.

Fiecare seringă cu Icatibant Terapie este pentru o singură utilizare.

Consultați prospectul cu informații pentru pacient pentru instrucțiuni de utilizare.

Administrarea de către persoana care are grijă de pacient/autoadministrare

Decizia de a iniția autoadministrarea sau administrarea de către persoana care are grijă de pacient a Icatibant Terapie trebuie luată numai de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul angioedemului ereditar (vezi pct. 4.4).

Adulți

Icatibant Terapie poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care are grijă de pacient, numai după instruirea cu privire la tehnica de injectare subcutanată, de către un profesionist din domeniul sănătății.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2-17 ani

Icatibant Terapie poate fi administrat de către persoana care are grijă de pacient, numai după instruirea cu privire la tehnica de injectare subcutanată de către un profesionist din domeniul sănătății.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Crize de angioedem ereditar cu manifestări la nivelul laringelui

După administrarea injecției, pacienții cu crize de angioedem la nivelul laringelui trebuie supravegheați atent într-o instituție medicală adecvată, până când medicul apreciază că externarea se poate face în siguranță.

Boală cardiacă ischemică

În cazul existenței unor afecțiuni ischemice, teoretic pot apărea o deteriorare a funcției cardiace și o reducere a fluxului sanguin coronarian prin antagonizarea receptorilor pentru bradikinină de tip 2. Prin urmare, trebuie manifestată precauție la administrarea icatibantului la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută sau cu angină pectorală instabilă (vezi pct. 5.3).

Accident vascular cerebral

Deși există dovezi care susțin un efect benefic al blocadei receptorului B2 imediat după un accident vascular cerebral, există o posibilitate teoretică ca icatibantul să atenueze efectele neuroprotectoare pozitive de fază tardivă ale bradikininei. În conformitate, trebuie manifestată precauție la administrarea icatibantului în săptămânile următoare unui accident vascular cerebral.

Administrarea de către persoana care are grijă de pacient /autoadministrarea

Pentru pacienții cărora nu li s-a mai administrat niciodată icatibant, primul tratament trebuie administrat într-o instituție medicală sau sub îndrumarea unui medic.

În cazul unei ameliorări insuficiente sau al recidivei simptomelor după autoadministrare sau după administrarea de către persoana care are grijă de pacient, se recomandă ca pacientul sau persoana care are grijă de pacient să solicite asistență medicală. În cazul adulților, dozele ulterioare care pot fi necesare pentru același episod trebuie administrate în cadrul unei instituții medicale (vezi pct. 4.2). Nu există date privind administrarea dozelor ulterioare pentru același episod la adolescenți sau copii.

Pacienții care prezintă edem laringian trebuie să solicite întotdeauna sfatul medicului și să fie ținuți sub observație într-o instituție medicală, chiar dacă și-au administrat injecția la domiciliu.

Copii și adolescenți

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu icatibant pentru mai mult de o criză de AEE la copii și adolescenți.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se preconizează interacțiuni medicamentoase farmacocinetice care implică CYP450 (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă a icatibantului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu a fost studiată. Inhibitorii ECA sunt contraindicați la pacienții cu AEE, din cauza posibilei creșteri a concentrațiilor plasmatice de bradikinină.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru icatibant, nu sunt disponibile date clinice cu privire la expunerea în timpul sarcinii. Studiile la animale au demonstrat efecte asupra nidării și parturii (vezi pct. 5.3), însă nu se cunoaște riscul potențial la om.

Icatibantul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă posibilul beneficiu justifică posibilul risc pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal).

Alăptarea

Icatibant se excretă în laptele femelelor de șobolan în concentrații similare cu cele din sângele matern. Nu s-au descoperit efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor de șobolan.

Nu se cunoaște dacă icatibantul se excretă în laptele matern, dar se recomandă ca femeile care alăptează și care vor să utilizeze Icatibant Terapie, să nu alăpteze timp de 12 ore după tratament.

