

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Firazyr 30 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di icatibant.

Eccipiente(i) con effetti noti

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è un liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Firazyr è indicato per la terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) negli adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni, con carenza di inibitore esterasi C1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Firazyr deve essere utilizzato sotto la supervisione di un professionista sanitario.

Posologia

Adulti

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

Nella maggior parte dei casi una singola iniezione di Firazyr è sufficiente a trattare un attacco. In caso di sollievo non sufficiente o di una recidiva della sintomatologia, dopo 6 ore è possibile somministrare una seconda dose di Firazyr. 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 dose di Firazyr. In un periodo di 24 ore non devono essere somministrate più di 3 dosi di Firazyr.

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

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata di Firazyr in funzione del peso corporeo nei bambini e negli adolescenti (di età 2-17 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 Firazyr per singolo attacco di AEE.

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

Anziani

Sono disponibili scarse informazioni per i pazienti con più di 65 anni.

Nei pazienti anziani si è osservata una maggiore esposizione sistemica a icatibant. L'importanza di questo dato per la sicurezza di Firazyr non è nota (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti epatopatici non è necessario un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

Nei pazienti nefropatici non è necessario un aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

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

Dato il volume da somministrare, Firazyr soluzione iniettabile deve essere iniettata lentamente.

Ciascuna siringa di Firazyr 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 debba autosomministrarsi Firazyr o farselo somministrare dalla persona che si prende cura di lui dovrebbe essere presa solo da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'angioedema ereditario (vedere paragrafo 4.4).

Adulti

Firazyr può essere autosomministrato o essere somministrato dalla persona che si prende cura del paziente solo dopo essere stati addestrati nella tecnica di iniezione sottocutanea da parte di un professionista sanitario.

Bambini e adolescenti di età compresa fra i 2 e i 17 anni

Firazyr 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 ad 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

In teoria, in condizioni di ischemia, un farmaco antagonista del recettore di tipo 2 della bradichinina potrebbe causare un deterioramento della funzione cardiaca e una riduzione del flusso ematico coronarico. Va quindi usata prudenza nella somministrazione di Firazyr a pazienti con cardiopatía ischemica 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 prudenza nella somministrazione di icatibant a pazienti che abbiano subito un ictus da alcune settimane.

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

Per i pazienti che non hanno mai assunto Firazyr prima, il primo trattamento deve essere somministrato in una struttura medica 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 al medico. Per gli adulti, le dosi successive che possono essere necessarie per lo stesso attacco devono essere somministrate in una struttura sanitaria (vedere sezione 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 in una struttura sanitaria, anche se l'iniezione è stata somministrata a casa.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

La somministrazione di Firazyr 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 effettuati studi d'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.

Firazyr va utilizzato in gravidanza soltanto se il potenziale beneficio giustifica i rischi potenziali per il feto (per esempio, in caso di trattamento di attacchi laringei pericolosi per la vita).

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, ma durante l'allattamento si raccomanda alle donne che vogliono assumere Firazyr 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 risultati cambiamenti clinicamente significativi nella concentrazione degli ormoni riproduttivi, 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 sulla conta, la motilità e la morfologia spermatica negli uomini. L'utilizzo clinico della posologia adottata durante questo studio è improbabile.

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

Firazyr altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo l'assunzione di Firazyr sono stati osservati affaticamento, stato di torpore, stanchezza, sonnolenza e capogiri. Questi sintomi possono verificarsi in seguito ad attacchi di AEE. Ai pazienti deve essere consigliato di non guidare né utilizzare macchinari se avvertono stanchezza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici per la registrazione del farmaco, un totale di 999 attacchi di AEE sono stati trattati con 30 mg di Firazyr somministrati per via sottocutanea da un professionista sanitario. Firazyr 30 mg SC è stato somministrato da un professionista 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 nel sito di iniezione (caratterizzate da irritazione cutanea, gonfiore, dolore, prurito, eritema, sensazione di bruciore). Queste reazioni erano solitamente di gravità da lieve a moderata, transitorie e si risolvevano 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$).

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

Tabella 2: reazioni avverse riferite per icatibant.

