

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE
PATIENT

PrMINT-ICATIBANT

icatibant injectable

Solution à 30 mg/3 mL (10 mg/mL) sous forme d'acétate d'icatibant
Seringue préremplie à usage unique pour injection sous-cutanée

Mint Pharmaceuticals Inc. 6575 Davand Drive Mississauga, Ontario L5T 2M3	Date de préparation : 20 janvier 2022
--	---------------------------------------

Numéro de contrôle de la présentation : 244290

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES.....	27
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	28

PrMINT-ICATIBANT
icatibant injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Sous-cutanée	Solution à 30 mg/3 mL (10 mg/mL) sous forme d'acétate d'icatibant	Acide acétique (glacial), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MINT-ICATIBANT (acétate d'icatibant) est indiqué pour le traitement des crises aiguës d'angioœdème héréditaire (AOH) chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 65 kg et ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

MINT-ICATIBANT est fourni dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée accessible aux patients et aux pharmacies. Le patient ou un aidant doit recevoir la formation nécessaire sur la technique d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer MINT-ICATIBANT (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'information disponible sur l'utilisation de MINT-ICATIBANT chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Enfants (< 18 ans) :

L'emploi de MINT-ICATIBANT est indiqué chez les adolescents pesant plus de 65 kg.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à l'acétate d'icatibant ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est recommandé d'amorcer le traitement par MINT-ICATIBANT sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'AOH. Le patient ou un aidant doit recevoir la formation nécessaire sur la technique d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer MINT-ICATIBANT. La première autoadministration de MINT-ICATIBANT doit s'effectuer sous la supervision d'un professionnel de la santé. Chez les adolescents, MINT-ICATIBANT peut être administré par un professionnel de la santé ou un aidant, ou être autoadministré si cela est approprié (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les patients qui présentent des symptômes laryngés ou un œdème causant des difficultés respiratoires doivent obtenir de l'assistance médicale immédiatement après l'administration de MINT-ICATIBANT (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'asphyxie peut survenir plus rapidement chez les enfants, leurs voies respiratoires étant plus petites que celles des adultes. Les données sur l'innocuité et l'efficacité de l'icatibant dans le traitement des symptômes laryngés chez les patients pédiatriques sont limitées (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Appareil cardiovasculaire

Maladie cardiaque ischémique

Il a été démontré que l'icatibant aggrave l'ischémie cardiaque induite dans plusieurs modèles animaux en antagonisant les effets cardioprotecteurs de la bradykinine (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). L'utilisation de MINT-ICATIBANT chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique aiguë ou souffrant d'angine instable pourrait théoriquement entraîner une diminution du débit sanguin dans les artères coronaires et une détérioration de la fonction cardiaque.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'utilisation de MINT-ICATIBANT au cours des semaines suivant un AVC pourrait théoriquement atténuer les effets neuroprotecteurs positifs de phase tardive de la bradykinine.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude systématique n'a été menée pour évaluer l'utilisation d'icatibant chez la femme enceinte. Icatibant ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

Des études menées chez l'animal ont montré que l'icatibant a des effets en fin de gestation, période durant laquelle l'icatibant a un effet tocolytique résultant en une parturition retardée et en une mortalité fœtale à des doses de 0,5 à 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (doses maternelles de 1 et 3 mg/kg respectivement en fonction de l'aire sous la courbe [ASC]). Une détresse fœtale et une mortalité périnatale accrues ont été observées à fortes doses (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain; à une dose maternelle quotidienne de 10 mg/kg/jour en fonction de l'ASC). Le risque auquel les humains sont exposés est inconnu (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent

Des études menées chez l'animal ont montré que l'icatibant est excrété dans le lait des rates en lactation à des concentrations semblables à celles qui sont observées dans le sang maternel (voir

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). On ignore si l'icatibant est excrété dans le lait maternel humain. De nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence.

Enfants (< 18 ans)

L'emploi de MINT-ICATIBANT est indiqué chez les adolescents pesant plus de 65 kg.

Effets sur la croissance et le développement des patients pédiatriques

Les effets à long terme d'un traitement fréquent par l'icatibant chez les enfants et les adolescents sont inconnus. Des études non cliniques portant sur l'administration de l'icatibant à une fréquence et à des doses élevées chez le rat et le chien dans le cadre d'un traitement quotidien d'une durée de 7 et de 13 semaines, respectivement, ont révélé une perturbation de la maturation sexuelle et une dégénérescence des organes sexuels liées au traitement et réversibles.

La surveillance des concentrations des hormones reproductrices doit être envisagée chez les enfants et les adolescents fréquemment traités par l'icatibant (voir **TOXICOLOGIE**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Il existe peu de données sur l'administration de l'icatibant aux patients de plus de 65 ans. Des études ont révélé que l'exposition totale à l'icatibant chez les patients âgés était plus élevée que chez les jeunes adultes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les données obtenues auprès de sujets atteints d'insuffisance hépatique de divers niveaux de gravité indiquent que l'atteinte hépatique n'a pas d'effet sur l'exposition à l'icatibant. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les rares données obtenues auprès de sujets atteints d'insuffisance rénale indiquent que l'atteinte rénale n'a pas d'effet sur l'exposition à l'icatibant. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Population adulte

La majorité des patients adultes (97 %) qui ont été traités par l'icatibant administré par voie sous-cutanée dans le cadre des essais cliniques ont présenté des réactions au point d'injection, comme de l'érythème, de l'enflure, une sensation de chaleur, une sensation de brûlure, des démangeaisons et/ou une douleur cutanée. Ces réactions étaient généralement d'intensité légère à modérée et passagères, et la majorité d'entre elles (62 %) se sont résorbées sans intervention dans les 4 heures qui ont suivi l'administration de l'icatibant. Les autres effets indésirables signalés chez les patients traités par l'icatibant (≥ 1 % et < 10 % des patients) ont été les suivants : étourdissements, céphalées, nausées, éruptions cutanées, érythème, prurit, pyrexie et hausse des transaminases (ALAT et ASAT).

Au cours des essais menés chez les adultes, la fréquence globale des effets indésirables graves a été faible dans le cadre du programme de développement clinique. Dans les études de phases I et II, seulement deux effets indésirables graves ont été signalés au cours des 14 jours ayant suivi le traitement par l'icatibant (épisode maniaque, AOH) et ils ont été jugés comme étant non liés ou probablement non liés au traitement. Dans la période contrôlée des trois études de phase III, seulement un effet indésirable grave (cystite) a été

signalé au cours des 14 jours ayant suivi le traitement par l'icatibant. Cet effet indésirable a été jugé comme étant non lié au traitement. Dans la période des études de phase III durant laquelle le traitement a été administré de façon répétée, l'innocuité a été évaluée pour jusqu'à 15 crises traitées par l'icatibant, survenues chez des patients. Seize patients ont présenté au total 22 effets indésirables graves qui sont survenus dans les 14 jours ayant suivi l'administration de l'icatibant. Le seul effet indésirable grave survenu chez plus d'un patient était l'aggravation ou la récurrence de l'AOH. Deux effets indésirables graves ont été considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement par l'icatibant (arythmie et douleur thoracique d'origine non cardiaque).

Population pédiatrique

La majorité des patients pédiatriques (90,6 %) à qui l'icatibant a été administré par voie sous-cutanée dans le cadre de l'essai clinique ont présenté des réactions au point d'injection, comme de l'érythème, de l'enflure, une sensation de brûlure, une sensation de chaleur, une douleur cutanée et/ou des démangeaisons. Ces réactions étaient généralement d'intensité légère à modérée et passagères, et la majorité d'entre elles se sont résorbées dans les 6 heures qui ont suivi l'administration de l'icatibant. Les autres effets indésirables signalés sous icatibant (≥ 1 % et < 10 % des patients) et considérés comme possiblement liés au traitement ont été la sécheresse buccale et la fatigue. La fréquence de chacune de ces manifestations était de 3,1 %.

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Population adulte

Dans le cadre des études cliniques, 1 411 crises d'AOH ont été traitées par l'icatibant à 30 mg administré par voie sous-cutanée.

L'innocuité de l'icatibant a été évaluée dans le cadre de trois essais contrôlés de phase III menés auprès de 223 patients qui ont reçu une injection sous-cutanée d'icatibant à 30 mg (n = 113), d'un placebo (n = 75) ou d'acide tranexamique (n = 38) administrée par un professionnel de la santé. Le médicament à l'étude a été administré 6 heures ou moins après que la crise abdominale ou cutanée eut atteint un degré de gravité au moins modéré. L'âge moyen des sujets au moment de l'admission à l'étude était de 38 ans (valeurs extrêmes : 18 à 83 ans); 64 % étaient des femmes et 95 % étaient de race blanche. Les patients ont été exclus de l'étude s'ils recevaient un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou si leurs antécédents médicaux indiquaient la présence d'une maladie coronarienne (p. ex., angine instable, maladie coronarienne grave ou insuffisance cardiaque congestive [classe 3 ou 4 de la *New York Heart Association*]) considérée par l'investigateur comme étant une contre-indication à la participation à l'étude. Les femmes enceintes ou qui allaitaient étaient également exclues de l'étude.

Les données d'innocuité décrites ci-dessous représentent des effets indésirables observés dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo de phase III menés auprès de patients qui ont reçu, après répartition aléatoire, soit l'icatibant à 30 mg par voie sous-cutanée (77 patients), soit un placebo (75 patients). Les effets indésirables signalés le plus souvent, survenus chez plus de 2 % des patients traités par l'icatibant (2 patients ou plus) et à une fréquence plus élevée par comparaison au placebo, sont présentés au Tableau 1. La gravité des effets indésirables a été évaluée par l'investigateur en fonction des catégories suivantes : effet indésirable léger (pas de restriction dans les activités habituelles), effet indésirable modéré (certaines restrictions dans les activités habituelles) et effet indésirable grave (incapacité de mener les activités

habituelles). La majorité des effets indésirables signalés après le traitement par l'icatibant ont été jugés légers ou modérés.

Tableau 1 – Effets indésirables observés chez > 2 % des patients adultes traités par l'icatibant (≥ 2 patients) et à une fréquence plus élevée par comparaison au placebo au cours des essais contrôlés par placebo^a

	Icatibant (N = 77) (%)	Placebo (N = 75) (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Distension abdominale	2 (3)	0 (0)
Douleur abdominale	2 (3)	0 (0)
Diarrhée	2 (3)	0 (0)
Troubles généraux et réactions au point d'injection		
Réaction au point d'injection ^b	75 (97)	25 (33)
Pyrexie	3 (4)	0 (0)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	2 (3)	0 (0)
Sinusite	2 (3)	1 (1)
Infection des voies urinaires	2 (3)	1 (1)
Épreuves de laboratoire		
Augmentation du taux de transaminases ^c	3 (4)	0 (0)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	2 (3)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Congestion nasale	2 (3)	0 (0)

^a Effet indésirable survenu dans les 14 jours suivant l'administration du médicament. Dans l'étude 1, 5 patients ayant eu des crises laryngées (légères à modérées) ont été répartis de manière aléatoire et sont inclus dans ce tableau (3 dans le groupe icatibant et 2 dans le groupe placebo); dans les études 2 et 3, les patients qui avaient eu des crises laryngées n'ont pas fait partie de la répartition aléatoire et ne sont pas inclus dans ce tableau.

