

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Firazyr 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder icatibantacetat svarende til 30 mg icatibant.

Hver ml af opløsningen indeholder 10 mg icatibant.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske.

Opløsningen er en klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Firazyr er indiceret til symptomatisk behandling af akutte anfald af hereditært angioødem (HAE) hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og opefter med C1-esterase-inhibitor-mangel.

4.2 Dosering og administration

Firazyr er beregnet til brug under vejledning fra sundhedspersonale.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er én subkutan injektion af Firazyr 30 mg.

I de fleste tilfælde er en enkelt injektion af Firazyr nok til at behandle et anfald. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig lindring eller i tilfælde af tilbagevendende symptomer, kan der indgives endnu en injektion af Firazyr efter 6 timer. Hvis den anden injektion ikke giver tilstrækkelig lindring, eller hvis der observeres tilbagevendende symptomer, kan der indgives en tredje injektion af Firazyr efter yderligere 6 timer. Der bør ikke gives mere end 3 injektioner af Firazyr i løbet af 24 timer.

I de kliniske studier blev der ikke indgivet mere end 8 injektioner af Firazyr om måneden.

Pædiatrisk population

Den anbefalede dosis Firazyr, baseret på legemsvægt hos børn og unge (i alderen 2-17 år), er vist i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Doseringsregimen for pædiatriske patienter

Legemsvægt	Dosis (injektionsvolumen)
12-25 kg	10 mg (1,0 ml)
26-40 kg	15 mg (1,5 ml)
41-50 kg	20 mg (2,0 ml)
51-65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

I det kliniske studie er der ikke indgivet mere end 1 injektion af Firazyr pr. HAE-anfald.

Der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende doseringsregimen for børn under 2 år eller med en legemsvægt på 12 kg eller derunder, eftersom sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne gruppe.

Ældre

Der findes begrænsede oplysninger vedrørende patienter, der er ældre end 65 år.

Det er vist, at ældre har en øget systemisk eksponering for icatibant. Relevansen af dette for sikkerheden i forbindelse med Firazyr er ikke kendt (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Doseringsjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Doseringsjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration

Firazyr er beregnet til subkutan administration, fortrinsvist i abdominalområdet.

Firazyr-injektionsvæsken skal injiceres langsomt på grund af den mængde, der skal indgives.

Firazyr-sprøjterne er kun til engangsbrug.

Se brugervejledningen i indlægssedlen.

Administration ved en omsorgsperson eller selvmedicinering

Beslutningen om at lade en omsorgsperson eller patienten selv administrere Firazyr bør kun træffes af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af arvelige angioødemer (se pkt. 4.4).

Voksne

Efter oplæring i subkutan injektionsteknik kan patienterne enten selv tage Firazyr eller få det indgivet af en omsorgsperson.

Firazyr må kun administreres af omsorgspersoner, efter at de er blevet oplært i subkutan injektionsteknik af en sundhedsperson.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laryngeale anfald

Patienter med laryngeale anfald skal efter injektionen behandles på hospital, indtil en læge finder det forsvarligt at udskrive dem.

Iskæmisk hjertesygdom

Under iskæmiske betingelser kan der teoretisk set forekomme en forværring af hjertefunktionen og nedsat koronarflow på grund af antagonismen fra bradykinin-receptortype 2. Der skal derfor udvises forsigtighed, når der indgives Firazyr til patienter med akut iskæmisk hjertesygdom eller med ustabil angina pectoris (se afsnit 5.3).

Apopleksi

Selvom der findes beviser, der tyder på, at en B2-receptorblokada umiddelbart efter et apopleksitilfælde har en gavnlig indflydelse, er der en teoretisk mulighed for, at icatibant i den sene fase kan svække bradykinins neuroprotektive virkning. Der skal derfor udvises forsigtighed, når der gives icatibant til patienter i ugerne efter et apopleksitilfælde.

Administration ved en omsorgsperson eller selvmedicinering

Patienter, der ikke tidligere har fået Firazyr, skal have første behandling indgivet på hospital eller under vejledning af en læge.

I tilfælde af utilstrækkelig lindring eller recidiv af symptomer efter selvmedicinering eller administration ved en omsorgsperson tilrådes det, at patienten eller omsorgspersonen søger læge. For så vidt angår voksne, bør yderligere doser, der er nødvendige til behandling af samme anfald, administreres i en lægepraksis eller på et hospital (se pkt. 4.2). Der foreligger ingen data om administration af flere doser til behandling af det samme anfald hos børn og unge.

Patienter, der oplever et laryngealt anfald, skal altid søge læge og overvåges på hospital, også efter selvadministration af injektionen.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. sprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring med Firazyr-behandling af mere end ét HAE-anfald hos den pædiatriske population.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det forventes ikke, at der er farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner, der involverer CYP450 (se afsnit 5.2).

Samtidig indgift af Firazyr og angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE) er ikke undersøgt. ACE-hæmmere er kontraindicerede til patienter med hereditært angioødem, da de kan øge niveauet af bradykinin.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for icatibant under graviditet. Dyrestudier har vist påvirkning af implantation i uterus og fødsel (se pkt. 5.3), men den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt.

Firazyr bør kun anvendes til gravide, hvis de potentielle gavnlige virkninger retfærdiggør den potentielle risiko for fostret (for eksempel til potentielt livstruende laryngeale anfald).

Amning

Icatibant udskilles i mælken hos diegivende rotter i koncentrationer, der svarer til koncentrationen i moderens blod. Der er ikke observeret påvirkning af rotteungernes postnatale udvikling.

Det er ukendt, om icatibant udskilles i human mælk, men det anbefales, at ammende kvinder, der tager Firazyr, ikke ammer i 12 timer efter indgiften.

