

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Icatibant Universal Farma 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută de 3 ml conține icatibant acetat echivalentul a icatibant 30 mg. Fiecare mililitru de soluție conține icatibant 10 mg .

Excipient(t)i cu efect cunoscut

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor.

Soluția are un pH de aproximativ 5,5 și o osmolalitate de aproximativ 300 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Icatibant este indicat pentru tratamentul simptomatic al crizelor acute de angioedem ereditar (AEE) la adulți, adolescenți și copiii cu vârsta de peste 2 ani, cu deficiență de C1-inhibitor esterază.

4.2 Doze și mod de administrare

Icatibant este destinat a fi utilizat sub îndrumarea unui specialist în domeniul medical.

Doze

Adulți

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

În majoritatea cazurilor, o singură injecție cu Icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize. În cazul în care nu se obține o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecție cu Icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecție nu produce o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, poate fi administrată o a treia injecție de Icatibant după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecții cu Icatibant. În cadrul studiilor clinice nu s-au administrat mai mult de 8 injecții cu Icatibant pe lună.

Populația pediatrică

Doza recomandată de Icatibant în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți (cu vârsta între 2 și 17 ani) este prezentată în tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Schema de dozaj pentru copii și adolescenți

Greutate corporală	Doza (volumul injecției)
12 kg - 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg - 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg - 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg - 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

În cadrul studiului clinic a fost administrată cel mult o injecție cu Icatibant per criză de AEE. Nu poate fi recomandată o schemă de dozaj la copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea mai mică de 12 kg., deoarece siguranța și eficacitatea la această grupă de copii nu au fost stabilite.

Vârstnici

Referitor la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt disponibile informații limitate. La vârstnici s-a demonstrat o expunere sistemică mărită la icatibant. Nu se cunoaște relevanța acestor date cu privire la siguranța Icatibant (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 este destinat administrării subcutanate, de preferință în zona abdominală.

Icatibant soluție injectabilă trebuie injectată lent, datorită volumului care urmează a fi administrat.

Fiecare seringă cu Icatibant este destinată pentru o unică folosință.

Consultați prospectul pentru instrucțiunile de utilizare.

Administrarea de către îngrijitor/autoadministrarea

Decizia de a începe administrarea de Icatibant de către îngrijitor sau de către propriul pacient trebuie luată numai de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea angioedemului ereditar (vezi pct. 4.4).

Adulți

Icatibant poate fi administrat de către propriul pacient sau de către un îngrijitor, numai după instruirea de către un specialist în domeniul medical cu privire la tehnica administrării injecțiilor subcutanate.

Copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani

Icatibant poate fi administrat de către propriul pacient sau de către un îngrijitor, numai după instruirea de către un specialist în domeniul medical cu privire la tehnica administrării injecțiilor subcutanate.

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 la nivelul laringelui

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

Cardiopatie ischemică

În cazul existenței unor afecțiuni ischemice, teoretic poate apărea o deteriorare a funcției cardiace și o reducere a fluxului sanguin coronarian prin antagonizarea receptorilor pentru bradikinină de tip 2. Prin urmare, Icatibant trebuie administrat cu precauție pacienților cu cardiopatie ischemică acută sau cu angină pectorală instabilă (vezi pct. 5.3).

Accident vascular cerebral

Deși există dovezi care sprijină efectul benefic al blocării receptorilor B2 imediat după un accident vascular cerebral, există, teoretic, o posibilitate ca icatibant să atenueze efectele neuroprotectoare pozitive ale bradikininei manifeste în faza ulterioară. Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție suplimentare în cazul administrării de icatibant pacienților aflați în săptămânile următoare unui accident vascular cerebral.

Administrarea de către îngrijitor/autoadministrarea

În cazul pacienților care nu au mai utilizat Icatibant, prima administrare trebuie efectuată într-o instituție medicală sau sub îndrumarea unui medic.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după administrarea tratamentului de către propriul pacient sau de către îngrijitor, se recomandă ca pacientul sau îngrijitorul să solicite sfatul medicului. 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 crize la nivelul laringelui trebuie să solicite întotdeauna sfatul medicului și să fie ținuți sub observație într-o instituție medicală, chiar dacă și-au administrat injecția la domiciliu.

