

## MENTIONS OBLIGATOIRES

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ICATIBANT FRESENIUS 30 mg, solution injectable en seringue préremplie**

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Icatibant (sous forme d'acétate d'icaticbant).....30 mg

Pour une seringue préremplie de 3 mL.

Chaque mL de cette solution contient 10 mg d'icaticbant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

### FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

La solution est un liquide limpide et incolore.

Le pH de la solution est entre 5,0 - 6,0 et l'osmolalité est entre 270 - 330 mOsm/kg.

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques

Icatibant Fresenius est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

#### Posologie et mode d'administration

Icatibant Fresenius doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé.

#### Posologie

##### Adultes

La dose recommandée chez les adultes est une injection unique d'icaticbant Fresenius 30 mg par voie sous-cutanée.

Dans la majorité des cas, une seule injection d'icaticbant Fresenius suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième injection d'icaticbant Fresenius peut être administrée 6 heures plus tard. Si la deuxième injection produit un soulagement insuffisant ou en cas de récurrence des symptômes, une troisième injection d'icaticbant Fresenius peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard. Il convient de ne pas dépasser 3 injections d'icaticbant Fresenius sur une période de 24 heures.

Lors des essais cliniques, 8 injections d'icaticbant par mois ont été administrées au maximum.

##### Population pédiatrique

La dose recommandée d'icaticbant Fresenius déterminée en fonction du poids corporel chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) est présentée dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : Schéma posologique chez les patients pédiatriques**

Poids corporel	Dose (volume à injecter)
12 kg à 25 kg	10 mg (1,0 mL)
26 kg à 40 kg	15 mg (1,5 mL)

41 kg à 50 kg	20 mg (2,0 mL)
51 kg à 65 kg	25 mg (2,5 mL)
> 65 kg	30 mg (3,0 mL)

Dans l'essai clinique, il n'a pas été administré plus de 1 injection d'icatibant par crise d'AOH.

Aucun schéma posologique ne peut être recommandé chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg car la sécurité et l'efficacité dans ce groupe pédiatrique n'ont pas été établies.

#### Patients âgés

Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Il a été démontré que les personnes âgées présentent une exposition systémique accrue à l'icatibant. L'importance de ceci en termes de sécurité d'emploi de l'icatibant n'est pas connue (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### **Mode d'administration**

La voie d'administration d'icatibant Fresenius est la voie sous-cutanée, de préférence dans la région abdominale.

Icatibant Fresenius solution injectable doit être injecté lentement en raison du volume à administrer.

Chaque seringue d'icatibant Fresenius est à usage unique.

Se reporter à la notice pour les instructions d'utilisation.

#### Administration par un soignant/auto-administration

La décision de recourir à l'administration d'icatibant Fresenius par un soignant ou à l'auto-administration ne doit être prise que par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'angio-œdème héréditaire (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### Adultes

Icatibant Fresenius peut être auto-administré ou administré par un soignant uniquement après une formation à la technique de l'injection sous-cutanée dispensée par un professionnel de santé.

#### Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans

Icatibant Fresenius peut être administré par un soignant uniquement après une formation à la technique de l'injection sous-cutanée dispensée par un professionnel de santé.

#### **Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ».

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Oedème laryngé

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent être traités dans un établissement médical approprié après injection jusqu'à ce que le médecin estime qu'ils peuvent quitter l'établissement.

### Cardiopathie ischémique

Dans des conditions ischémiques, une détérioration de la fonction cardiaque et une diminution du débit sanguin coronaire seraient théoriquement provoquées par l'antagonisme du récepteur de la bradykinine de type 2. Il convient donc d'être prudent lors de l'administration d'icatibant aux patients présentant une cardiopathie ischémique aiguë ou une angine de poitrine instable (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

### Accident vasculaire cérébral

Bien que certaines données prouvent un effet bénéfique du blocage du récepteur B2 immédiatement après un accident vasculaire cérébral, il existe une possibilité théorique que l'icatibant puisse atténuer les effets neuroprotecteurs positifs de phase tardive de la bradykinine. Ainsi, il conviendrait d'être prudent dans l'administration de l'icatibant aux patients dans les semaines suivant un accident vasculaire cérébral.