Fertilitet

Hos både rotter og hunde havde gentagen brug af icatibant indvirkning på reproduktionsorganerne. Icatibant havde ingen indvirkning på fertiliteten hos hanmus og hanrotter (se pkt. 5.3). I et studie med 39 raske voksne mænd og kvinder, der blev behandlet med 30 mg 3 gange daglig (hver 6. time) hver 3. dag (i alt 9 doser), sås ingen klinisk signifikante ændringer i forhold til *baseline* i den basale og den GnRH-stimulerede koncentration af kønshormoner hos hverken kvinder eller mænd. Der sås ingen signifikant virkning af icatibant på progesteronkoncentrationen i lutealfasen og på den luteale funktion eller på længden af kvindernes menstruationscyklus, og der sås ingen signifikant virkning af icatibant på sædcellernes antal, motilitet eller morfologi hos mænd. Det er usandsynligt, at det dosisregimen, der blev anvendt i dette studie, bibeholdes i klinisk praksis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Firazyr påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er observeret døsighed, træthed, søvnighed og svimmelhed efter brug af Firazyr. Disse symptomer kan forekomme som et resultat af et HAE-anfald. Patienterne skal frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier udført i godkendelsesøjemed blev i alt 999 HAE-anfald behandlet med 30 mg Firazyr administreret subkutant af en sundhedsperson. Firazyr 30 mg blev administreret s.c. af en sundhedsperson til 129 raske forsøgspersoner og 236 patienter med HAE.

Næsten alle patienter, der blev behandlet subkutant med icatibant i de kliniske studier, udviklede reaktioner på injektionsstedet (karakteriseret ved hudirritation, hævelse, smerter, kløe, rødme eller brændende fornemmelse). Disse reaktioner var som regel lette til moderate og forbigående og forsvandt uden yderligere intervention.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger, der ses i tabel 1, angives i henhold til følgende klassifikationer: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$). Alle bivirkninger, der er opstået efter markedsføring af produktet, vises i *kursiv*.

Tabel 2: Indberettede bivirkninger efter indgift af icatibant

Systemorganklasse (hændelseskategori)	Foretrukken term
Nervesystemet (Almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Svimmelhed Hovedpine
Mave-tarm-kanalen (Almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Kvalme
Hud og subkutane væv (Almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$) <i>(Ikke kendt)</i>	Udslæt Erytem Pruritus <i>Urticaria</i>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet (Meget almindelig, $> 1/10$) (Almindelig, $\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Reaktioner på injektionsstedet* Pyreksi
Undersøgelser (Almindelig, $\geq 1\%$ til $< 10\%$)	Forhøjede aminotransferaser
* Blå mærker på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet, brændende fornemmelse på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hypæstesi på injektionsstedet, irritation på injektionsstedet, følelsesløshed på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, en trykkende fornemmelse på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, urticaria på injektionsstedet og varmeknækkelse på injektionsstedet.	

Pædiatrisk population

I alt 32 pædiatriske patienter (8 børn i alderen 2-11 år og 24 unge i alderen 12-17 år) med HAE blev eksponeret for behandling med icatibant i løbet af de kliniske studier. 31 patienter fik en enkelt dosis

icatibant, og 1 patient (en ung) fik icatibant for to HAE-anfald (i alt to doser). Firazyr blev administreret ved subkutan injektion med en dosis på 0,4 mg/kg legemsvægt op til en maksimal dosis på 30 mg.

Flertallet af pædiatriske patienter, der blev behandlet med subkutan icatibant, oplevede reaktioner på injektionsstedet som f.eks. erytem, hævelse, brændende fornemmelse, smerter i huden og kløe/pruritus; reaktionerne var milde til moderate og konsistente med reaktioner, der er observeret hos voksne. To pædiatriske patienter oplevede reaktioner på injektionsstedet, som blev bedømt som svære, og som forsvandt fuldstændigt inden for 6 timer. Disse reaktioner var erytem og hævelse samt en brændende og varm fornemmelse.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forandringer i reproduktionshormoner i de kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

I de kontrollerede fase III-studier blev forbigående positivitet over for anti-icatibant-antistoffer efter gentagne behandlinger observeret hos voksne i sjældne tilfælde. Alle patienterne opretholdt virkningen. En Firazyr-behandlet patient blev testet positiv for anti-icatibant-antistoffer før og efter behandling med Firazyr. Denne patient blev fulgt i 5 måneder, og efterfølgende prøver var negative for anti-icatibant-antistoffer. Der blev ikke rapporteret overfølsomhed eller anafylaktiske reaktioner over for Firazyr.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen kliniske oplysninger om overdosering.

En intravenøs dosering på 3,2 mg/kg (ca. 8 gange den terapeutiske dosis) forårsagede midlertidigt erytem, kløe, rødme og hypotension hos raske forsøgspersoner. Behandling var ikke nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, lægemidler brugt til behandlingen af hereditært angioødem, ATC-kode: B06AC02.

Virkningsmekanisme

HAE (en autosomal, dominant sygdom) skyldes fravær eller dysfunktion af C1-esterasehæmmer. HAE-anfald ledsages af en øget frigivelse af bradykinin, der er den vigtigste mediator i udviklingen af kliniske symptomer.

HAE manifesterer sig som uregelmæssige anfald af subkutane og/eller submukøse ødemer, der involverer de øvre luftveje, huden og mave-tarm-systemet. Et anfald varer normalt mellem 2 og 5 dage.

Icatibant er en selektiv, kompetitiv antagonist til bradykinin-receptortype 2 (B2). Det er et syntetisk decapeptid med en struktur, der ligner bradykinin, men med 5 ikke-proteinogene aminosyrer. Ved HAE er de øgede bradykininkoncentrationer den vigtigste faktor i udviklingen af kliniske symptomer.

Farmakodynamisk virkning

Hos raske, unge forsøgspersoner forhindrede icatibant givet i doser på 0,8 mg/kg i løbet af 4 timer, 1,5 mg/kg/dag i 3 dage udviklingen af bradykinininduceret hypotension, kardilatation og reflekstakykardi. Icatibant viste sig at være en kompetitiv antagonist, når bradykinin-doseringen blev øget 4 gange.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningsdata opnåedes fra et åbent fase II-studie og fra tre kontrollerede fase III-studier.