Fertilitatea

Atât la șobolani, cât și la câini, utilizarea repetată de icatibant a avut ca rezultat efecte asupra organelor aparatului reproducător. Icatibantul nu a avut niciun efect asupra fertilității șoarecilor și șobolanilor masculi (vezi pct. 5.3).

Într-un studiu efectuat la 39 de bărbați și femei, adulți, sănătoși, cărora li s-a administrat doza de 30 mg la interval de 6 ore, 3 doze din 3 în trei zile, reprezentând în total 9 doze, nu au existat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice inițiale și stimulate cu GnRH ale hormonilor de reproducere, nici la bărbați, nici la femei. Nu au existat efecte semnificative ale icatibantului asupra concentrației plasmatice de progesteron măsurate în faza luteală, asupra funcției luteale și nici asupra duratei ciclului menstrual la femei și nu au existat efecte semnificative ale icatibantului asupra numărului, motilității și morfologiei spermatozoizilor la bărbați. Este puțin probabil ca schema terapeutică utilizată în acest studiu să poată fi aplicabilă în condiții clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Icatibantul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat fatigabilitate, letargie, oboseală, somnolență și amețelă, ca urmare a utilizării icatibantului. Aceste simptome ar putea avea loc ca rezultat al unei crize de AEE. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă se simt obosiți sau amețiți.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice utilizate pentru înregistrare, un total de 999 de crize de AEE au fost tratate cu icatibant 30 mg, administrat subcutanat de către un profesionist din domeniul sănătății. Icatibant 30 mg s.c. a fost administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, la 129 de subiecți sănătoși și la 236 de pacienți cu AEE.

Aproape toți subiecții care au fost tratați cu icatibant subcutanat în cadrul studiilor clinice, au dezvoltat reacții la locul injecției (caracterizate prin iritația pielii, tumefiere, durere, prurit, eritem, senzație de

arsură). Aceste reacții au avut în general o severitate ușoară până la moderată, au fost tranzitorii și s-au rezolvat fără intervenții ulterioare.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse prezentată în Tabelul 1 este definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Toate reacțiile adverse provenite din experiența de după punerea pe piață sunt scrise cu caractere *cursive*.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate la icatibant

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen preferat
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie Eritem Prurit
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	<i>Urticarie</i>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Reacții la locul de injecție *
	Frecvente	Pirexie
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor
* Echimoze la locul de injecție, hematom la locul de injecție, senzație de arsură la locul de injecție, eritem la locul de injecție, hipoestezie la locul de injecție, iritație la locul de injecție, amorțire la locul de injecție, edem la locul de injecție, durere la locul de injecție, senzație de presiune la locul de injecție, prurit la locul de injecție, tumefiere la locul de injecție, urticarie la locul de injecție și senzație de căldură la locul de injecție.		

Copii și adolescenți

Un total de 32 de pacienți copii și adolescenți (8 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani și 24 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu AEE, au fost expuși la tratamentul cu icatibant în timpul studiilor clinice. La treizeci și unu de pacienți s-a administrat o singură doză de icatibant și la 1 pacient (un adolescent) s-a administrat icatibant pentru două crize de AEE (în total, două doze). Icatibantul a fost administrat sub formă de injecție subcutanată într-o doză de 0,4 mg/kg, pe baza greutății corporale, într-o doză maximă de 30 mg.

Majoritatea pacienților copii și adolescenți care au fost tratați cu icatibant subcutanat, au manifestat reacții la locul injecției, cum ar fi eritem, tumefiere, senzație de arsură, durere cutanată și prurit; acestea au avut o severitate ușoară până la moderată și au fost în concordanță cu reacțiile care au fost raportate la adulți. Doi pacienți copii și adolescenți au manifestat reacții la locul injecției, care au fost evaluate ca severe și care s-au rezolvat complet în decurs de 6 ore. Aceste reacții au fost eritem, tumefiere, senzație de arsură și de căldură.

