

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Firazyr 30 mg, soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută a 3 ml conține acetat de icatibant, echivalent la icatibant 30 mg.
Fiecare ml soluție conține icatibant 10 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este un lichid limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Firazyr este indicat pentru tratamentul simptomatic al crizelor de angioedem ereditar (AEE) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu deficit de inhibitor al C1-i esterazei.

4.2 Doze și mod de administrare

Firazyr este destinat a fi utilizat sub îndrumarea unui specialist în domeniul medical.

Doze

Adulți

Doza recomandată pentru adulți este o singură administrare subcutanată a soluției conținute în Firazyr 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

În majoritatea cazurilor, o singură injecție cu Firazyr este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obține o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecție cu Firazyr după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecție nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecție de Firazyr, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecții cu Firazyr.

În cadrul studiilor clinice nu s-au administrat mai mult de 8 injecții cu Firazyr pe lună.

Copii și adolescenți

Doza recomandată de Firazyr în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți (cu vârsta între 2 și 17 ani) este prezentată în tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Schema de dozaj pentru copii și adolescenți

Greutate corporală	Doza (volumul injecției)
12 kg - 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg - 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg - 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg - 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

În cadrul studiului clinic a fost administrată cel mult o injecție cu Firazyr per criză de AEE.

Nu poate fi recomandată o schemă de dozaj la copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea mai mică de 12 kg, deoarece siguranța și eficacitatea la această grupă de copii nu au fost stabilite.

Vârstnici

Referitor la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt disponibile informații limitate.

La vârstnici s-a demonstrat o expunere sistemică mărită la icatibant. Nu se cunoaște relevanța acestui fapt cu privire la siguranța Firazyr (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Firazyr este destinat administrării subcutanate, de preferință în zona abdominală.

Firazyr soluție injectabilă trebuie injectată lent, datorită volumului care urmează a fi administrat.

Fiecare seringă cu Firazyr este destinată pentru o unică folosință.

Consultați prospectul pentru instrucțiunile de utilizare.

Administrarea de către îngrijitor/autoadministrarea

Decizia de a începe administrarea de către îngrijitor sau autoadministrarea Firazyr trebuie luată numai de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea angioedemului ereditar (vezi pct. 4.4).

Adulți

Firazyr poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, numai după instruirea de către un specialist în domeniul medical cu privire la tehnica administrării injecțiilor subcutanate.

Copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani

Firazyr poate fi administrat de un îngrijitor numai după ce acesta a fost instruit de un cadru medical cu privire la tehnica de injectare subcutanată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Crize de angioedem ereditar cu manifestări la nivelul laringelui

După administrarea injecției, pacienții cu crize de angioedem la nivelul laringelui trebuie supravegheați atent într-o instituție medicală adecvată, până când medicul apreciază că externarea se poate face în siguranță.

Boală cardiacă ischemică

În cazul existenței unor afecțiuni ischemice, teoretic pot apărea o deteriorare a funcției cardiace și o reducere a fluxului sanguin coronarian prin antagonizarea receptorilor pentru bradikinină de tip 2. Prin urmare, trebuie manifestată precauție la administrarea Firazyr pacienților cu boală cardiacă ischemică acută sau cu angină pectorală instabilă (vezi pct. 5.3).

Accident vascular cerebral

Deși există dovezi care sprijină efectul benefic al blocării receptorilor B2 imediat după un accident vascular cerebral, există, teoretic, o posibilitate ca icatibant să atenueze efectele neuroprotectoare pozitive ale bradikininei manifeste în faza ulterioară. Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării de icatibant pacienților aflați în săptămânile următoare unui accident vascular cerebral.

Administrarea de către îngrijitor/autoadministrarea

În cazul pacienților care nu au mai utilizat Firazyr, prima administrare trebuie efectuată într-o instituție medicală sau sub îndrumarea unui medic.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecției sau după administrarea de către îngrijitor, se recomandă ca pacientul sau îngrijitorul să solicite sfatul medicului. În cazul adulților, dozele ulterioare care pot fi necesare pentru același episod trebuie administrate în cadrul unei instituții medicale (vezi pct. 4.2). Nu există date privind administrarea dozelor ulterioare pentru același episod la adolescenți sau copii.

Pacienții care prezintă crize de angioedem ereditar cu manifestări la nivelul laringelui trebuie să solicite întotdeauna sfatul medicului și să fie ținuti sub observație într-o instituție medicală, chiar dacă și-au administrat injecția la domiciliu.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per seringă, adică practic „nu conține sodiu”.

Copii și adolescenți

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu Firazyr pentru mai mult de o criză de AEE la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase farmacocinetice care implică CYP450 (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă a Firazyr cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) nu a fost studiată. Inhibitorii ACE sunt contraindicați la pacienții cu angioedem ereditar ca urmare a creșterii posibile a cantității de bradikinină.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte asupra nădării și parturii (vezi pct. 5.3), dar nu se cunoaște riscul potențial la om.

Firazyr trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal).

Alăptarea

Icatibant se excretă în laptele femelelor de șobolan în concentrații similare cu cele din sângele matern. Nu s-au descoperit efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor de șobolan.

Nu se cunoaște dacă icatibant se excretă în laptele matern uman, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze Firazyr li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

Fertilitatea

Atât la șobolani cât și la câini, utilizarea repetată a icatibant a avut efecte asupra organelor de reproducere. Icatibant nu a avut niciun efect asupra fertilității la șoarecii și șobolani masculi (vezi pct. 5.3). Într-un studiu clinic care a inclus 39 de adulți sănătoși, bărbați și femei, cărora li s-a administrat doza de 30 mg la interval de 6 ore, 3 doze din 3 în trei zile, reprezentând în total 9 doze, nu au existat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice inițiale și stimulate cu GnRH ale hormonilor de reproducere, nici la bărbați, nici la femei. Nu au existat efecte semnificative ale icatibantului asupra concentrației plasmatice de progesteron măsurate în faza luteală, asupra funcției luteale și nici asupra duratei ciclului menstrual la femei și nu au existat efecte semnificative ale icatibantului asupra numărului, motilității și morfologiei spermatozoizilor la bărbați. Este puțin probabil ca schema terapeutică utilizată în acest studiu să poată fi aplicabilă în condiții clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Firazyr are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ulterior utilizării Firazyr au fost raportate cazuri de fatigabilitate, letargie, oboseală, somnolență și amețeli. Aceste simptome pot apărea ca urmare a unei crize de AEE. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă se simt obosiți sau amețiți.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate în vederea autorizării, 999 de crize de AEE au fost tratate cu Firazyr 30 mg administrat subcutanat de către personal medical calificat. Firazyr 30 mg a fost administrat subcutanat

de către personal medical calificat unui număr de 129 de subiecți sănătoși și de 236 de pacienți cu AEE.

