

MENTIONS LEGALES

FIRAZYR 30 MG SOLUTION INJECTABLE EN SERINGUE PRE-REMPLE

1. Dénomination du médicament : Firazyr 30 mg solution injectable en seringue préremplie.

2. Composition qualitative et quantitative : Chaque seringue préremplie de 3 ml contient de l'acétate d'icatibant équivalent à 30 mg d'icatibant. Chaque ml de cette solution contient 10 mg d'icatibant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique : Solution injectable. La solution est un liquide transparent et incolore.

4. Données cliniques : **4.1. Indications thérapeutiques :** Firazyr 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.

4.2. Posologie et mode d'administration : Firazyr doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé. **Posologie :** *Adultes :* La dose recommandée chez les adultes est une injection unique de Firazyr 30 mg en sous-cutané. Dans la majorité des cas, une seule injection de Firazyr suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième injection de Firazyr 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 de Firazyr peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard. Il convient de ne pas dépasser 3 injections de Firazyr sur une période de 24 heures. Lors des essais cliniques, 8 injections de Firazyr par mois ont été administrées au maximum. *Population pédiatrique :* La dose recommandée de Firazyr 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 : Posologie chez les enfants et adolescents

| Poids | 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'étude clinique, il n'a pas été administré plus d'une injection de Firazyr par crise d'AOH. Aucune posologie ne peut être recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg car la sécurité et l'efficacité dans ce groupe de la population pédiatrique n'ont pas été établies. **Populations spéciales :** *Patients âgés :* Des données limitées sont disponibles sur les patients de plus de 65 ans. Il a été démontré que les patients âgés présentent une exposition systémique accrue à l'icatibant. L'importance de ceci en termes de sécurité d'emploi de Firazyr est inconnue (voir rubrique 5.2). *Insuffisance hépatique :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatiques. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. **Mode d'administration :** La voie d'administration de Firazyr est la voie sous-cutanée, de préférence dans la région abdominale. Firazyr solution injectable doit être injecté lentement en raison du volume à administrer. Chaque seringue de Firazyr 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 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 4.4). *Adultes* : En cas d'auto-administration ou d'administration par une tierce personne, une formation préalable sur la technique de l'injection sous-cutanée devra avoir été dispensée par un professionnel de santé. *Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans* : En cas d'administration par un soignant, une formation préalable sur la technique de l'injection sous-cutanée devra avoir été dispensée par un professionnel de santé. **4.3. Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Œdème 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 de Firazyr aux patients présentant une cardiopathie ischémique aiguë ou une angine de poitrine instable (voir rubrique 5.3). 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 Firazyr, 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 4.2). 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 être gardés sous observation au sein d'un établissement médical, même si l'injection a été administrée à domicile. *Population pédiatrique* : L'expérience du traitement de plus d'une crise d'AOH par Firazyr chez les enfants et adolescents est limitée. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Aucune interaction pharmacocinétique des médicaments impliquant le CYP450 ne devrait être observée (voir rubrique 5.2). La co-administration de Firazyr avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (EC) n'a pas été étudiée. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'AOH en raison de l'augmentation possible des taux de bradykinine. **4.6. Fécondité, grossesse et allaitement** : Grossesse : Aucune donnée 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 5.3) mais le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Firazyr ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque pour le fœtus (ex. : 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 du Firazyr de ne pas allaiter pendant les 12 heures qui suivent l'administration du traitement. Fertilité : Chez le rat et le chien, l'administration 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 5.3). 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 de base 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. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Firazyr 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 vertiges ont été rapportés après l'administration de Firazyr. Ces symptômes peuvent survenir à la suite d'une crise d'AOH. Il convient de recommander aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent fatigués ou ressentent des vertiges. **4.8. Effets indésirables** : **Résumé du profil de tolérance** : 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. Firazyr 30 mg SC a été administré par un professionnel de santé à 129 volontaires sains et 236 patients atteints d'AOH. La quasi-totalité des sujets ayant reçu de l'icatibant en injection sous-cutanée lors des études cliniques ont présenté des réactions au niveau du site d'injection (caractérisées par des irritations cutanées, un œdème, une douleur, des démangeaisons, un érythème, une sensation de brûlure). Ces réactions ont été généralement légères à modérées, transitoires et se sont résolues sans intervention. **Liste des réactions indésirables sous forme de tableau** : La fréquence des effets indésirables figurant au Tableau 2 est définie à l'aide de la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; 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 système d'organes (catégorie de fréquence) | Terme préférentiel |
|--|---|
| Affections du système nerveux (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) | Sensation vertigineuse Céphalées |
| Affections gastro-intestinales (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) | Nausées |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) (Fréquence indéterminée) | Rash Erythème Prurit Urticaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration (Très fréquent, $> 1/10$) (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) | Réactions au site d'injection* Fièvre |
| Investigations (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) | Augmentation des transaminases |
| * 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 enfants et adolescents (8 enfants âgés de 2 à 11 ans et 24 adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'AOH ont été traités par l'icatibant au cours des études cliniques. Trente et un patients ont reçu une dose unique d'icatibant et un patient (un adolescent) a reçu l'icatibant pour deux crises d'AOH (deux doses au total). Firazyr 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 l'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 concordait 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. Elles consistaient en 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 de réactions indésirables sélectionnées : 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 Firazyr était positif pour les anticorps anti-icatibant avant et après le traitement par Firazyr. 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 Firazyr. 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 FIRAZYR 30 mg solution injectable en seringue pré-remplie – ML220818 - EXA/FR//1157

effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr

4.9. 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.

5. Propriétés pharmacologiques :

5.1 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 en 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 l'icatibant. Le critère d'efficacité primaire 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 l'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 l'icatibant a été confirmé par les critères d'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, les particularités ethniques, 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 1386 doses d'icatibant 30 mg pour 1278 crises aiguës d'AOH. Pour les 15 premières crises traitées par Firazyr (1114 doses pour 1030 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 de Firazyr.

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

| Etude clinique contrôlée de FIRAZYR <i>versus</i> acide tranexamique ou placebo : résultats d'efficacité | | | | | |
|--|---------------------------------------|----------------------|---|--------------------------------------|----------------------|
| FAST-2 | | | FAST-1 | | |
| | Icatibant | Acide tranexamique | | Icatibant | Placebo |
| Nombre de patients de la population ITT | 36 | 38 | Nombre de patients 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 traitements (IC à 95 %, valeur <i>P</i>) | -27,8 (-39,4, -16,2) <i>P</i> < 0,001 | | Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur <i>P</i>) | -23,3 (-37,1, -9,4) <i>P</i> = 0,002 | |
| 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 <i>P</i>) | -24,1 (-33,6, -14,6) <i>P</i> < 0,001 | | Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur <i>P</i>) | -15,2 (-28,6, -1,7) <i>P</i> = 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, 91,6) | 30,6 (16,3, 48,1) | Tous épisodes (N = 56) | 66,7 (46,0, 83,5) | 46,4 (27,5, 66,1) |

| Etude clinique contrôlée de FIRAZYR <i>versus</i> acide tranexamique ou placebo : résultats d'efficacité | | | | | |
|--|-----------|--------------------|--|-----------|---------|
| FAST-2 | | | FAST-1 | | |
| | Icatibant | Acide tranexamique | | Icatibant | Placebo |
| Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes : tous symptômes (heures) : | | | Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes : tous symptômes (heures) : | | |
| Douleur abdominale | 1,6 | 3,5 | Douleur abdominale | 2,0 | 3,3 |
| Œdème cutané | 2,6 | 18,1 | Œdème cutané | 3,1 | 10,2 |
| Douleur cutanée | 1,5 | 12,0 | Douleur cutanée | 1,6 | 9,0 |
| Délai médian jusqu'au soulagement quasi complet des symptômes (heures) | | | Délai médian jusqu'au soulagement quasi complet des symptômes (heures) | | |
| 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 patient (heures) | | | Délai médian jusqu'à la régression des symptômes, évaluation par le patient (heures) | | |
| 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 (heures) | | | Délai médian jusqu'à l'amélioration globale du patient, évaluation par le médecin (heures) | | |
| 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

| Résultats d'efficacité : FAST-3 ; phase contrôlée -- population ITT | | | | |
|---|-------------|----------|----------|----------|
| Critère | Statistique | Firazyr | Placebo | Valeur P |
| | | (n = 43) | (n = 45) | |
| Critère principal | | | | |

| Résultats d'efficacité : FAST-3 ; phase contrôlée -- population ITT | | | | |
|--|--------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Critère | Statistique | Firazyr | Placebo | Valeur P |
| | | (n = 43) | (n = 45) | |
| Délai jusqu'au début du soulagement des symptômes - Score EVA composite (heures) | Médiane | 2,0 | 19,8 | < 0,001 |
| Autres critères | | | | |
| 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 l'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 FIRAZYR 30 mg solution injectable en seringue pré-remplie – ML220818 - EXA/FR//1157

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 % respectivement des patients. 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).

5.2. 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 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est de 44 %.

Elimination : 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 à 20 l/h et est indépendante de la dose. La demi-vie terminale plasmatique est d'environ 1 à 2 heures.

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'est pas dégradé par les voies métaboliques oxydatives et qu'il n'est 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'est pas un inducteur des CYP 1A2 et 3A4.

Populations particulières : *Patients âgés* : Les données suggèrent une diminution, liée à l'âge, de la clairance, qui entraîne une exposition supérieure d'environ 50 à 60% chez les patients âgés (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. *Insuffisance hépatique et rénale* : Des données limitées suggèrent que l'exposition à l'icatibant n'est pas influencée par une insuffisance hépatique ou rénale. *Groupe ethnique* : Les informations sur l'effet des particularités ethniques sont limitées. Les données d'exposition disponibles semblent indiquer qu'il n'y a 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 5.1). 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 enfants et adolescents a montré que la clairance de l'icatibant est corrélée au poids corporel, des valeurs de clairance plus faibles étant observées pour les poids 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 (voir rubrique 4.2) est plus faible que celle observée dans les études menées chez des patients adultes atteints d'AOH.

5.3. Données de sécurité préclinique : Des études à doses répétées menées pendant une période maximum 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

FIRAZYR 30 mg solution injectable en seringue pré-remplie – ML220818 - EXA/FR//1157

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 sous-cutanée 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 d'une forte dose (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.

6. Données pharmaceutiques :

6.1. Liste des excipients : Chlorure de sodium, acide acétique, glaciale (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparation injectable.

6.2. Incompatibilités : Sans objet.

6.3. Durée de conservation : 18 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5. 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 (enduit de bromobutyle avec polymère fluorocarbène). Une aiguille hypodermique (25G; 16 mm) est incluse dans l'emballage. Conditionnement unitaire contenant une seringue préremplie et une aiguille.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation : La solution doit être transparente, incolore et sans particules visibles. Usage pédiatrique : La dose appropriée à administrer est déterminée en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2). 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.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Shire Pharmaceuticals Ireland Limited – Block 2&3 Miesan Plaza-50-58 Baggot Street Lower-Dublin 2 – Ireland

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :

FIRAZYR 30 mg solution injectable en seringue pré-remplie – ML220818 - EXA/FR//1157

EU/1/08/461/001– CIP : 3400938736809 – Firazyr 30 mg solution injectable en seringue pré-remplie – 1 seringue préremplie en verre de 3 ml avec aiguille(s) **9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation** : 11 juillet 2008 / 13 mars 2013. **10. Date de mise à jour du texte** : Avril 2018. **Conditions de prescriptions et de délivrance** : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Inscription sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS et sur la liste des médicaments rétrocédables avec prise en charge à 65%. Agrément aux collectivités. • Demande de remboursement et d'agrément aux collectivités en cours pour les enfants et adolescents. • **Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD (3400893201664)** : 1398,60 €. • Agrément aux collectivités. **Exploitant** : SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris.

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr. Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE France. Ces données seront utilisées par SHIRE France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, SHIRE mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE France en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. Firazyr – ML220818 – EXA/FR//1157.