Nu au fost observate modificări semnificative ale hormonilor reproducători în timpul studiilor clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitate

De-a lungul tratamentului repetat la adulți, în studii controlate de fază III, a fost observată în cazuri rare pozitivitatea tranzitorie a anticorpilor anti-icatibant. Eficacitatea s-a păstrat la toți pacienții. Un pacient tratat cu icatibant a fost testat pozitiv pentru anticorpi anti-icatibant înainte și după tratament. Acest pacient a fost urmărit timp de 5 luni, iar probele ulterioare au fost negative pentru anticorpi anti-icatibant. Nu au fost raportate reacții de hipersensibilitate sau anafilactice la icatibant.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații clinice cu privire la supradozaj.

O doză de 3,2 mg/kg administrată intravenos (de aproximativ 8 ori mai mare decât doza terapeutică) a cauzat eritem tranzitoriu, prurit, hiperemie facială, sau hipotensiune arterială la subiecții sănătoși. Nu a fost necesară nicio intervenție terapeutică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți agenți hematologici, medicamente utilizate în tratamentul angioedemului ereditar; codul ATC: B06AC02.

Mecanism de acțiune

AEE (o boală autozomal-dominantă) este cauzat de absența sau disfuncția inhibitorului C1-esterazei. Crizele de AEE sunt însoțite de o eliberare crescută a bradikininei, care este mediatorul cheie în dezvoltarea simptomelor clinice.

AEE se manifestă sub formă de crize intermitente de edem subcutanat și/sau submucos, implicând căile respiratorii superioare, pielea și tractul gastrointestinal. O criză durează de obicei între 2 și 5 zile.

Icatibantul este un antagonist selectiv competitiv la nivelul receptorului de tip 2 (B2) al bradikininei. Acesta este o decapeptidă sintetică, cu o structură similară bradikininei, însă cu 5 aminoacizi non-proteinogenici. În AEE, concentrațiile crescute de bradikinină reprezintă mediatorul cheie în dezvoltarea simptomelor clinice.

Efecte farmacodinamice

La subiecții tineri sănătoși, cărora le-a fost administrat icatibant în doze de 0,8 mg/kg timp de 4 ore, 1,5 mg/kg și zi sau 0,15 mg/kg și zi timp de 3 zile, a fost prevenită apariția hipotensiunii arteriale, a vasodilatației și a tahicardiei reflexe induse de bradikinină. Icatibant s-a dovedit a fi un antagonist competitiv atunci când doza de provocare de bradikinină a fost mărită de 4 ori.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele privind eficacitatea au fost obținute dintr-un studiu inițial de fază II în regim deschis și din trei studii de fază III controlate.

Studiile de fază III (FAST-1 și FAST-2) au fost studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate și au avut protocoale identice, cu excepția comparatorului (unul cu acid tranexamic administrat pe cale orală drept comparator și unul controlat cu placebo). Un total de 130 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fie o doză de icatibant 30 mg (63 de pacienți), fie un comparator (acid tranexamic, 38 sau placebo, 29 de pacienți). Episoadele ulterioare de AEE au fost tratate în cadrul unei extensii în regim deschis. Pacienților cu simptome de angioedem laringian li s-a administrat tratament cu icatibant în regim deschis. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost timpul până la debutul ameliorării simptomului, folosind o scală analogică vizuală (VAS). Tabelul 3 prezintă rezultatele de eficacitate pentru aceste studii.

FAST-3 a fost un studiu randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, efectuat la 98 de pacienți adulți, cu vârsta medie de 36 de ani. Pacienții au fost randomizați să li se administreze fie icatibant 30 mg, fie placebo, sub formă de injecție subcutanată. Un subset de pacienți din cadrul acestui studiu au avut crize de AEE în timp ce li s-au administrat androgeni, agenți antifibrinolitici sau inhibitori C1. Criteriul final principal de evaluare a fost timpul până la debutul ameliorării simptomelor, evaluat folosind un scor vizual analog format din 3 elemente (VAS-3), constând în evaluări ale tumefierii cutanate, durerii cutanate și durerii abdominale. Tabelul 4 prezintă rezultatele de eficacitate pentru FAST-3.