Aproape toți subiecții care au fost tratați cu icanabant administrat subcutanat în cadrul unor studii clinice au dezvoltat reacții la locul de injectare (caracterizate prin iritație a pielii, edem, durere, mâncărime, eritem, senzație de arsură). Aceste reacții au fost, în general, ușoare până la moderate din punct de vedere al severității, au fost tranzitorii și s-au rezolvat fără intervenții ulterioare.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse enumerate în Tabelul 1 este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Toate reacțiile adverse din experiența de după punerea pe piață sunt scrise *cu caractere italice*.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate asociate cu icanabant

Clasificarea pe sisteme și organe (categoria de incidență)	Termen preferat
Tulburări ale sistemului nervos (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Amețeli Cefalee
Tulburări gastro-intestinale (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Erupție cutanată tranzitorie Eritem Prurit
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	<i>Urticarie</i>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare (Foarte frecvente, $\geq 1/10$) (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Reacții la locul de injectare* Febră
Investigații diagnostice (Frecvente, $\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor
* Echimoze la locul de injectare, hematom la locul de injectare, senzație de arsură la locul de injectare, eritem la locul de injectare, hipoestezie la locul de injectare, iritație la locul de injectare, senzație de amorțeală la locul de injectare, edem la locul de injectare, durere la locul de injectare, senzație de presiune la locul de injectare, prurit la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare, urticarie la locul de injectare și senzație de căldură la locul de injectare.	

Copii și adolescenți

Un număr total de 32 de pacienți pediatrici (8 copii cu vârstele între 2 și 11 ani și 24 de adolescenți cu vârstele între 12 și 17 ani) cu AEE au fost expuși la tratamentul cu icanabant în timpul studiilor clinice. Treizeci și unu de pacienți au primit o doză unică de icanabant, iar 1 pacient (un adolescent) a primit icanabant pentru două episoade de AEE (în total, două doze). Firazyr a fost administrat prin injecție subcutanată în doză de 0,4 mg/kg în funcție de greutatea corporală, până la o doză maximă de 30 mg.

Majoritatea pacienților pediatrici tratați cu icatibant subcutanat au prezentat reacții la locul de injectare, de exemplu eritem, umflare, senzație de arsură, durere la nivelul pielii și mâncărime/prurit; s-a constatat că acestea au fost de gravitate ușoară până la moderată și că au corespuns cu reacțiile raportate la adulți. Doi pacienți pediatrici au prezentat reacții la locul de injectare care au fost evaluate ca fiind severe și care s-au remis complet în interval de 6 ore. Aceste reacții au fost eritem, umflare, senzație de arsură și căldură.

În timpul studiilor clinice nu au fost observate modificări semnificative clinic ale hormonilor reproducitivi.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitate

Pe parcursul tratamentului repetat la adulți din cadrul studiilor clinice controlate de fază III s-au observat cazuri rare de pozitivitate tranzitorie pentru anticorpii anti-icatibant. Eficacitatea s-a menținut la toți pacienții. Un pacient tratat cu Firazyr a prezentat un test pozitiv pentru anticorpi anti-icatibant înainte și după tratamentul cu Firazyr. Acest pacient a fost urmărit timp de 5 luni și mostrele următoare au fost negative pentru anticorpii anti-icatibant. Nu s-au raportat hipersensibilitate sau reacții anafilactice la Firazyr.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații clinice privind supradozajul.

La subiecții sănătoși, o doză de 3,2 mg/kg administrată intravenos (de aproximativ 8 ori mai mare decât doza terapeutică) a provocat eritem, prurit, hiperemie facială sau hipotensiune arterială, tranzitorii. Nu a fost necesară intervenția terapeutică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți agenți hematologici, medicamente utilizate în tratamentul angioedemului ereditar; codul ATC: B06AC02.

Mecanism de acțiune

AEE (o afecțiune autosomal dominantă) este determinat de absența sau disfuncția inhibitorului de C1 esterază. Crizele de AEE sunt însoțite de o eliberare crescută de bradikinină, care reprezintă mediatorul cheie în dezvoltarea simptomelor clinice.

AEE se manifestă sub forma unor crize intermitente de edem subcutanat și/sau submucos care afectează căile respiratorii superioare, pielea și tractul gastrointestinal. De obicei, o criză durează între 2 și 5 zile.

Icatibant este un antagonist competitiv selectiv al receptorilor pentru bradikinină, de tip 2 (B2). Icatibant este o decapeptidă de sinteză, cu o structură similară bradikininei, dar cu 5 aminoacizi non-

proteinogeni. În cazul AEE, concentrațiile plasmatice crescute de bradikinină constituie mediatorul cheie în dezvoltarea simptomelor clinice.

Efecte farmacodinamice

La subiecții tineri sănătoși, cărora le-a fost administrat icatibant în doze de 0,8 mg/kg timp de 4 ore, 1,5 mg/kg și zi sau 0,15 mg/kg și zi timp de 3 zile, a fost prevenită apariția hipotensiunii arteriale, a vasodilatației și a tahicardiei reflexe induse de bradikinină. Icatibant s-a dovedit a fi un antagonist competitiv atunci când doza de provocare de bradikinină a fost mărită de 4 ori.

Eficacitatea și siguranța clinică

Datele privind eficacitatea au fost obținute dintr-un studiu inițial, de fază II, deschis, și din trei studii de fază III.