Classificazione per sistemi e organi (categorie di frequenza)	Termine preferito
Patologie del sistema nervoso (Comune, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Capogiro Cefalea
Patologie gastrointestinali (Comune, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (Comune, $\geq 1/100$, $< 1/10$) (<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, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Reazioni in sede di iniezione* Piressia
Esami diagnostici (Comune, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Aumento transaminasi
* 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

Nell'ambito di studi clinici sono stati esposti al trattamento con icatibant in totale 32 pazienti pediatrici (8 bambini di età 2-11 anni e 24 adolescenti di età 12-17 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). Firazyr 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 maggioranza 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 grado da lieve a moderato 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 hanno incluso 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 delle reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Durante trattamenti ripetuti 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 è risultato positivo agli anticorpi anti-icatibant sia prima che dopo il trattamento con Firazyr. Il paziente è stato seguito per 5 mesi, e ulteriori campioni sono risultati negativi agli anticorpi anti-icatibant. Non sono stati riportati casi di ipersensibilità o di reazioni anafilattiche con Firazyr.

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 nell'[allegato V](#).

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 eritemi, prurito, rossore o ipotensioni 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 del C1 esterasi-inibitore. Gli attacchi di AEE si associano 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 (B2) della bradichinina. Si tratta di un decapeptide sintetico con una struttura simile a quella della bradichinina, ma con 5 aminoacidi non-proteinogenici. 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 un iniziale studio 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 e controllati, ed avevano un disegno identico fatta eccezione per il farmaco di confronto (uno con acido tranexamico orale come farmaco di confronto ed uno con un controllo placebo). In totale 130 pazienti sono stati randomizzati a una dose di 30 mg di icatibant (63 pazienti) o del farmaco di confronto (acido tranexamico per 38 pazienti o placebo per 29 pazienti). Gli ulteriori episodi 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. Negli studi di fase III l'endpoint primario di efficacia era il tempo necessario per l'attenuazione dei sintomi con l'utilizzo di una scala analogica visiva (VAS). La tabella 3 mostra i risultati relativi all'efficacia di questi studi.

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

In questi studi i pazienti trattati con icatibant dimostravano un tempo mediano di attenuazione dei sintomi più rapido (rispettivamente 2,0, 2,5 e 2,0 ore) rispetto all'acido tranexamico (12,0 ore) e al 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 necessario per l'attenuazione dei sintomi e il tempo necessario per l'attenuazione del sintomo primario risultavano simili a prescindere da età, sesso, razza, peso, e 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 Firazyr (1.114 dosi per 1.030 attacchi), i tempi mediani di 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 Firazyr.

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

Studio clinico controllato di FIRAZYR rispetto ad acido tranexamico/placebo: risultati in termini di efficacia					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Acido tranexamico		icatibant	Placebo
Numero di soggetti per la popolazione ITT	36	38	Numero di soggetti per la popolazione ITT	27	29
Valore basale VAS(mm)	63,7	61,5	Valore basale VAS(mm)	69,3	67,7
Variatione del valore basale a 4 ore	-41,6	-14,6	Variatione del valore basale a 4 ore	-44,8	-23,5
Differenza tra i trattamenti (95% IC, valore p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Differenza tra i trattamenti (95% IC, valore p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Variatione del valore basale a 12 ore	-54,0	-30,3	Variatione del valore basale a 12 ore	-54,2	-42,4
Differenza tra i trattamenti (95% IC, valore p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Differenza tra i trattamenti (95% IC, valore p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Tempo mediano di attenuazione dei sintomi (ore)			Tempo mediano di 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) 4 ore dopo l'inizio del trattamento			Tasso di risposta (% , IC) 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 di attenuazione dei sintomi tutti i sintomi (ore):			Tempo mediano di attenuazione dei sintomi tutti i sintomi (ore):		
Dolore addominale	1,6	3,5	Dolore addominale	2,0	3,3
Edema cutaneo	2,6	18,1	Edema cutaneo	3,1	10,2
Dolore cutaneo	1,5	12,0	Dolore cutaneo	1,6	9,0
Tempo mediano di attenuazione quasi completa dei sintomi (ore)			Tempo mediano di 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 per la regressione dei sintomi, per paziente (ore)			Tempo mediano per la regressione dei sintomi, per paziente (ore)		
Tutti gli episodi (N = 74)	0,8	7,9	Tutti gli episodi (N = 56)	0,8	16,9
Tempo mediano per un miglioramento globale, per medico (ore)			Tempo mediano per un miglioramento globale, per medico (ore)		