În aceste studii, pacienții cărora li s-a administrat icatibant au avut un timp median mai rapid până la debutul ameliorării simptomelor (2,0, 2,5 și respectiv 2,0 ore), comparativ cu acidul tranexamic (12,0 ore) și placebo (4,6 și 19,8 ore). Efectul tratamentului cu icatibant a fost confirmat prin criteriile finale secundare de evaluare a eficacității.

În cadrul unei analize integrate a acestor studii controlate de fază III, timpul până la debutul ameliorării simptomelor și timpul până la debutul ameliorării simptomului principal, au fost similare, indiferent de grupul de vârstă, sex, rasă greutate sau măsura în care pacientul a utilizat sau nu androgeni sau agenți antifibrinolitici.

Răspunsul a fost, de asemenea, consecvent pentru crizele repetate în studiile controlate de fază III. Un total de 237 de pacienți au fost tratați cu 1386 de doze de icatibant 30 mg pentru 1278 de crize de AEE. În cazul primelor 15 crize tratate cu icatibant (1114 doze pentru 1030 atacuri), timpul median până la instalarea ameliorării simptomatice a fost similar la toate crizele (2,0 până la 2,5 ore). 92,4% dintre aceste crize de AEE au fost tratate cu o singură doză de icatibant.

Tabelul 3. Rezultate privind eficacitatea pentru FAST-1 și FAST-2

Studiu clinic controlat cu ICATIBANT comparativ cu acid tranexamic sau placebo: Rezultate privind eficacitatea					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Acid tranexamic		Icatibant	Placebo
Număr de subiecți în populația cu ITT	36	38	Număr de subiecți în populația cu ITT	27	29
Scor VAS inițial (mm)	63,7	61,5	Scor VAS inițial (mm)	69,3	67,7

Studiu clinic controlat cu ICATIBANT comparativ cu acid tranexamic sau placebo: Rezultate privind eficacitatea					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Acid tranexamic		Icatibant	Placebo
Modificarea față de momentul inițial la 4 ore	-41,6	-14,6	Modificarea față de momentul inițial la 4 ore	-44,8	-23,5
Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoare p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoare p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Modificarea față de momentul inițial la 12 ore	-54,0	-30,3	Modificarea față de momentul inițial la 12 ore	-54,2	-42,4
Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoare p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoare p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Durata mediană până la debutul ameliorării simptomelor (ore)			Durata mediană până la debutul ameliorării simptomelor (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	2,0	12,0	Toate episoadele (N = 56)	2,5	4,6
Rata de răspuns (% , ÎÎ) la 4 ore după începerea tratamentului			Rata de răspuns (% , ÎÎ) la 4 ore după începerea tratamentului		
Toate episoadele (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Toate episoadele (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Durata mediană până la debutul ameliorării simptomelor: toate simptomele (ore):			Durata mediană până la debutul ameliorării simptomelor: toate simptomele (ore):		
Durere abdominală	1,6	3,5	Durere abdominală	2,0	3,3
Umflarea pielii	2,6	18,1	Umflarea pielii	3,1	10,2
Durere cutanată	1,5	12,0	Durere cutanată	1,6	9,0
Durata mediană până la ameliorarea aproape completă a simptomelor (ore)			Durata mediană până la ameliorarea aproape completă a simptomelor (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	10,0	51,0	Toate episoadele (N = 56)	8,5	19,4
Durata mediană până la regresia simptomelor, raportată de către pacient (ore)			Durata mediană până la regresia simptomelor, raportată de către pacient (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	0,8	7,9	Toate episoadele (N = 56)	0,8	16,9