Conținutul de sodiu

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

Populația pediatrică

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu Icatibant pentru mai mult de o criză de AEE la populația pediatrică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase farmacocinetice care implică CYP450 (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă a Icatibant cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) nu a fost studiată. Inhibitorii ACE sunt contraindicați la pacienții cu AEE ca urmare a creșterii posibile a cantității de bradikinină.

Populația pediatrică

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte asupra nădării și parturii (vezi pct. 5.3), dar nu se cunoaște riscul potențial la om.

Icatibant trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul crizelor la nivelul laringelui cu potențial letal).

Alăptarea

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

Nu se cunoaște dacă icatibant se excretă în laptele matern uman, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze Icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

Fertilitatea

Atât la câț și la căine, utilizarea repetată a icatibant a avut efecte asupra organelor de reproducere. Icatibant nu a avut niciun efect asupra fertilității la șoarecii și șobolanii masculi (vezi pct. 5.3). Într-un studiu clinic care a inclus 39 de adulți sănătoși, bărbați și femei, cărora li s-a administrat 3 doze de 30 mg la interval de 6 ore, la fiecare 3 zile, până s-a ajuns la total de 9 doze, nu au existat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmaticice inițiale și stimulate cu GnRH ale hormonilor de reproducere, nici la bărbați, nici la femei. Nu au existat efecte semnificative ale icatibantului asupra concentrației plasmaticice 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

Icatibant are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ulterior utilizării Icatibant au fost raportate cazuri de fatigabilitate, letargie, oboseală, somnolență și amețeli. Aceste simptome pot apărea ca urmare a unei crize de AEE. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă se simt obosiți sau amețiți.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate în vederea autorizării, 999 de crize de AEE au fost tratate cu Icatibant 30 mg administrat subcutanat de către personal medical calificat. Icatibant 30 mg a fost administrat subcutanat de către personal medical calificat unui număr de 129 de subiecți sănătoși și de 236 de pacienți cu AEE.

Aproape toți subiecții care au fost tratați cu icatibant administrat subcutanat în cadrul unor studii clinice au dezvoltat reacții la locul de injectare (caracterizate prin iritație a pielii, edem, durere, prurit, eritem, senzație de arsură). Aceste reacții au fost, în general, ușoare până la moderate din punct de vedere al severității, au fost tranzitorii și s-au rezolvat fără intervenții ulterioare

Tabelul reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse enumerate în Tabelul 2 este definită utilizând 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 din experiența de după punerea pe piață sunt scrise cu *caractere italice*.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate asociate cu icatibant

Clasificarea pe sisteme și organe (categoria de incidență)	Termen preferat
Tulburări ale sistemului nervos (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Amețeli Cefalee
Tulburări gastro-intestinale (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$) <i>(Cu frecvență necunoscută)</i>	Erupție cutanată tranzitorie Eritem Prurit <i>Urticarie</i>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare (Foarte frecvente, $\geq 1/10$) (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Reacții la locul de injectare* Febră
Investigații diagnostice (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Transaminaze crescute

* Echimoze la locul de injectare, hematom la locul de injectare, senzație de arsură la locul de injectare, eritem la locul de injectare, hipoestezie la locul de injectare, iritație la locul de injectare, senzație de amorțeală la locul de injectare, edem la locul de injectare, durere la locul de injectare, senzație de presiune la locul de injectare, prurit la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare, urticarie la locul de injectare și senzație de căldură la locul de injectare.

Populația pediatrică

Un număr total de 32 de pacienți pediatrici (8 copii cu vârstele între 2 și 11 ani și 24 de adolescenți cu vârstele între 12 și 17 ani) cu AEE au fost expuși la tratamentul cu icatibant în timpul studiilor clinice. Treizeci și unu de pacienți au primit o doză unică de icatibant, iar 1 pacient (un adolescent) a primit icatibant pentru două episoade de AEE (în total, două doze). Icatibant a fost administrat prin injecție subcutanată în doză de 0,4 mg/kg în funcție de greutatea corporală, până la o doză maximă de 30 mg.