Studiile clinice de fază III (FAST-1 și FAST-2) au fost randomizate, de tip dublu-orb, controlate și au avut un protocol identic, cu excepția comparatorului (într-un studiu s-a utilizat drept comparator acidul tranexamic administrat oral, iar un studiu a fost placebo-controlat). Un total de 130 de pacienți au fost randomizați să li se administreze fie o doză de 30 mg icatibant (63 de pacienți), fie medicament comparator (acid tranexamic la 38 de pacienți) sau placebo (29 de pacienți).

Episoadele ulterioare de AEE au fost tratate în cadrul unei faze de prelungire deschisă a studiului. Pacienților cu simptome de angioedem la nivelul laringelui li s-a administrat tratament deschis cu icatibant. În studiile de fază III, criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost timpul de instalare a ameliorării simptomatice, utilizând o scală vizuală analogă (SVA). Tabelul 3 arată rezultatele privind eficacitatea acestor studii.

FAST-3 a fost un studiu randomizat, placebo-controlat, efectuat pe grupuri paralele cu 98 de pacienți adulți cu o vârstă mediană de 36 de ani. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie icatibant 30 mg, fie placebo, prin injectare subcutanată. Un sub-grup de pacienți din cadrul acestui studiu a prezentat crize acute de AEE în timp ce utiliza androgeni, medicamente antifibrinolitice sau inhibitori ai C1. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost timpul de instalare a ameliorării simptomatice, utilizând o scală vizuală analogă (VAS-3) cu trei elemente, constând din evaluarea tumefierii cutanate, a durerii la nivel cutanat și a durerii abdominale. Tabelul 4 arată rezultatele eficacității pentru FAST 3.

În aceste studii, pacienții cărora li s-a administrat icatibant au prezentat un timp median mai scurt până la debutul ameliorării simptomatice (2,0, respectiv, 2,5 și 2,0 ore) în comparație cu acidul tranexamic (12,0 ore) și placebo (4,6 și 19,8 ore). Efectul tratamentului cu icatibant a fost confirmat de criteriile finale secundare de evaluare a eficacității.

Într-o analiză integrată a acestor studii controlate de fază III, timpul până la instalarea ameliorării simptomatice și timpul până la instalarea ameliorării simptomelor primare au fost similare, indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate sau dacă pacientul a utilizat sau nu androgeni sau medicamente antifibrinolitice.

De asemenea, răspunsul a fost consecvent în cazul crizelor repetate din cadrul studiilor controlate de fază III. Un număr total de 237 de pacienți au fost tratați cu 1386 de doze de icatibant 30 mg pentru 1278 de crize acute de AEE. În cazul primelor 15 crize tratate cu Firazyr (1114 doze pentru 1030 de crize) timpul median până la instalarea ameliorării simptomatice a fost similar la toate crizele (între 2,0 și 2,5 ore). 92,4% dintre aceste crize au fost tratate cu o doză unică de Firazyr.

Tabelul 3. Eficacitatea rezultatelor pentru FAST-1 și FAST-2

Studiul clinic controlat pentru FIRAZYR comparat cu acid tranexamic sau placebo: Rezultate privind eficacitatea					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Acid tranexamic		icatibant	Placebo
Număr de subiecți în populația ITT	36	38	Număr de subiecți în populația ITT	27	29
SVA valori inițiale (mm)	63,7	61,5	SVA valori inițiale (mm)	69,3	67,7
Modificare după 4 ore	-41,6	-14,6	Modificare după 4 ore	-44,8	-23,5
Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoarea p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoarea p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Modificare după 12 ore	-54,0	-30,3	Modificare după 12 ore	-54,2	-42,4
Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoarea p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Diferența dintre tratamente (ÎÎ 95%, valoarea p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Timpul median până la debutul ameliorării simptomatice (ore)			Timpul median până la debutul ameliorării simptomatice (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	2,0	12,0	Toate episoadele (N = 56)	2,5	4,6
Rata de răspuns (% ÎÎ la 4 ore după începerea tratamentului			Rata de răspuns (% ÎÎ la 4 ore după începerea tratamentului		
Toate episoadele (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Toate episoadele (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Timpul median până la debutul ameliorării simptomatice: toate simptomele (ore):			Timpul median până la instalarea ameliorării simptomatice: toate simptomele (ore):		
Durere abdominală	1,6	3,5	Durere abdominală	2,0	3,3
Edem cutanat	2,6	18,1	Edem cutanat	3,1	10,2
Durere cutanată	1,5	12,0	Durere cutanată	1,6	9,0
Timpul median până la ameliorarea simptomatică aproape completă (ore)			Timpul median până la ameliorarea simptomatică aproape completă (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	10,0	51,0	Toate episoadele (N = 56)	8,5	19,4
Timpul median până la regresia simptomelor, evaluarea			Timpul median până la regresia simptomelor, evaluarea		

Studiul clinic controlat pentru FIRAZYR comparat cu acid tranexamic sau placebo: Rezultate privind eficacitatea					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Acid tranexamic		icatibant	Placebo
pacientului (ore)			pacientului (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	0,8	7,9	Toate episoadele (N = 56)	0,8	16,9
Timpul median până la ameliorarea globală a stării pacientului, evaluarea medicului (ore)			Timpul median până la ameliorarea globală a stării pacientului, evaluarea medicului (ore)		
Toate episoadele (N = 74)	1,5	6,9	Toate episoadele (N = 56)	1,0	5,7

Tabelul 4. Eficacitatea rezultatelor pentru FAST-3

Eficacitatea rezultatelor: FAST-3; Faza controlată – Populația ITT				
Criteriul final	Statistică	Firazyr	Placebo	valoarea p
		(n = 43)	(n=45)	
Criteriul final principal de evaluare				
Timpul până la debutul ameliorării simptomelor – compus SVA (ore)	Median	2,0	19,8	< 0,001
Alte criterii finale de evaluare				
Timpul până la debutul ameliorării simptomelor primare (ore)	Median	1,5	18,5	< 0,001
Modificarea scorului compus SVA la 2 ore după tratament	Medie	-19,74	-7,49	< 0,001
Modificarea scorului compus al simptomelor evaluate de către subiect după 2 ore	Medie	-0,53	-0,22	< 0,001
Modificarea scorului compus al simptomelor evaluat de investigator după 2 ore	Medie	-0,44	-0,19	< 0,001
Timpul până la ameliorarea aproape completă a simptomelor (ore)	Median	8,0	36,0	0,012
Timpul până la ameliorarea inițială a simptomelor evaluat de pacient (ore)	Median	0,8	3,5	< 0,001
Timpul până la ameliorarea inițială vizuală a simptomelor evaluat de investigator (ore)	Median	0,8	3,4	< 0,001

Un total de 66 de pacienți cu crize de AEE cu implicare laringiană au fost tratați în aceste studii clinice controlate de fază III. Rezultatele au fost similare cu cele ale pacienților cu AEE fără manifestări la nivelul laringelui în ceea ce privește timpul până la debutul ameliorării simptomelor.

