

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Icatibant Teva 30 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa pre-riempita da 3 ml contiene icatibant acetato equivalente a 30 mg di icatibant.  
Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di icatibant.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita (iniezione).

La soluzione è un liquido limpido e incolore.

pH: 5,2-5,8

Osmolalità: 285-330 mOsm/kg

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Icatibant Teva è indicato per il trattamento sintomatico degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 2 anni, con carenza di C1 esterasi-inibitore.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Icatibant Teva deve essere utilizzato sotto la supervisione di un operatore sanitario.

##### Posologia

###### *Adulti*

La dose raccomandata per gli adulti è una singola iniezione sottocutanea di Icatibant Teva 30 mg.

Nella maggior parte dei casi, una singola iniezione di Icatibant Teva è sufficiente a trattare un attacco. In caso di sollievo non sufficiente o recidiva della sintomatologia, dopo 6 ore è possibile somministrare una seconda iniezione di Icatibant Teva. Se la seconda iniezione non attenua i sintomi in modo sufficiente o se si osserva ancora una recidiva, dopo altre 6 ore è possibile somministrare una terza iniezione di Icatibant Teva. Nell'arco di 24 ore non devono essere somministrate più di 3 iniezioni di Icatibant Teva.

Negli studi clinici non sono state somministrate più di 8 iniezioni di icatibant al mese.

###### *Popolazione pediatrica*

La dose raccomandata di Icatibant Teva in funzione del peso corporeo nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 2 e 17 anni) è indicata nella tabella 1 sottostante.

**Tabella 1: Regime posologico per pazienti pediatrici**

Peso corporeo	Dose (volume di iniezione)
12-25 kg	10 mg (1,0 ml)
26-40 kg	15 mg (1,5 ml)
41-50 kg	20 mg (2,0 ml)
51-65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

Nell'ambito dello studio clinico non è stata somministrata più di 1 iniezione di icatibant per singolo attacco di AEE.

Non è possibile raccomandare un regime posologico per bambini al di sotto dei 2 anni o di peso inferiore a 12 kg in quanto la sicurezza e l'efficacia in questa fascia della popolazione pediatrica non sono state stabilite.

#### *Anziani*

Sono disponibili informazioni limitate sui pazienti di età superiore a 65 anni.

Nei pazienti anziani si è osservata una maggiore esposizione sistemica a icatibant. La rilevanza di questo dato per la sicurezza di Icatibant Teva non è nota (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### Modo di somministrazione

Icatibant Teva viene somministrato per via sottocutanea preferibilmente nell'area dell'addome.

Considerato il volume da somministrare, Icatibant Teva soluzione iniettabile deve essere iniettato lentamente.

Ciascuna siringa di Icatibant Teva è solo monouso.

Per le istruzioni per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

#### *Somministrazione da parte della persona che si prende cura del paziente/autosomministrazione*

La decisione se il paziente possa autosomministrarsi Icatibant Teva o debba farselo somministrare dalla persona che si prende cura di lui, deve essere presa solo da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'angioedema ereditario (vedere paragrafo 4.4).

#### *Adulti*

Icatibant Teva può essere autosomministrato, o somministrato dalla persona che si prende cura del paziente, solo previo addestramento nella tecnica di iniezione sottocutanea da parte di un operatore sanitario.

#### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni*

Icatibant Teva può essere somministrato da una persona che si prende cura del paziente solo previo addestramento nella tecnica di iniezione sottocutanea da parte di un operatore sanitario.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Attacchi laringei

I pazienti con attacchi laringei devono essere gestiti in una struttura sanitaria adeguata dopo l'iniezione fino a quando il medico non ritenga sicure le loro dimissioni.

#### Cardiopatía ischemica

Essendo un farmaco antagonista del recettore di tipo 2 della bradichinina, in condizioni di ischemia, potrebbe teoricamente emergere un deterioramento della funzione cardiaca e una riduzione del flusso ematico coronarico. È quindi necessaria cautela nella somministrazione di Icatibant Teva a pazienti con cardiopatía ischemica acuta o angina pectoris instabile (vedere paragrafo 5.3).

#### Ictus

Anche se esistono dimostrazioni a sostegno di un effetto positivo del blocco del recettore B2 immediatamente dopo un ictus, sussiste la possibilità teorica che icatibant possa attenuare gli effetti neuroprotettivi positivi in fase tardiva della bradichinina. Per questo motivo, è necessaria cautela nella somministrazione di icatibant ai pazienti nelle settimane successive a un ictus.