Majoritatea pacienților pediatrici tratați cu icatibant subcutanat au prezentat reacții la locul de injectare, de exemplu eritem, umflare, senzație de arsură, durere la nivelul pielii și mâncărime/prurit; s-a constatat că acestea au fost de gravitate ușoară până la moderată și că au corespuns cu reacțiile raportate la adulți. Doi pacienți pediatrici au prezentat reacții la locul de injectare care au fost evaluate ca fiind severe și care s-au remis complet în interval de 6 ore. Aceste reacții au fost eritem, umflare, senzație de arsură și căldură.

În timpul studiilor clinice nu au fost observate modificări semnificative clinic ale hormonilor reproductivi.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitate

Pe parcursul tratamentului repetat la adulți din cadrul studiilor clinice controlate de fază III s-au observat cazuri rare de pozitivitate tranzitorie pentru anticorpii anti-icatibant. Eficacitatea s-a menținut la toți pacienții. Un pacient tratat cu Icatibant a prezentat un test pozitiv pentru anticorpi anti-icatibant înainte și după tratamentul cu Icatibant. Acest pacient a fost urmărit timp de 5 luni și mostrele următoare au fost negative pentru anticorpii anti-icatibant. Nu s-au raportat hipersensibilitate sau reacții 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 la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații clinice privind supradozajul.

La subiecții sănătoși, o doză de 3,2 mg/kg administrată intravenos (de aproximativ 8 ori mai mare decât doza terapeutică) a provocat eritem, prurit, hiperemie facială sau hipotensiune arterială. Nu a fost necesară intervenția 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 afecțiune autosomal dominantă) este determinat de absența sau disfuncția inhibitorului de C1 esterază. Crizele de AEE sunt însoțite de o eliberare crescută de bradikinină, care reprezintă mediatorul cheie în dezvoltarea simptomelor clinice.

AEE se manifestă sub forma unor crize intermitente de edem subcutanat și/sau submucos care afectează căile respiratorii superioare, pielea și tractul gastrointestinal. De obicei, o criză durează între 2 și 5 zile.

Icatibant este un antagonist competitiv selectiv al receptorilor pentru bradikinină, de tip 2 (B2). Icatibant este o decapeptidă de sinteză, cu o structură similară bradikininei, dar cu 5 aminoacizi nonproteinogeni. În cazul AEE, concentrațiile plasmatice crescute de bradikinină constituie 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 pe zi sau 0,15 mg/kg pe 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.

Eficacitatea și siguranța clinică

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

Studiile clinice de fază III (FAST-1 și FAST-2) au fost randomizate, de tip dublu-orb, controlate și au avut un protocol identic, cu excepția comparatorului (într-un studiu s-a utilizat drept comparator activ acidul tranexamic administrat oral, iar un studiu a fost placebo-controlat). Un total de 130 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fie o doză de 30 mg icatibant (63 de pacienți), fie medicament comparator (acid tranexamic la 38 de pacienți sau placebo la 29). Episoadele ulterioare de AEE au fost tratate în cadrul unei faze de prelungire deschisă a studiului. Pacienților cu simptome de angioedem la nivelul laringelui li s-a administrat tratament deschis cu icatibant. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost timpul de instalare a ameliorării simptomatice, utilizând o scală vizuală analogă (SVA). Tabelul 3 arată rezultatele privind eficacitatea acestor studii.

FAST-3 a fost un studiu randomizat, placebo-controlat, efectuat pe grupuri paralele cu 98 de pacienți adulți cu o vârstă mediană de 36 de ani. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie icatibant 30 mg, fie placebo, prin injectare subcutanată. Un sub-grup de pacienți din cadrul acestui studiu a prezentat crize acute de AEE în timp ce utiliza androgeni, medicamente antifibrinolitice sau inhibitori ai C1. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost timpul de instalare a ameliorării simptomatice, utilizând o scală vizuală analogă (VAS-3) cu trei elemente, constând din evaluarea tumefierii cutanate, a durerii la nivel cutanat și a durerii abdominale. Tabelul 4 arată rezultatele eficacității pentru FAST-3.