Copii și adolescenți

Un studiu deschis, nerandomizat, cu un singur grup (HGT-FIR-086) a fost realizat la un număr total de 32 de pacienți. Toți pacienții au primit cel puțin o doză de icatibant (0,4 mg/kg greutate corporală, până la o doză maximă de 30 mg) iar majoritatea pacienților au fost urmăriți timp de minimum 6 luni. Unsprezece pacienți erau în stadiu prepubertar, iar 21 de pacienți erau fie în stadiu pubertar, fie în stadiu postpubertar.

Populația la care s-a evaluat eficacitatea a fost formată din 22 de pacienți care fuseseră tratați cu icatibant (11 în stadiu prepubertar și 11 în stadiu pubertar/postpubertar) pentru o criză de AEE.

Criteriul final primar de evaluare a eficacității a fost timpul până la debutul ameliorării simptomelor („-”, TDAS-) măsurat prin utilizarea unui scor compus al simptomelor raportate de investigator. Timpul până la debutul ameliorării simptomelor a fost definit drept timpul (în ore) necesar pentru ameliorarea cu 20 % a simptomelor.

În general, timpul median până la debutul ameliorării simptomelor a fost de 1,0 oră (interval de încredere 95 %, 1,0-1,1 ore). La 1 oră și la 2 ore după tratament, aproximativ 50 % și respectiv 90 % dintre pacienți au prezentat debutul ameliorării simptomelor.

În general, timpul median până la simptomele minimale (primul moment după tratament în care toate simptomele au fost fie ușoare, fie absente) a fost de 1,1 ore (interval de încredere 95 %, 1,0-2,0 ore).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica icatibantului a fost caracterizată de studiile care au utilizat atât administrarea intravenoasă, cât și administrarea subcutanată efectuate la voluntari sănătoși și pacienți. Profilul farmacocinetic al icatibantului la pacienții cu AEE este similar cu cel observat la voluntarii sănătoși.

Absorbție

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a icatibantului este de 97%. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de aproximativ 30 de minute.

Distribuție

Volumul de distribuție al icatibantului (V_{se}) este de aproximativ 20-25 l. Icatibant se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 44%.

Metabolizare

Icatibant este metabolizat în mare măsură de enzimele proteolitice în metaboliți inactivi care se excretă în primul rând în urină.

Studiile *in vitro* au confirmat faptul că icatibant nu este degradat prin căile metabolice oxidative și nu este un inhibitor al principalelor izoenzime (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4) ale citocromului P450 (CYP) și nu este un inductor al CYP 1A2 și 3A4.

Eliminare

Icatibant este eliminat în principal prin metabolizare, mai puțin de 10% din doză fiind eliminată în urină ca medicament nemodificat. Clearance-ul este de aproximativ 15-20 l/oră și nu depinde de doza administrată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1-2 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Datele sugerează o descreștere a clearance-ului legată de vârstă, determinând o expunere cu 50-60% mai mare la vârstnici (75-80 de ani), față de pacienții cu vârsta de 40 de ani.

Sexul

Datele sugerează că nu există nicio diferență între bărbați și femei în ce privește clearance-ul, după corectarea în funcție de greutatea corporală.

Insuficiență hepatică și renală

Date limitate sugerează că expunerea la icatibant nu este influențată de insuficiența hepatică sau insuficiența renală.

Rasa

Informațiile privind efectul rasei la nivel individual sunt limitate. Datele despre expunere disponibile sugerează că nu există nicio diferență între subiecții non-caucazieni (n=40) și caucazieni (n=132).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica icatibantului a fost caracterizată la pacienții pediatrici cu AEE în studiul HGT-FIR-086 (vezi pct. 5.1). După o administrare subcutanată unică (0,4 mg/kg până la maximum 30 mg), timpul până la concentrația maximă este de aproximativ 30 de minute, iar faza terminală a timpului de înjumătățire este de aproximativ 2 ore. Nu există diferențe observate în ce privește expunerea la icatibant între pacienții cu AEE cu crize și cei fără crize. Modelarea farmacocinetică populațională realizată cu date atât de la adulți, cât și de la pacienții pediatrici a arătat că clearance-ul icatibantului este corelat cu greutatea corporală, fiind observate valori mai mici ale clearance-ului la greutatea corporală mai mici în populația de copii și adolescenți cu AEE. Pe baza modelării realizate pe intervale de dozaj corespunzătoare greutății, expunerea la icatibant anticipată pentru populația de copii și adolescenți cu AEE (vezi pct. 4.2) este mai scăzută decât expunerea observată în studii realizate la pacienți adulți cu AEE.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii cu doză repetată la șobolani, cu o durată de până la 6 luni și la câini cu o durată de până la 9 luni. Atât la șobolani cât și la câini a existat o reducere a concentrațiilor plasmatice ale hormonilor sexuali, dependentă de doză, iar utilizarea repetată a icatibantului a întârziat, reversibil, maturizarea sexuală.