#### Somministrazione da parte della persona che si prende cura del paziente/autosomministrazione

Per i pazienti che non hanno mai ricevuto Icatibant Teva in precedenza, il primo trattamento deve essere somministrato in una struttura sanitaria o sotto la supervisione di un medico.

In caso di sollievo non sufficiente o ricomparsa dei sintomi dopo l'autosomministrazione, o la somministrazione da parte della persona che si prende cura del paziente, si raccomanda al paziente o a questa persona di rivolgersi a un medico. Per gli adulti, le dosi successive che potrebbero rendersi necessarie per lo stesso attacco devono essere somministrate in una struttura sanitaria (vedere paragrafo 4.2). Non vi sono dati sulla somministrazione di dosi successive per lo stesso attacco in bambini o adolescenti.

I pazienti che sviluppano un attacco laringeo devono sempre rivolgersi a un medico e rimanere in osservazione presso una struttura sanitaria, anche se l'iniezione è stata somministrata a casa.

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza di trattamento di più di un attacco di AEE con icatibant nella popolazione pediatrica è limitata.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 3 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono previste interazioni farmacocinetiche che interessino il CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione di icatibant in associazione con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) non è stata studiata. Gli ACE-inibitori sono controindicati nei pazienti con AEE a causa del possibile aumento dei livelli di bradichinina.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte a icatibant. Gli studi sugli animali hanno dimostrato effetti sull'impianto in utero e sul parto (vedere paragrafo 5.3), ma il potenziale rischio nell'uomo non è noto.

Icatibant Teva deve essere usato in gravidanza soltanto se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto (per esempio, in caso di trattamento di attacchi laringei potenzialmente letali).

##### Allattamento

Icatibant viene escreto nel latte di ratti in allattamento a concentrazioni simili a quelle presenti nel sangue materno. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale dei ratti neonati.

Non è noto se icatibant venga escreto nel latte materno umano, ma durante l'allattamento si raccomanda alle donne che vogliono assumere Icatibant Teva di non allattare per le 12 ore successive al trattamento.

##### Fertilità

Nei ratti e nei cani l'utilizzo ripetuto di icatibant ha avuto effetti sugli organi della riproduzione. Icatibant non ha avuto effetti sulla fertilità di topi e ratti maschi (vedere paragrafo 5.3). Da uno studio condotto su 39 individui adulti sani, uomini e donne, che hanno ricevuto una dose di 30 mg ogni 6 ore per 3 volte, ogni 3 giorni, per un totale di 9 dosi, non sono emerse variazioni clinicamente significative della concentrazione degli ormoni riproduttivi rispetto al basale, nei valori di base o in quelli sotto stimolo GnRH, né negli uomini né nelle donne. Non sono stati registrati effetti significativi di icatibant sulla concentrazione di progesterone in fase luteale, sulla funzione luteale, o sulla durata del ciclo mestruale nelle donne, né effetti sulla conta, sulla motilità e neanche sulla morfologia spermatica negli uomini. È improbabile che la posologia adottata durante questo studio sia utilizzata nel contesto clinico.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Icatibant Teva altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo l'uso di icatibant sono stati osservati affaticamento, letargia, stanchezza, sonnolenza e capogiro. Questi sintomi possono verificarsi in seguito ad un attacco di AEE. Ai pazienti deve essere consigliato di non guidare né usare macchinari se avvertono stanchezza o capogiro.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici per la registrazione del farmaco, sono stati complessivamente trattati 999 attacchi di AEE con 30 mg di icatibant somministrati per via sottocutanea da un operatore sanitario. Icatibant 30 mg sc è stato somministrato da un operatore sanitario a 129 soggetti sani e 236 pazienti con AEE.

Quasi tutti i soggetti trattati con icatibant per via sottocutanea negli studi clinici hanno sviluppato reazioni in sede di iniezione (caratterizzate da irritazione cutanea, tumefazione, dolore, prurito, eritema, sensazione di bruciore). Queste reazioni sono state solitamente di intensità da lieve a moderata, transitorie e si sono risolte senza ulteriori interventi.

##### Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse elencate nella tabella 1 è stata definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a

<1/100); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tutte le reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing sono indicate *in corsivo*.