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

Într-o analiză integrată a acestor studii controlate de fază III, timpul până la instalarea ameliorării simptomatice și timpul până la instalarea ameliorării simptomelor primare au fost similare, indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate sau dacă pacientul a utilizat sau nu androgeni sau medicamente antifibrinolitice.

De asemenea, răspunsul a fost consecvent în cazul crizelor repetate din cadrul studiilor controlate de fază III. Un număr total de 237 de pacienți au fost tratați cu 1386 de doze de icatibant 30 mg pentru 1278 de crize acute de AEE. În cazul primelor 15 crize tratate cu Icatibant (1114 doze pentru 1030 de crize) timpul median până la instalarea ameliorării simptomatice a fost similar la toate crizele (între 2,0 și 2,5 ore). 92,4% dintre aceste crize au fost tratate cu o doză unică de Icatibant.

Tabelul 3. Eficacitatea rezultatelor pentru FAST-1 și FAST-2

Studiul clinic controlat pentru Icatibant comparat cu acid tranexamic/placebo: Rezultate privind eficacitatea					
	FAST-2			FAST-1	
	Icatibant	Acid tranexamic		Icatibant	Placebo
Număr de subiecți în populația cu intenție de tratament (ITT, prin sigla sa în engleză)	36	38	Număr de subiecți în populația ITT	27	29
SVA valori inițiale (mm)	63,7	61,5	SVA valori inițiale (mm)	69,3	67,7
Modificare față de valorile inițiale după 4 ore	-41,6	-14,6	Modificare față de valorile inițiale după 4 ore	-44,8	-23,5
Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoarea p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoarea p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Modificare față de valorile inițiale după 12 ore	-54,0	-30,3	Modificare față de valorile inițiale după 12 ore	-54,2	-42,4
Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoarea p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoarea p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Timpul median până la debutul ameliorării simptomatice (ore)			Timpul median până la debutul ameliorării simptomatice (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)
Timpul median până la debutul ameliorării simptomatice: toate simptomele (ore)	1,6	3,5	Timpul median până la debutul ameliorării simptomatice: toate simptomele (ore)	2,0	3,3
Durere abdominală	2,6	18,1	Durere abdominală	3,1	10,2
Edem cutanat	1,5	12,0	Edem cutanat	1,6	9,0
Durere cutanată			Durere cutanată		
Timpul median până la ameliorarea simptomatică			Timpul median până la ameliorarea simptomatică		

aproape completă (ore)			aproape completă (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	10,0	51,0	Toate episoadele (N = 56)	8,5	19,4
Timpul median până la regresia simptomelor, evaluarea pacientului (ore)			Timpul median până la regresia simptomelor, evaluarea pacientului (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	0,8	7,9	Toate episoadele (N = 74)	0,8	16,9
Timpul median până la ameliorarea globală a stării pacientului, evaluarea medicului (ore)			Timpul median până la ameliorarea globală a stării pacientului, evaluarea medicului (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	1,5	6,9	Toate episoadele (N = 56)	1,0	5,7

Tabelul 4. Eficacitatea rezultatelor pentru FAST-3

Rezultate privind eficacitatea: FAST-3; Faza controlată – Populația ITT				
Criteriul final	Statistică	Icatibant	Placebo	Valoarea p
		(n = 43)	(n = 45)	
Criteriul final principal				
Timpul până la debutul ameliorării simptomelor – SVA (ore)	Median	2,0	19,8	<0,001
Alte criterii finale				
Timpul până la debutul ameliorării simptomelor (ore)	Median	1,5	18,5	<0,001
Modificarea scorului compus SVA la 2 ore după tratament	Medie	-19,74	-7,49	<0,001
Modificarea scorului compus al simptomelor evaluate de către subiect după 2 ore	Medie	-0,53	-0,22	<0,001
Modificarea scorului compus al simptomelor evaluate de către investigator după 2 ore	Medie	-0,44	-0,19	<0,001
Timpul până la ameliorarea aproape completă a simptomelor (ore)	Median	8,0	36,0	0,012
Timpul până la ameliorarea inițială a simptomelor evaluat de pacient (ore)	Median	0,8	3,5	<0,001
Timpul până la ameliorarea inițială a simptomelor evaluat de investigator (ore)	Median	0,8	3,4	<0,001

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

Populația pediatrică

Un studiu deschis, nerandomizat, cu un singur grup (HGT-FIR-086) a fost realizat la un număr 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 pacienților au fost monitorizați timp de minimum 6 luni. Unsprezece pacienți erau în stadiu prepubertar, iar 21 de pacienți erau fie în stadiu pubertar, fie în stadiu postpubertar.