Expunerea maximă zilnică definită de zona de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) la doze la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) în cadrul studiului cu durată de 9 luni efectuat la câine a fost de 2,3 ori mai mare decât ASC observată la om adult după administrarea subcutanată a unei doze de 30 mg. Deși nu au putut fi determinate dozele la care nu se observă reacții adverse în cadrul studiului efectuat la șobolan, toate constatările acestui studiu au indicat efecte complet sau parțial reversibile, la șobolanii tratați. S-a observat reversia hipertrofiei glandelor suprarenale după încetarea tratamentului cu icatibant. Nu se cunoaște relevanța clinică a observațiilor privind glandele suprarenale.

Icatibant nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor de șoarece (doza maximă de 80,8 mg/kg și zi) și de șobolan (doza maximă de 10 mg/kg și zi).

Într-un studiu cu durată de 2 ani care a evaluat potențialul cancerigen al icatibantului la șobolan, administrarea de doze zilnice care determină valori ale expunerii de 2 ori mai mari decât cele atinse ca urmare a administrării unei doze terapeutice la om nu a avut niciun efect asupra incidenței sau morfologiei tumorilor. Rezultatele nu indică un potențial cancerigen al icatibantului.

Icatibant nu s-a evidențiat a fi genotoxic într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

Icatibant nu a avut efecte teratogene când a fost administrat prin injecție subcutanată în timpul dezvoltării embrionare și fetale timpurii la șobolan (doza cea mai mare a fost de 25 mg/kg și zi) și iepure (doza cea mai mare 10 mg/kg și zi). Icatibant este un antagonist puternic al bradikininei și, prin urmare, dacă este administrat în doze mari, tratamentul poate avea efecte asupra procesului de nădare și asupra stabilității uterine ulterioare din timpul primei perioade de gestație. Aceste efecte uterine se manifestă și în timpul ultimei faze a gestației, când icatibant prezintă un efect tocolitic provocând parturiție întârziată la șobolan, cu afectare crescută a fătului și deces perinatal în cazul administrării unor doze mari (10 mg/kg și zi).

Un studiu de tip doză-răspuns, cu durată de 2 săptămâni, în care s-au administrat doze subcutanate, realizat la puii de șobolan, a identificat doza de 25 mg/kg/zi ca doza maximă tolerată. În studiul-pivot privind toxicitatea juvenilă, în cadrul căruia la șobolanii imaturi din punct de vedere sexual s-a administrat zilnic doza de 3 mg/kg/zi, timp de 7 săptămâni, s-a observat atrofiere a testiculelor și epididimelor; constatările microscopice observate au fost parțial reversibile. Efecte similare ale icatibantului asupra țesutului reproductiv au fost observate la șobolanii și câinii maturi din punct de vedere sexual. Constatările privind țesutul reproductiv sunt corelate cu efectele observate asupra gonadotrofinei. În perioada ce a urmat, în care nu s-a administrat niciun tratament, aceste efecte au părut a fi reversibile.

Icatibant nu a determinat nicio modificare a conducerii cardiace *in vitro* (canalul hERG) sau *in vivo* la câini normali sau la diverse modele canine (pacemaker la nivel ventricular, activitate fizică și ligatură coronariană), nefiind observate modificări hemodinamice asociate. S-a evidențiat că icatibant agravează ischemia cardiacă indusă în mai multe modele non-clinice, deși nu a fost demonstrat cu consecvență un efect nefavorabil în ischemia acută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml soluție într-o seringă preumplută cu capacitatea de 3 ml (sticlă de tip I) cu piston (cauciuc brombutilic învelit cu polimer pe bază de fluorocarbon). Ambalajul conține un ac hipodermic (25 G; 16 mm).

Pachetul unic conține o seringă preumplută cu un ac, iar pachetul multiplu conține trei seringi preumplute, cu trei ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția trebuie să fie limpede și incoloră și nu trebuie să conțină particule vizibile.

Utilizare la copii și adolescenți

Doza corectă pentru administrare se stabilește în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Atunci când doza necesară este mai mică de 30 mg (3 ml), este necesar următorul echipament pentru extragerea și administrarea dozei corecte:

- Adaptor (cu conector/cuplaj luer lock de tip mamă, proximal și/sau distal)
- Seringă gradată de 3 ml (recomandată)

Seringa preumplută cu icatibant și toate celelalte componente sunt exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Toate acele și seringile trebuie eliminate într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 iulie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 martie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PACHET UNIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Firazyr 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
icatibant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 3 ml conține acetat de icatibant, echivalent cu icatibant 30 mg.
Fiecare ml soluție conține icatibant 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
O seringă preumplută
Un ac de 25 G

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru utilizare unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/461/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PACHET MULTIPLU (INCLUSIV CUTIA ALBASTRĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Firazyr 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
icatibant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 3 ml conține acetat de icatibant, echivalent cu icatibant 30 mg.
Fiecare ml soluție conține icatibant 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
Pachet multiplu conținând trei seringi preumplute și trei ace de 25G

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru utilizare unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/461/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ INTERMEDIAR PENTRU PACHET MULTIPLU (EXCLUSIV CUTIA ALBASTRĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Firazyr 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
icatibant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 3 ml conține acetat de icatibant, echivalent cu icatibant 30 mg.
Fiecare ml soluție conține icatibant 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
O seringă preumplută și un ac de 25G.
Componentă a unui pachet multiplu, nu se comercializează separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/461/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

{FOLIE DE PROTECȚIE}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Firazyr 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
icatibant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare subcutanată

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Firazyr 30 mg
icatibant
sc

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 mg/3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru utilizator

Firazyr 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută icatibant

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Firazyr și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Firazyr
3. Cum să utilizați Firazyr
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Firazyr
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Firazyr și pentru ce se utilizează

Firazyr conține substanța activă icatibant.

Firazyr este utilizat pentru tratamentul simptomelor de angioedem ereditar (AEE) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

În cazul AEE, valorile unei substanțe prezente în circulația sângelui denumită bradikinină sunt mărite, acest lucru ducând la apariția unor simptome cum sunt umflarea, durerea, greața și diareea.

Firazyr blochează activitatea bradikininei și, astfel, oprește progresia ulterioară a simptomelor unei crize de AEE.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Firazyr

Nu utilizați Firazyr

- dacă sunteți alergic la icatibant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Firazyr, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- dacă aveți angină pectorală (flux de sânge redus la nivelul mușchiului inimii)
- dacă ați avut recent un accident vascular cerebral

Reacțiile adverse asociate cu Firazyr sunt similare cu simptomele afecțiunii dumneavoastră. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, dacă observați că simptomele crizei se înrăutățesc după ce vi s-a administrat Firazyr

De asemenea:

- Dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră trebuie să fii instruiți în tehnica de injectare subcutanată (sub piele) înainte să vă autoadministrați sau înainte ca îngrijitorul să vă administreze injecția de Firazyr.
- Trebuie să solicitați îngrijiri medicale într-o instituție specializată, imediat după ce vă autoinjectați Firazyr sau persoana care vă îngrijește vă administrează Firazyr în timp ce aveți o criză la nivelul laringelui (obstrucție a căilor respiratorii superioare).
- Dacă simptomele nu dispar după ce v-ați autoadministrat sau îngrijitorul v-a administrat o injecție de Firazyr, trebuie să solicitați sfatul medicului referitor la administrarea altor injecții de Firazyr. Pentru pacienții adulți, se pot administra până la 2 injecții suplimentare în decursul a 24 de ore.

Copii și adolescenți

Firazyr nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea sub 12 kg, deoarece nu a fost studiat la acești pacienți.

Firazyr împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu se cunosc interacțiuni ale Firazyr cu alte medicamente. Dacă luați un medicament cunoscut ca inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (de exemplu: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) utilizat pentru a vă scădea tensiunea arterială sau pentru alte motive, trebuie să vă informați medicul înainte de a vi se administra Firazyr.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua Firazyr.

În cazul în care alăptați, nu trebuie să alăptați timp de 12 ore după ce vi s-a administrat ultima dată Firazyr.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit sau amețit ca urmare a crizei de AEE sau după ce ați utilizat Firazyr.

Firazyr conține sodiu

Soluția injectabilă conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 miligrame) per seringă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Firazyr

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Dacă nu vi s-a administrat niciodată Firazyr, prima doză de Firazyr trebuie să fie injectată de către medicul dumneavoastră sau un asistent medical. Medicul dumneavoastră vă va spune când puteți pleca acasă în siguranță.

După ce ați discutat cu medicul dumneavoastră sau cu asistentul medical și după ce ați fost instruit în tehnica administrării injecțiilor subcutanate (sub piele), vă veți puteți injecta singur Firazyr sau persoana care vă îngrijește vă poate injecta Firazyr atunci când aveți o criză de AEE. Este important ca Firazyr să fie injectat subcutanat (sub piele) imediat ce observați criza de angioedem. Medicul dumneavoastră vă va învăța pe dumneavoastră și pe persoana care vă îngrijește cum să injectați Firazyr urmând instrucțiunile din prospect.

Când și cu ce frecvență trebuie să utilizați Firazyr?

Medicul dumneavoastră a determinat doza exactă de Firazyr și vă va comunica frecvența cu care trebuie administrat.

Adulți

- Doza recomandată de Firazyr este de o injecție (3 ml, 30 mg) injectată subcutanat (sub piele) imediat ce observați criza de angioedem (de exemplu umflarea proeminentă a pielii, afectând în special fața și gâtul, sau durere marcată la nivelul burții).
- Dacă nu prezentați nicio ameliorare a simptomelor după 6 ore, solicitați sfatul medicului dumneavoastră referitor la administrarea altor injecții de Firazyr. Pentru adulți, se pot administra până la 2 injecții suplimentare în decursul a 24 de ore.
- **Nu trebuie să vi se administreze mai mult de 3 injecții în decursul a 24 de ore și, dacă este necesară administrarea a mai mult de 8 injecții pe lună, trebuie să solicitați sfatul medicului dumneavoastră.**

Copii și adolescenți cu vârstele între 2 și 17 ani

- Doza recomandată de Firazyr este de o injecție de 1 ml, până la maximum 3 ml, în funcție de greutatea corporală, injectată subcutanat (sub piele) imediat ce apar simptomele unei crize de angioedem (de exemplu, umflarea accentuată a pielii, care afectează în special fața și gâtul, durere de abdomen care se intensifică).
- Vedeți secțiunea cu instrucțiuni de utilizare, pentru doza care trebuie injectată.
- Dacă nu știți sigur ce doză să injectați, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.
- **Dacă simptomele dumneavoastră se înrăutățesc sau nu se ameliorează, trebuie să cereți imediat asistență medicală.**

Cum trebuie administrat Firazyr?

Firazyr se administrează prin injecție subcutanată (sub piele). Fiecare seringă trebuie folosită o singură dată.

Firazyr se injectează cu un ac scurt în țesutul gras de sub piele, în abdomen (burtă).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Următoarele instrucțiuni pas-cu-pas sunt destinate pentru:

- **autoadministrare (adulți)**
- **administrare de către un îngrijitor sau profesionist din domeniul sănătății la adulți, adolescenți sau copii cu vârsta mai mare de 2 ani (cu greutatea corporală de cel puțin 12 kg).**

Instrucțiunile includ următoarele etape principale:

- 1) Informații generale
- 2a) Pregătirea seringii pentru copii și adolescenți (cu vârste între 2 și 17 ani) cu greutatea de 65 kg sau mai mică
- 2b) Pregătirea seringii și a acului pentru injecție (toți pacienții)
- 3) Pregătirea locului de administrare a injecției
- 4) Injectarea soluției
- 5) Eliminarea materialului pentru injecție