Kliniske fase III-studier (FAST-1 og FAST-2) var randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede studier med identisk design bortset fra komparator (en med oral tranexaminsyre som komparator og en placebokontrolleret). I alt blev 130 patienter randomiseret til at modtage enten en icatibant-dosis på 30 mg (63 patienter) eller et sammenlignende stof (enten tranexaminsyre, 38 patienter, eller placebo, 29 patienter). Efterfølgende HAE-anfald blev behandlet i et efterfølgende åbent studie. Patienter med symptomer på angioødem i larynx fik en åben behandling med icatibant. I fase III-studierne var det primære effektmål den tid, det tog for symptomerne at lindres, og der anvendtes en visuel analog skala (VAS). Tabel 3 viser effektresultaterne for disse studier.

FAST-3 var et randomiseret, placebo-kontrolleret, parallelgruppestudie med 98 voksne patienter med en medianalder på 36 år. Patienterne blev randomiseret til at få enten 30 mg icatibant eller placebo subkutant. En delgruppe af patienterne i dette studie oplevede akutte HAE-anfald, mens de fik androgener, antifibrinolytika eller Cl-hæmmere. Det primære endepunkt var den tid, det tog, før symptomerne begyndte at lindres, evalueret ved hjælp af en visuel analog skala med 3 items (VAS-3) bestående af vurdering af hudhævelser, hudsmærter og abdominalsmerter. Tabel 4 viser effektresultaterne for FAST-3.

I disse studier havde patienter, der fik icatibant, en hurtigere mediantid til symptomlindring (henholdsvis 2,0, 2,5 og 2,0 timer) i forhold til tranexaminsyre (12,0 timer) og placebo (4,6 og 19,8 timer). Icatibants behandlingseffekt blev bekræftet af sekundære effektmål.

I en integreret analyse af disse kontrollerede fase III-studier var den tid, det tog, før symptomerne begyndte at lindres, og den tid, det tog, før de primære symptomer begyndte at lindres, den samme uanset aldersgruppe, køn, race eller vægt, og uanset om patienten fik androgener eller antifibrinolytika eller ej.

I de kontrollerede fase III-studier var responset også konsistent ved gentagne anfald. I alt 237 patienter blev behandlet med 1.386 doser a 30 mg icatibant for 1.278 akutte HAE-anfald. For de første 15 anfald, der blev behandlet med Firazyr (1.114 doser til 1.030 anfald), var den mediane tid til debut af symptomlindring ens for anfaldene (2,0 til 2,5 timer). 92,4 % af disse HAE-anfald blev behandlet med én dosis Firazyr.

Tabel 3. Effektresultater for FAST-1 og FAST-2

Kontrolleret klinisk studie af FIRAZYR <i>versus</i> tranexamsyre/placebo: Effektresultater					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Tranexamsyre		icatibant	Placebo
Antal patienter i ITT-gruppen	36	38	Antal patienter i ITT-gruppen	27	29
Baseline-VAS (mm)	63,7	61,5	Baseline-VAS(mm)	69,3	67,7

Kontrolleret klinisk studie af FIRAZYR <i>versus</i> tranexamsyre/placebo: Effekresultater					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Tranexamsyre		icatibant	Placebo
Ændring fra baseline til 4 timer	-41,6	-14,6	Ændring fra baseline til 4 timer	-44,8	-23,5
Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi)	-27,8 (-39,4 -16,2) p < 0,001		Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi)	-23,3 (-37,1 -9,4) p= 0,002	
Ændring fra baseline til 12 timer	-54,0	-30,3	Ændring fra baseline til 12 timer	-54,2	-42,4
Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi)	-24,1 (-33,6 -14,6) p < 0,001		Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Mediantid til begyndelse af symptomlindring (timer)			Mediantid til begyndelse af symptomlindring (timer)		
Alle episoder (N = 74)	2,0	12,0	Alle episoder (N = 56)	2,5	4,6
Responstrate (%; CI) 4 timer efter behandlingens begyndelse			Responstrate (%; CI) 4 timer efter behandlingens begyndelse		
Alle episoder (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Alle episoder (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Mediantid til begyndelse af symptomlindring alle symptomer (t):			Mediantid til begyndelse af symptomlindring alle symptomer (t):		
Mavesmerter	1,6	3,5	Mavesmerter	2,0	3,3
Hævelse af huden	2,6	18,1	Hævelse af huden	3,1	10,2
Smerter i huden	1,5	12,0	Smerter i huden	1,6	9,0
Mediantid til næsten fuldstændig symptomlindring (timer)			Mediantid til næsten fuldstændig symptomlindring (timer)		
Alle episoder (N = 74)	10,0	51,0	Alle episoder (N = 56)	8,5	19,4
Mediantid til regression af symptomerne, ifølge patienten (timer)			Mediantid til regression af symptomerne, ifølge patienten (timer)		
Alle episoder (N = 74)	0,8	7,9	Alle episoder (N = 56)	0,8	16,9
Generel forbedring fra lægens synspunkt (timer)			Generel forbedring fra lægens synspunkt (timer)		
Alle episoder (N = 74)	1,5	6,9	Alle episoder (N = 56)	1,0	5,7