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

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost timpul până la debutul ameliorării simptomelor (TDAS) măsurat prin utilizarea unui scor compus al simptomelor raportate de investigator. Timpul până la debutul ameliorării simptomelor a fost definit drept timpul (în ore) necesar pentru ameliorarea cu 20% a simptomelor.

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 oră și la 2 ore după tratament, aproximativ 50% și respectiv 90% dintre pacienți au prezentat debutul ameliorării simptomelor.

În general, timpul median până la simptomele minimale (primul moment după tratament în care toate simptomele au fost fie ușoare, fie absente) a fost de 1,1 ore (interval de încredere 95%, 1,0-2,0 ore).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica icatibantului a fost caracterizată de studiile care au utilizat atât administrarea intravenoasă, cât și administrarea subcutanată efectuate la voluntari sănătoși și pacienți. Profilul farmacocinetic al icatibantului la pacienții cu AEE este similar cu cel observat la voluntarii sănătoși.

Absorbție

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a icatibantului este de 97%. Timpul până la atingerea concentrației maxime este de aproximativ 30 de minute.

Distribuție

Volumul de distribuție al icatibantului (V_{se}) este de aproximativ 20-25 l. Legătura de proteinele plasmatică este în proporție de 44%.

Metabolizare

Icatibant este metabolizat în mare măsură de enzimele proteolitice în metaboliți inactivi care se excretă în primul rând în urină.

Studiile *in vitro* au confirmat faptul că icatibant nu este degradat prin căile metabolice oxidative și nu este un inhibitor al principalelor izoenzime 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

Icatibant este eliminat în principal prin metabolizare, mai puțin de 10% din doză fiind eliminată în urină ca medicament nemodificat. Clearance-ul este de aproximativ 15-20 l/oră și nu depinde de doza administrată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1-2 ore.

Grupe speciale

Vârșnici

Datele sugerează o descreștere a clearance-ului legată de vârstă, determinând o expunere cu 50-60% mai mare la vârstnici (75-80 de ani), față de pacienții cu vârsta de 40 de ani.

Sexul

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

Insuficiență hepatică și renală

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

Rasa

Informațiile privind efectul rasei la nivel individual sunt limitate. Datele despre expunere disponibile sugerează că nu există nicio diferență între subiecții non-caucazieni (n=40) și caucazieni (n=132).

Populația pediatrică

Farmacocinetica icatibantului a fost caracterizată la pacienții pediatrici cu AEE în studiul HGT-FIR-086 (vezi pct. 5.1). După o administrare subcutanată unică (0,4 mg/kg până la maximum 30 mg), timpul până la concentrația maximă este de aproximativ 30 de minute, iar faza terminală a timpului de înjumătățire 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. Modelarea farmacocinetică populațională realizată cu date atât de la adulți, cât și de la pacienții pediatrici a arătat că clearance-ul icatibantului este corelat cu greutatea corporală, fiind observate valori mai mici ale clearance-ului la greutatea corporală mai mici în populația pediatrică cu AEE. Pe baza modelării realizate pe intervale de dozaj corespunzătoare greutății, expunerea la icatibant anticipată pentru populația pediatrică cu AEE (vezi pct. 4.2) este mai scăzută decât expunerea observată în studii realizate la pacienți adulți cu AEE.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii cu doză repetată la șobolan, cu o durată de până la 6 luni și la câine cu o durată de până la 9 luni. Atât la șobolan cât și la câine a existat o reducere a concentrațiilor plasmatice ale hormonilor sexuali, dependentă de doză, iar utilizarea repetată a icatibantului a întârziat, reversibil, maturizarea sexuală.