Instrucțiuni pas-cu-pas pentru injecțare

1) Informații generale
<ul style="list-style-type: none"> • Curățați zona (suprafața) de lucru care urmează a fi utilizată, înainte de a începe procesul. • Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun. • Deschideți tăvița îndepărtând sigiliul. • Scoateți seringă preumplută din tăviță. • Îndepărtați capacul seringii preumplute prin deșurubarea acestuia. • După ce ați deșurubat capacul, așezați seringă preumplută pe o suprafață plană.
2a) Pregătirea seringii pentru copii și adolescenți (cu vârste între 2 și 17 ani) cu greutatea de 65 kg sau mai mică:
<p>Informații importante pentru profesioniștii din domeniul sănătății și îngrijitori:</p> <p>Atunci când doza este mai mică de 30 mg (3 ml), este necesar următorul echipament pentru a extrage doza corectă (a se vedea mai jos):</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Seringă preumplută cu Firazyr (care conține soluția de icatibant) b) Conector (adaptor) c) Seringă gradată de 3 ml <div data-bbox="504 1545 1043 1872" data-label="Image"> <p>The diagram shows three components labeled a, b, and c. Component 'a' is a pre-filled syringe with a plunger and a cap. Component 'b' is a small connector or adapter with a central port and two side ports. Component 'c' is a 3 ml graduated syringe with a plunger and a needle.</p> </div> <p>Volumul necesar pentru injecție, în ml, trebuie extras într-o seringă de 3 ml gradată, goală (a se vedea tabelul de mai jos).</p>


Tabelul 1: Schema de dozaj pentru copii și adolescenți

Greutate corporală	Volumul injecției
12 kg - 25 kg	1,0 ml
26 kg - 40 kg	1,5 ml
41 kg - 50 kg	2,0 ml
51 kg - 65 kg	2,5 ml

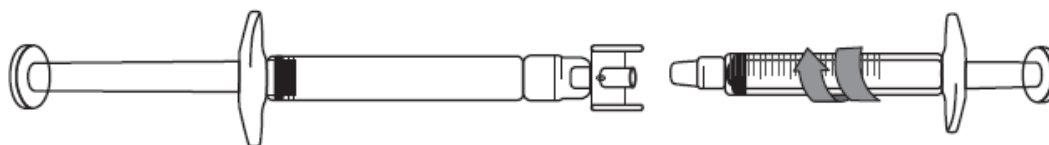
Pacienții cu greutatea **mai mare de 65 kg** vor utiliza conținutul complet al seringii preumplute (3 ml).

 **Dacă nu sunteți sigur ce volum de soluție să extrageți, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală**

- 1) Scoateți dopurile de pe fiecare capăt al conectorului.

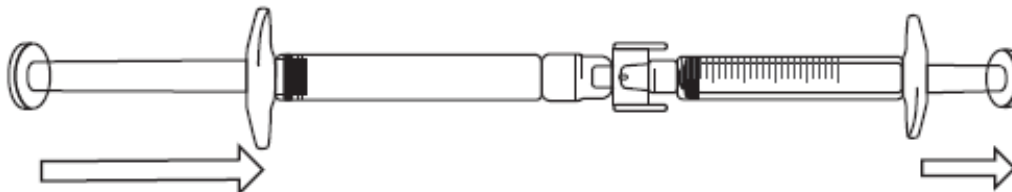
 **Evitați să atingeți capetele conectorului și vârful seringii, pentru a preveni contaminarea**

- 2) Înșurubați conectorul pe siringa preumplută.
- 3) Atașați siringa gradată la celălalt capăt al conectorului și asigurați-vă că ambele conexiuni sunt bine fixate.

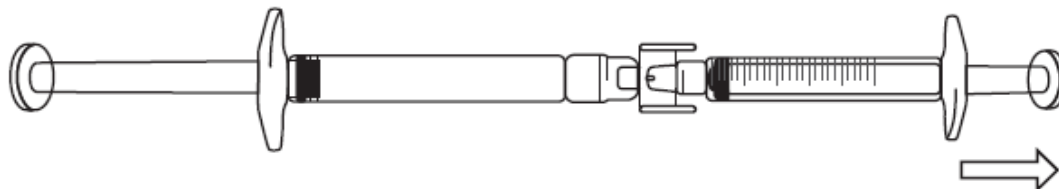


Transferarea soluției de icatibant în siringa gradată:

- 1) Pentru a începe să transferați soluția de icatibant, apăsați pe pistonul seringii preumplute (în extrema stângă a ilustrației de mai jos).



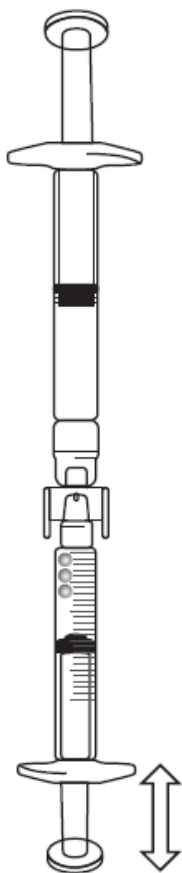
- 2) Dacă soluția de icatibant nu începe să se transfere în seringă gradată, trageți ușor pistonul seringii gradate până când soluția de icatibant începe să curgă în seringă gradată (a se vedea ilustrația de mai jos).



- 3) Continuați să apăsați pe pistonul seringii preumplute până când se transferă volumul necesar pentru injectare (doza) în seringă gradată. Consultați tabelul 1 pentru informații despre dozaj.

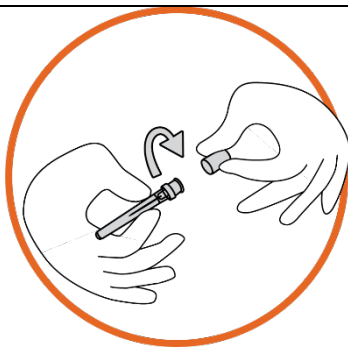
Dacă este aer prezent în seringă gradată:

- Întoarceți seringile conectate astfel încât seringă preumplută să fie deasupra (a se vedea ilustrația de mai jos).

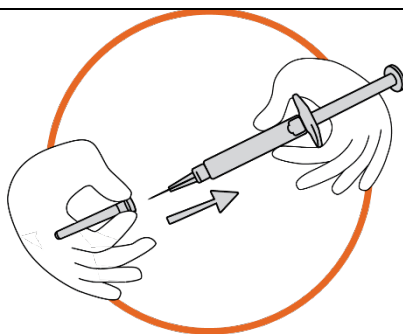


- Apăsați pe pistonul seringii gradate astfel încât aerul să fie transferat înapoi în seringă preumplută (este posibil ca acest pas să trebuiască să fie repetat de câteva ori).
 - Retrageți volumul necesar de soluție de icatibant.
- 4) Scoateți seringă preumplută și conectorul din seringă gradată.
- 5) Eliminați seringă preumplută și conectorul în recipientul pentru obiecte ascuțite.

**2b) Pregătirea seringii și acului pentru injecție:
toți pacienții (adulți, adolescenți și copii)**

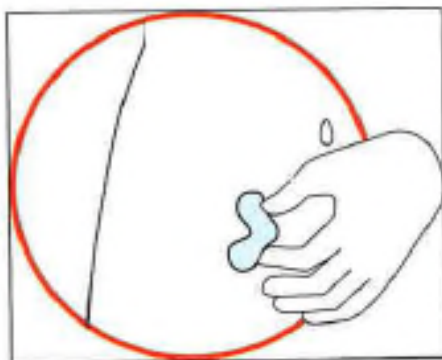


- Scoateți învelișul acului de pe blister.
- Răsuciți capacul acului pentru a rupe sigiliul (acul trebuie să rămână în înveliș).



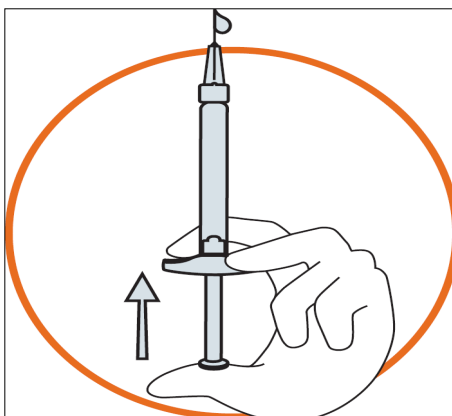
- Țineți seringă bine în mână. Introduceți cu grijă acul în seringă preumplută care conține soluția incoloră.
- Răsuciți seringă preumplută pe acul care se află în continuare în învelișul său.
- Îndepărtați acul din înveliș trăgând de seringă. Nu trageți de piston.
- Acum seringă este gata pentru injecție.

3) Pregătirea locului de administrare a injecției



- Alegeți locul de administrare a injecției. Locul de administrare a injecției trebuie să fie un pli al pielii, pe abdomen, la aproximativ 5-10 cm sub buric, pe orice parte. Această suprafață trebuie să fie la cel puțin 5 cm depărtare de orice cicatrice. Nu alegeți o zonă învinetită, umflată sau dureroasă.
- Curățați locul de administrare a injecției cu un tampon umezit cu alcool și lăsați să se usuce.

4) Injectarea soluției

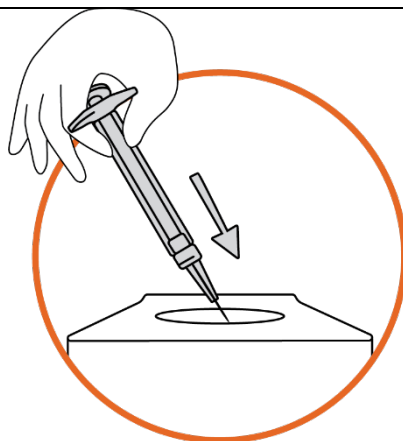


- Țineți seringă într-o mână între două degete, cu degetul mare la baza pistonului.
- Asigurați-vă că nu există bule de aer în seringă, împingând pistonul până când la vârful acului apare prima picătură.



- Țineți seringă aplecată la un unghi între 45-90 de grade față de piele, cu acul îndreptat înspre piele.
- Ținând seringă într-o mână, folosiți cealaltă mână pentru a apuca ușor între degetul mare și celelalte degete un pli al pielii de la locul de administrare a injecției, care a fost înainte dezinfectat.
- Țineți pliul pielii, aduceți seringă lângă piele și introduceți repede acul în pli.
- Împingeți ușor pistonul seringii cu o mișcare fermă a mâinii până când toată cantitatea de lichid este injectată în piele și în seringă nu mai rămâne lichid.
- Apăsăți pistonul ușor, în așa fel încât injectarea să dureze aproximativ 30 de secunde.
- Eliberați pliul pielii și scoateți ușor acul din piele.

5) Eliminarea materialului pentru injecție



- Eliminați seringă, acul și învelișul acului într-un recipient pentru obiecte ascuțite folosit pentru eliminarea oricăror deșeuri care pot răni alte persoane în cazul în care nu sunt manipulate corect.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Aproape toți pacienții cărora li se administrează Firazyr vor prezenta o reacție la locul de injectare (cum ar fi iritație cutanată, umflare, durere, mâncărime, înroșire a pielii și senzație de arsură). Aceste efecte sunt de regulă ușoare și dispar de la sine fără a fi nevoie de tratament suplimentar.

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 persoană din 10):

Reacții suplimentare la locul de injectare (senzație de apăsare, învinețire, reducere a sensibilității la nivelul acelei zone și/sau amorțeală, erupție trecătoare pe piele cu umflături și mâncărime și senzație de căldură).

Frecvente (afectează până la 1 persoană din 10):

Greață

Durere de cap

Amețeli

Febră

Mâncărimi

Erupții trecătoare pe piele

Înroșire a pielii

Valori anormale ale analizelor funcțiilor ficatului

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Blânde (Urticarie)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați că simptomele crizei dumneavoastră se agravează după ce ați luat Firazyr.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Firazyr

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul seringii sau acului este deteriorat sau dacă există orice semne vizibile de deteriorare, de exemplu în cazul în care soluția este tulbure, conține particule plutitoare sau în cazul în care culoarea soluției s-a modificat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Firazyr

Substanța activă este icatibant. Fiecare seringă preumplută conține icatibant 30 miligrame (sub formă de acetat). Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic glacial, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Firazyr și conținutul ambalajului

Firazyr se prezintă ca o soluție injectabilă limpede, incoloră, într-o seringă preumplută din sticlă cu capacitatea de 3 ml. Ambalajul conține un ac hipodermic.

Firazyr este disponibil sub formă unui ambalaj unic, conținând o seringă preumplută cu un ac sau ca ambalaj multiplu, conținând trei seringi preumplute cu trei ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 Ελλάς 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

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.