Studio clinico controllato di FIRAZYR rispetto ad acido tranexamico/placebo: risultati in termini di efficacia					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Acido tranexamico		icatibant	Placebo
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

Risultati in termini di efficacia: FAST-3; Fase controllata -- Popolazione ITT				
Endpoint	Statistica	Firazyr (n = 43)	Placebo (n=45)	Valore P
Endpoint primario				
Tempo di attenuazione dei sintomi-- VAS composita (ore)	Mediano	2,0	19,8	<0,001
Altri endpoint				
Tempo di attenuazione del sintomo primario (ore)	Mediano	1,5	18,5	< 0,001
Variazione punteggio VAS composito a 2 ore dal trattamento	Media	-19,74	-7,49	< 0,001
Variazione punteggio composito relativo ai sintomi secondo il soggetto a 2 ore	Media	-0,53	-0,22	< 0,001
Variazione punteggio composito relativo ai sintomi secondo il valutatore a 2 ore	Media	-0,44	-0,19	< 0,001
Tempo di attenuazione quasi completa dei sintomi (ore)	Mediano	8,0	36,0	0,012
Tempo di insorgenza miglioramento sintomi secondo il soggetto (ore)	Mediano	0,8	3,5	< 0,001
Tempo di insorgenza miglioramento visuale sintomi secondo il valutatore (ore)	Mediano	0,8	3,4	< 0,001

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

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in aperto, non randomizzato, 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 maggioranza dei pazienti sono stati seguiti 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 di insorgenza del sollievo del sintomo (*time to onset of symptom relief*, TOSR) misurato mediante un punteggio composito dei sintomi riferiti dallo sperimentatore. Il tempo di sollievo del sintomo è stato definito come il tempo necessario (in ore) a ottenere un miglioramento del 20% della sintomatologia.

Nel complesso, il tempo mediano di insorgenza del sollievo del sintomo è stato di 1,0 ora (intervallo di confidenza del 95%, 1,0-1,1 ore). A 1 e 2 ore post-trattamento, un principio di insorgenza del sollievo del sintomo è stato osservato rispettivamente nel 50% e nel 90% circa dei pazienti. Complessivamente, il tempo mediano di insorgenza di una sintomatologia minima (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 del 95%, 1,0-2,0 ore).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'icatibant è stata definita 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 una somministrazione sottocutanea la biodisponibilità assoluta di icatibant è del 97%. Il tempo per raggiungere la massima concentrazione è di 30 minuti.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'icatibant (V_{ss}) 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 una 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

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

Sesso

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

Insufficienza epatica e renale

Informazioni limitate suggeriscono che l'esposizione a icatibant non è influenzata da insufficienze epatiche o renali.

Etnia

Le informazioni sull'effetto individuale dell'etnia sono limitate. I dati disponibili sull'esposizione non suggeriscono differenze 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 risultato 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 sia di soggetti 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 rispetto 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 nei livelli circolanti di ormoni sessuali e l'utilizzo ripetuto di icatibant ha ritardato la maturazione sessuale in modo reversibile.

Le massime esposizione 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 stata misurata 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 (dose massima di 80,8 mg/kg/die) e dei ratti (dose massima di 10 mg/kg/die) maschi.

In uno studio della durata di 2 anni diretto 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 con un'iniezione sottocutanea durante le prime fasi di sviluppo embrionale e fetale nel ratto (dose massima 25 mg/kg/die) e nel coniglio (dose massima 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 di 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 distress 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 cardine 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 reperti microscopici osservati sono risultati parzialmente reversibili. Effetti simili 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* (canali 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. Icatibant ha dimostrato di aggravare l'ischemia cardiaca indotta in alcuni modelli non clinici, sebbene non sia stato osservato costantemente un effetto negativo nell'ischemia acuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico glaciale (per la correzione del pH)
Idrossido di sodio (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 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 singola: una siringa pre-riempita con un ago. Confezione multipla: tre siringhe pre-riempite con tre aghi.

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 particolato visibile.

Uso nella popolazione pediatrica

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

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

EU/1/08/461/001
EU/1/08/461/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 luglio 2008
Data del rinnovo più recente: 13 marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50–58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlanda

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50–58 Baggot Street Lower
Dublino 2
D02 Y754
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).