Tabel 4. Effektræsultater for FAST-3

Effektræsultater: FAST-3; kontrolleret fase – ITT-population				
Endepunkt	Statistik	Firazyr	Placebo	p-værdi
		(n = 43)	(n = 45)	
Primært endepunkt				
Tid til symptomerne begyndte at lindres - sammensat VAS (timer)	Median	2,0	19,8	< 0,001
Andre effektmål				
Tid til de primære symptomer begyndte at lindres (timer)	Median	1,5	18,5	< 0,001
Ændring i sammensat VAS-score 2 timer efter behandling	Gnsnt.	-19,74	-7,49	< 0,001
Ændring i patientvurderet sammensat symptomscore 2 timer efter behandling	Gnsnt.	-0,53	-0,22	< 0,001
Ændring i investigator-vurderet sammensat symptomscore 2 timer efter behandling	Gnsnt.	-0,44	-0,19	< 0,001
Tid før symptomerne næsten var lindret (timer)	Median	8,0	36,0	0,012
Tid til patientvurderet begyndende symptombedring (timer)	Median	0,8	3,5	< 0,001
Tid til investigator-vurderet begyndende visuel symptombedring (timer)	Median	0,8	3,4	< 0,001

I alt blev 66 patienter med HAE-anfald, der involverede larynx, behandlet i disse kontrollerede kliniske fase III-studier. Resultaterne var magen til dem fra patienter med HAE-anfald, der ikke involverede larynx, for så vidt angår den tid, det tog, før symptomlindring begyndte.

Pædiatrisk population

Der er gennemført et åbent, ikke-randomiseret enkeltgruppestudie (HGT-FIR-086) med i alt 32 patienter. Alle patienter fik mindst én dosis icatibant (0,4 mg/kg legemsvægt op til en maksimal dosis på 30 mg), og størstedelen af patienterne blev fulgt i mindst 6 måneder. 11 patienter var præpubertære, og 21 patienter var enten pubertære eller postpubertære.

Effektpopulationen bestod af 22 patienter, der var blevet behandlet med icatibant (11 præpubertære og 11 pubertære/postpubertære) for HAE-anfald.

Det primære effektmål var tid til debut af symptomlindring (TOSR, Time to Onset of Symptom Relief) målt ved hjælp af en sammensat score for investigator-rapporterede symptomer. Tid til symptomlindring var defineret som den tid (i timer), som det tog, før der indtrådte en bedring af symptomerne på 20 %.

Overordnet set var den mediane tid til debut af symptomlindring 1,0 time (95 %-konfidensinterval, 1,0-1,1 time). Ved henholdsvis 1 og 2 timer efter behandling oplevede ca. 50 % og 90 % debut af symptomlindring.

Overordnet set var den mediane tid til minimale symptomer (tidligste tidspunkt efter behandling, hvor alle symptomer var enten milde eller fraværende) 1,1 time (95 %-konfidensinterval, 1,0-2,0 timer).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Icatibants farmakokinetik er blevet undersøgt i studier, hvor der blev anvendt både intravenøs og subkutan indgift til både raske frivillige og patienter. Den farmakokinetiske profil for icatibant hos patienter med HAE er magen til profilen hos raske frivillige.

Absorption

Efter subkutan indgift var den absolutte biologiske tilgængelighed for icatibant 97 %. Tiden til den maksimale koncentration er ca. 30 minutter.

Fordeling

Volumendistributionen (V_{ss}) for icatibant er ca. 20-25 L. Plasmaproteinbindingen er 44 %.

Biotransformation

Icatibant metaboliseres i udstrakt grad af proteolytiske enzymer til inaktive metabolitter, der primært udskilles med urinen.

In vitro-studier har bekræftet, at icatibant ikke nedbrydes af den oxidative metabolisme, at det ikke hæmmer store cytochrom P450 (CYP) isoenzymer (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4), og at det ikke inducerer CYP 1A2 og 3A4.

Elimination

Icatibant bliver hovedsageligt elimineret via metabolisme. Mindre end 10 % af dosis bliver udskilt via urinen som uomdannet stof. Clearance er på ca. 15-20 l/t og er uafhængig af dosis. Den terminale halveringstid i plasma er ca. 1-2 timer.

Specielle populationer

Ældre

Dataene tyder på en aldersrelateret reduktion i clearance, som medfører en ca. 50-60 % højere eksponering hos ældre (75-80 år) i forhold til patienter på 40 år.

Køn

Data tyder på, at der ikke er nogen forskel i clearance mellem kvinder og mænd efter korrektion for legemsvægt.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Begrænsede data indikerer, at icatibant-eksponering ikke påvirkes af nedsat lever- eller nyrefunktion.

Etnisk oprindelse

Der er begrænsede oplysninger om indvirkningen af etnisk oprindelse. Tilgængelige data for eksponering tyder ikke på nogen forskel i clearance mellem ikke-hvide (n = 40) og hvide (n = 132) forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Icatibants farmakokinetik blev undersøgt hos pædiatriske patienter med HAE i studiet HGT-FIR-086 (se pkt. 5.1). Efter en enkelt subkutan administration (0,4 mg/kg op til maksimalt 30 mg) er tiden til maksimal koncentration ca. 30 minutter, og den terminale halveringstid er ca. 2 timer. Der er ikke observeret nogen forskelle i eksponeringen for icatibant mellem HAE-patienter med og uden et anfald. Populationsbaseret farmakokinetikmodellering på grundlag af såvel voksen- som pædiatridata viste, at clearance af icatibant er relateret til legemsvægt, idet der ses lavere clearance-værdier ved lavere legemsvægt i den pædiatriske HAE-population. Baseret på doseringsmodellering i henhold til vægtområde er den forventede eksponering for icatibant i den pædiatriske HAE-population (se pkt. 4.2) lavere end den observerede eksponering i studier med voksne HAE-patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er gennemført studier med gentagen dosis af indtil 6 måneders varighed hos rotter og af 9 måneders varighed hos hunde. Hos både rotter og hunde blev der fundet en dosisafhængig reduktion af koncentrationen af cirkulerende kønshormon, og gentagen brug af icatibant forsinkede kønsmodningen reversibelt.