### Administration par un soignant/auto-administration

Chez les patients n'ayant jamais reçu d'icatibant, il convient d'instaurer le premier traitement au sein d'un établissement médical ou sous la supervision d'un médecin.

En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes après une auto-administration ou l'administration par un soignant, il est recommandé que le patient ou le soignant consulte un médecin. Chez les adultes, les doses suivantes qui peuvent être nécessaires pour la même crise doivent être administrées au sein d'un établissement médical (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Il n'existe pas de données sur l'administration de doses supplémentaires pour la même crise chez les adolescents ou les enfants.

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent toujours consulter un médecin et rester sous observation au sein d'un établissement médical, même si l'injection a été administrée à domicile.

### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Population pédiatrique

L'expérience du traitement de plus d'une crise d'AOH par icatibant dans la population pédiatrique est limitée.

## Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction pharmacocinétique des médicaments impliquant le CYP450 n'est attendue (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

La co-administration d'icatibant avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) n'a pas été étudiée. Les inhibiteurs de l'ECA sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'AOH en raison de l'augmentation possible des taux de bradykinine.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'exposition des femmes enceintes à l'icatibant. Des études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur l'implantation utérine et la mise bas (voir rubrique « Données de sécurité préclinique ») mais le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu.

L'icatibant ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus (par exemple, pour traiter des œdèmes laryngés susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital).

### **Allaitement**

L'icatibant est excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le sang maternel. Aucun effet n'a été constaté dans le développement post-natal des rats nouveau-nés.

On ne sait pas si l'icatibant est excrété dans le lait maternel humain mais il est recommandé aux femmes allaitantes souhaitant prendre l'icatibant Fresenius de ne pas allaiter pendant les 12 heures qui suivent l'administration du traitement.

### **Fertilité**

Chez le rat et le chien, l'utilisation répétée d'icatibant a eu des effets sur les organes reproducteurs. L'icatibant n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles et des rats mâles (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Dans une étude menée chez 39 hommes et femmes adultes sains ayant reçu 3 doses de 30 mg à intervalle de 6 heures tous les 3 jours pour un total de 9 doses, aucune modification cliniquement significative des taux d'hormones sexuelles à l'inclusion et après stimulation par la GnRH n'a été observée chez les femmes ou les hommes. L'icatibant n'a pas eu d'effets significatifs sur le taux de progestérone de la phase lutéale et la fonction lutéale ou sur la durée du cycle menstruel chez les femmes, ni sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez les hommes. Il est peu probable que le schéma posologique utilisé dans cette étude soit maintenu en pratique clinique.

## **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'icatibant a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue, une léthargie, une fatigabilité, une somnolence et des sensations vertigineuses ont été rapportés après l'utilisation d'icatibant. Ces symptômes peuvent survenir à la suite d'une crise d'AOH. Il convient de recommander aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines s'ils se sentent fatigués ou ressentent des sensations vertigineuses.

## **Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Dans les études cliniques d'enregistrement, 999 crises d'AOH au total ont été traitées par 30 mg d'icatibant administré par voie sous-cutanée par un professionnel de santé. L'icatibant 30 mg SC a été administré par un professionnel de santé à 129 sujets sains et 236 patients atteints d'AOH.

La quasi-totalité des sujets ayant reçu de l'icatibant en injection sous-cutanée lors des essais cliniques ont présenté des réactions au site d'injection (caractérisées par des irritations cutanées, un œdème, une douleur, des démangeaisons, un érythème, une sensation de brûlure). Ces réactions ont généralement été de sévérité légère à modérée, transitoires et se sont résolues sans intervention.

## Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La fréquence des effets indésirables répertoriés dans le tableau 2 est définie à l'aide de la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Tous les effets indésirables rapportés après la commercialisation sont présentés en *italique*.

**Tableau 2 : Effets indésirables rapportés avec l'icatibant**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préférentiel
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses Céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash Erythème Prurit
	<i>Fréquence indéterminée</i>	<i>Urticaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection*
	Fréquent	Fièvre
Investigations	Fréquent	Transaminases augmentées

\* Ecchymose au point d'injection, hématome au site d'injection, brûlure au point d'injection, érythème au point d'injection, hypoesthésie au site d'injection, irritation au point d'injection, engourdissement au site d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, sensation de pression au site d'injection, prurit au point d'injection, gonflement au point d'injection, urticaire au point d'injection et chaleur au niveau du site d'injection.

## Population pédiatrique

Au total, 32 patients pédiatriques (8 enfants âgés de 2 à 11 ans et 24 adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'AOH ont été exposés au traitement par icatibant au cours des études cliniques. Trente-et-un patients ont reçu une dose unique d'icatibant et 1 patient (un adolescent) a reçu l'icatibant pour deux crises d'AOH (deux doses au total). L'icatibant était administré en injection sous-cutanée à la dose de 0,4 mg/kg de poids corporel, jusqu'à une dose maximale de 30 mg.

La majorité des patients pédiatriques ayant été traités par icatibant en injection sous-cutanée ont présenté des réactions au site d'injection telles qu'érythème, gonflement, sensation de brûlure, douleur cutanée et démangeaisons/prurit ; elles étaient de sévérité légère à modérée et concordaient avec les réactions rapportées chez les adultes. Deux patients pédiatriques ont présenté des réactions au site d'injection qui ont été évaluées comme sévères et qui se sont complètement résolues dans les 6 heures. Ces réactions ont inclus érythème, gonflement, sensation de brûlure et sensation de chaleur.

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des taux d'hormones sexuelles lors des études cliniques.

## Description d'effets indésirables sélectionnés

### Immunogénicité

Pendant le traitement en administrations répétées chez les adultes dans les études de phase III contrôlées, une positivité transitoire pour les anticorps anti-icatibant a été observée dans de rares cas. L'efficacité a été maintenue chez tous les patients. Un patient traité par icatibant était positif pour les anticorps anti-icatibant avant et après le traitement. Ce patient a été suivi pendant 5 mois et la recherche d'anticorps anti-icatibant a été négative lors des prélèvements ultérieurs. Aucune réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique n'a été rapportée avec l'icatibant.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

### **Surdosage**

Aucune donnée clinique concernant le surdosage n'est disponible.

Une dose de 3,2 mg/kg administrée par voie intraveineuse (environ 8 fois la dose thérapeutique) a provoqué un érythème, des démangeaisons, des bouffées congestives ou une hypotension transitoires chez des sujets sains. Aucune intervention thérapeutique n'a été nécessaire.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Autres agents hématologiques, médicaments utilisés pour traiter l'angio-œdème héréditaire, code ATC : B06AC02.**

### **Mécanisme d'action**

L'AOH (une maladie autosomique dominante) est provoqué par une absence ou un dysfonctionnement de l'inhibiteur de C1 estérase. Les crises d'AOH s'accompagnent d'une libération accrue de bradykinine, qui constitue le principal médiateur dans le développement des symptômes cliniques.

L'AOH se manifeste par des crises intermittentes d'œdème sous-cutané et/ou sous-muqueux touchant les voies respiratoires supérieures, la peau et l'appareil gastro-intestinal. Une crise dure généralement de 2 à 5 jours.

L'icatibant est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2 (B2). C'est un décapeptide de synthèse ayant une structure similaire à celle de la bradykinine, mais comportant 5 acides aminés non protéinogènes. Dans l'AOH, les concentrations accrues de bradykinine constituent le principal médiateur dans le développement des symptômes cliniques.

### **Effets pharmacodynamiques**

Chez des volontaires sains jeunes recevant l'icatibant aux doses de 0,8 mg/kg sur 4 heures, de 1,5 mg/kg/jour ou 0,15 mg/kg/jour pendant 3 jours, le développement de l'hypotension, de la vasodilatation et de la tachycardie réflexe induites par la bradykinine a pu être prévenu. L'icatibant a été un antagoniste compétitif lorsque la dose de provocation de bradykinine a été multipliée par quatre.

### **Efficacité et sécurité clinique**

Les données d'efficacité sont issues d'une étude de phase II en ouvert initiale et de trois études de phase III contrôlées.

Les études cliniques de phase III (FAST-1 et FAST-2) étaient des études randomisées en double aveugle contrôlées, dont le plan expérimental était identique à l'exception du comparateur (une étude contrôlée *versus* acide tranexamique oral et une étude *versus* placebo). Au total, 130 patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 30 mg d'icatibant (63 patients) ou le comparateur (acide tranexamique, 38 patients ou placebo, 29 patients). Les épisodes ultérieurs d'AOH ont été traités dans le cadre d'une extension en ouvert. Les patients présentant des symptômes d'angio-œdème laryngé ont reçu un traitement en ouvert par icatibant. Le critère d'évaluation de l'efficacité principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA). Le tableau 3 présente les résultats d'efficacité de ces études.

L'étude FAST-3 était une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, menée chez 98 patients adultes (âge médian : 36 ans). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'icatibant 30 mg ou le placebo en injection sous-cutanée. Un sous-groupe de patients de cette étude présentait des crises aiguës d'AOH malgré l'administration d'androgènes, d'antifibrinolytiques ou d'inhibiteurs de C1. Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, évalué par le score composite en 3 items d'une échelle visuelle analogique (EVA-3), consistant en évaluations de l'œdème cutané, de la douleur cutanée et de la douleur abdominale. Le tableau 4 présente les résultats d'efficacité de l'étude FAST-3.

Dans ces études, le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes a été plus court chez les patients traités par icatibant (2,0 2,5 et 2,0 heures, respectivement) par rapport à l'acide tranexamique (12,0 heures) et au placebo (4,6 et 19,8 heures). L'effet du traitement par icatibant a été confirmé par les critères d'évaluation de l'efficacité secondaires.

Dans une analyse intégrée de ces études de phase III contrôlées, le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes et le délai jusqu'au début du soulagement du symptôme primaire ont été similaires quels que soient la tranche d'âge, le sexe, l'origine ethnique, le poids et l'utilisation ou non d'androgènes ou d'antifibrinolytiques.

La réponse a également été uniforme lors des crises répétées dans les études de phase III contrôlées. Au total, 237 patients ont été traités par 1 386 doses d'icatibant 30 mg pour 1 278 crises aiguës d'AOH. Pour les 15 premières crises traitées par icatibant (1 114 doses pour 1 030 crises), on a décrit un délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes similaire entre les crises (2,0 à 2,5 heures). 92,4 % de ces crises d'AOH ont été traitées par une dose unique d'icatibant.

**Tableau 3. Résultats d'efficacité des études FAST-1 et FAST-2**

<b>Etude clinique contrôlée d'ICATIBANT <i>versus</i> acide tranexamique ou placebo : résultats d'efficacité</b>					
	<b>FAST-2</b>			<b>FAST-1</b>	
	<b>Icatibant</b>	<b>Acide tranexamique</b>		<b>Icatibant</b>	<b>Placebo</b>
Nombre de sujets de la population ITT	36	38	Nombre de sujets de la population ITT	27	29
Score EVA initial (mm)	63,7	61,5	Score EVA initial (mm)	69,3	67,7
Modification après 4 heures par rapport au score initial	-41,6	-14,6	Modification après 4 heures par rapport au score initial	-44,8	-23,5
Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur de <i>p</i> )	-27,8 (-39,4 ; -16,2) <i>p</i> < 0,001		Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur de <i>p</i> )	-23,3 (-37,1 ; -9,4) <i>p</i> = 0,002	

<b>Etude clinique contrôlée d'ICATIBANT versus acide tranexamique ou placebo : résultats d'efficacité</b>					
<b>FAST-2</b>			<b>FAST-1</b>		
	<b>Icatibant</b>	<b>Acide tranexamique</b>		<b>Icatibant</b>	<b>Placebo</b>
Modification après 12 heures par rapport au score initial	-54,0	-30,3	Modification après 12 heures par rapport au score initial	-54,2	-42,4
Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur de	-24,1 (-33,6 ; -14,6) $p < 0,001$		Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur de	-15,2 (-28,6 ; -1,7) $p = 0,028$	
Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes (heures)			Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes (heures)		
Tous épisodes (N = 74)	2,0	12,0	Tous épisodes (N = 56)	2,5	4,6
Taux de réponse (% , IC) 4 heures après le début du traitement			Taux de réponse (% , IC) 4 heures après le début du traitement		
Tous épisodes (N = 74)	80,0 (63,1 ;	30,6 (16,3 ; 48,1)	Tous épisodes (N = 56)	66,7 (46,0 ;	46,4 (27,5 ;
Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes : tous symptômes (heures) :	1,6	3,5	Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes : tous symptômes (heures) :	2,0	3,3
Douleur abdominale	2,6	18,1	Douleur abdominale	3,1	10,2
œdème cutané	1,5	12,0	œdème cutané	1,6	9,0
Délai médian jusqu'au soulagement quasi complet des			Délai médian jusqu'au soulagement quasi complet des		
Tous épisodes (N = 74)	10,0	51,0	Tous épisodes (N = 56)	8,5	19,4
Délai médian jusqu'à la régression des symptômes, évaluation par le			Délai médian jusqu'à la régression des symptômes, évaluation par le		
Tous épisodes (N = 74)	0,8	7,9	Tous épisodes (N = 56)	0,8	16,9
Délai médian jusqu'à l'amélioration globale du patient, évaluation par le médecin			Délai médian jusqu'à l'amélioration globale du patient, évaluation par le médecin		
Tous épisodes (N = 74)	1,5	6,9	Tous épisodes (N = 56)	1,0	5,7

**Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude FAST-3**

<b>Résultats d'efficacité : FAST-3 ; phase contrôlée — population ITT</b>				
<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Statistique</b>	<b>Icatibant</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valeur de p</b>
		(n = 43)	(n=45)	
<b>Critère d'évaluation principal</b>				
Délai jusqu'au début du soulagement des symptômes — Score EVA	Médiane	2,0	19,8	< 0,001
<b>Autres critères d'évaluation</b>				
Délai jusqu'au début du soulagement du symptôme primaire (heures)	Médiane	1,5	18,5	< 0,001
Variation du score EVA composite 2 heures après le traitement	Moyenne	-19,74	-7,49	< 0,001
Variation du score composite de symptômes évalués par le patient 2 heures après le traitement	Moyenne	-0,53	-0,22	< 0,001
Variation du score composite de symptômes évalués par l'investigateur 2 heures après le traitement	Moyenne	-0,44	-0,19	< 0,001
Délai jusqu'au soulagement quasi-complet des symptômes (heures)	Médiane	8,0	36,0	0,012
Délai jusqu'à la régression initiale des symptômes, évaluation par le patient (heures)	Médiane	0,8	3,5	< 0,001
Délai jusqu'à la régression initiale des symptômes, évaluation visuelle par l'investigateur (heures)	Médiane	0,8	3,4	< 0,001

Au total, 66 patients présentant des crises d'AOH touchant le larynx ont été traités dans ces études cliniques de phase III contrôlées. Les résultats ont été similaires à ceux observés chez les patients ayant présenté des crises d'AOH non laryngé en termes de délai jusqu'au début du soulagement des symptômes.

#### **Population pédiatrique**

Une étude en ouvert non randomisée, en un seul bras (HGT-FIR-086), a été menée chez 32 patients au total. Tous les patients ont reçu au moins une dose d'icatibant (0,4 mg/kg de poids corporel jusqu'à une dose maximale de 30 mg) et la majorité des patients ont été suivis pendant au moins 6 mois. Onze patients étaient au stade prépubertaire et 21 patients étaient au stade pubertaire ou postpubertaire.

La population d'analyse de l'efficacité était composée de 22 patients (11 patients au stade prépubertaire et 11 patients au stade pubertaire/postpubertaire) qui avaient été traités par icatibant pour une crise d'AOH.

Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, mesuré à l'aide d'un score composite d'évaluation des symptômes par l'investigateur. Le délai jusqu'au soulagement des symptômes était défini comme la durée (en heures) nécessaire pour observer une amélioration de 20 % des symptômes.

Globalement, le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes a été de 1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0 ; 1,1 heure). Une heure et deux heures après le

traitement, un début de soulagement des symptômes a été observé chez 50 % et 90 % des patients, respectivement.

Globalement, le délai médian jusqu'aux symptômes minimaux (moment le plus proche après le traitement où tous les symptômes étaient légers ou absents) était de 1,1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0 ; 2,0 heures).

## **Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de l'icatibant a été caractérisée par des études utilisant à la fois l'administration intraveineuse et sous-cutanée à des volontaires sains et à des patients. Le profil pharmacocinétique de l'icatibant chez les patients souffrant d'AOH était similaire à celui des volontaires sains.

### **Absorption**

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de l'icatibant est de 97 %. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale est d'environ 30 minutes.

### **Distribution**

Le volume de distribution de l'icatibant ( $V_{ss}$ ) est d'environ 20–25 L. La liaison aux protéines plasmatiques est de 44 %.

### **Biotransformation**

L'icatibant est métabolisé de façon importante par les enzymes protéolytiques en métabolites inactifs qui sont principalement excrétés dans les urines.

Des études *in vitro* ont confirmé que l'icatibant n'était pas dégradé par les voies métaboliques oxydatives, qu'il n'était pas un inhibiteur des principales isoenzymes (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) du cytochrome P450 (CYP) et qu'il n'était pas un inducteur des CYP 1A2 et 3A4.

### **Élimination**

L'icatibant est principalement éliminé par le métabolisme avec moins de 10 % de la dose excrétée dans les urines sous forme non modifiée. La clairance est d'environ 15–20 L/h et est indépendante de la dose. La demi-vie terminale plasmatique est d'environ 1–2 heures.

## **Populations particulières**

### **Personnes âgées**

Les données suggèrent une diminution, liée à l'âge, de la clairance, qui entraîne une exposition supérieure d'environ 50–60 % chez les personnes âgées (75–80 ans) par rapport aux patients de 40 ans.

### **Sexe**

Les données semblent indiquer qu'il n'y a pas de différence de la clairance entre les sujets de sexe masculin et féminin après correction pour le poids corporel.

### **Insuffisance hépatique et rénale**

Des données limitées suggèrent que l'exposition à l'icatibant n'est pas influencée par une insuffisance hépatique ou rénale.

### **Origine ethnique**

Les informations sur l'effet des origines ethniques sont limitées. Les données d'exposition disponibles semblent indiquer qu'il n'existe pas de différence de la clairance entre les sujets non blancs (n = 40) et blancs (n = 132).

### **Population pédiatrique**

La pharmacocinétique de l'icatibant a été caractérisée chez des patients pédiatriques atteints d'AOH dans l'étude HGT-FIR-086 (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Après administration d'une dose unique par voie sous-cutanée (0,4 mg/kg jusqu'à un maximum de 30 mg), le temps jusqu'à la concentration maximale est d'environ 30 minutes et la demi-vie terminale est d'environ 2 heures. Il n'a pas été observé de différences de l'exposition à l'icatibant chez les patients présentant ou non une crise d'AOH. Le modèle pharmacocinétique de population utilisant à la fois les données chez les adultes et chez les patients pédiatriques a démontré que la clairance de l'icatibant était corrélée au poids corporel, des valeurs de clairance plus faibles étant observées pour les poids corporels plus faibles dans la population pédiatrique atteinte d'AOH. Sur la base de la modélisation de la posologie en fonction du poids, l'exposition prédite à l'icatibant dans la population pédiatrique atteinte d'AOH (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») est plus faible que celle observée dans les études menées chez des patients adultes atteints d'AOH.

### Données de sécurité préclinique

Des études à doses répétées menées pendant une période maximale de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le chien ont montré une diminution dose-dépendante du taux d'hormones sexuelles circulantes, ainsi qu'un retard réversible de la maturation sexuelle dû à l'administration répétée d'icatibant chez les deux espèces.

L'exposition journalière maximale définie par l'aire sous la courbe (ASC) à la dose sans effet nocif observé (NOAEL) lors de l'étude de 9 mois menée chez le chien était 2,3 fois l'ASC chez l'adulte après une dose sous-cutanée de 30 mg. Une NOAEL n'était pas mesurable dans l'étude chez le rat ; toutefois, tous les résultats issus de cette étude ont montré un effet soit totalement, soit partiellement réversible chez les rats traités. Une hypertrophie surrénalienne a été observée chez le rat à toutes les doses testées. Une réversibilité de l'hypertrophie surrénalienne a été constatée une fois le traitement par icatibant interrompu. La pertinence clinique de l'exploration des glandes surrénales n'est pas connue.

L'icatibant n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles (dose maximale : 80,8 mg/kg/jour) et des rats mâles (dose maximale : 10 mg/kg/jour).

Au cours d'une étude de 2 ans visant à évaluer le potentiel carcinogène de l'icatibant chez le rat, des doses quotidiennes produisant des niveaux d'exposition atteignant environ 2 fois le niveau obtenu après administration d'une dose thérapeutique chez l'Homme n'ont eu aucun effet sur l'incidence ni sur la morphologie des tumeurs. Ces résultats n'indiquent aucun potentiel carcinogène pour l'icatibant.

Lors d'une batterie classique de tests *in vitro* et *in vivo*, l'icatibant n'a montré aucun signe de génotoxicité.

L'icatibant n'est pas tératogène lorsqu'il est administré par injection SC pendant le développement embryonnaire et fœtal précoce chez le rat (dose maximale de 25 mg/kg/jour) et chez le lapin (dose maximale de 10 mg/kg/jour). L'icatibant est un antagoniste puissant de la bradykinine et, par conséquent, à des doses élevées, le traitement peut avoir des effets sur le processus d'implantation utérine et sur la stabilité utérine ultérieure en début de gestation. Ces effets sur l'utérus se manifestent également plus tard au cours de la gestation où l'icatibant présente un effet tocolytique entraînant le retard de la mise bas chez le rat, avec une souffrance fœtale accrue et une mort périnatale lors de l'administration de doses élevées (10 mg/kg/jour).

Dans une étude de recherche de dose en administration sous-cutanée d'une durée de 2 semaines chez le rat juvénile, la dose maximale tolérée a été établie à 25 mg/kg/jour. Une atrophie des testicules et des épидидymes a été observée dans l'étude pivot de toxicité juvénile au cours de laquelle des rats sexuellement immatures ont été traités à la dose de 3 mg/kg/jour pendant 7 semaines ; les anomalies microscopiques observées étaient partiellement réversibles. Des effets similaires de l'icatibant sur les tissus reproducteurs ont été observés chez des rats et des chiens sexuellement matures. Ces anomalies tissulaires étaient

compatibles avec les effets observés sur les gonadotrophines et semblent être réversibles pendant la période sans traitement ultérieure.

L'icatibant n'a provoqué aucune modification de la conduction cardiaque *in vitro* (canal hERG) ou *in vivo* chez les chiens sains ou différents modèles de chien (régulation du rythme ventriculaire, effort physique et ligature coronaire) chez lesquels aucune modification hémodynamique associée n'a été observée. Il a été démontré que l'icatibant aggrave l'ischémie cardiaque induite chez plusieurs modèles non cliniques, mais il n'a pas été prouvé qu'il ait un effet délétère systématique dans les cas d'ischémie aiguë.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Liste des excipients**

Chlorure de sodium, acide acétique glacial (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

### **Durée de conservation**

Avant ouverture : 2 ans.

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

### **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

3 mL de solution dans une seringue préremplie de 3 mL (verre de type I) avec bouchon piston (bromobutyle avec enduit polymère fluorocarbène). Une aiguille hypodermique (25G ; 16 mm) est incluse dans la boîte.

Boîte de 1 seringue préremplie et 1 aiguille ou conditionnement multiple contenant 3 seringues préremplies et 3 aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

La solution doit être limpide, incolore et exempte de particules visibles.

Utilisation dans la population pédiatrique

La dose appropriée à administrer est déterminée en fonction du poids corporel (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Si la dose requise est inférieure à 30 mg (3 mL), les accessoires ci-dessous sont nécessaires pour prélever et administrer la dose appropriée :

- adaptateur (raccord Luer Lock femelle proximal et/ou distal) ;
- seringue graduée de 3 mL (recommandée).

La seringue préremplie d'icatibant et tous les autres composants sont à usage unique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Toutes les aiguilles et seringues doivent être éliminées dans un collecteur d'aiguilles.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **FRESENIUS KABI FRANCE**

5, PLACE DU MARIVEL  
92310 SEVRES

**NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

34009 302 446 6 1 : 3 mL en seringue préremplie (verre) + 1 aiguille. Boîte de 1.  
Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière.

Non agréé aux collectivités à la date du 17/01/2022 (demande d'admission à l'étude).

**DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

03/01/2022

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

03/01/2022