Expunerea maximă zilnică definită de zona de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (AUC, prin sigla sa în engleză) la doze la care nu se observă reacții adverse (NOAEL, prin sigla sa în engleză) în cadrul studiului cu durata de 9 luni efectuat la câini a fost de 2,3 ori mai mare decât ASC observată la ființe umane adulte după administrarea subcutanată a unei doze de 30 mg. Nu au putut fi determinate NOAEL în cadrul studiului efectuat la șobolan; cu toate acestea, toate constatările acestui studiu au indicat efecte complet sau parțial reversibile la șobolanii tratați. La șobolan s-a observat hipertrofia glandelor suprarenale la toate dozele testate; hipertrofia respectivă a regresat după încetarea tratamentului cu icatibant. Nu se cunoaște relevanța clinică a observațiilor privind glandele suprarenale.

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

Într-un studiu cu durata de 2 ani care a evaluat potențialul cancerigen al icatibantului la șobolan, administrarea de doze zilnice care determină valori ale expunerii de 2 ori mai mari decât cele atinse ca urmare a administrării unei doze terapeutice la om nu a avut niciun efect asupra incidenței sau morfologiei tumorilor. Rezultatele nu indică un potențial cancerigen al icatibantului.

Icatibant nu s-a evidențiat a fi genotoxic într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

Icatibant nu a avut efecte teratogene când a fost administrat prin injecție subcutanată în timpul dezvoltării embrionare și fetale timpurii la șobolan (doza maximă a fost de 25 mg/kg pe zi) și iepure (doza maximă 10 mg/kg pe zi). Icatibant este un antagonist puternic al bradikininei și, prin urmare, dacă

este administrat în doze mari, tratamentul poate avea efecte asupra procesului de nidare 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 pe zi).

Un studiu de tip doză-răspuns, cu durata de 2 săptămâni, în care s-au administrat doze subcutanate, realizat la puii de șobolan, a identificat doza de 25 mg/kg/zi ca doză maximă tolerată. În studiul-pivot privind toxicitatea juvenilă, în cadrul căruia la șobolanii imaturi din punct de vedere sexual s-a administrat zilnic doza de 3 mg/kg/zi, timp de 7 săptămâni, s-a observat atrofiere a testiculelor și epididimelor; constatările microscopice observate au fost parțial reversibile. Efecte similare ale icatibantului asupra țesutului reproductiv au fost observate la șobolanii și câinii maturi din punct de vedere sexual. Constatările privind țesutul reproductiv sunt corelate cu efectele observate asupra gonadotrofinei, iar în perioada posterioară, în care nu s-a administrat niciun tratament, aceste efecte au părut a fi reversibile.

Icatibant nu a determinat nicio modificare a conducerii cardiace *in vitro* (canalul hERG) sau *in vivo* la câini normali sau la diverse modele canine (pacemaker la nivel ventricular, efort fizic și ligatură coronariană), nefiind observate modificări hemodinamice asociate. S-a evidențiat că icatibant agravează ischemia cardiacă indusă în mai multe modele non-clinice, deși nu a fost demonstrat cu consecvență un efect nefavorabil în ischemia acută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista de excipienților

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml soluție într-o seringă preumplută de 3 ml (sticlă de tip I) cu piston (cauciuc brombutilic învelit cu polimer pe bază de fluorocarbon). Ambalajul conține un ac hipodermic (25 G; 16 mm).

Dimensiunea pachetului de
- o seringă preumplută cu un ac
- ambalaj multiplu conținând 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 transparentă și incoloră și nu trebuie să conțină particule vizibile.

Utilizare la populația pediatrică

Doza corectă pentru administrare se stabilește în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Atunci când doza necesară este mai mică de 30 mg (3 ml), este necesar următorul echipament pentru extragerea și administrarea dozei corecte:

- Adaptor (cu conector/cuplaj luer lock de tip mamă, proximal și/sau distal)
- Seringă gradată de 3 ml (recomandată)

Seringa preumplută cu icatibant și toate celelalte componente sunt exclusiv de unică folosință.

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

Universal Farma S.L.
Calle Dulcinea S/n
Alcala De Henares, Madrid 28805,
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14427/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.