Studiu clinic controlat cu ICATIBANT comparativ cu acid tranexamic sau placebo: Rezultate privind eficacitatea					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Acid tranexamic		Icatibant	Placebo
Durata mediană până la ameliorarea generală a pacientului, raportată de către medic (ore)			Durata mediană până la ameliorarea generală a pacientului, raportată de către medic (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	1,5	6,9	Toate episoadele (N = 56)	1,0	5,7

Tabelul 4. Rezultate privind eficacitatea pentru FAST-3

Rezultate privind eficacitatea: FAST-3; Fază controlată – Populație cu ITT				
Criteriu final de evaluare	Statistică	Icatibant	Placebo	Valoarea p
		(n = 43)	(n=45)	
Criteriu final principal de evaluare				
Durata de timp până la debutul ameliorării simptomelor – VAS compusă (ore)	Mediană	2,0	19,8	< 0,001
Alte criterii finale de evaluare				
Durata de timp până la debutul ameliorării primului simptom (ore)	Mediană	1,5	18,5	< 0,001
Modificarea scorului VAS compus la 2 ore după tratament	Medie	-19,74	-7,49	< 0,001
Modificarea scorului simptomelor compus evaluat de subiect la 2 ore	Medie	-0,53	-0,22	< 0,001
Modificarea scorului simptomelor compus evaluat de investigator la 2 ore	Medie	-0,44	-0,19	< 0,001
Durata de timp până la ameliorarea aproape completă a simptomelor (ore)	Mediană	8,0	36,0	0,012
Durata de timp până la ameliorarea inițială a simptomelor evaluată de subiect (ore)	Mediană	0,8	3,5	< 0,001
Durata de timp până la ameliorarea inițială a simptomelor vizuale evaluată de investigator (ore)	Mediană	0,8	3,4	< 0,001

Un total de 66 de pacienți cu crize de AEE cu afectare laringiană au fost tratați în aceste studii clinice controlate de fază III. Rezultatele au fost similare cu cele ale pacienților cu AEE fără manifestări la nivelul laringelui în ceea ce privește timpul până la debutul ameliorării simptomelor.

Copii și adolescenți

Un studiu în regim deschis, nerandomizat, cu un singur braț (HGT-FIR-086), a fost efectuat la un total de 32 de pacienți. Toți pacienții au primit cel puțin o doză de icatibant (0,4 mg/kg greutate corporală, până la o doză maximă de 30 mg), iar majoritatea dintre pacienți au fost urmăriți timp de cel puțin 6 luni. Unsprezece pacienți au avut status prepubertar și 21 de pacienți au fost în perioada pubertară sau postpubertară.

Populația la care s-a evaluat eficacitatea a fost formată din 22 de pacienți care au fost tratați cu icatibant (11 în stadiul prepubertar și 11 în stadiul pubertar/postpubertar) pentru crize de AEE.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost durata de timp până la debutul ameliorării simptomelor (TDAS), măsurată folosind un scor compus al simptomelor raportat de investigator. Durata de timp până la ameliorarea simptomelor a fost definită ca durata de timp (în ore) până la apariția ameliorării simptomelor cu o magnitudine de 20%.

În general, timpul median până la debutul ameliorării simptomelor a fost de 1,0 oră (interval de încredere 95%, 1,0-1,1 ore). La 1 și 2 ore după tratament, aproximativ 50% și respectiv 90% dintre pacienți au manifestat debutul ameliorării simptomelor.

În general, timpul median până la simptomele minime (cel mai devreme moment după tratament atunci când toate simptomele au fost fie ușoare, fie absente) a fost de 1,1 ore (intervale de încredere 95%, 1,0-2,0 ore).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica icatibantului a fost caracterizată de studii care au folosit atât administrare intravenoasă, cât și subcutanată la voluntari sănătoși și pacienți. Profilul farmacocinetic al icatibantului la pacienții cu AEE este similar celui la voluntari sănătoși.

Absorbție

Ca urmare a administrării subcutanate, biodisponibilitatea absolută a icatibantului este 97%. Timpul până atingerea concentrației plasmatice maxime este de aproximativ 30 de minute.

Distribuție

Volumul de distribuție al icatibantului (V_{se}) este de aproximativ 20-25 l. Legarea de proteinele plasmatice este 44%.

Metabolizare

Icatibantul este metabolizat extensiv de enzimele proteolitice în metaboliți inactivi, care sunt în principal excretați în urină.

Studiile *in vitro* au confirmat că icatibantul nu este degradat prin căi metabolice oxidative și nu este un inhibitor al izoenzimelor majore ale citocromului P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4) și nu este un inductor al CYP 1A2 și 3A4.

Eliminare

Icatibantul este în principal eliminat prin metabolizare, cu mai puțin de 10% din doză eliminată în urină sub formă de medicament nemodificat. Clearance-ul este de aproximativ 15-20 l/oră și este independent de doză. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal este de aproximativ 1-2 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele sugerează că scăderea clearance-ului asociată vârstei are ca rezultat o expunere cu aproximativ 50-60% mai mare la pacienții vârstnici (75-80 ani), comparativ cu pacienții cu vârsta de 40 de ani.

Sex

Datele sugerează că nu există nicio diferență în ceea ce privește clearance-ul între femei și bărbați, după corectarea pentru greutatea corporală.

Insuficiență hepatică și renală

Date limitate sugerează că expunerea la icatibant nu este influențată de insuficiența hepatică sau renală.

Rasă

Informațiile privind efectul asupra raselor individuale sunt limitate. Datele disponibile privind expunerea nu sugerează nicio diferență în ceea ce privește clearance-ul între subiecții non-albi (n=40) și albi (n=132).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica icatibantului a fost caracterizată la pacienți copii și adolescenți cu AEE în studiul HGT-FIR-086 (vezi pct. 5.1). Ca urmare a unei singure administrări subcutanate (0,4 mg/kg până la cel mult 30 mg), timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de aproximativ 30 de minute, iar timpul de înjumătățire plasmatică terminală este de aproximativ 2 ore. Nu există diferențe observate în ce privește expunerea la icatibant între pacienții cu AEE cu crize și cei fără crize. Modelul farmacocinetic populațional care a utilizat atât date provenite de la adulți, cât și de la copii și adolescenți, au indicat că clearance-ul icatibantului este legat de greutatea corporală, cu valori mai mici ale clearance-ului observate la greutatea corporală mai scăzute la populația pediatrică cu AEE. Pe baza modelului pentru administrare bazată pe greutate, expunerea prezisă la icatibant în populația pediatrică cu AEE (vezi pct. 4.2) este mai mică decât expunerea observată în studiile desfășurate la pacienți adulți cu AEE.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost desfășurate studii cu doze repetate cu durata de până la 6 luni la șobolani și durata de până la 9 luni la câini. Atât la șobolani, cât și la câini, a existat o reducere asociată dozei a concentrațiilor hormonilor sexuali din circulație, iar utilizarea repetată de icatibant a întârziat reversibil maturarea sexuală.

Expunerile maxime zilnice, definite de aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) la valori ale dozelor care nu determină reacții adverse observate (NOAEL) în studiul cu durata de 9 luni la câini, au fost de 2,3 ori mai mari decât valoarea ASC obținută la oamenii adulți după administrarea subcutanată a unei doze de 30 mg. NOAEL nu a fost măsurabilă în studiul la șobolani, totuși, toate constatările din studiul respectiv au indicat efecte reversibile fie complet, fie parțial la șobolani tratați. Hipertrofia glandei suprarenale a fost observată la toate dozele testate la șobolani. Hipertrofia glandei suprarenale a fost observată ca fiind reversibilă după încetarea tratamentului cu icatibant. Relevanța clinică a descoperirilor privind glanda suprarenală este necunoscută.

Icatibantul nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor de șoarece (doză maximă de 80,8 mg/kg/zi) și șobolan (doză maximă de 10 mg/kg/zi).

Într-un studiu cu durata de 2 ani efectuat la șobolani pentru a evalua potențialul carcinogen al icatibantului, administrarea zilnică de doze care au indus niveluri de expunere de până la aproximativ 2 ori cele atinse după administrarea dozei terapeutice la oameni nu au avut niciun efect asupra incidenței sau morfologiei tumorilor. Rezultatele nu indică un potențial carcinogen al icatibantului.

Într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*, icatibantul nu a fost genotoxic.

Icatibantul nu a fost teratogen atunci când a fost administrat sub formă de injecție s.c. în timpul fazei de dezvoltare embrionică precoce și fetală la șobolani (doză maximă de 25 mg/kg/zi) și la iepuri (doză

maximă de 10 mg/kg/zi). Icatibantul este un antagonist potent al bradikininei și, prin urmare, la valori mari de doze, tratamentul poate avea efecte asupra procesului de nidare și și asupra stabilității uterine ulterioare din timpul primei perioade de gestație. Aceste efecte uterine se manifestă și în timpul ultimei faze a gestației, când icatibant prezintă un efect tocolitic provocând parturiție întârziată la șobolan, cu afectare crescută a fătului și deces perinatal în cazul administrării unor doze mari (10 mg/kg și zi).

Un studiu de stabilire a intervalului de doze pentru administrare subcutanată, cu durata de 2 săptămâni, efectuat la șobolani tineri, a identificat doza de 25 mg/kg/zi ca doză maximă tolerată. În studiul pivot privind toxicitatea juvenilă, în care șobolani imaturi din punct de vedere sexual au fost tratați zilnic cu 3 mg/kg/zi timp de 7 săptămâni, a fost observată atrofia testiculelor și epididimului; descoperirile observate microscopic au fost parțial reversibile. Au fost observate efecte similare ale icatibantului asupra țesuturilor aparatului reproducător la șobolani maturi din punct de vedere sexual și la câini. Aceste descoperiri tisulare au fost consecvente cu efectele raportate asupra gonadotropinelor, iar în timpul perioadei ulterioare fără tratament, par să fie reversibile.

Icatibantul nu a provocat nicio modificare de conducere cardiacă *in vitro* (canal hERG) sau *in vivo* la câinii normali sau la diferite modele de câini (stimulare ventriculară, extenuare fizică și ligaturare coronariană), unde nu au fost observate modificări hemodinamice asociate. S-a demonstrat că icatibantul agravează ischemia cardiacă indusă în mai multe modele non-clinice, deși un efect negativ nu a fost demonstrat în mod consecvent în ischemia acută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml de soluție în seringă preumplută de 3 ml (sticlă transparentă tip I) cu un opritor al pistonului din clorobutil, gri, un vâr de tip Luer și opritor anterior din polipropilenă, alb.
Un ac separat de 25G, 16 mm, va fi inclus pentru a administra o injecție.

Mărimi de ambalaj de o cutie cu o seringă preumplută cu un ac sau ambalaj multiplu care conține trei seringi preumplute cu trei ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția trebuie să fie limpede și incoloră și lipsită de particule vizibile.

Utilizare la copii și adolescenți

Doza corespunzătoare care trebuie administrată se bazează pe greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Atunci când doza necesară este mai mică de 30 mg (3 ml), este necesar următorul echipament pentru a extrage și a administra doza corespunzătoare:

- Adaptor (conector/cuplor de tip Luer-lock mamă proximal și/sau distal)
- Seringă gradată de 3 ml (recomandată)

Seringa preumplută cu icatibant și toate celelalte componente sunt pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Toate acele și seringile trebuie eliminate într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14190/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021