^b Les réactions au point d'injection comprennent les réactions suivantes : sensation de brûlure au point d'injection, érythème au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection et chaleur au point d'injection

^c Alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT)

Le troisième essai de phase III était contrôlé par agent actif et a été mené auprès de 36 patients qui avaient reçu une seule injection sous-cutanée d'icatibant à 30 mg et 38 patients qui avaient reçu l'agent de comparaison, à savoir l'acide tranexamique. Les effets indésirables de l'icatibant étaient similaires, de par leur nature et leur fréquence, à ceux signalés dans le Tableau 1.

Dans le cadre des trois essais de phase III, les patients étaient admissibles à une phase de prolongation en mode ouvert durant laquelle leurs crises subséquentes étaient traitées par l'icatibant. Les patients recevaient l'icatibant à 30 mg et pouvaient recevoir jusqu'à 3 doses d'icatibant à 30 mg, administrées par voie sous-cutanée à au moins 6 heures d'intervalle pour chaque crise. Dans l'ensemble des phases contrôlées et des phases ouvertes des études, 237 patients ont reçu de l'icatibant pour traiter au moins une crise aiguë d'AOH, et 68 patients ont été traités pour au moins 5 crises. Un nombre limité de patients ont présenté jusqu'à 15 crises qui ont été traitées par l'icatibant. Des effets indésirables semblables, de par leur nature et leur fréquence, à ceux qui sont survenus lors de la phase contrôlée des études ont été observés. Les autres effets indésirables signalés (fréquence < 5 %) ont été l'aggravation ou la récurrence de l'AOH, les céphalées, les éruptions cutanées et les nausées.

Aucune réaction anaphylactique n'a été signalée avec l'icatibant. Un patient a présenté des réactions indésirables sans gravité, à savoir un prurit généralisé modéré et une sensation de brûlure cutanée généralisée, environ 5 heures après l'injection de l'icatibant lors de sa huitième crise traitée. Un antihistaminique a été administré, et les symptômes se sont résorbés plus tard le même jour. Il n'y a pas eu d'éruption cutanée, de symptômes ou de difficultés respiratoires ni d'anomalies des signes vitaux. À sa neuvième crise traitée par l'icatibant, le patient n'a pas présenté de symptômes similaires ni d'autres symptômes liés à une hypersensibilité. À sa dixième crise traitée, le patient a présenté un prurit généralisé léger après l'administration de l'icatibant, lequel s'est résorbé le même jour. Aucune modification cliniquement significative des concentrations des hormones de la reproduction n'a été observée chez les sujets adultes au cours des études cliniques.

Dans le cadre d'une étude en mode ouvert, l'innocuité de l'icatibant chez les patients qui se sont administré l'icatibant eux-mêmes était similaire à celle qui a été notée chez les patients qui se sont fait administrer le traitement par un professionnel de la santé.

Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique multicentrique, menée en mode ouvert, sans répartition aléatoire et dans un seul groupe, 32 patients pédiatriques (11 prépubères et 21 pubères) atteints d'AOH ont été exposés à l'icatibant, administré à une dose de 0,4 mg/kg de poids corporel (dose maximale de 30 mg) par un professionnel de la santé dans les 12 heures ayant suivi l'apparition des symptômes. Les enfants prépubères avaient en moyenne 8,6 ans lors de l'administration du médicament à l'étude, 100 % d'entre eux étaient de race blanche et 54,5 %, de sexe masculin. Deux des 11 enfants prépubères exposés à l'icatibant avaient moins de 6 ans. De leur côté, les patients pédiatriques pubères avaient en moyenne 14,3 ans lors de l'administration du médicament à l'étude, 95,2 % d'entre eux étaient de race blanche et 61,9 %, de sexe masculin. Trente et un patients ont reçu une dose unique d'icatibant, et un patient pubère a reçu une dose unique d'icatibant lors de chacune des deux crises d'AOH (deux doses au total).

La majorité des patients pédiatriques (N = 29 [90,6 %]) qui ont reçu de l'icatibant par voie sous-cutanée ont présenté des réactions au point d'injection légères à modérées telles que de l'érythème, de l'enflure, une sensation de brûlure, une douleur cutanée et des démangeaisons. Ces réactions concordaient avec les réactions signalées chez l'adulte. Deux patients ont présenté des réactions au point d'injection jugées graves, qui se sont complètement résorbées en 6 heures. Les autres effets indésirables signalés et considérés comme possiblement liés au traitement ont été la sécheresse buccale et la fatigue. La fréquence de chacune de ces manifestations était de 3,1 %.

Aucune modification cliniquement significative des concentrations d'hormones de la reproduction n'a été observée chez les patients pédiatriques après une seule exposition à l'icatibant au cours de la période de 90 jours de l'étude clinique.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Les paramètres biologiques et hématologiques ont été mesurés au début de l'étude, puis le jour 2 et le jour 14 après le traitement durant la partie contrôlée des études de phase III menées chez l'adulte, ainsi que le jour 14 après le traitement durant les phases de prolongation en mode ouvert de ces études.

Épreuves de la fonction hépatique

Les taux de transaminases (ALAT, ASAT) étaient accrus chez 4 % des patients adultes traités par l'icatibant. Voir le Tableau 1.

Dans l'ensemble, aucune variation cliniquement significative des résultats de laboratoire n'a été observée chez les patients pédiatriques après une seule exposition à l'icatibant au cours de la période de 90 jours de l'étude clinique.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été notés après la commercialisation de l'icatibant. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde aigu, douleur thoracique

Épreuves de laboratoire : un cas d'augmentation grave des taux d'ASAT et d'ALAT a été signalé chez un patient qui présentait une défaillance de plusieurs organes en raison d'une sepsie.

Hypersensibilité : urticaire

Problèmes touchant le produit : inefficacité du médicament, défaillance du dispositif

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude systématique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec l'icatibant. On ne s'attend pas qu'il se produise des interactions pharmacocinétiques associées au cytochrome P450 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Métabolisme**). Le traitement par l'icatibant peut interférer avec le mode d'action des produits contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicamenteuses connues ou possibles

Icatibant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Produits contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	T	On ne s'attend pas que l'administration concomitante de l'icatibant et d'un IECA entraîne des changements dans les concentrations sanguines ou tissulaires de l'un ou l'autre de ces produits médicinaux. L'un des modes d'action théoriques des	La prudence est de mise si l'icatibant est administré en concomitance avec des produits contenant un IECA.

Icatibant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		IECA dans le traitement des affections cardiaques est l'augmentation de la concentration générale de bradykinine. Par conséquent, le traitement par l'icatibant peut interférer avec le mode d'action des produits contenant des IECA en bloquant le récepteur de la bradykinine 2. On a signalé que l'icatibant diminue les effets de réduction de la tension artérielle des IECA chez les sujets normotendus ou hypertendus.	

Légende : T = théorique

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Aucun effet sur les épreuves de laboratoire n'a été établi.

Effets du médicament sur les habitudes de vie

MINT-ICATIBANT peut avoir un effet sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. De la fatigue, de la léthargie, de l'épuisement, de la somnolence et des étourdissements ont été signalés après l'utilisation de l'icatibant. Ces symptômes peuvent également se produire à la suite d'une crise d'AOH. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines s'ils se sentent fatigués ou étourdis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La posologie recommandée de MINT-ICATIBANT chez l'adulte est de 30 mg administrés par injection sous-cutanée lente dans la région abdominale. Des doses additionnelles peuvent être administrées à intervalles de 6 heures si la réponse est inadéquate ou si les symptômes réapparaissent. Il ne faut pas administrer plus de 3 doses par période de 24 heures. L'innocuité de plus de 8 injections en 1 mois n'a pas été évaluée dans le cadre des essais cliniques.

Adolescents (pesant plus de 65 kg)

La dose recommandée de MINT-ICATIBANT établie en fonction du poids corporel chez les adolescents est de 30 mg (3,0 mL).

Au cours de l'essai clinique, 1 injection d'icatibant au maximum a été administrée par crise d'AOH.

Dose oubliée

Sans objet.

Administration

Il est recommandé d'amorcer le traitement par MINT-ICATIBANT sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'AOH.

MINT-ICATIBANT est offert sous la forme d'une seringue préremplie à usage unique contenant 3 mL de solution équivalant à une dose de 30 mg d'acétate d'icatibant. La seringue et l'aiguille doivent être jetées dans un contenant pour objets pointus après utilisation.

Il ne faut pas administrer MINT-ICATIBANT si le patient n'a que des symptômes précurseurs d'une crise (p. ex., paresthésies ou érythème).

Avant d'être administré, MINT-ICATIBANT doit faire l'objet d'une inspection visuelle visant à déceler la présence de particules et une altération de la couleur. La solution médicamenteuse doit être transparente et incolore. N'administrez pas le produit s'il contient des particules ou si sa couleur est altérée.

Les patients qui présentent des symptômes laryngés ou un œdème causant des difficultés respiratoires doivent obtenir une assistance médicale immédiatement après l'administration de MINT-ICATIBANT et doivent être pris en charge dans un établissement de santé approprié après l'injection jusqu'à ce que le médecin considère qu'ils peuvent retourner à la maison sans danger.

Patients adultes

Chez les adultes, fixez l'aiguille de calibre 25 au cylindre de la seringue préremplie et vissez-la fermement. N'utilisez pas une aiguille différente de celle qui est fournie. Désinfectez le point d'injection et injectez MINT-ICATIBANT par voie sous-cutanée dans la région abdominale pendant au moins 30 secondes.

Les patients adultes (ou leurs aidants) peuvent administrer MINT-ICATIBANT lorsqu'ils remarquent des symptômes d'une crise d'AOH. Ils doivent recevoir la formation nécessaire sur la technique d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer MINT-ICATIBANT. La première administration de MINT-ICATIBANT doit s'effectuer sous la supervision d'un professionnel de la santé. L'autoadministration pourra ensuite débiter.

Patients pédiatriques

MINT-ICATIBANT peut être administré aux enfants (< 18 ans) par un professionnel de la santé. MINT-ICATIBANT peut également être autoadministré si cela est approprié, ou être administré par un aidant, mais seulement après avoir reçu une formation sur la technique d'injection sous-cutanée donnée par un professionnel de la santé.

Patients âgés

Il est probable que l'exposition générale à l'icatibant soit plus grande chez les patients de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. On ne s'attend toutefois pas à ce que l'ampleur de la différence soit importante cliniquement sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité; c'est pourquoi il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

SURDOSAGE

Dans le cadre d'une étude clinique qui portait sur la dose de 90 mg (30 mg à chacun des 3 points d'injection sous-cutanée), le profil d'effets indésirables s'est révélé similaire à celui obtenu avec 30 mg administrés à un seul point d'injection sous-cutanée.

Dans le cadre d'une autre étude clinique, une dose de 3,2 mg/kg administrée par voie intraveineuse (approximativement 8 fois la dose thérapeutique) a causé un érythème, des démangeaisons, des bouffées vasomotrices ou une hypotension transitoires chez des sujets en bonne santé. Aucune intervention thérapeutique n'a été nécessaire.

Il n'existe pas de données portant spécifiquement sur le surdosage chez les patients pédiatriques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'angioedème héréditaire (AOH) de types I et II est une maladie autosomique dominante. Il est causé par l'absence ou le dysfonctionnement de l'inhibiteur de la C1 estérase, un régulateur important de la cascade protéolytique mettant en jeu le facteur XII et la kallikréine qui entraîne la production de bradykinine. La bradykinine est un vasodilatateur qui est un médiateur clé des symptômes caractéristiques de l'AOH que sont l'œdème, l'inflammation et la douleur localisés. Une crise d'AOH dure habituellement de 2 à 5 jours.

L'icatibant est un antagoniste compétitif et sélectif du récepteur de la bradykinine 2 (B2) ayant une affinité pour ce récepteur similaire à celle de la bradykinine d'origine naturelle; il permet ainsi de soulager les symptômes cliniques des crises aiguës épisodiques d'AOH (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Pharmacodynamie

Après provocation par la bradykinine, il n'y a pas eu d'hypotension, de vasodilatation ni de tachycardie réflexe induites par la bradykinine chez les jeunes sujets adultes en bonne santé qui ont reçu des doses de 0,8 mg/kg sur 4 heures, de 1,5 mg/kg/jour ou de 0,15 mg/kg/jour pendant 3 jours. Il a été démontré que l'icatibant était un antagoniste compétitif lorsque la dose de provocation par la bradykinine était multipliée par 4. Les doses de 0,4 et de 0,8 mg/kg ont inhibé la réponse à la provocation par la bradykinine pendant 6 à 12 heures après le début de la perfusion.

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo et agent actif, avec répartition aléatoire, permutation des groupes et évaluation par ECG, menée auprès de sujets adultes en bonne santé (N = 70), des doses uniques de 30 mg (dose thérapeutique) et de 90 mg (3 x la dose thérapeutique) d'icatibant administrées par voie sous-cutanée n'ont pas été associées à des effets sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'icatibant chez les sujets adultes en santé après l'administration sous-cutanée de ce médicament

	C_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Clairance	Volume de distribution
Moyenne pour une seule dose (30 mg)	974 ± 280 ng/mL	1,4 ± 0,3 heure	2165 ± 568 ng·h/mL	245 ± 58 mL/min	29,0 ± 8,7 L

Absorption

Après l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 30 mg d'icatibant à des sujets adultes en bonne santé (N = 96), une concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne (\pm écart-type) de 974 ± 280 ng/mL a été observée après environ 0,75 heure. L'aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) après l'administration d'une seule dose de 30 mg était de 2165 ± 568 ng·h/mL, sans signe d'accumulation d'icatibant après l'administration de 3 doses de 30 mg à 6 heures d'intervalle.

Distribution

Après l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 30 mg, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{∞}) était de 29,0 ± 8,7 L.

Métabolisme

L'icatibant est largement biotransformé en métabolites inactifs par des enzymes protéolytiques. L'icatibant n'est pas dégradé par des voies métaboliques oxydatives, n'est pas un inhibiteur des principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) et n'est pas un inducteur des CYP 1A2 et 3A4.

Excrétion

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 30 mg, la clairance plasmatique était de 245 ± 58 mL/min, et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne était de 1,4 ± 0,4 heure.

Les métabolites inactifs sont surtout excrétés dans l'urine, et moins de 10 % de la dose est éliminée sous forme inchangée.

Populations particulières et états pathologiques

Poids corporel

La clairance plasmatique était plus élevée chez les patients dont le poids corporel était élevé.

Gériatrie

Il a été démontré que l'exposition générale à l'icatibant est accrue chez les patients âgés (> 65 ans).

Insuffisance hépatique et rénale

Des études de pharmacocinétique clinique ont révélé qu'il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale ou hépatique. Chez 10 patients atteints d'un syndrome hépatorénal (débit de filtration glomérulaire de 30 à 60 mL/min), la clairance de l'icatibant n'était pas dépendante de la fonction rénale. La clairance de l'icatibant chez les sujets ayant des atteintes hépatiques de degrés divers (scores de Child-Pugh de ≥ 7 à ≤ 15) était similaire à celle notée chez les sujets en bonne santé.

Pédiatrie

Les paramètres pharmacocinétiques de l'icatibant ont été caractérisés au cours d'une étude menée chez des enfants atteints d'AOH. Après l'administration par voie sous-cutanée, le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale était d'environ 30 minutes, et la demi-vie terminale était d'environ 2 heures. L'exposition à l'icatibant ne différait pas entre les patients d'abord traités par l'icatibant lors d'une crise d'AOH et ceux d'abord traités par l'icatibant en l'absence de crise. Un modèle pharmacocinétique de population comportant des données relatives aux adultes et aux enfants a permis de montrer que l'exposition des enfants atteints d'AOH à l'icatibant administré par voie sous-cutanée à raison d'une dose unique de 0,4 mg/kg est plus faible que celle observée chez les adultes atteints d'AOH. Malgré une exposition moindre chez l'enfant, la dose de 0,4 mg/kg d'icatibant administrée par voie sous-cutanée était suffisante pour produire une réponse thérapeutique d'importance clinique (dans l'ensemble, le temps médian écoulé avant l'obtention de symptômes minimes était de 1,1 heure); chez tous les patients, les symptômes d'AOH étaient légers ou absents dans les 6 heures suivant l'administration de l'icatibant.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 5 °C et 25 °C ; ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution doit être transparente et incolore et elle ne doit pas contenir de particules visibles. N'utiliser les seringues préremplies qu'une seule fois. Jeter toute portion inutilisée du produit ou tout déchet conformément aux exigences locales.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Patients adultes

MINT-ICATIBANT est offert sous la forme d'une solution stérile pour injection sous-cutanée dans une seringue préremplie à usage unique. La solution est transparente et incolore.

Chaque seringue préremplie de 3 mL contient de l'acétate d'icatibant équivalant à 30 mg d'icatibant. Un mL de solution contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide acétique glacial, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Les 3 mL de solution sont fournis dans une seringue préremplie de 3 mL (verre transparent de type I) munie d'un bouchon de piston gris (bromobutyle recouvert d'un polymère de fluorocarbène), d'un embout Luer-Lock avec capuchon dévissable et un anneau de retenue blanc en polypropylène. Une aiguille hypodermique (25 G; 16 mm) est fournie dans l'emballage.

La boîte contient une seringue préremplie et une aiguille.

Patients pédiatriques

Les patients pédiatriques et adultes reçoivent la même boîte contenant MINT-ICATIBANT sous forme de solution stérile pour injection sous-cutanée présentée dans une seringue préremplie à usage unique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

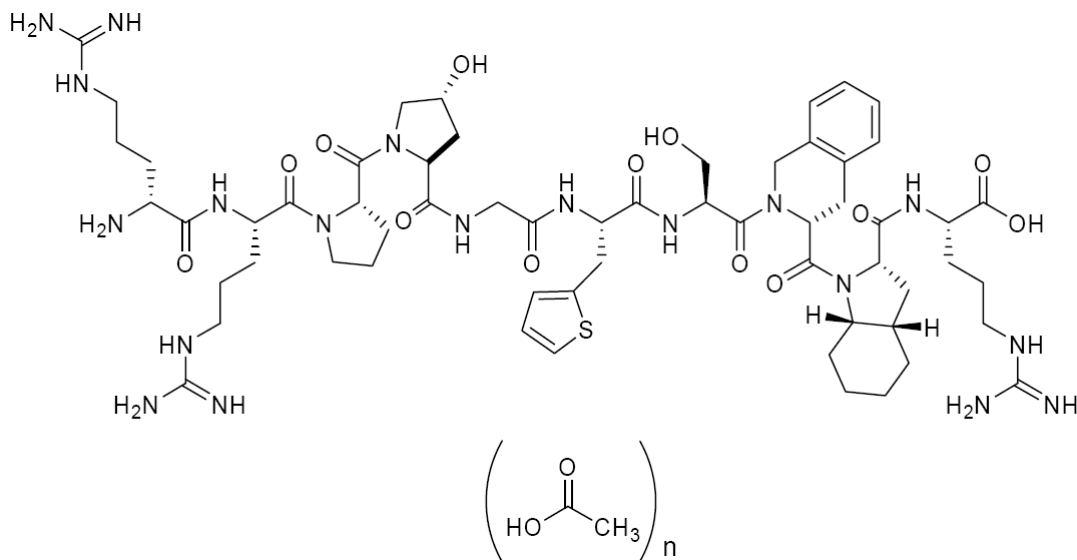
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : acétate d'icatibant

Dénomination chimique : D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-L[(4R)-4-hydroxyprolyl]-glycyl-L[3-(2-thiényl)alanyl]-L-séryl-D-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylcarbonyl)-L[(3a*S*,7a*S*)-octahydroindol-2-ylcarbonyl]-L-arginine, acétate (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅₉H₈₉N₁₉O₁₃S (nette), 1304,55 g/mol (moyenne, nette)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : MINT-ICATIBANT (icatibant) est un décapeptide synthétique contenant 5 acides aminés non protéinogéniques.

Solubilité : L'acétate d'icatibant est soluble dans l'eau, le méthanol, et le diméthylsulfoxyde, et insoluble dans l'acétonitrile et le diméthylformamide.

ESSAIS CLINIQUES

Caractéristiques démographiques et plan de l'essai

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux études cliniques portant sur l'AOH

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
Étude 1 (FAST 3, HGT-FIR-054)	Étude contrôlée par placebo avec répartition aléatoire et groupes parallèles : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves ou des crises laryngées légères à modérément graves	Icatibant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose ou placebo (3 mL) par voie s.-c. x 1 dose	93	36,8 ans (18-83)	34 H; 59 F
	Mode ouvert : Patients ayant eu une crise laryngée grave	Icatibant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose	5	41,6 ans (29-59)	3 H; 2 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses d'icaticbant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	82	37,2 ans (18-83)	27 H; 55 F
	Toute l'étude		98	37,0 ans (18-83)	37 H; 61 F
Étude 2 (FAST 1, JE049 n° 2103)	Étude à double insu, contrôlée par placebo avec répartition aléatoire : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves	Icatibant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose ou placebo (3 mL) par voie s.-c. x 1 dose	56	34,9 ans (18-58)	19 H; 37 F
	Mode ouvert : Patients ayant eu une crise laryngée, peu importe la gravité	Icatibant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose	8	47,1 ans (25-61)	3 H; 5 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses d'icaticbant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	72	35,5 ans (18-65)	23 H; 49 F
	Toute l'étude		84	36,6 ans (18-65)	27 H; 57 F
Étude 3	Étude à double insu, contrôlée par agent	Icatibant à 30 mg/3 mL par	74	41,1 ans (19-68)	27 H;

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
(FAST 2, JE049 n° 2102)	actif, avec répartition aléatoire : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves	voie s.-c. x 1 dose ou acide tranexamique par voie orale 3 f.p.j. pendant 2 jours plus un placebo correspondant à l'autre traitement			47 F
	Mode ouvert : Patients ayant eu une crise laryngée, peu importe la gravité	Icatibant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose	3	35,0 ans (27-48)	2 H; 1 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses d'icaticbant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	54	42,3 ans (22-70)	19 H; 35 F
	Toute l'étude		85	40,9 ans (19-70)	30 H; 55 F
Étude 4 (JE049-3101)	Étude non contrôlée, en mode ouvert	Icatibant à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose	104	41,6 ans (18-76)	36 H; 68 F
	Administration par un professionnel de la santé : Toute crise suffisamment grave pour nécessiter un traitement		23	44,0 ans (19-76)	8 H; 15 F
	Autoadministration : Toute crise suffisamment grave pour nécessiter un traitement		98	40,8 ans (18-76)	33 H; 65 F
Étude 5 (HGT-FIR-086)	Mode ouvert : Tout symptôme cutané, abdominal ou laryngé d'une crise aiguë	Dose unique d'icaticbant à 0,4 mg/kg par voie s.-c. jusqu'à une dose maximale de 30 mg*	32	12,3 ans (3,4-17,4)	19 H; 13 F

s.-c. : sous-cutanée

* Un patient a reçu 2 doses pour 2 crises d'AOH distinctes

L'efficacité et l'innocuité de l'icatibant pour le traitement des crises aiguës d'AOH chez l'adulte ont été établies dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés de phase III (études 1, 2 et 3). Pour être admissibles à ces études, les patients devaient présenter une crise cutanée, abdominale et/ou laryngée; les crises cutanées et abdominales devaient être d'intensité au moins modérée, et les crises laryngées devaient être d'intensité au moins légère, selon l'évaluation de l'investigateur. Le médicament à l'étude pouvait être administré dans les 6 heures qui suivaient le moment où la crise était devenue au moins légère (crise laryngée) ou modérée (crise non laryngée) et pas plus de 12 heures après le début de la crise.

Dans le cadre des essais cliniques de phase III, les paramètres utilisés ont été spécifiquement définis pour évaluer la réponse au traitement chez les patients aux prises avec des crises aiguës d'AOH. L'effet du traitement sur les symptômes propres à l'AOH a été évalué par les patients au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA) à des moments prédéfinis avant et après l'administration du traitement. Les symptômes évalués par les patients au moyen de l'EVA étaient l'œdème cutané, la douleur cutanée et la douleur abdominale. Les patients qui avaient eu des crises laryngées ont également évalué la difficulté à avaler et les changements de la voix.

L'étude 1, qui était contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, a été menée à double insu auprès de 98 patients adultes atteints d'AOH de type I ou II ayant un âge moyen de 37,0 ans (88,8 % étaient de race blanche, 86,7 % étaient atteints d'AOH de type I et 3,1 % avaient > 65 ans) qui avaient présenté des crises d'AOH cutanées ou abdominales modérées à très graves ou des crises d'AOH laryngées légères à modérément graves. Après répartition aléatoire, ces patients ont reçu une seule dose d'icatibant à 30 mg ou d'un placebo par injection sous-cutanée. Les patients qui présentaient des crises d'AOH laryngées graves n'ont pas fait l'objet de la répartition aléatoire et ont reçu l'icatibant à 30 mg par voie sous-cutanée en mode ouvert. Dans la phase de prolongation en mode ouvert, les patients étaient admissibles au traitement de leurs crises subséquentes par l'icatibant à 30 mg administré par voie sous-cutanée et pouvaient recevoir jusqu'à 3 doses administrées à au moins 6 heures d'intervalle pour chaque crise.

Le paramètre principal de l'étude 1 était le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes, évalué au moyen d'une échelle visuelle analogique regroupant 3 symptômes (EVA-3) permettant d'évaluer l'œdème cutané, la douleur cutanée et la douleur abdominale. L'analyse principale de l'efficacité a porté sur la population en intention de traiter (ITT) ayant subi des crises non laryngées. Par « obtention d'un soulagement des symptômes », on entendait une réduction de 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport au score obtenu avant le traitement. Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes a été déterminé de manière rétrospective à partir de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport au score obtenu avant le traitement.

Les études 2 et 3 étaient des études à double insu, contrôlées, avec répartition aléatoire et avaient des méthodologies identiques à l'exception de l'agent de comparaison. Dans le cadre de l'étude 2, une crise d'AOH était traitée par une seule dose d'icatibant à 30 mg ou d'un placebo, administrée au moyen d'une injection sous-cutanée. L'étude 3 était une étude à double insu avec double placebo durant laquelle l'acide tranexamique a été utilisé comme agent de comparaison actif. Les comprimés d'acide tranexamique ont été encapsulés, et le placebo oral consistait en des capsules de taille, de forme et de couleur identiques. Le traitement initial de la crise durant la phase à double insu consistait en 1 injection sous-cutanée d'icatibant administrée en concomitance avec 2 capsules de placebo (par voie orale) ou en 1 injection de placebo administrée en concomitance avec 2 capsules d'acide tranexamique (par voie orale). Le traitement médicamenteux subséquent consistait en de l'acide tranexamique ou en un placebo correspondant administré par voie orale (trois fois par jour) pendant 2 jours.

Dans le cadre des études 2 et 3, les patients qui ont eu des crises d'AOH cutanées ou abdominales modérées à très graves étaient admissibles à la répartition aléatoire en vue de recevoir le médicament à l'étude; les patients qui avaient des symptômes laryngés n'ont pas été inclus dans la répartition aléatoire et ont reçu, en mode ouvert, l'icatibant à 30 mg par voie sous-cutanée. Comme dans l'étude 1, les deux études comportaient une phase de prolongation en mode ouvert durant laquelle les patients pouvaient recevoir l'icatibant pour traiter les crises subséquentes (jusqu'à 3 doses de 30 mg par voie sous-cutanée à 6 heures d'intervalle).

Le paramètre d'efficacité principal des études 2 et 3 était le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du symptôme principal, correspondant à une réduction prédéfinie du score à l'EVA obtenu avant le traitement pour le principal symptôme observé. Le principal symptôme était déterminé en fonction du type de crise. Dans le cas des crises abdominales, le principal symptôme était le score à l'EVA pour la douleur abdominale. Dans les cas des crises cutanées, le principal symptôme était celui pour lequel le score à l'EVA était le plus élevé entre l'œdème cutané et la

douleur cutanée. Si ces deux symptômes étaient de gravité égale, le score à l'EVA pour la douleur cutanée était utilisé. Ce paramètre était défini comme étant le principal paramètre secondaire de l'efficacité dans le cadre de l'étude 1. Dans les deux études, les analyses principales de l'efficacité ont porté sur la population en ITT ayant eu des crises non laryngées.

L'étude 2 a été menée auprès de 84 adultes atteints d'AOH de type I ou II dont l'âge moyen était de 36,6 ans (95,2 % étaient de race blanche, 84,5 % étaient atteints d'AOH de type I, et 0 % avaient > 65 ans). L'étude 3 a été menée auprès de 85 adultes atteints d'AOH de type I ou II dont l'âge moyen était de 40,9 ans (100 % étaient de race blanche, 91,8 % étaient atteints d'AOH de type I, et 4,7 % avaient > de 65 ans).

Résultats des études

Études à double insu, contrôlées

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés à la Figure 1 et au Tableau 6 ci-dessous.

Figure 1 – Temps écoulé avant l'obtention d'une réduction de 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport aux scores initiaux dans le cadre de l'étude 1 (population en ITT ayant eu des crises non laryngées)

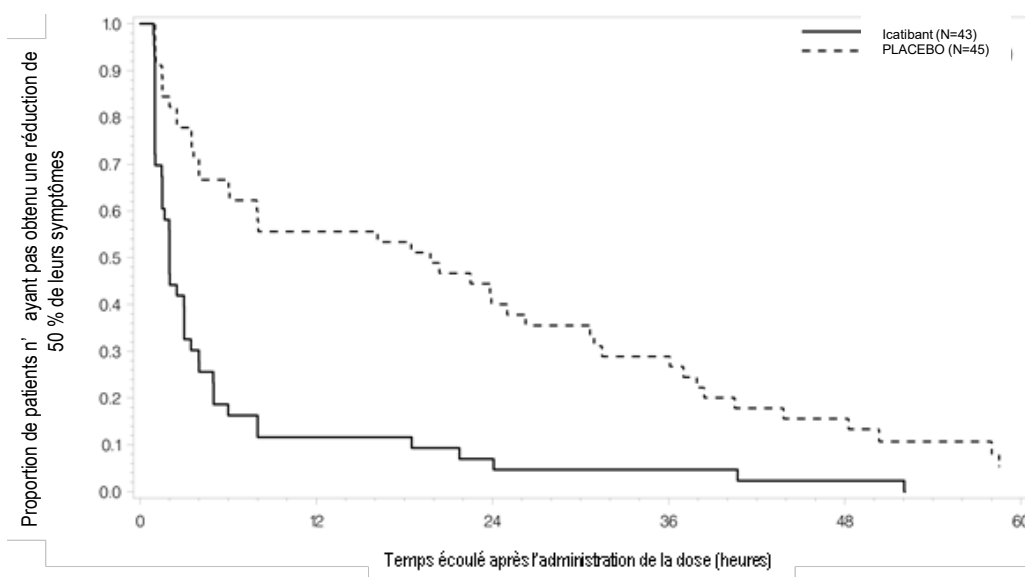


Tableau 6 – Résultats des études 1, 2 et 3 auprès de la population en ITT ayant eu des crises non laryngées

Étude 1	Statistique	Icatibant (n = 43)	Placebo (n = 45)
Paramètre principal			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) ^a	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> < 0,001	19,8
Autres paramètres			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane Valeur de <i>p</i>	1,5 <i>p</i> < 0,001	18,5
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement de chacun des symptômes de l'EVA (heures) ^c :			
Œdème cutané	Médiane	3,0	22,3

Étude 1	Statistique	Icatibant (n = 43)	Placebo (n = 45)
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,001	
Douleur cutanée	Médiane	2,0	8,0
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,013	
Douleur abdominale	Médiane	1,8	3,5
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,007	
Variation du score à l'EVA regroupant 3 symptômes 2 heures après le traitement	Moyenne	-19,74	-7,49
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,001	
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane	8,0	36,0
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,012	
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes	Nombre (%)	0/43 (0)	16/45 (35,6 %)
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,001	
Étude 2			
	Statistique	Icatibant (n = 27)	Placebo (n = 29)
Paramètre principal			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane	2,5	4,6
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,142	
Autres paramètres			
Temps écoulé avant le soulagement des symptômes (heures) ^{a,e}	Médiane	2,3	7,9
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,014	
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane	8,5	19,4
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,079	
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes ^{e,f}	Nombre (%)	1/26 (3,8)	10/27 (37,0)
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,005	
Étude 3			
	Statistique	Icatibant (n = 36)	Acide tranexamique (n = 38)
Paramètre principal			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane	2,0	12,0
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,001	
Autres paramètres			
Temps écoulé avant le soulagement des symptômes (heures) ^{a,e}	Médiane	2,0	12,0
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,001	
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane	10,0	51,0
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,001	
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes ^{e,f}	Nombre (%)	0/33 (0)	9/34 (26,5)
	Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> = 0,002	

^a L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant les 3 symptômes (œdème cutané, douleur cutanée et douleur abdominale) par rapport au score initial.

^b Le soulagement du principal symptôme était défini comme la réduction du score obtenu à l'EVA pour un seul des symptômes principaux évalués, par rapport au score obtenu avant le traitement. L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction au-dessous de 6/7 de la valeur obtenue avant le traitement moins 16 mm lorsque le score à l'EVA obtenu avant le traitement était ≥ 30 mm. Lorsque le score à l'EVA était de < 30 mm avant le traitement, le soulagement des symptômes était défini comme une réduction de 68 % du score par rapport au score obtenu avant le traitement.

^c Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) pour chacun des scores à l'EVA pris individuellement était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA pour chaque symptôme pris individuellement par rapport au score initial.

^d Le temps écoulé avant le soulagement presque complet des symptômes (heures) était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes pour lesquelles tous les scores à l'EVA étaient de moins de 10 mm.

^e Analyse a posteriori

^f L'analyse a porté seulement sur les sujets chez qui un soulagement des symptômes a été obtenu; étude 2 : Icatibant n = 26, placebo n = 27; étude 3 : Icatibant n = 33, acide tranexamique n = 34.

La réponse était également constante d'une crise à une autre dans les essais contrôlés de phase III. Au total, 237 patients ont été traités par 1 383 doses de 30 mg d'icatibant pour 1 278 crises aiguës d'AOH dans le cadre de ces essais cliniques de phase III. Par ailleurs, 91,5 % des crises d'AOH qui pouvaient être traitées par 3 injections (1 149) ont été traitées par une seule dose d'icatibant. Pour les 15 premières crises traitées par l'icatibant (1 114 doses pour 1 030 crises), le temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes était semblable d'une crise à une autre (de 2,0 à 2,5 heures).

Les patients ayant fait une crise laryngée ont été traités durant les phases en mode ouvert des études; par conséquent, on ne dispose pas de données comparatives sur l'efficacité de l'icatibant par rapport au groupe témoin pour la plupart des patients ayant fait des crises laryngées. Lors de l'étude 1, les symptômes laryngés de 27 patients ont été évalués au moyen du score à l'échelle visuelle analogique regroupant 5 symptômes (EVA-5). Les analyses a posteriori de ces données sur l'efficacité sont présentées dans le Tableau 7 ci-dessous. Le temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (2,0 heures) était semblable à celui qui avait été observé pour les crises non laryngées dans le cadre des études 1, 2 et 3 (2,0 à 2,3 heures). Ce résultat s'est reflété dans les temps médians écoulés avant l'obtention d'un soulagement, qui étaient similaires pour chaque symptôme des crises laryngées pris individuellement, à savoir la difficulté à avaler (1,8 heure) et les changements de la voix (1,7 heure). Aucune étude systématique n'a été menée pour déterminer si le traitement par l'icatibant pouvait réduire le risque de suffocation et de mortalité chez les patients atteints d'AOH ayant des crises laryngées.

Tableau 7 – Résultats de l'étude 1 dans la population traitée pour des crises laryngées (analyse a posteriori)

Paramètres	Statistique	Icatibant (n = 27)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) ^a	Médiane (IC à 95 %)	2,0 (1,5-3,5)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane (IC à 95 %)	2,0 (1,5-2,5)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement de chacun des symptômes de l'EVA (heures) ^c :		
Difficulté à avaler	Médiane	1,8

Paramètres	Statistique	Icatibant (n = 27)
	(IC à 95 %)	(1,3-2,5)
Changement de la voix	Médiane (IC à 95 %)	1,7 (1,5-2,5)
Œdème cutané	Médiane (IC à 95 %)	1,8 (1,3-5,0)
Douleur cutanée	Médiane (IC à 95 %)	1,8 (1,3-3,5)
Douleur abdominale	Médiane (IC à 95 %)	2,2 (1,0-48,4)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane (IC à 95 %)	6,4 (3,1-24,3)

^a L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant 5 symptômes (difficulté à avaler, changement de la voix, œdème cutané, douleur cutanée et douleur abdominale) par rapport au score initial.

^b Le soulagement du principal symptôme était défini comme la réduction du score obtenu à l'EVA pour un seul des symptômes principaux évalués, par rapport au score obtenu avant le traitement. L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction au-dessous de 6/7 de la valeur obtenue avant le traitement moins 16 mm lorsque le score à l'EVA obtenu avant le traitement était ≥ 30 mm. Lorsque le score à l'EVA était de < 30 mm avant le traitement, le soulagement des symptômes était défini comme une réduction de 68 % du score par rapport au score obtenu avant le traitement. Dans les cas des crises laryngées, le principal symptôme était celui d'entre la difficulté à avaler et le changement de la voix pour lequel le score à l'EVA était le plus élevé avant le traitement. Si ces deux symptômes étaient de gravité égale avant le traitement, le score à l'EVA pour la difficulté à avaler était utilisé.

^c Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) pour chacun des scores à l'EVA pris individuellement était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA pour chaque symptôme pris individuellement par rapport au score initial.

^d Le temps écoulé avant le soulagement presque complet des symptômes (heures) était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes pour lesquelles tous les scores à l'EVA étaient de moins de 10 mm.

Étude en mode ouvert, non contrôlée

L'autoadministration de l'icatibant par les patients qui ont subi des crises aiguës d'AOH a été évaluée dans le cadre de l'étude 4, une étude non contrôlée menée en mode ouvert. Les patients qui se sont autoadministré de l'icatibant durant une crise aiguë d'AOH ont obtenu des résultats semblables à ceux qui ont été observés après l'administration du médicament par un professionnel de la santé dans le cadre des études contrôlées de phase III.

Population pédiatrique

L'étude 5, menée en mode ouvert, sans répartition aléatoire dans un seul groupe, a été réalisée auprès de 32 patients. 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 d'entre eux ont été suivis pendant au moins 90 jours après l'administration du médicament. Onze patients étaient prépubères (stade I de Tanner) et 21 patients étaient pubères (stades II à V de Tanner).

La population évaluable sur le plan de l'efficacité était composée de 22 patients qui avaient été traités par l'icatibant (11 patients prépubères et 11 patients pubères) à la suite d'une première crise d'AOH. Dix autres sujets pubères ont été traités par l'icatibant en l'absence de crise aiguë d'AOH. La population évaluable sur le plan de l'innocuité était composée, dans l'ensemble, de 32 sujets.

Le paramètre d'efficacité principal était le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des

symptômes, mesuré au moyen d'un score regroupant plusieurs symptômes, établi par l'investigateur. Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes correspondait au nombre d'heures nécessaire à l'atténuation des symptômes dans une mesure de 20 %. Les résultats d'efficacité de l'étude 5 sont présentés au Tableau 8.

Tableau 8 – Résultats d'efficacité de l'étude 5

Paramètre	Enfants prépubères (n = 11)	Enfants pubères (n = 11)	Tous (n = 22)
Temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures)	1,0	1,0	1,0
IC à 95 % du temps médian écoulé (heures)	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-1,1

IC = intervalle de confiance

Une heure et 2 heures après le traitement, approximativement 50 % et 90 % des patients ont respectivement commencé à obtenir un soulagement de leurs symptômes.

Dans l'ensemble, le temps médian écoulé avant que les symptômes soient minimes (moment le plus tôt après le traitement auquel tous les symptômes étaient légers ou absents) était de 1,1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0-2,0 heures).

L'innocuité et l'efficacité de l'icatibant dans le traitement des crises laryngées aiguës n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. Une seule des 23 crises d'AOH survenues au cours de l'essai clinique pédiatrique était une crise laryngée. Il s'agissait de la seconde crise traitée chez un sujet adolescent. Le sujet a reçu l'icatibant 3 heures et 40 minutes après l'apparition des symptômes laryngés, qui comprenaient une dysphagie légère et un érythème léger. Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes et avant le soulagement du principal symptôme a été de 4 heures pour cette crise selon l'évaluation de l'investigateur, et le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement de la douleur a été de 4 heures selon l'évaluation du sujet. Aucun médicament de secours n'a été nécessaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'icatibant est un antagoniste puissant des récepteurs de la bradykinine (B2) ayant une affinité semblable à celle de la bradykinine elle-même. La liaison de l'icatibant à son récepteur a été démontrée dans divers tissus et diverses cellules *in vitro*, y compris dans les cellules épithéliales de l'iléon et de la trachée de cobayes ainsi que dans des cellules synoviales humaines et des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) recombinantes humaines.

Des épreuves *in vitro* de liaison au récepteur de la bradykinine de type 1 (B1) effectuées au moyen de cellules CHO recombinantes humaines ont montré que la concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) de l'icatibant était de 6 µM et que la constante d'inhibition (K_i) était de 1,2 µM. Lorsque l'icatibant se lie au récepteur B2, sa CI₅₀ est de 4,3 nM et la K_i est de 2,0 nM. La sélectivité pour le récepteur B2 a également été démontrée *in vitro* par l'incapacité de l'icatibant d'inhiber les contractions de l'aorte de lapin, qui contient des récepteurs B1, induites par la des- Arg10-kallidine, un agoniste du récepteur B1.

Le récepteur B2 joue un rôle dans les effets cardioprotecteurs de la bradykinine, et l'antagonisme de ce récepteur pourrait avoir des effets cardiovasculaires négatifs durant la reperfusion après une ischémie aiguë. L'icatibant a entraîné une diminution du débit coronarien dans le cœur isolé du cobaye ainsi qu'une augmentation de la durée des arythmies survenues après la reperfusion post-ischémique dans le cœur isolé de rat. La perfusion intracoronaire de l'icatibant dans un modèle de chien anesthésié après un infarctus du myocarde a entraîné une augmentation de la mortalité 2 fois supérieure à celle notée lors de la perfusion d'une solution saline. L'icatibant ne modifie pas la conduction cardiaque *in vitro* dans un modèle d'ovocyte

de *Xenopus* et il n'a pas non plus d'effets notables sur le courant externe médié par hERG dans des cellules CHO à des concentrations pouvant atteindre 300 µM. L'icatibant n'a pas provoqué de changements dans la conduction cardiaque *in vitro* ou *in vivo* chez des chiens normaux ou dans divers modèles canins (stimulation ventriculaire, épuisement physique et ligature de l'artère coronaire) dans lesquels aucun changement hémodynamique associé n'a été observé.

Selon des données obtenues chez l'animal, il existe une possibilité théorique que l'antagonisme du récepteur B2 puisse entraîner une ischémie myocardique. Des cas d'ischémie myocardique ont été signalés rarement après la commercialisation de l'icatibant, mais rien ne prouve hors de tout doute que ces manifestations soient liées au produit. Dans l'ensemble, il existe peu de données portant sur l'ischémie aiguë chez l'humain. Les prescripteurs doivent prendre en considération les bienfaits et les risques du traitement.

Des études portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'icatibant ont été menées chez des souris, des rats et des chiens. Deux métabolites inactifs, M1 et M2, ont été isolés et identifiés et se sont révélés similaires d'une espèce à l'autre. L'excrétion de la radioactivité s'est faite principalement par voie rénale, peu importe l'espèce et la voie d'administration. Selon les données pharmacocinétiques recueillies durant ces études, y compris la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), la biodisponibilité absolue de l'icatibant après son administration sous-cutanée est élevée (environ 100 %). Les études portant sur l'administration sous-cutanée ont indiqué une réduction biphasique de la radioactivité dans le sang, la première phase étant caractérisée par une réduction rapide (1 à 2 heures après l'administration de la dose) et la deuxième phase étant caractérisée par une réduction lente (d'une durée de plusieurs jours).

La stabilité métabolique *in vitro* de l'icatibant et de ses métabolites M1 et M2 a été évaluée en présence de microsomes hépatiques humains et, pour l'icatibant seulement, en présence de microsomes hépatiques canins et de fractions S9 humaines et canines. Les études *in vitro* qui visaient à évaluer les effets de l'icatibant et de ses métabolites sur les isoenzymes du cytochrome P450 humain n'ont pas montré d'induction ni d'inhibition. Les données issues de ces études ont révélé que la biotransformation de l'icatibant et des métabolites M1 et M2 est indépendante du cytochrome P450.

L'icatibant est excrété dans le lait chez les rates en lactation à des concentrations semblables à celles qui sont observées dans le sang maternel.

Des symptômes concordant avec la libération d'histamine ont été observés chez des chiens après l'administration i.v. d'icatibant : on a noté un œdème des oreilles et du museau. Ces données non cliniques contribuent à expliquer les mécanismes qui provoquent les effets indésirables cutanés qui sont observés au point d'injection chez les humains.

La liaison à divers récepteurs, au moyen d'agonistes standards, a été évaluée pour l'icatibant et ses 2 principaux métabolites (M1 et M2). Une inhibition par l'icatibant a été détectée pour les récepteurs humanisés suivants : B2 (pourcentage de liaison spécifique vs molécule de contrôle : 98 %), M₃ (52 %), M₄ (16 %), NK₂ (96 %), opiacés (19 %), EP₁ (13 %), VIP₁ (56 %), VIP₂ (41 %) et V_{1a} (66 %). La CI₅₀ de l'icatibant pour la liaison aux récepteurs NK₂ était de 420 nM, une valeur environ 100 fois plus élevée que la CI₅₀ de l'icatibant pour la liaison avec le récepteur B2. Une inhibition partielle de la liaison spécifique à la molécule de contrôle a été observée avec le métabolite M2 au récepteur B2 seulement (62 %), à des concentrations de 10 µM, soit environ 10 fois la C_{max} notée chez l'humain après l'administration sous-cutanée d'icatibant, et aucune inhibition n'a été observée avec le métabolite M1.

TOXICOLOGIE

Études de longue durée sur l'administration de doses multiples (doses répétées)

Des études portant sur l'administration de doses répétées ont été menées auprès de rats et de chiens pour

des durées de 6 et 9 mois respectivement. Tant chez les rats que chez les chiens, il y a eu une réduction liée à la dose des concentrations en hormones sexuelles circulantes.

Chez le rat mature, le poids des ovaires avait augmenté chez les femelles, et le poids de la prostate avait diminué chez les mâles. À l'exception du poids de la rate (accru), les changements dans le poids des organes étaient complètement ou partiellement réversibles après la période de récupération sans médicament. Les changements histopathologiques observés dans les organes reproducteurs chez les mâles comprenaient une hypospermie bilatérale minime à sévère et une dégénérescence minime ou légère des spermatozoïdes/spermatides intratubulaires dans les épидидymes, une réduction minime ou modérée de la sécrétion dans la prostate et les vésicules séminales et une dégénérescence épithéliale germinale bilatérale minime à marquée dans les testicules. Chez les femelles, les changements comprenaient la masculinisation des glandes mammaires, l'augmentation du nombre de corps jaunes et la diminution des follicules en développement dans les ovaires, une atrophie et une mucification utérines minimales à marquées et/ou une atrophie de la muqueuse vaginale. Les observations microscopiques des organes reproducteurs des animaux mâles et femelles comprenaient une atrophie tubulaire bilatérale sévère des testicules, une atrophie et une inactivation des glandes mammaires, une atrophie sévère de la prostate, une atrophie utérine légère à modérée, une absence de corps jaunes ou de follicules en développement dans les ovaires et une absence de spermatozoïdes dans les tubules épидидymaux. Après la période de récupération de 4 semaines, la plupart des changements susmentionnés se sont révélés réversibles, du moins en partie.

Chez la plupart des chiens mâles matures, les taux de testostérone étaient réduits. Les taux de FSH (chez les mâles et les femelles) tendaient à diminuer. Ces changements ont été réversibles après la période de 4 semaines sans traitement.

L'administration répétée de l'icatibant a retardé de manière réversible la maturation sexuelle chez les jeunes rats et les jeunes chiens. Des rats sexuellement immatures ont été traités quotidiennement par 3 mg/kg d'icatibant pendant 7 semaines. Les observations macroscopiques chez les rats mâles comprenaient l'atrophie des testicules et des épидидymes. Sur le plan microscopique, une vacuolisation des cellules tubulaires et une dégénérescence des cellules germinales ont été observées. Chez les mâles traités par des doses de 9,0 et de 25 mg/kg/jour, on a noté un retard statistiquement significatif de la maturation physique, une diminution du poids de la prostate et des testicules, une vacuolisation des cellules tubulaires et une dégénérescence des cellules germinales. Une diminution du nombre de spermatozoïdes, de la motilité des spermatozoïdes et de la vitesse des spermatozoïdes a été notée chez les mâles qui ont reçu une dose de 25 mg/kg/jour. Par conséquent, une diminution de la fertilité a été observée chez les femelles non traitées qui ont été accouplées avec des mâles traités par l'icatibant à la dose de 25 mg/kg/jour. Tous les changements microscopiques et changements dans le poids des organes ont été complètement ou partiellement réversibles après la période sans traitement. Chez les femelles, on a noté une diminution du poids de l'utérus.

Des chiens immatures sexuellement ont été traités par l'icatibant pendant 13 semaines. Chez les chiens mâles, on a observé un volume testiculaire réduit ainsi qu'une diminution des taux de testostérone, de LH et de FSH. Chez les chiennes, on a noté une diminution des taux de FSH. Ces changements étaient partiellement réversibles durant la période sans traitement. Les observations macroscopiques comprenaient une diminution de volume des testicules, des épидидymes, de la prostate, de l'utérus, du vagin et des ovaires. Une immaturité des organes génitaux a été observée chez tous les mâles à toutes les doses, ainsi que chez les femelles, qui ont en outre présenté une absence de la portion glandulaire des glandes mammaires. Durant la période sans traitement, le rythme de développement et de maturation des organes reproducteurs chez les mâles et les femelles a été considéré comme concordant avec les processus normaux de maturation et de récupération.

Les effets de l'icatibant sur les organes reproducteurs chez les animaux sexuellement immatures sont semblables aux effets de l'icatibant sur les tissus des organes reproducteurs chez les rats et les chiens matures (voir plus haut). L'icatibant a un effet réversible sur les gonadotrophines.

La bradykinine, dont l'action passe par le récepteur B2, est reconnue comme jouant un rôle dans le contrôle de la sécrétion hormonale dans l'hypothalamus. Par conséquent, ces effets sur la sécrétion hormonale et, par le fait même, sur les organes sexuels ne sont pas inattendus. Le schéma posologique quotidien utilisé dans les études non cliniques est une exagération des conditions thérapeutiques cliniques. Les patients adultes traités par l'icatibant sont peu susceptibles de présenter des réactions indésirables touchant les organes sexuels compte tenu de la nature intermittente des crises d'AOH et de l'utilisation de l'icatibant.

En contexte clinique, 39 hommes et femmes adultes en bonne santé ont reçu une injection sous-cutanée de 30 mg toutes les 6 heures, à 3 reprises, tous les 3 jours, pour un total de 9 doses. On n'a pas observé de variations significatives par rapport aux valeurs initiales des concentrations basales ou stimulées par la GnRH des hormones reproductrices (estradiol, progestérone, prolactine, DHEA, DHEA-S, SHBG, FSH et LH chez les femmes, et testostérone, DHEA, DHEA-S, SHBG, FSH, LH et inhibine-B chez les hommes). L'icatibant n'a pas eu d'effets notables sur la concentration de la progestérone durant la phase lutéale, la fonction lutéale et la durée du cycle menstruel chez les femmes, ni sur le nombre de spermatozoïdes, la motilité des spermatozoïdes et la morphologie des spermatozoïdes chez les hommes. Le schéma posologique utilisé dans le cadre de cette étude est très peu susceptible d'être maintenu en contexte clinique.

Carcinogénicité

Une étude de 2 ans a été menée auprès de rats pour évaluer le potentiel cancérigène de l'icatibant. Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé chez les rats à des doses sous-cutanées d'icatibant pouvant atteindre 6 mg/kg/jour (dose approximativement 6 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de l'ASC).

Génotoxicité

Selon les résultats d'une batterie de tests standards *in vitro* et *in vivo*, l'icatibant n'est pas génotoxique.

Études sur la reproduction et le développement

L'icatibant ne s'est pas révélé tératogène lorsqu'il a été administré par injection sous-cutanée durant les premiers stades du développement embryonnaire et fœtal chez le rat (25 mg/kg/jour) et le lapin (10 mg/kg/jour). Dans le cadre d'études menées chez l'animal, l'icatibant a causé de la mortalité fœtale, un retard de la parturition et des pertes préimplantatoires chez les rats, ainsi que des naissances prématurées, des avortements, de la mortalité fœtale et des pertes préimplantatoires chez les lapins. Une parturition retardée et une mortalité fœtale ont été observées chez des rats à des doses de 0,5 à 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (doses maternelles de 1 et 3 mg/kg respectivement en fonction de l'ASC). Une augmentation des pertes préimplantatoires a été observée chez les rats lorsque la dose administrée était 7 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (dose quotidienne maternelle de 10 mg/kg sur la base de l'ASC). Le nombre moyen de petits nés de chaque femelle était plus faible que chez les témoins, et le taux de survie des petits (à la dose de 10 mg/kg/jour) était de 25 % entre le jour 1 et le jour 4 suivant la naissance. Après le jour 4 suivant la naissance, le taux de survie des petits était de 100 %.

Dans le cadre d'études menées chez les lapins, des pertes préimplantatoires et une augmentation de la mortalité fœtale ont été observées lorsque la dose administrée était 13 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (dose maternelle de 10 mg/kg en fonction de l'ASC). L'icatibant est un antagoniste puissant de la bradykinine et, par conséquent, à de fortes doses, le traitement peut avoir des effets sur le processus d'implantation utérine et la stabilité utérine subséquente au début de la gestation. Ces effets utérins se manifestent également à la fin de la gestation, période durant laquelle l'icatibant a un effet tocolytique résultant en une parturition retardée chez le rat s'accompagnant d'une détresse fœtale et de la mort périnatale à une dose élevée (10 mg/kg/jour).

Après l'administration d'une seule dose sous-cutanée (1 mg/kg) à des rates gestantes, aucun effet sur le développement postnatal des ratons n'a été noté.

RÉFÉRENCES

1. Monographie de produit FIRAZYR^{MD}, Takeda Canada Inc., Date de révision : le 14 décembre 2020; Numéro de contrôle 241943.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrMINT-ICATIBANT icatibant injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MINT-ICATIBANT et lors de chaque renouvellement de l'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MINT-ICATIBANT.

Pourquoi MINT-ICATIBANT est-il utilisé?

MINT-ICATIBANT est utilisé pour traiter les crises aiguës d'angioœdème héréditaire (AOH) chez :

- les adultes,
- les adolescents pesant plus de 65 kg et ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase (une protéine).

Comment MINT-ICATIBANT agit-il?

En présence d'AOH, il y a augmentation de la concentration de bradykinine (substance circulant dans le sang), ce qui peut provoquer de l'enflure, de la douleur, des nausées et de la diarrhée. MINT-ICATIBANT bloque l'activité de la bradykinine, ce qui empêche l'aggravation des symptômes associés aux crises d'AOH.

Quels sont les ingrédients de MINT-ICATIBANT?

Ingrédient médicamenteux : icatibant, sous forme d'acétate d'icatibant

Ingrédients non médicamenteux : acide acétique glacial, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

MINT-ICATIBANT est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution injectable à 30 mg/3 mL (10 mg/mL)

Ne prenez pas MINT-ICATIBANT si :

- vous ou votre enfant êtes allergique à l'acétate d'icatibant ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-ICATIBANT, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes cardiaques comme de l'angine instable (réduction du débit sanguin vers le muscle cardiaque);
- vous avez récemment fait un AVC;
- vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

- Il est recommandé que le traitement par MINT-ICATIBANT soit administré, à vous ou à votre enfant, seulement par un médecin expérimenté dans le traitement de l'AOH.

Administration par les patients eux-mêmes/par les aidants :

- La première injection de MINT-ICATIBANT pour vous ou votre enfant doit s'effectuer sous la supervision d'un professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous dira à quel moment vous pouvez retourner à la maison sans danger.
- Vous ou votre aidant ne devez pas injecter MINT-ICATIBANT avant d'avoir reçu une formation sur la façon de l'utiliser. Un professionnel de la santé vous enseignera, à vous et à votre aidant, comment utiliser MINT-ICATIBANT.
- Les adolescents peuvent s'injecter MINT-ICATIBANT eux-mêmes si leur médecin et leur aidant s'entendent pour dire qu'ils sont en mesure de le faire.

Crises d'AOH laryngées :

- Une crise d'AOH laryngée, ou une crise dans la gorge, peut devenir potentiellement mortelle. L'enflure de la gorge peut causer une obstruction des voies respiratoires supérieures et rendre la respiration difficile.
- Si vous ou votre enfant avez une crise d'AOH laryngée :
 - injectez MINT-ICATIBANT, puis
 - rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche pour obtenir des soins médicaux.
- L'obstruction des voies respiratoires peut se produire plus rapidement chez les enfants et les adolescents que chez les adultes, car leurs voies respiratoires sont plus petites.

Adolescents (pesant plus de 65 kg) :

- On dispose de peu de données sur l'utilisation de MINT-ICATIBANT dans le traitement :
 - des crises d'AOH laryngées chez les adolescents et les enfants.

Effets sur les organes reproducteurs chez les adolescents et les enfants

- Les effets du traitement à long terme par l'icatibant ne sont pas connus.
- Des études préliminaires ont montré que l'icatibant, s'il est utilisé souvent, pourrait causer des lésions à l'appareil reproducteur ou perturber son développement.
- Votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de vos organes reproducteurs.

Grossesse et allaitement :

- On ignore si l'icatibant est nocif pour un enfant à naître. Si vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte, parlez à votre médecin avant d'utiliser MINT-ICATIBANT. Vous et votre médecin déciderez si MINT-ICATIBANT est un traitement qui vous convient.
- On ignore si l'icatibant passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, n'utilisez pas MINT-ICATIBANT avant d'avoir parlé à votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

- MINT-ICATIBANT peut causer de la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence. ÉVITEZ de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine après avoir reçu MINT-ICATIBANT si vous vous sentez fatigué ou étourdi.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MINT-ICATIBANT :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (utilisés pour abaisser la tension artérielle)

Comment prendre MINT-ICATIBANT :

- Vous ou votre aidant pourrez injecter MINT-ICATIBANT seulement après avoir reçu la formation sur la façon de l'utiliser.
- Utilisez toujours MINT-ICATIBANT exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a montré.
- Assurez-vous que chaque seringue préremplie de MINT-ICATIBANT est utilisée une seule fois, même s'il reste encore du médicament à l'intérieur.
- MINT-ICATIBANT doit être administré en une seule injection sous la peau, sur le ventre. C'est ce qu'on appelle une injection sous-cutanée.
 - Chez les adultes et les adolescents pesant plus de 65 kg :
 - La seringue préremplie de MINT-ICATIBANT est utilisée pour administrer la dose.

Les ÉTAPES À SUIVRE POUR EFFECTUER L'INJECTION sont présentées ci-dessous. Lisez-les et suivez-les. Elles vous guideront tout au long du processus d'injection de MINT-ICATIBANT.

Dose habituelle :

Tous les patients :

- Effectuez l'injection de MINT-ICATIBANT dès que vous ou votre enfant présentez des symptômes d'une crise d'AOH. Les symptômes peuvent comprendre une enflure, une douleur, des nausées et de la diarrhée.
- **Si vous ou votre enfant avez une crise d'AOH laryngée, injectez MINT-ICATIBANT, puis rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.**

Adultes :

- La dose recommandée est de 3 mL. Utilisez tout le contenu de la seringue préremplie de MINT-ICATIBANT.
- Si les symptômes persistent, s'aggravent ou reviennent et s'il s'est écoulé au moins 6 heures depuis la première injection, faites une autre injection.
- **Ne faites pas plus de 3 injections en 24 h. Consultez votre médecin avant d'utiliser plus de 8 doses par mois.**

Adolescents (pesant plus de 65 kg) :

- La dose recommandée est de 3 mL. Utilisez tout le contenu de la seringue préremplie de MINT-ICATIBANT.
- **Si les symptômes persistent, s'aggravent ou reviennent, obtenez des soins d'urgence. N'effectuez qu'une seule injection par crise d'AOH.**


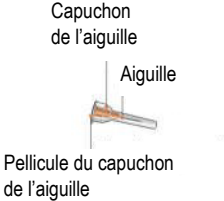
Les adolescents et enfants pesant moins de 65 kg devraient utiliser un produit alternatif d'icatibant injectable.

ÉTAPES À SUIVRE POUR EFFECTUER L'INJECTION

Cette section contient de l'information sur la façon d'effectuer une injection de MINT-ICATIBANT.

Lisez ces instructions avant d'utiliser MINT-ICATIBANT et lors de chaque renouvellement de l'ordonnance pour vous ou votre enfant. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements.

Ces instructions ne doivent pas remplacer la formation donnée par un professionnel de la santé. Un professionnel de la santé vous enseignera, à vous ou à votre aidant, comment injecter MINT-ICATIBANT. N'hésitez pas à poser des questions à votre professionnel de la santé. N'essayez pas d'injecter MINT-ICATIBANT avant d'être certain de savoir comment procéder et que votre médecin ait jugé approprié que vous le fassiez.

Étape 1 – Assemblage du matériel	<u>TOUS LES PATIENTS</u> Adultes et adolescents (pesant plus de 65 kg)
<p>Rassemblez les articles énumérés ci-dessous pour préparer et effectuer l'injection.</p> <p>Articles fournis avec votre ordonnance de MINT-ICATIBANT :</p> <p>1) Votre boîte de MINT-ICATIBANT, qui contient :</p> <ul style="list-style-type: none">• une seringue préremplie à usage unique (renfermant 3 mL de solution de MINT-ICATIBANT);• une aiguille protégée par un capuchon. <div data-bbox="565 1018 1169 1438" style="text-align: center;"><p>SERINGUE PRÉREMPLIE</p><p>AIGUILLE DANS SON CAPUCHON</p></div> <p>2) Le matériel d'administration, qui contient :</p> <ul style="list-style-type: none">• un tampon d'alcool. <p>Articles non fournis avec MINT-ICATIBANT :</p> <p>Un contenant pour la mise au rebut d'objets pointus.</p> <p>Si vous n'avez pas de contenant pour la mise au rebut d'objets pointus, vous pouvez utiliser un contenant domestique :</p> <ul style="list-style-type: none">• fait de plastique robuste ou de métal, comme une bouteille de détergent ou une boîte de café vide;• identifié de façon convenable; écrire « DÉCHETS BIODANGEREUX » au marqueur sur le contenant.	

Étape 2 – Préparation à l'utilisation de MINT-ICATIBANT

TOUS LES PATIENTS
Adultes et adolescents (pesant plus de 65 kg)

- Disposez votre matériel sur une surface de travail propre.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon. Séchez-vous bien les mains.
- Retirez de leur emballage les articles rassemblés à l'étape 1. Placez-les sur la surface de travail propre.
- Inspectez visuellement la seringue préremplie de MINT-ICATIBANT pour vous assurer que :
 - la solution est transparente, incolore et exempte de particules,
 - la seringue préremplie n'est pas endommagée,
 - la date de péremption n'est pas dépassée. La date de péremption est indiquée sur la seringue préremplie et sur l'étiquette de l'emballage extérieur.

Si l'une ou l'autre de ces conditions n'est pas respectée :

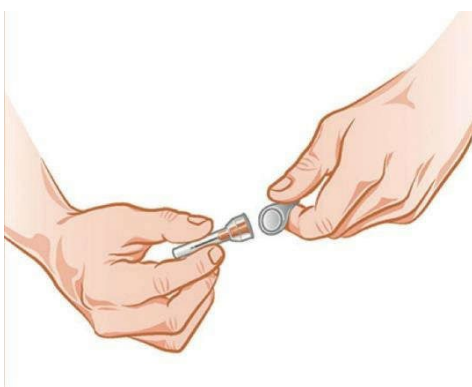
- **n'utilisez pas la seringue et**
- **rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.**

- Tenez fermement la seringue préremplie de MINT-ICATIBANT.
- Retirez le capuchon protecteur se trouvant à l'extrémité de la seringue préremplie de MINT-ICATIBANT.
- Déposez la seringue préremplie de MINT-ICATIBANT sur la surface de travail propre.

Étape 3 – Préparation de la seringue et de l'aiguille pour l'injection

TOUS LES PATIENTS
Adultes et adolescents (pesant plus de 65 kg)

- Retirez la pellicule du capuchon. Laissez l'aiguille dans le capuchon protecteur jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser.

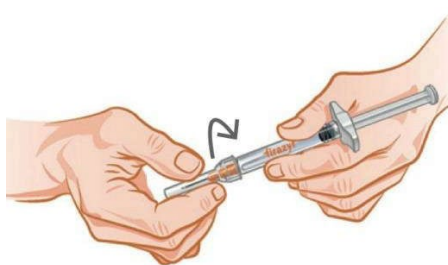


- Tenez la seringue fermement.
 - Pour les adultes et les adolescents pesant plus de 65 kg : La seringue est la seringue préremplie de MINT-ICATIBANT.

- Fixez soigneusement l'aiguille à la seringue.



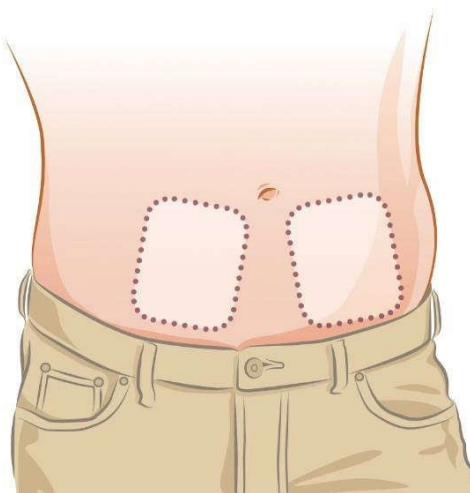
- Vissez fermement l'aiguille sur la seringue contenant la dose de MINT-ICATIBANT. Prenez soin de ne pas retirer le capuchon de l'aiguille.



Étape 4 – Préparation du point d'injection

TOUS LES PATIENTS
Adultes et adolescents (pesant plus de 65 kg)

- Choisissez le point d'injection. Le point d'injection doit être un repli de peau situé de 5 à 10 cm (de 2 à 4 po) environ sous le nombril, d'un côté ou de l'autre.
- La zone choisie doit se trouver à au moins 5 cm (2 po) de toute cicatrice. NE choisissez PAS un endroit tuméfié, enflé ou douloureux.



- Nettoyez le point d'injection de MINT-ICATIBANT avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher.



Étape 5 – Injection de MINT-ICATIBANT

TOUS LES PATIENTS
Adultes et adolescents (pesant plus de 65 kg)

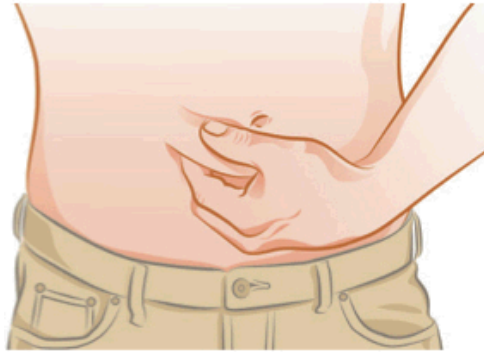
- Retirez le capuchon de l'aiguille en le retenant tout en tirant doucement sur la seringue. NE tirez PAS sur le piston.



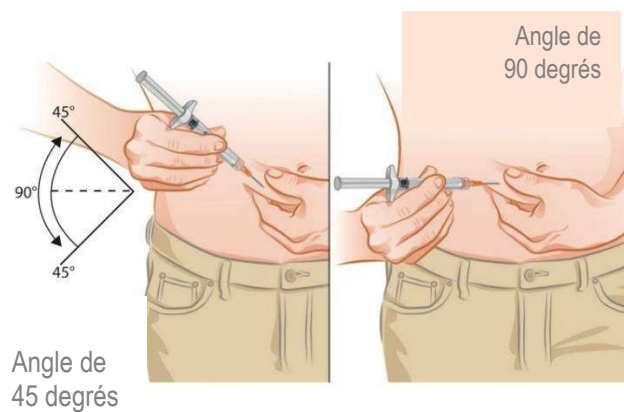
- Tenez la seringue préremplie de MINT-ICATIBANT d'une main, entre les doigts et le pouce.



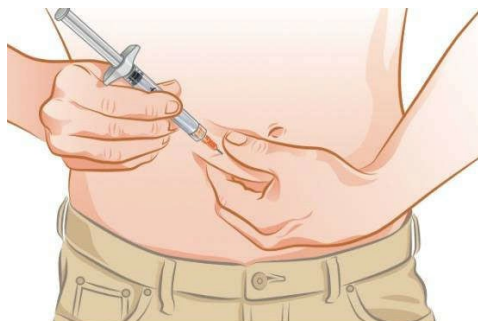
- Utilisez l'autre main pour former délicatement un repli de peau avec le pouce et les doigts à l'endroit préalablement nettoyé avec le tampon d'alcool.



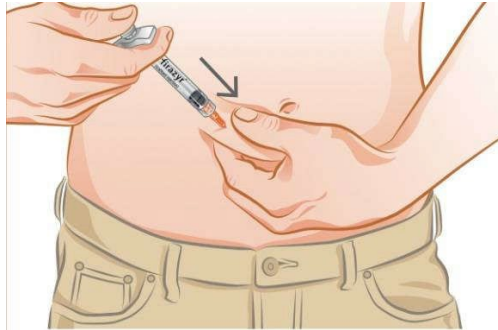
- Tenez la seringue à un angle de 45 à 90 degrés par rapport à la peau, l'aiguille faisant face au repli de peau que vous tenez entre vos doigts.



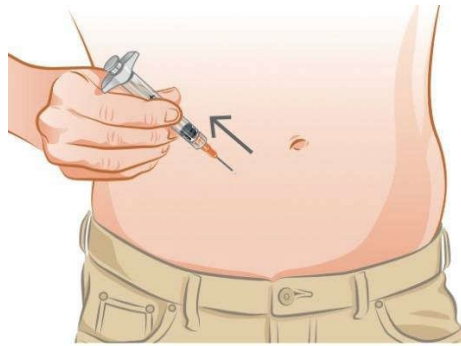
- Tenez le repli de peau. Placez l'aiguille sur le point d'injection et insérez-la rapidement dans le repli de peau.



- Poussez lentement sur le piston, dans le haut de la seringue, pendant au moins 30 secondes. Continuez de pousser sur le piston jusqu'à ce qu'il ne reste plus de MINT-ICATIBANT dans la seringue.



- Relâchez le repli de peau et retirez doucement l'aiguille de la peau.



Étape 6 – Mise au rebut de la seringue usagée

TOUS LES PATIENTS
Adultes et adolescents (pesant plus de 65 kg)

- Jetez la seringue usagée, avec l'aiguille toujours en place, dans un contenant pour la mise au rebut d'objets pointus. NE jetez PAS les seringues usagées dans vos ordures ménagères.
- **Gardez toujours le contenant d'objets pointus hors de la portée et de la vue des enfants.**
- Lorsque votre contenant d'objets pointus est presque plein, vous devez suivre les lignes directrices locales pour vous en débarrasser d'une manière appropriée. En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien comment procéder.
- NE jetez AUCUN contenant d'objets pointus dans vos ordures ménagères. NE mettez PAS votre contenant d'objets pointus au recyclage.



Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de MINT-ICATIBANT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MINT-ICATIBANT?

En prenant MINT-ICATIBANT, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Brûlure, rougeur, enflure, douleur, démangeaisons ou chaleur au point d'injection
- Douleur ou distension abdominale
- Diarrhée
- Nausées
- Fièvre
- Infection des voies respiratoires supérieures (rhume)
- Inflammation des sinus
- Congestion nasale
- Étourdissements

- Maux de tête
- Aggravation ou récurrence de l'AOH
- Éruption cutanée
- Urticaire
- Sécheresse buccale
- Fatigue

MINT-ICATIBANT peut modifier les taux de certaines enzymes du foie dans votre sang. Votre médecin décidera à quels moments vous subirez des analyses de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers			X
Infection des voies urinaires (IVU) (infection touchant l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure pendant la miction, envies fréquentes d'uriner, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble		X	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleur thoracique d'origine cardiaque ou non			X
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, sueurs, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possibilité de battements cardiaques irréguliers			X
Hausse du taux des enzymes du foie (ALAT, ASAT) dans le sang : urine foncée, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux		X	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver entre 5 °C et 25 °C.
- Ne pas congeler.
- Garder MINT-ICATIBANT dans sa boîte originale jusqu'au moment de l'utiliser.
- **Garder hors de la portée et de la vue des enfants.**

Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur MINT-ICATIBANT :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Obtenez la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les renseignements pour le patient sur le médicament en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site Web du fabricant (www.mintpharmaceuticals.com) ou en appelant au 1-877-398-9696.

Le présent feuillet a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Date de préparation : le 20 janvier 2022