De maksimale daglige eksponeringer defineret ved arealet under kurven (AUC) ved koncentrationer, hvor der ikke observeredes bivirkninger (NOAEL), var i 9-måneders-studiet hos hunde 2,3 gange større end AUC hos voksne mennesker efter en subkutan dosis på 30 mg. Et NOAEL var ikke målbart i rottestudiet, men alle fund i det studie viste enten fuldstændigt eller delvist reversible virkninger hos behandlede rotter. Hypertrofi af binyrerne sås ved alle testede doser hos rotter. Det blev observeret, at hypertrofi af binyrerne forsvandt efter seponering af icatibantbehandlingen. Den kliniske betydning af fundene vedrørende binyrerne kendes ikke.

Icatibant havde ingen indvirkning på fertiliteten hos hanmus (maksimaldosis 80,8 mg/kg/dag) og hanrotter (maksimaldosis 10 mg/kg/dag).

I et 2-årigt studie til evaluering af icatibants kræftfremkaldende potentiale hos rotter havde daglige doser i eksponeringsniveauer på det dobbelte af det, der opnås efter terapeutiske doser hos mennesker, ingen effekt på forekomsten eller morfologien af tumorer. Resultaterne indikerer ikke et kræftfremkaldende potentiale hos icatibant.

I standardiserede *in vitro*- og *in vivo*-studier var icatibant ikke genotoksisk.

Subkutan administreret icatibant var ikke teratogent hos rotter (maks. dosis 25 mg/kg/dag) og kaniner (maks. dosis 10 mg/kg/dag, når det blev givet subkutan i den tidlige embryon- og fosterudvikling. Icatibant er en effektiv bradykinin-antagonist, og i store doser kan behandlingen påvirke implantationsprocessen i livmoderen og derfor også dennes stabilitet i den tidlige graviditet. Disse påvirkninger af livmoderen ses også senere i graviditeten, hvor icatibant i høje doser (10 mg/kg/dag) udviser en tokolytisk effekt, der medfører forsinkede fødsler hos rotter med efterfølgende stress for fosteret og perinatal dødelighed.

En 2-ugers subkutan dosisområde-undersøgelse hos unge rotter identificerede 25 mg/kg/dag som en maksimalt tolereret dosis. I det afgørende toksicitetsstudie, hvor juvenile, kønsmodne rotter blev behandlet med 3 mg/kg/dag i 7 uger, blev der observeret atrofi af testikler og bitestikler; de observerede mikroskopiske fund var delvist reversible. Der sås lignende virkning af icatibant på reproduktionsvævet hos kønsmodne rotter og hunde. Disse vævsreaktioner var i overensstemmelse med de rapporterede virkninger på gonadotropiner og synes at være reversible i den efterfølgende behandlingsfri periode.

Icatibant fremkaldte ingen ændringer i hjertets ledningssystem *in vitro* (hERG-kanal) eller *in vivo* hos normale hunde eller i forskellige hundemodeller (ventrikulær pacing, fysisk udmattelse og ligatur af koronarkarrene), hvor der ikke blev observeret associerede hæmodynamiske ændringer. Icatibant har

vist sig at forværre induceret iskæmi i hjertet i flere ikke-kliniske modeller, selvom en skadelig effekt ikke altid er påvist ved akut iskæmi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Eddikesyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml opløsning i en 3 ml fyldt injektionssprøjte (type I glas) med stempelstop (brombutyl beklædt med fluorcarbonpolymer).
Med i pakken følger en hypodermisk kanyler (25 G, 16 mm).

Pakningsstørrelsen er én fyldt injektionssprøjte med én kanyler eller en multipakning med tre fyldte injektionssprøjter med tre kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken skal være klar og farveløs og uden synlige partikler.

Brug i den pædiatriske population

Den relevante dosis, der skal indgives, afhænger af legemsvægten (se pkt. 4.2).

Hvis den ønskede dosis er mindre end 30 mg (3 ml), er det følgende udstyr nødvendigt for at ekstrahere og indgive den relevante dosis:

- a) Adapter (proksimal og/eller distal luer-lock-konnektor/kobling)
- b) 3 ml (anbefalet) gradueret sprøjte

Den fyldte injektionssprøjte med icatibant og alle andre komponenter er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Alle kanyler og sprøjter skal bortskaffes i en beholder til skarpe genstande.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. juli 2008
Dato for seneste fornyelse: 13. marts 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Firazyr 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
icatibant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder icatibantacetat svarende til 30 mg icatibant.
Hver ml af opløsningen indeholder 10 mg icatibant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: Eddikesyre, natriumhydroxid, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
Én fyldt injektionssprøjte.
Én 25 G kanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/461/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Firazyr 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Firazyr 30 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
icatibant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder icatibantacetat svarende til 30 mg icatibant.
Hver ml af opløsningen indeholder 10 mg icatibant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: Eddikesyre, natriumhydroxid, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
Multipakning med tre fyldte injektionssprøjter og tre 25 G kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/461/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Firazyr 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL DELPAKNING I MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Firazyr 30 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
icatibant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder icatibantacetat svarende til 30 mg icatibant.
Hver ml af opløsningen indeholder 10 mg icatibant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: Eddikesyre, natriumhydroxid, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
En fyldt injektionssprøjte og én 25 G kanyle.
Komponent i en multipakke. Kan ikke sælges individuelt.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/461/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Firazyr 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**{BLISTERBAKKENS LÅG }****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Firazyr 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
icatibant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**SPRØJTEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Firazyr 30 mg
icatibant
sc

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 mg/3 ml

6. ANDET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Firazyr 30 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte icatibant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Firazyr til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Firazyr
3. Sådan skal du bruge Firazyr
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Firazyr indeholder det aktive stof icatibant.

Firazyr anvendes til behandling af symptomer på arvelig angioødem (HAE) hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og opefter.

Ved HAE er koncentrationen i blodet af et stof, der kaldes bradykinin, øget, og dette fører til symptomer som hævelser, smerter, kvalme og diarré.

Firazyr blokerer bradykinins aktivitet og standser derfor udviklingen af flere symptomer under et HAE-anfald.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Firazyr

Brug ikke Firazyr

- hvis du er allergisk over for icatibant eller et af de øvrige indholdsstoffer i Firazyr (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Firazyr.

- hvis du lider af angina (nedsat blodgennemstrømning i hjertemusklen).
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald.

Bivirkningerne forbundet med Firazyr minder om dine sygdomssymptomer. Tal straks med din læge, hvis dine anfaldssymptomer bliver værre, efter at du har fået Firazyr

Derudover:

- du eller din omsorgsperson skal oplæres i subkutan injektionsteknik (under huden), før du må medicinere dig selv med eller før omsorgspersonen indgiver Firazyr.
- hvis du får et laryngealt anfald (blokering af de øvre luftveje) umiddelbart efter, du selv har taget Firazyr, eller en omsorgsperson har givet dig det, skal du søge professionel lægehjælp.
- hvis dine symptomer ikke forsvinder efter selvmedicinering af Firazyr, eller efter omsorgspersonen har givet dig injektionen, skal du søge lægehjælp med henblik på yderligere indsprøjtninger af Firazyr. Der kan hos voksne patienter gives yderligere 2 indsprøjtninger i løbet af 24 timer.

Børn og unge

Firazyr anbefales ikke til børn under 2 år eller med en vægt på under 12 kg, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Firazyr

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Så vidt vides, interagerer Firazyr ikke med anden medicin. Hvis du tager medicin, som kaldes ACE-hæmmer (for eksempel: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) for at sænke blodtrykket eller af andre grunde, skal du fortælle din læge det, inden du får Firazyr.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger Firazyr.

Hvis du ammer, må du ikke amme i 12 timer, efter at du sidst har taget Firazyr.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel, og lad være med at cykle, og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller svimmel som et resultat af dit HAE-anfald eller efter brug af Firazyr.

Firazyr indeholder natrium

Injektionsvæsken indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. sprøjte, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Firazyr

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen til råds, før du bruger dette lægemiddel. Din læge vil fortælle dig, hvornår det er sikkert for dig at gå hjem.

Når du har drøftet det med lægen eller sygeplejersken, og du er blevet oplært i subkutan injektionsteknik (under huden), kan du tage Firazyr selv, eller en omsorgsperson kan give dig lægemidlet, når du får et HAE-anfald. Det er vigtigt, at Firazyr injiceres subkutant (under huden), så snart du mærker et angioødem-anfald. Din læge vil oplære dig og din omsorgsperson i, hvordan man sikkert injicerer Firazyr, idet man følger instruktionerne i indlægssedlen.

Hvornår og hvor ofte skal du bruge Firazyr?

Din læge har bestemt den præcise dosis af Firazyr og vil fortælle dig, hvor ofte den skal bruges.

Voksne

- Den anbefalede dosis af Firazyr er én indsprøjtning (3 ml, 30 mg) givet subkutan (under huden), lige så snart du mærker et angioødem-anfald (for eksempel øget hævelse i huden, specielt i ansigtet og på halsen, eller øgede mavesmerter).
- Hvis du stadig ikke føler nogen lindring efter yderligere 6 timer, skal du søge lægehjælp med henblik på yderligere indsprøjtninger af Firazyr. Der kan hos voksne gives op til 2 yderligere indsprøjtninger inden for 24 timer.

Du må ikke få mere end 3 indsprøjtninger i løbet af et døgn, og hvis du har brug for mere end 8 indsprøjtninger på en måned, skal du søge lægehjælp.

Børn og unge i alderen 2-17 år

- Den anbefalede dosis Firazyr er én injektion af 1 ml op til maksimalt 3 ml baseret på legemsvægt indsprøjtet subkutan (under huden), så snart du bemærker udviklingen af symptomer på et angioødem-anfald (f.eks. større hævelse i huden, især i ansigtet og på halsen, øgede smerter i maven).
- Se afsnittet med brugervejledning vedrørende den dosis, der skal injiceres.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du er i tvivl om dosen.
- **Hvis dine symptomer bliver værre, eller hvis du ikke oplever en bedring, skal du straks søge lægehjælp.**

Hvordan skal Firazyr tages?

Firazyr er beregnet til subkutan indsprøjtning (under huden). Sprøjten må kun bruges en gang.

Firazyr indsprøjtes med en kort nål i fedtvævet lige under huden på maven.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Følgende trin-for-trin-vejledning er udelukkende beregnet til:

- Brug i forbindelse med selvmedicinering (voksne)
- Administration ved en omsorgsperson eller en sundhedsperson til voksne, unge eller børn i alderen over 2 år (med en legemsvægt på mindst 12 kg).

Vejledningen omfatter følgende hovedtrin:

1. Overordnede oplysninger
- 2a. Klargøring af sprøjten til børn og unge (2-17 år) med en legemsvægt på højst 65 kg
- 2b. Klargøring af sprøjten og kanylen til injektion (alle patienter)
3. Forberedelse af injektionsstedet
4. Injektion af opløsningen
5. Bortskaffelse af injektionsmaterialer

Trin-for-trin-vejledning i injektion

1. Overordnede oplysninger

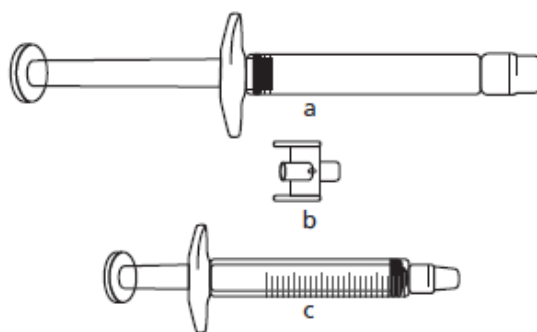
- Rengør det arbejdsområde (den arbejdsflade), der skal anvendes, inden du starter.
- Vask dine hænder med sæbe og vand.
- Åbn bakken ved at rive forseglingen af.
- Fjern den fyldte sprøjte fra bakken.
- Skru hætten af den fyldte sprøjte.
- Læg den fyldte sprøjte fra dig efter at have skruet hætten af.

2a) Klargøring af sprøjten til børn og unge (2-17 år), der vejer 65 kg eller derunder:

Vigtige oplysninger til sundhedspersoner og omsorgspersoner:

Hvis dosen er mindre end 30 mg (3 ml), er det følgende udstyr nødvendigt for at optrække den relevante dosis (se nedenfor):

- a) Fyldt Firazyr-injektionssprøjte (med icatibant-opløsning)
- b) Konnektor (adapter)
- c) Gradueret 3 ml-sprøjte



Den ønskede injektionsvolumen i ml bør trækkes op i en tom gradueret 3 ml-sprøjte (se tabellen nedenfor).

Tabel 1: Doseringsregimen for børn og unge

Legemsvægt	Injektionsvolumen
12-25 kg	1,0 ml
26-40 kg	1,5 ml
41-50 kg	2,0 ml
51-65 kg	2,5 ml

Patienter, der vejer **mere end 65 kg**, skal bruge hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte (3 ml).



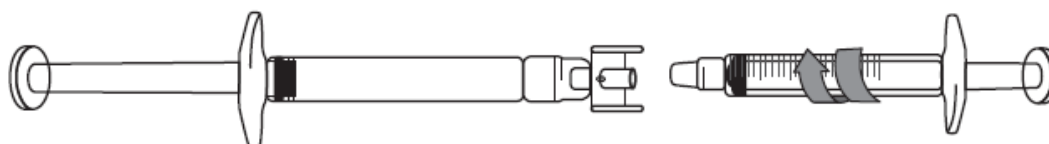
Hvis du ikke er sikker på, hvilken mængde opløsning du skal trække op, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

- 1) Fjern hæfterne i hver ende af konnektoren.



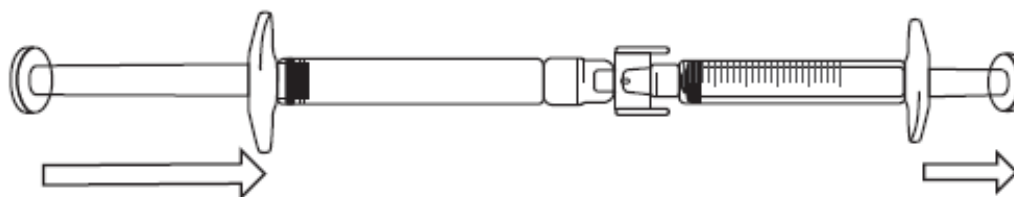
For at undgå forurening må du ikke røre enderne på konnektoren eller sprøjtespidsen

- 2) Skru konnektoren fast på den fyldte injektionssprøjte.
- 3) Tilslut den graduerede sprøjte til den anden ende af konnektoren, og sørg for, at begge forbindelser slutter tæt.

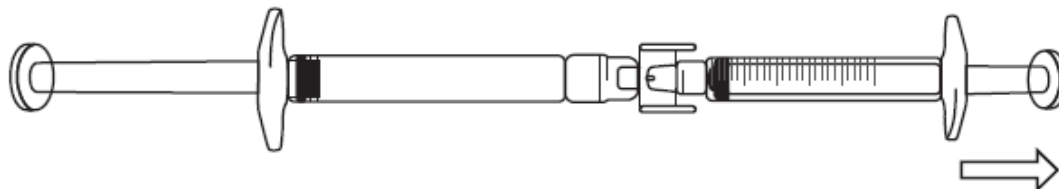


Overførsel af icatibant-opløsningen til den graduerede sprøjte:

- 1) Tryk på stemplet på den graduerede sprøjte for at påbegynde overførslen af icatibant-opløsningen (den yderste venstre side af billedet herunder).



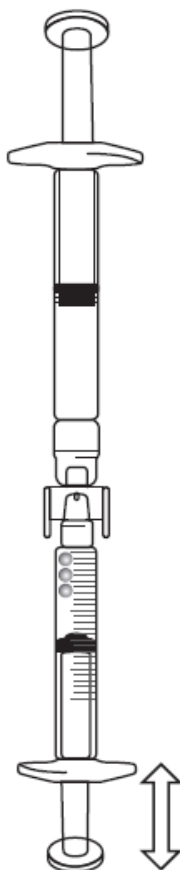
- 2) Hvis icatibant-opløsningen ikke begynder at flyde over i den graduerede sprøjte, skal du trække forsigtigt i stemplet på den graduerede sprøjte, indtil icatibant-opløsningen begynder at flyde ind i den graduerede sprøjte (se billedet herunder).



- 3) Fortsæt med at trykke stemplet på den fyldte injektionssprøjte ned, indtil den ønskede injektionsvolumen (dosis) er overført til den graduerede sprøjte. Se doseringsoplysningerne i tabel 1.

Hvis der er luft i den graduerede sprøjte:

- **Vend rundt på de forbundne sprøjter, så den fyldte sprøjte er øverst (se billedet herunder).**



- Skub den graduerede sprøjtes stempel frem, således at eventuel luft presses tilbage i den fyldte injektionssprøjte (dette trin skal muligvis gentages nogle gange).

- Træk en mængde icatibant-opløsning op svarende til den ønskede injektionsvolumen.

4) Fjern den fyldte injektionssprøjte og konnektoren fra den graduerede sprøjte.

5) Bortskaf den fyldte injektionssprøjte og konnektoren i beholderen til skarpe genstande.

**2b) Klargøring af sprøjten og kanylen til injektion:
Alle patienter (børn, unge og voksne)**

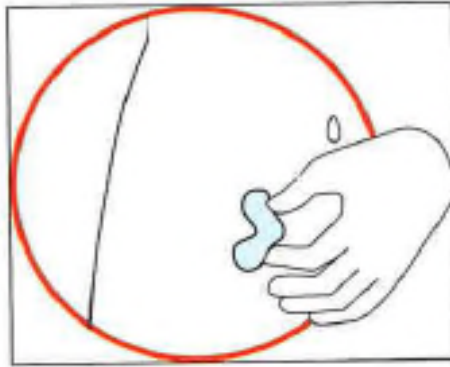


- Fjern kanylehætten fra blisterpakken.
- Drej låget af kanylehætten for at bryde forseglingen (kanylen skal stadig være i kanylehætten).



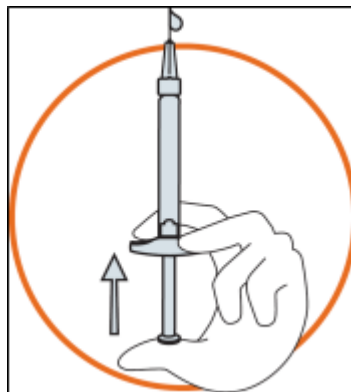
- Hold fast om sprøjten. Sæt omhyggeligt kanylen på den fyldte sprøjte med den farveløse opløsning.
- Skru den fyldte sprøjte fast på kanylen, mens kanylen stadig er i kanylehætten.
- Fjern kanylen fra kanylehætten ved at trække i sprøjten. Træk ikke i stemplet.
- Sprøjten er nu klar til injektionen.

3. Forberedelse af injektionsstedet

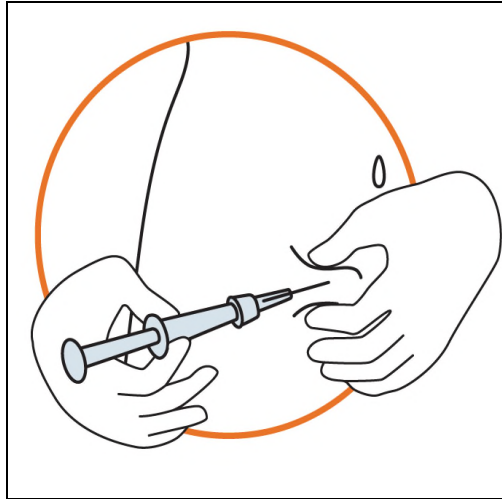


- Vælg injektionssted. Injektionsstedet skal være en hudfold på din mave, cirka 5-10 cm under din navle i enten højre eller venstre side. Stedet skal være mindst 5 cm væk fra eventuelle ar. Vælg ikke et sted, hvor der er blå mærker, eller som er hævet eller gør ondt.
- Rens injektionsstedet med en spritserviet og lad det tørre.

4. Injektion af opløsningen

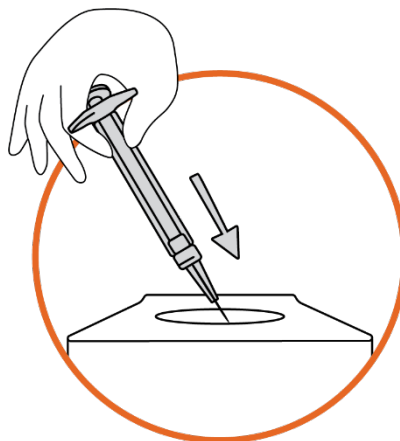


- Hold sprøjten i den ene hånd mellem to fingre med din tommelfinger for enden af stemplet.
- Sørg for, at der ikke er nogen luftbobler i sprøjten ved at presse stemplet, indtil den første dråbe kommer ud af spidsen af kanylen.



- Hold sprøjten i en 45-90 graders vinkel på huden med kanylen ind mod huden.
- Hold sprøjten i den ene hånd, mens du bruger den anden hånd til forsigtigt at lave en hudfold mellem din tommelfinger og de øvrige fingre på det sted, du desinficerede tidligere.
- Hold fast i hudfolden, placér sprøjten på huden og tryk hurtigt kanylen ind i hudfolden.
- Pres forsigtigt sprøjstens stempel med en fast hånd, indtil al væsken er injiceret ind under huden, og der ikke er mere væske tilbage i sprøjten.
- Du skal presse stemplet langsomt, således at det tager ca. 30 sekunder.
- Slip hudfolden og træk forsigtigt kanylen ud.

5. Bortskaffelse af injektionsmaterialer



- Læg sprøjten, kanylen og kanylehætten i en beholder til skarpe genstande og affald, der kan være farligt for andre personer, hvis det ikke bortskaffes korrekt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Næsten alle patienter, der får Firazyr, udvikler en reaktion på injektionsstedet (såsom hudirritation, hævelse, smerter, kløe, rødme og en brændende fornemmelse). Disse reaktioner forsvinder sædvanligvis uden behov for yderligere behandling.

Meget almindelige (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

Yderligere reaktioner på injektionsstedet (en trykkende fornemmelse, blå mærker, nedsat følelse eller følelsesløshed, hævede, kløende hududslæt og varmeknæppe).

Almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede):

Kvalme
Hovedpine
Svimmelhed
Feber
Kløe
Udslæt
Rødme
Unormale leverfunktionsprøver

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Nældefeber (urticaria)

Hvis du bemærker, at dine anfaldssymptomer bliver værre, efter at du har fået Firazyr, skal du straks kontakte en læge.

Tal med lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at pakken med sprøjten eller kanylen er beskadiget, eller hvis der ses tydelige tegn på nedbrydning, for eksempel hvis væsken er uklarer, indeholder partikler, eller hvis dens farve er ændret.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Firazyr indeholder:

Aktivt stof: Hver fyldte injektionssprøjte indeholder 30 milligram icatibant (som acetat).

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

Firazyr er en klar, farveløs injektionsvæske i en fyldt injektionssprøjte (3 ml).

Med pakken følger en hypodermisk kanyle.

Firazyr fås som en enkeltpakning med én fyldt injektionssprøjte med én kanyle eller som en multipakning med tre fyldte injektionssprøjter og tre kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMA@takeda.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Firazyr på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme, og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.