**Tabella 2: Reazioni avverse segnalate con icatibant**

<b>Classificazione per sistemi e organi (categoria di frequenza)</b>	<b>Termine preferito</b>
Patologie del sistema nervoso (Comune, da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Capogiro Mal di testa
Patologie gastrointestinali (Comune, da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (Comune, da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )  ( <i>Non nota</i> )	Eruzione cutanea Eritema Prurito  <i>Orticaria</i>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (Molto comune, $\geq 1/10$ ) (Comune, da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Reazioni in sede di iniezione*  Piressia
Esami diagnostici (Comune, da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Transaminasi aumentate

\* Livido in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione, bruciore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, ipoestesia in sede di iniezione, irritazione in sede di iniezione, intorpidimento in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, sensazione di compressione in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, orticaria in sede di iniezione e calore in sede di iniezione.

### Popolazione pediatrica

Nel corso degli studi clinici sono stati complessivamente esposti al trattamento con icatibant 32 pazienti pediatrici (8 bambini di età compresa tra 2 e 11 anni e 24 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni) con AEE. Trentuno pazienti hanno ricevuto una singola dose di icatibant e 1 paziente (adolescente) ha ricevuto icatibant per due attacchi di AEE (due dosi in totale). Icatibant è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a una dose di 0,4 mg/kg di peso corporeo fino a una dose massima di 30 mg.

Nella maggior parte dei casi, i pazienti pediatrici trattati con icatibant per via sottocutanea hanno manifestato reazioni nella sede di iniezione come eritema, gonfiore, sensazione di bruciore, dolore cutaneo e prurito; queste reazioni sono state di intensità da lieve a moderata e sono risultate sovrapponibili a quelle osservate negli adulti. Due pazienti pediatrici hanno sviluppato reazioni in sede di iniezione valutate come gravi che si sono risolte completamente entro 6 ore. Queste reazioni sono state eritema, gonfiore, bruciore e sensazione di calore.

Nel corso degli studi clinici non sono state osservate variazioni clinicamente significative dei livelli degli ormoni riproduttivi.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Immunogenicità

Durante il trattamento ripetuto di soggetti adulti all'interno degli studi controllati di fase III sono stati rilevati rari casi di positività transitoria agli anticorpi anti-icatibant. L'efficacia è rimasta comunque invariata per tutti i pazienti. Un paziente trattato con icatibant è risultato positivo agli anticorpi anti-icatibant sia prima che dopo il trattamento con icatibant. Questo paziente è stato seguito per 5 mesi, e ulteriori campioni sono risultati negativi agli anticorpi anti-icatibant. Non sono stati segnalati casi di ipersensibilità o di reazioni anafilattiche con icatibant.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni cliniche in caso di sovradosaggio.

Una dose di 3,2 mg/kg per via endovenosa (circa 8 volte la dose terapeutica) ha causato eritema, prurito, rossore o ipotensione transitori in soggetti sani. Non è stato necessario alcun intervento terapeutico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, farmaci utilizzati per il trattamento dell'angioedema ereditario; codice ATC: B06AC02.

#### Meccanismo d'azione

L'AEE (una malattia autosomica dominante) è causato dall'assenza o dalla disfunzione di C1 esterasi-inibitore. Gli attacchi di AEE sono associati a un aumento del rilascio di bradichinina, che è il mediatore chiave nella patogenesi della sintomatologia clinica.

L'AEE si manifesta con attacchi intermittenti di edema sottocutaneo e/o sottomucoso che interessano le alte vie respiratorie, la cute e il tratto gastroenterico. Un attacco dura tipicamente da 2 a 5 giorni.

Icatibant è un antagonista selettivo e competitivo del recettore di tipo 2 della bradichinina (B2). Si tratta di un decapeptide sintetico con una struttura simile a quella della bradichinina, ma con 5 aminoacidi non-proteino-genici. Nell'AEE le aumentate concentrazioni di bradichinina rappresentano il mediatore chiave nella patogenesi della sintomatologia clinica.

#### Effetti farmacodinamici

In soggetti giovani e sani, la somministrazione di icatibant a dosi di 0,8 mg/kg in 4 ore, 1,5 mg/kg/die o 0,15 mg/kg/die per 3 giorni ha evitato la comparsa di ipotensione, vasodilatazione e tachicardia riflessa indotte dalla bradichinina. È stato dimostrato che icatibant è un antagonista competitivo dopo aver aumentato di 4 volte l'esposizione alla bradichinina.

#### Efficacia e sicurezza clinica

I dati relativi all'efficacia sono stati ottenuti da uno studio iniziale di fase II in aperto e da tre studi controllati di fase III.

Gli studi clinici di fase III (FAST-1 e FAST-2) erano randomizzati, in doppio cieco, controllati, e avevano un disegno identico fatta eccezione per l'agente di confronto (uno prevedeva acido tranexamico orale come agente di confronto e uno era controllato con placebo). In totale, 130 pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose di 30 mg di icatibant (63 pazienti) o l'agente di confronto (acido tranexamico per 38 pazienti o placebo per 29 pazienti).

Gli episodi successivi di AEE sono stati trattati in un'estensione in aperto dello studio. I pazienti con sintomi di angioedema laringeo sono stati trattati con icatibant in aperto. L'endpoint primario di efficacia era il tempo necessario all'attenuazione dei sintomi in base a una scala analogica visiva (VAS). La tabella 3 mostra i risultati relativi all'efficacia di questi studi.

FAST-3 era uno studio randomizzato, controllato con placebo e a gruppi paralleli a cui hanno partecipato 98 pazienti adulti di età mediana pari a 36 anni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere icatibant 30 mg o placebo mediante iniezione sottocutanea. Un sottogruppo di pazienti dello studio ha manifestato attacchi acuti di AEE durante la terapia con androgeni, agenti antifibrinolitici o C1-inibitori. L'endpoint primario era il tempo necessario all'attenuazione dei sintomi, valutato mediante punteggio composito su scala analogica visiva di 3 elementi (VAS-3), che consisteva nella valutazione della tumefazione cutanea, del dolore cutaneo e del dolore addominale. La tabella 4 mostra i risultati relativi all'efficacia dello studio FAST-3.

In questi studi i pazienti trattati con icatibant hanno evidenziato un tempo mediano all'attenuazione dei sintomi più rapido (rispettivamente 2,0, 2,5 e 2,0 ore) rispetto a quanto osservato con l'acido tranexamico (12,0 ore) e il placebo (4,6 e 19,8 ore). L'effetto della terapia con icatibant è stato confermato dagli endpoint secondari di efficacia.

In un'analisi integrata di questi studi controllati di fase III, il tempo all'attenuazione dei sintomi e il tempo all'attenuazione del sintomo primario risultavano simili, a prescindere da fascia d'età, sesso, razza, peso o uso di androgeni o agenti antifibrinolitici.

La risposta è risultata simile anche negli attacchi ripetuti degli studi controllati di fase III. In totale, 237 pazienti sono stati trattati con 1.386 dosi da 30 mg di icatibant per 1.278 attacchi acuti di AEE. Nei primi 15 attacchi trattati con icatibant (1.114 dosi per 1.030 attacchi), i tempi mediani all'attenuazione dei sintomi sono risultati simili per tutti i casi (2,0-2,5 ore). Il 92,4% di questi attacchi di AEE è stato trattato con una dose singola di icatibant.

**Tabella 3. Risultati relativi all'efficacia negli studi FAST-1 e FAST-2**

<b>Studio clinico controllato su ICATIBANT rispetto ad acido tranexamico/placebo: risultati relativi all'efficacia</b>					
	<b>FAST-2</b>			<b>FAST-1</b>	
	<b>Icatibant</b>	<b>Acido tranexamico</b>		<b>Icatibant</b>	<b>Placebo</b>
Numero di soggetti nella popolazione ITT	36	38	Numero di soggetti nella popolazione ITT	27	29
Valore basale VAS (mm)	63,7	61,5	Valore basale VAS (mm)	69,3	67,7
Variazione dal basale a 4 ore	-41,6	-14,6	Variazione dal basale a 4 ore	-44,8	-23,5
Differenza tra i trattamenti (IC al 95%, p-value)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Differenza tra i trattamenti (IC al 95%, p-value)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Variazione dal basale a 12 ore	-54,0	-30,3	Variazione dal basale a 12 ore	-54,2	-42,4
Differenza tra i	-24,1 (-33,6, -14,6) p <		Differenza tra i	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	

<b>Studio clinico controllato su ICATIBANT rispetto ad acido tranexamico/placebo: risultati relativi all'efficacia</b>					
<b>FAST-2</b>			<b>FAST-1</b>		
	<b>Icatibant</b>	<b>Acido tranexamico</b>		<b>Icatibant</b>	<b>Placebo</b>
trattamenti (IC al 95%, p-value)	0,001		trattamenti (IC al 95%, p-value)		
Tempo mediano all'attenuazione dei sintomi (ore)			Tempo mediano all'attenuazione dei sintomi (ore)		
Tutti gli episodi (N = 74)	2,0	12,0	Tutti gli episodi (N = 56)	2,5	4,6
Tasso di risposta (% , IC) a 4 ore dopo l'inizio del trattamento			Tasso di risposta (% , IC) a 4 ore dopo l'inizio del trattamento		
Tutti gli episodi (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Tutti gli episodi (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Tempo mediano all'attenuazione dei sintomi: tutti i sintomi (ore): Dolore addominale Tumefazione cutanea Dolore cutaneo	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Tempo mediano all'attenuazione dei sintomi: tutti i sintomi (ore): Dolore addominale Tumefazione cutanea Dolore cutaneo	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Tempo mediano all'attenuazione quasi completa dei sintomi (ore)			Tempo mediano all'attenuazione quasi completa dei sintomi (ore)		
Tutti gli episodi (N = 74)	10,0	51,0	Tutti gli episodi (N = 56)	8,5	19,4
Tempo mediano alla regressione dei sintomi, secondo il paziente (ore)			Tempo mediano alla regressione dei sintomi, secondo il paziente (ore)		
Tutti gli episodi (N = 74)	0,8	7,9	Tutti gli episodi (N = 56)	0,8	16,9
Tempo mediano al miglioramento complessivo del paziente, secondo il medico (ore)			Tempo mediano al miglioramento complessivo del paziente, secondo il medico (ore)		
Tutti gli episodi (N = 74)	1,5	6,9	Tutti gli episodi (N = 56)	1,0	5,7



**Tabella 4. Risultati relativi all'efficacia nello studio FAST-3**

<b>Risultati relativi all'efficacia: FAST-3; Fase controllata -- Popolazione ITT</b>				
<b>Endpoint</b>	<b>Statistica</b>	<b>Icatibant</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-value</b>
		(n = 43)	(n = 45)	
<b>Endpoint primario</b>				
Tempo all'attenuazione dei sintomi -- VAS composita (ore)	Mediana	2,0	19,8	<0,001
<b>Altri endpoint</b>				
Tempo all'attenuazione del sintomo primario (ore)	Mediana	1,5	18,5	<0,001
Variazione del punteggio VAS composito 2 ore dopo il trattamento	Media	-19,74	-7,49	<0,001
Variazione del punteggio composito relativo ai sintomi secondo il soggetto a 2 ore	Media	-0,53	-0,22	<0,001
Variazione del punteggio composito relativo ai sintomi secondo lo sperimentatore a 2 ore	Media	-0,44	-0,19	<0,001
Tempo all'attenuazione quasi completa dei sintomi (ore)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Tempo al miglioramento iniziale dei sintomi secondo il soggetto (ore)	Mediana	0,8	3,5	<0,001
Tempo al miglioramento visivo iniziale dei sintomi secondo lo sperimentatore (ore)	Mediana	0,8	3,4	<0,001

In totale, all'interno di questi studi clinici controllati di fase III, sono stati trattati 66 pazienti con attacchi di AEE a livello della laringe. I risultati in termini di tempo all'attenuazione dei sintomi erano simili a quelli dei pazienti con attacchi di AEE non laringei.

#### *Popolazione pediatrica*

È stato condotto uno studio in aperto, non randomizzato e a braccio singolo (HGT-FIR-086) su un totale di 32 pazienti. Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno una dose di icatibant (0,4 mg/kg di peso corporeo fino a una dose massima di 30 mg) e la maggior parte dei pazienti è stata seguita per un periodo minimo di follow-up di 6 mesi. Undici pazienti erano in stato prepuberale e 21 pazienti in stato puberale o postpuberale.

La popolazione di efficacia comprendeva 22 pazienti trattati con icatibant (11 prepuberali e 11 puberali/postpuberali) per un attacco di AEE.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dal tempo all'attenuazione dei sintomi (TOSR) valutato mediante un punteggio composito dei sintomi riferiti dallo sperimentatore. Il tempo all'attenuazione dei sintomi è stato definito come il tempo necessario (in ore) per ottenere un miglioramento dei sintomi pari al 20%.

Nel complesso, il tempo mediano all'attenuazione dei sintomi è stato di 1,0 ora (intervallo di confidenza al 95%, 1,0-1,1 ore). A 1 e 2 ore post-trattamento è stata osservata attenuazione dei sintomi rispettivamente nel 50% e nel 90% circa dei pazienti.

Complessivamente, il tempo mediano alla minimizzazione dei sintomi (tempo più breve post-trattamento in cui la totalità dei sintomi fosse di grado lieve o assente) è stato di 1,1 ore (intervallo di confidenza al 95%, 1,0-2,0 ore).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di icatibant è stata caratterizzata negli studi con l'uso di somministrazioni endovenose e sottocutanee in pazienti e volontari sani. Il profilo farmacocinetico di icatibant in pazienti con AEE è simile a quello dei volontari sani.

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta di icatibant è del 97%. Il tempo per raggiungere la concentrazione massima è di circa 30 minuti.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione (V<sub>ss</sub>) di icatibant è di circa 20-25 L. Il legame con le proteine plasmatiche è del 44%.

### Biotrasformazione

Icatibant è ampiamente metabolizzato da enzimi proteolitici in metaboliti inattivi, che sono in gran parte eliminati nelle urine.

Gli studi *in vitro* hanno confermato che icatibant non viene degradato tramite vie metaboliche ossidative, che non è un inibitore dei principali isoenzimi del citocromo P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) e che non è un induttore dei citocromi CYP 1A2 e 3A4.

### Eliminazione

Icatibant viene eliminato principalmente tramite via metabolica e solo una parte inferiore al 10% della dose viene eliminata immodificata nelle urine. La clearance è di circa 15-20 l/h ed è indipendente dalla dose. L'emivita terminale plasmatica è di circa 1-2 ore.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

I dati suggeriscono un declino legato all'età nella clearance, il che comporta un'esposizione superiore all'incirca del 50-60% nelle persone più anziane (75-80 anni) rispetto a pazienti di 40 anni di età.

#### *Genere*

I dati suggeriscono che non vi siano differenze in termini di clearance tra i due sessi una volta effettuata la correzione per il peso corporeo.

#### *Compromissione epatica e renale*

Dati limitati suggeriscono che l'esposizione a icatibant non sia influenzata da compromissioni epatiche o renali.

#### *Etnia*

Le informazioni sull'effetto dell'etnia dell'individuo sono limitate. I dati disponibili sull'esposizione suggeriscono che non vi siano differenze in termini di clearance tra soggetti non caucasici (n = 40) e caucasici (n = 132).

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di icatibant è stata caratterizzata in pazienti pediatrici con AEE nell'ambito dello studio HGT-FIR-086 (vedere paragrafo 5.1). A seguito di una singola somministrazione sottocutanea

(0,4 mg/kg fino a un massimo di 30 mg), il tempo alla concentrazione massima è di circa 30 minuti, con emivita terminale di circa 2 ore. Non sono state osservate differenze nell'esposizione a icatibant nei pazienti con AEE con e senza un attacco. I modelli di farmacocinetica di popolazione, con dati di soggetti sia adulti che pediatrici, hanno evidenziato che la clearance di icatibant è correlata al peso corporeo e che, nella popolazione pediatrica con AEE, soggetti con peso corporeo inferiore presentano valori di clearance più bassi. Sulla base dei modelli per la posologia in funzione delle fasce di peso, l'esposizione prevista a icatibant nella popolazione pediatrica con AEE (vedere paragrafo 4.2) è inferiore all'esposizione osservata in studi condotti su pazienti adulti con AEE.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi con dosi ripetute fino a 6 mesi nei ratti e a 9 mesi nei cani. Sia nei ratti che nei cani è stata osservata una riduzione dose-correlata dei livelli circolanti di ormoni sessuali e l'utilizzo ripetuto di icatibant ha ritardato la maturazione sessuale in modo reversibile.

Le massime esposizioni giornaliere definite dall'area sotto la curva (AUC) a dosi senza effetti avversi osservati (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) nello studio di 9 mesi sui cani sono risultate 2,3 volte la AUC osservata in persone adulte dopo una dose sottocutanea di 30 mg. Nello studio sui ratti non è stato possibile misurare la NOAEL, ma tutti i risultati hanno dimostrato effetti completamente o parzialmente reversibili nei ratti trattati. Nei ratti è stata osservata ipertrofia delle ghiandole surrenali a tutte le dosi testate. Una volta sospeso il trattamento con icatibant, l'ipertrofia delle ghiandole surrenali è risultata reversibile. La rilevanza clinica dei risultati relativi alle ghiandole surrenali non è nota.

Icatibant non ha mostrato effetti sulla fertilità dei topi maschi (dose massima di 80,8 mg/kg/die) e dei ratti maschi (dose massima di 10 mg/kg/die).

In uno studio della durata di 2 anni teso a valutare il potenziale cancerogeno di icatibant nei ratti, dosi giornaliere corrispondenti a livelli di esposizione fino a circa 2 volte quelli raggiunti in seguito a una dose terapeutica nell'uomo non hanno mostrato alcun effetto sull'incidenza o sulla morfologia dei tumori. Tali risultati sono indicativi dell'assenza di un potenziale cancerogeno per icatibant.

In una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*, icatibant non è risultato genotossico.

Icatibant non si è dimostrato teratogeno se somministrato mediante iniezione s.c. durante le prime fasi di sviluppo embrionale e fetale nel ratto (dose massima di 25 mg/kg/die) e nel coniglio (dose massima di 10 mg/kg/die). Icatibant è un potente antagonista della bradichinina e quindi, ad alte dosi, la terapia può avere effetti sul processo di impianto in utero e sulla successiva stabilità uterina nelle prime fasi della gravidanza. Questi effetti sull'utero si manifestano anche nelle fasi tardive della gravidanza, in cui icatibant esplica un effetto tocolitico che induce un ritardo nel parto del ratto, con aumento di stress fetale e morte perinatale ad alte dosi (10 mg/kg/die).

In uno studio di determinazione della dose su ratti giovani, della durata di 2 settimane, con somministrazione sottocutanea, la dose massima tollerata è risultata di 25 mg/kg/die. Nello studio pilota di tossicità giovanile, nel quale ratti sessualmente immaturi hanno ricevuto una dose giornaliera di 3 mg/kg/die per 7 settimane, è stata osservata atrofia dei testicoli e dell'epididimo; i risultati microscopici osservati sono risultati parzialmente reversibili. Effetti simili di icatibant sui tessuti degli organi riproduttivi sono stati osservati in ratti e cani sessualmente maturi. Tali risultati sui tessuti sono coerenti con gli effetti noti sulle gonadotropine, e risultano reversibili durante la successiva fase di sospensione del trattamento.

Icatibant non ha prodotto alcuna variazione della conduzione cardiaca *in vitro* (canale hERG) o *in vivo* nei cani normali o in vari modelli di cane (stimolazione ventricolare, esercizio fisico e legatura coronarica), né sono state osservate alterazioni emodinamiche associate. Icatibant ha dimostrato di aggravare l'ischemia cardiaca indotta in alcuni modelli non clinici, sebbene non sia stato osservato in modo consistente un effetto negativo nell'ischemia acuta.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido acetico glaciale (per la correzione del pH)  
Sodio idrossido (per la correzione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

3 ml di soluzione contenuta in una siringa pre-riempita (vetro di tipo I) da 3 ml con guarnizione del pistone (bromobutile rivestito di polimero al fluorocarbonio). Nella confezione è incluso un ago ipodermico (25G; 16 mm).

Confezione contenente una siringa pre-riempita e un ago o confezione multipla contenente tre siringhe pre-riempite e tre aghi (3 confezioni singole).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili.

### Uso pediatrico

La dose appropriata da somministrare viene determinata in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Quando la dose necessaria è inferiore a 30 mg (3 ml), per l'estrazione e la somministrazione della dose appropriata occorrono i seguenti materiali:

- adattatore (connettore/raccordo luer lock femmina prossimale e/o distale);
- siringa graduata da 3 ml (raccomandata).

La siringa pre-riempita di icatibant e tutti gli altri componenti sono solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tutti gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in un contenitore per oggetti appuntiti.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TEVAB.V.

Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

049039011 - "30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita in vetro da 3 ml con ago

049039023 - "30 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita" 3 siringhe preriempite in vetro da 3 ml con ago

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco