

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Firazyr® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 3-ml-Fertigspritze enthält Icatibant-Acetat entsprechend 30 mg Icatibant. Jeder ml der Lösung enthält 10 mg Icatibant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Bei der Lösung handelt es sich um eine klare und farblose Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Firazyr ist für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen (mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel) indiziert.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Firazyr ist für die Anwendung unter der Anleitung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung ist eine einzelne subkutane Injektion von Firazyr 30 mg.

In den meisten Fällen ist eine einzelne Injektion von Firazyr ausreichend, um eine Attacke zu behandeln. Bei unzureichender Linderung oder Wiederauftreten der Symptome kann 6 Stunden später eine zweite Injektion von Firazyr erfolgen. Wenn auch die zweite Injektion keine ausreichende Symptomlinderung bewirkt bzw. ein Wiederauftreten der Symptome festgestellt wird, kann nach weiteren 6 Stunden eine dritte Injektion von Firazyr verabreicht werden. Innerhalb von 24 Stunden dürfen maximal 3 Injektionen von Firazyr verabreicht werden.

In den klinischen Studien sind maximal 8 Injektionen von Firazyr pro Monat angewendet worden.

#### Spezielle Populationen

##### Ältere Menschen

Für Patienten im Alter von über 65 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

Es wurde festgestellt, dass die systemische Exposition gegenüber Icatibant bei älteren Menschen höher ist. Die Bedeutung dieses Sachverhalts für die Sicherheit von Firazyr ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

##### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Firazyr bei Kindern im Alter von 0–18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Studien vor.

#### Art der Anwendung

Firazyr ist für die subkutane Anwendung, vorzugsweise im Abdominalbereich, bestimmt.

Firazyr kann von den Patienten selbst oder von Pflegepersonen angewendet werden, sofern sie zuvor durch medizinisches Fachpersonal in der subkutanen Injektionstechnik geschult worden sind.

Die Entscheidung zur Selbstanwendung von Firazyr sollte nur von einem Arzt getroffen werden, der über Erfahrungen in der Diagnose und Therapie des hereditären Angioödems verfügt (siehe Abschnitt 4.4).

Jede Firazyr-Spritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Firazyr Injektionslösung sollte aufgrund des zu verabreichenden Volumens (3 ml) langsam injiziert werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Laryngeale Attacken

Patienten mit laryngealen Attacken sollten nach einer Injektion in einer geeigneten medizinischen Einrichtung behandelt werden, bis der Arzt eine Entlassung als sicher erachtet.

#### Ischämische Herzkrankheit

Unter ischämischen Bedingungen kann sich durch Blockierung des Bradykinin-Rezeptors Typ 2 eine Verschlechterung der Herzfunktion und eine Verminderung der Durchblutung der Herzkranzgefäße ergeben. Bei der Anwendung von Firazyr bei Patienten mit akuter ischämischer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris ist daher Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### Schlaganfall

Obgleich es Hinweise auf einen günstigen Effekt einer B<sub>2</sub>-Rezeptorblockade unmittelbar nach einem Schlaganfall gibt, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass Icatibant die positive neuroprotektive Spätphasenwirkung von Bradykinin abschwächt. Entsprechend ist bei der Anwendung von Icatibant bei Patienten in den Wochen nach einem Schlaganfall Vorsicht angezeigt.

#### Selbstanwendung

Patienten, die zuvor noch nicht mit Firazyr behandelt wurden, sollten die erste Behandlung in einer medizinischen Einrichtung oder unter der Anleitung eines Arztes erhalten.

Im Falle einer unzureichenden Linderung oder eines Wiederauftretens der Symptome nach der Selbstbehandlung wird empfohlen, dass der Patient ärztlichen Rat einholt und die Anwendung zukünftig in einer medizinischen Einrichtung erfolgt (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit laryngealen Attacken sollten grundsätzlich medizinischen Rat einholen und in einer medizinischen Einrichtung beobachtet werden, auch wenn sie die Injektion zu Hause erhalten haben.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es werden keine pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen in Verbindung mit CYP450 erwartet (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Firazyr und Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern wurde nicht untersucht. ACE-Hemmer sind bei HAE-Patienten infolge einer möglichen Erhöhung des Bradykininspiegels kontraindiziert.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Für Icatibant liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierstudien zeigten Auswirkungen auf die Einnistung in den Uterus und während der Geburt (siehe Abschnitt 5.3), aber das mögliche Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Firazyr sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko für den Fetus überwiegt (z.B. zur Behandlung potenziell lebensgefährlicher laryngealer Attacken).

#### Stillzeit

Icatibant wird in die Milch laktierender Ratten in ähnlichen Konzentrationen wie im mütterlichen Blut sezerniert. Es wurden keine Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der neugeborenen Ratten festgestellt.

Es ist nicht bekannt, ob Icatibant in die menschliche Muttermilch übertritt, aber es wird empfohlen, dass stillende Mütter, die Firazyr anwenden möchten, in den 12 Stunden nach der Behandlung nicht stillen.

#### Fertilität

Bei Ratten wie auch bei Hunden kam es bei wiederholter Anwendung von Icatibant zu Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane. Icatibant hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen Mäusen und Ratten (siehe Abschnitt 5.3). In einer Studie mit 39 gesunden Männern und Frauen, die insgesamt 9 Dosierungen zu je 30 mg alle 6 Stunden, verteilt auf jeweils 3 Dosierungen alle 3 Tage erhalten hatten, gab es gegenüber dem Ausgangswert weder bei Männern noch bei Frauen klinisch signifikante Veränderungen der basalen und GnRH-stimulierten Konzentration der Reproduktionshormone. Icatibant hatte bei Frauen keine signifikanten Auswirkungen auf die Progesteron-Konzentration in der Lutealphase und die Lutealfunktion sowie auf die Länge des Menstruationszyklus. Bei Männern hatte Icatibant keine signifikanten Auswirkungen auf die Anzahl, Motilität und Morphologie der Spermien. Es ist unwahrscheinlich, dass das für diese Studie verwendete Dosierungsschema im klinischen Einsatz beibehalten würde.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Firazyr hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach An-

wendung von Firazyr sind Abgeschlagenheit, Lethargie, Müdigkeit, Schläfrigkeit und Schwindel berichtet worden. Diese Symptome können als Ergebnis einer HAE-Attacke auftreten. Patienten sollte empfohlen werden, sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs zu setzen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie sich müde fühlen oder ein Schwindelgefühl haben.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den für die Zulassung verwendeten klinischen Studien wurden insgesamt 999 HAE-Attacken mit 30 mg Firazyr behandelt, die subkutan durch medizinisches Fachpersonal verabreicht wurden. Firazyr 30 mg s.c. wurden durch medizinisches Fachpersonal an 129 gesunde Probanden und an 236 Patienten mit HAE verabreicht.

Fast alle Studienteilnehmer, die in klinischen Studien mit Icatibant subkutan behandelt worden sind, entwickelten Reaktionen an der Injektionsstelle (gekennzeichnet durch Hautirritation, Schwellung, Schmerzen, Erythem oder Brennen). Diese Reaktionen waren im Allgemeinen ihrem Schweregrad nach leicht bis mäßig ausgeprägt, vorübergehend und klangen ohne weitere Maßnahmen ab.

##### Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeit der in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

###### Immunogenität

In den kontrollierten Studien der Phase III wurden bei wiederholter Behandlung in seltenen Fällen vorübergehend positive Testergebnisse auf Anti-Icatibant-Antikörper beobachtet. Die Wirksamkeit blieb bei allen Patienten erhalten. Ein mit Firazyr behandelter Patient wurde vor und nach der Firazyr-Therapie positiv auf Anti-Icatibant-Antikörper getestet. Der Patient wurde 5 Monate lang nachuntersucht; dabei waren die späteren Tests auf Anti-Icatibant-Antikörper negativ. Unter Firazyr wurden keine Hypersensibilitätsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen berichtet.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Daten zu Überdosierungen vor.

**Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen von Icatibant**

Systemorganklasse (Vorkommenskategorie)	Bevorzugter Begriff
Erkrankungen des Nervensystems	
(Häufig, $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Schwindelgefühl Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
(Häufig, $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
(Häufig, $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Ausschlag Erythem Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
(Sehr häufig, $\geq 1/10$ ) (Häufig, $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Reaktionen an der Injektionsstelle* Fieber
Untersuchungen	
(Häufig, $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Transaminasen erhöht

\* Blauer Fleck an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Hämatom, Brennen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Hypästhesie, Injektionsstelle gereizt, Injektionsstelle Taubheitsgefühl, Injektionsstelle Ödem, Schmerzen an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Druckgefühl, Injektionsstelle juckend, Schwellung an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle und Wärme an der Injektionsstelle.

Eine Dosis von 3,2 mg/kg intravenös (etwa das 8-Fache der therapeutischen Dosis) verursachte bei gesunden Personen ein transientes Erythem, Jucken oder Hypotonie. Ein therapeutisches Eingreifen war nicht erforderlich.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, Mittel zur Behandlung des hereditären Angioödems, ATC-Code: B06AC02.

##### Wirkmechanismus

HAE (eine autosomal dominante Krankheit) wird durch Fehlen bzw. eine Funktionsstörung des C1-Esterase-Inhibitors verursacht. HAE-Attacken gehen mit einer erhöhten Ausschüttung von Bradykinin einher, bei dem es sich um den wichtigsten Faktor bei der Entwicklung klinischer Symptome handelt.

HAE äußert sich in Form intermittierender Attacken eines subkutanen und/oder submukosalen Ödems der oberen Atemwege, der Haut und des Magen-Darm-Traktes. Eine Attacke dauert üblicherweise 2 bis 5 Tage.

Icatibant ist ein selektiver, kompetitiver Antagonist des Bradykininrezeptors Typ 2 ( $B_2$ ). Es handelt sich um ein synthetisches Dekapeptid mit einer ähnlichen Struktur wie Bradykinin, aber mit 5 nicht proteinogenen Aminosäuren. Bei HAE sind erhöhte Bradykininkonzentrationen die wichtigsten Einflussfaktoren bei der Entwicklung klinischer Symptome.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Bei gesunden, jungen Personen wurde durch Anwendung von Icatibant in einer Dosierung von 0,8 mg/kg über 4 Stunden,

von 1,5 mg/kg/Tag oder 0,15 mg/kg/Tag für 3 Tage die Entwicklung einer bradykinin-induzierten Hypotonie, Vasodilatation und Reflex tachykardie verhindert. Icatibant erwies sich als kompetitiver Antagonist, wenn die Bradykinin-Testdosis auf das 4-Fache erhöht wurde.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten zur Wirksamkeit stammten aus einer ersten offenen Phase-II-Studie und drei kontrollierten Phase-III-Studien.

Die klinischen Studien der Phase III (FAST-1 und FAST-2) waren randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit – bis auf das verwendete Vergleichspräparat – gleichem Design (eine mit oraler Tranexamsäure als Vergleichspräparat und eine placebokontrolliert). Es wurden insgesamt 130 Patienten randomisiert und erhielten entweder eine Icatibant-Dosis von 30 mg (63 Patienten) oder ein Vergleichspräparat (entweder Tranexamsäure, 38 Patienten, oder ein Placebo, 29 Patienten). Spätere HAE-Attacken wurden in einer offenen Anschlussstudie behandelt. Patienten mit Symptomen eines laryngealen Ödems erhielten eine offene Behandlung mit Icatibant.

In den Phase-III-Studien war der primäre Wirksamkeitseindpunkt die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung, was mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) festgestellt wurde. Die Tabelle 2 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für diese Studien.

FAST-3 war eine randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit 98 erwachsenen Patienten im Alter von durchschnittlich 36 Jahren. Die Patienten wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt, die entweder Icatibant 30 mg oder Placebo als subkutane Injektion erhielten. Eine Untergruppe der Patienten in dieser Studie entwickelte akute HAE-Attacken unter der Behandlung mit Androgenen, Antifibrinolytika bzw. C1-Inhibitoren. Der primäre Wirksam-

**Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse von FAST-1 und FAST-2**

Kontrollierte klinische Studie von FIRAZYR im Vergleich zu Tranexamsäure bzw. Placebo: Wirksamkeitsergebnisse					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Tranexamsäure		Icatibant	Placebo
Anzahl der Patienten in der ITT-Population	36	38	Anzahl der Patienten in der ITT-Population	27	29
Basis-VAS-Wert (mm)	63,7	61,5	Basis-VAS-Wert (mm)	69,3	67,7
Änderung zwischen Basiswert und 4 Stunden	-41,6	-14,6	Änderung zwischen Basiswert und 4 Stunden	-44,8	-23,5
Unterschied zwischen den Behandlungen (95 % CI, p-Wert)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Unterschied zwischen den Behandlungen (95 % CI, p-Wert)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Änderung zwischen Basiswert und 12 Stunden	-54,0	-30,3	Änderung zwischen Basiswert und 12 Stunden	-54,2	-42,4
Unterschied zwischen den Behandlungen (95 % CI, p-Wert)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Unterschied zwischen den Behandlungen (95 % CI, p-Wert)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptumlinderung (Stunden)			Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptumlinderung (Stunden)		
Alle Episoden (N = 74)	2,0	12,0	Alle Episoden (N = 56)	2,5	4,6
Ansprechrate (%; VI) 4 Stunden nach Beginn der Behandlung			Ansprechrate (%; VI) 4 Stunden nach Beginn der Behandlung		
Alle Episoden (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Alle Episoden (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptumlinderung: alle Symptome (Std.): Bauchschmerzen Hautschwellung Hautschmerzen	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptumlinderung: alle Symptome (Std.): Bauchschmerzen Hautschwellung Hautschmerzen	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Mittlere Zeit bis zum fast vollständigen Abklingen der Symptome (Std.)			Mittlere Zeit bis zum fast vollständigen Abklingen der Symptome (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	10,0	51,0	Alle Episoden (N = 56)	8,5	19,4
Mittlere Zeit bis zur Regression der Symptome, nach Patient (Std.)			Mittlere Zeit bis zur Regression der Symptome, nach Patient (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	0,8	7,9	Alle Episoden (N = 56)	0,8	16,9
Mittlere Zeit bis zur Verbesserung der Gesamtverfassung des Patienten, nach Arzt (Std.)			Mittlere Zeit bis zur Verbesserung der Gesamtverfassung des Patienten, nach Arzt (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	1,5	6,9	Alle Episoden (N = 56)	1,0	5,7

keitsendpunkt war die Zeit bis zum Einsetzen der Symptumlinderung. Die Beurteilung erfolgte dabei mithilfe einer dreiteiligen zusammengesetzten visuellen Analogskala (VAS-3), auf der die Schwellung der Haut, Hautschmerzen und Bauchschmerzen beurteilt wurden. Die Tabelle 3 auf Seite 4 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für FAST-3.

In diesen Studien war der mittlere Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptumlinderung bei Patienten unter Icatibantbehandlung kürzer (2,0; 2,5 bzw. 2,0 Std.) als bei Gabe von Tranexamsäure (12,0 Std.) und Placebo (4,6 bzw. 19,8 Std.). Der Behandlungseffekt von Icatibant wurde durch die sekundären Wirksamkeitseindpunkte bestätigt.

Unabhängig von der Altersgruppe, vom Geschlecht, der Rasse und dem Gewicht sowie von der Anwendung oder Nichtanwendung von Androgenen oder Antifibrinolytika waren die Zeit bis zum Einsetzen der Symptumlinderung und die Zeit bis zum Einsetzen der Linderung des Primärsymptoms in der zu-

sammenfassenden Analyse dieser kontrollierten Phase-III-Studien gleich.

In den kontrollierten Phase-III-Studien war die Reaktion auch über wiederholte Attacken hinweg gleichbleibend. Insgesamt 237 Patienten erhielten 1.386 Dosierungen mit 30 mg Icatibant zur Behandlung von 1.278 akuten HAE-Attacken. Bei den ersten 15 mit Firazyr behandelten Attacken (1.114 Dosierungen für 1.030 Attacken) war die mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptumlinderung bei den Attacken gleich (2,0 bis 2,5 Stunden). Dabei wurden 92,4 % dieser HAE-Attacken mit einer Firazyr-Einzeldosis behandelt.

Insgesamt 66 Patienten wurden in diesen kontrollierten klinischen Studien der Phase III wegen HAE-Attacken behandelt, die den Kehlkopf betrafen. Die Ergebnisse waren in Bezug auf die Zeit bis zum Einsetzen der Symptumlinderung ähnlich wie bei Patienten mit nicht den Kehlkopf betreffenden HAE-Attacken.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Icatibant wurde in Studien mit intravenöser und subkutaner Anwendung bei gesunden Freiwilligen und Patienten ausführlich charakterisiert. Das pharmakokinetische Profil von Icatibant bei Patienten mit HAE ist dem bei gesunden Freiwilligen ähnlich.

### Absorption

Nach subkutaner Anwendung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Icatibant 97 %. Es dauert etwa 30 Minuten, bis eine maximale Konzentration erreicht ist.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) von Icatibant liegt bei etwa 20 bis 25 l. Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei 44 %.

### Elimination

Icatibant wird hauptsächlich durch Verstoffwechselung eliminiert, während weniger als 10 % einer Icatibantdosis unverändert mit dem Harn ausgeschieden werden. Die Clea-

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse für FAST-3

Wirksamkeitsergebnisse: FAST-3, kontrollierte Phase – ITT-Population				
Endpunkt	Statistische Maßzahl	Firazyr (n = 43)	Placebo (n = 45)	p-Wert
Primärer Endpunkt				
Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung – mehrteilige VAS (Stunden)	Medianwert	2,0	19,8	< 0,001
Andere Endpunkte				
Zeit bis zum Einsetzen der Linderung des Primärsymptoms (Stunden)	Medianwert	1,5	18,5	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten VAS-Wertes 2 Std. nach der Behandlung	Mittelwert	-19,74	-7,49	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten Probanden-Eigenbewertungswerts nach 2 Stunden	Mittelwert	-0,53	-0,22	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten Prüfarzt-Bewertungswerts nach 2 Stunden	Mittelwert	-0,44	-0,19	< 0,001
Zeit bis zur nahezu vollständigen Symptomlinderung (Stunden)	Medianwert	8,0	36,0	0,012
Zeit bis zur ersten Symptomverbesserung gemäß Probanden-Eigenbewertung (Stunden)	Medianwert	0,8	3,5	< 0,001
Zeit bis zur ersten visuellen Symptomverbesserung gemäß Prüfarztbewertung (Stunden)	Medianwert	0,8	3,4	< 0,001

rance beträgt ungefähr 15–20 l/Std. und ist von der Dosis unabhängig. Die terminale Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 1 bis 2 Stunden.

#### Biotransformation

Der Großteil von Icatibant wird von proteolytischen Enzymen in inaktive Metaboliten umgewandelt, die überwiegend im Harn ausgeschieden werden.

*In vitro*-Studien haben bestätigt, dass Icatibant nicht durch oxidative Stoffwechselwege abgebaut wird, kein Inhibitor wichtiger Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4) ist und CYP 1A2 und 3A4 nicht induziert.

#### Spezielle Populationen

Die Daten deuten auf einen altersbezogenen Rückgang bei der Clearance hin, woraus sich eine um 50–60 % höhere Exposition bei älteren Menschen (75–80 Jahre) im Vergleich zu Patienten im Alter von 40 Jahren ergibt. Die Daten deuten darauf hin, dass das Geschlecht und das Gewicht keinen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Icatibant haben.

Limitierte Daten deuten an, dass eine Icatibant-Behandlung durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst wird. Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Icatibant ist nicht untersucht worden. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Hunden sind Studien mit Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bzw. bis zu 9 Monaten durchgeführt worden. Bei Ratten wie bei

Hunden wurde eine dosisabhängige Verminderung der Spiegel der zirkulierenden Sexualhormone beobachtet. Zudem kam es bei wiederholter Anwendung von Icatibant zu einer reversiblen Verzögerung der Geschlechtsreife.

Die anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) definierte maximale tägliche Exposition, bei der höchsten Dosis, bei der noch keine schädliche Wirkung erkennbar ist (NOAEL-Konzentration), betrug in der über 9 Monate laufenden Studie bei Hunden das 2,3-Fache des AUC-Werts bei Menschen, nach einer subkutanen Dosis von 30 mg. Eine NOAEL-Konzentration war in der Studie an Ratten nicht messbar, jedoch zeigten sämtliche aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse vollständig oder partiell reversible Auswirkungen bei den behandelten Ratten. Bei allen an Ratten getesteten Dosen wurde eine Nebennierenhypertrophie beobachtet, die nach Einstellung der Behandlung mit Icatibant zurückging. Die klinische Relevanz der Nebennierenbefunde ist nicht bekannt.

Icatibant hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen Mäusen (Höchstdosis 80,8 mg/kg/Tag) und Ratten (Höchstdosis 10 mg/kg/Tag).

In einer 2-Jahres-Studie zur Beurteilung des karzinogenen Potentials von Icatibant bei Ratten hatten Tagesdosen, die Expositionskonzentrationen von bis zu ungefähr dem 2-Fachen der Konzentration, die nach einer therapeutischen Dosis bei Menschen erzielt wurde, produzierten, keine Auswirkung auf das Vorkommen oder die Morphologie von Tumoren. Die Ergebnisse weisen nicht auf ein karzinogenes Potential von Icatibant hin.

In einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* war Icatibant nicht genotoxisch.

Bei Ratten (Höchstdosis 25 mg/kg/Tag) und Kaninchen (Höchstdosis 10 mg/kg/Tag) war Icatibant nach subkutaner Injektion während der frühen embryonalen und fetalen Entwicklung nicht teratogen. Icatibant ist ein wirksamer Antagonist von Bradykinin, und eine Behandlung in hoher Dosierung kann daher in der Frühphase einer Trächtigkeit Auswirkungen auf den Einnistungsvorgang in den Uterus und auf die anschließende Stabilität des Keims im Uterus haben. Diese uterinen Effekte äußern sich auch in einem späten Trächtigkeitsstadium, da Icatibant bei Ratten tokolytisch wirkt und zu einem verzögerten Geburtseintritt führt mit erhöhter Belastung für den Fetus (fetaler Distress) und Tod unter der Geburt bei hoher Dosis (10 mg/kg/Tag).

In einer Studie zur Toxizität bei Jungtieren, in der nicht geschlechtsreife Ratten 7 Wochen lang täglich 3 mg/kg erhielten, wurde eine Atrophie der Hoden und Nebenhoden beobachtet. Bei geschlechtsreifen Ratten und Hunden wurden ähnliche Wirkungen von Icatibant auf das reproduktive Gewebe beobachtet. Diese Befunde entsprachen den berichteten Wirkungen auf die Gonadotropine und erwiesen sich in den anschließenden behandlungsfreien Zeiträumen als reversibel.

Untersuchungen *in vitro* (hERG Kanal) und an verschiedenen Modellen *in vivo* (ventrikuläre Stimulation, körperliche Belastung sowie Koronarligatur beim Hund im Vergleich zur gesunden Kontrolle) ergaben keine Hinweise auf eine Beeinflussung hämodynamischer Parameter durch Icatibant. An mehreren Tiermodellen wurde jedoch beobachtet, dass Icatibant eine kardiale Ischämie verstärkt, obwohl bei akuter Ischämie ein nachteiliger Effekt nicht einheitlich aufgezeigt werden konnte.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Eisessig (zur Einstellung des pH-Werts)  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer 3-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (mit Fluorcarbonpolymer beschichtetes Brombutyl). Die Packung enthält eine Injektionsnadel (25 G; 16 mm).

Packung mit einer Fertigspritze und einer Injektionsnadel oder Mehrfachpackung mit drei Fertigspritzen und drei Injektionsnadeln.



Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung**

Die Lösung sollte klar und farblos und frei von sichtbaren Partikeln sein. Nur für den Einmalgebrauch. Unbenutztes Produkt oder Abfallmaterial entsprechend den lokalen Richtlinien entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Shire Orphan Therapies GmbH  
Friedrichstr. 149  
D-10117 Berlin

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
11. Juli 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
13. März 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

02.2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt