

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá vopred naplnená 3 ml injekčná striekačka obsahuje množstvo ikatibant-acetátu ekvivalentné 30 mg ikatibantu.

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Firazyr sa indikuje na symptomatickú liečbu akútnych záchvatov hereditárneho (dedičného) angioedému (HAE) dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 roky a starších s nedostatkom inhibítora C1 esterázy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Firazyr je určený na použitie pod dohľadom odborníka v oblasti zdravotnej starostlivosti.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka pre dospelých je jedna podkožná injekcia lieku Firazyr v sile 30 mg.

Vo väčšine prípadov je jediná injekcia lieku Firazyr dostačujúca na liečbu záchvatu. V prípade nedostatočnej úľavy alebo návratu symptómov, môže byť po 6 hodinách podaná druhá injekcia lieku Firazyr. Ak druhá injekcia neprinesie dostatočnú úľavu alebo zistí sa opätovný výskyt symptómov, môže byť po ďalších 6 hodinách podaná tretia injekcia lieku Firazyr. Počas 24 hodín by sa nemali podať viac ako 3 injekcie lieku Firazyr.

V klinických skúškach nebolo podaných viac ako 8 injekcií lieku Firazyr za mesiac.

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka lieku Firazyr v závislosti od telesnej hmotnosti u detí a dospievajúcich (vo veku 2 až 17 rokov) je uvedená v tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1: Dávkovací režim pre pediatrických pacientov

Telesná hmotnosť	Dávka (objem injekcie)
12 kg až 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg až 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg až 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg až 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

V klinickom skúšaní bola podaná maximálne 1 injekcia lieku Firazyr na záchvat HAE.

Nie je možné odporučiť žiadny dávkovací režim pre deti vo veku menej ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 12 kg, keďže v tejto pediatickej skupine nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť.

Staršie osoby

Informácie o skúsenosti s použitím u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené.

U starších osôb sa preukázalo, že majú zvýšenú systémovú expozíciu voči ikatibantu. Význam tohto pre bezpečnosť lieku Firazyr je neznáma (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Firazyr je určený na podkožné podávanie, najlepšie v brušnej oblasti.

Firazyr, injekčný roztok, sa má injikovať pomaly vzhľadom na podávaný objem.

Každá injekčná striekačka lieku Firazyr je určená len na jedno použitie.

Pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Podávanie ošetrovateľom/samotným pacientom

Rozhodnutie o začatí podávania lieku Firazyr ošetrovateľom alebo samotným pacientom má uskutočniť len lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou dedičného angioedému (pozri časť 4.4).

Dospelí

Sám pacient alebo ošetrovateľ môže podávať Firazyr iba po zaškolení v technike podkožnej injekcie odborníkom v oblasti zdravotnej starostlivosti.

Deti a dospievajúci vo veku 2-17 rokov

Firazyr môže ošetrovateľ podávať len v prípade, že bol zdravotníckym pracovníkom zaškolený v metóde podávania subkutánnej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Záchvaty hrtanu

Pacienti trpiaci záchvatmi hrtanu musia byť po podaní injekcie sledovaní vo vhodnom zdravotníckom zariadení, až kým lekár nerozhodne, že prepustenie pacienta je bezpečné.

Ischemická choroba srdca

Pri ischemickom ochorení by sa kvôli antagonizmu receptora bradykinínu typ 2 mohli teoreticky vyskytnúť zhoršenie srdcovej funkcie a pokles koronárneho tlaku krvi. Preto pri podávaní lieku Firazyr treba venovať pozornosť pacientom s akútnou ischemickou chorobou srdca alebo nestabilnou angínou pectoris (pozri časť 5.3).

Cievna mozgová príhoda

Hoci existujú dôkazy o podpore priaznivého účinku blokády receptora B2 hneď po cievnej mozgovej príhode, je tu teoretická možnosť, že ikatibant môže oslabiť pozitívnu neskorú fázu neuroprotektívnych účinkov bradykinínu. V súlade s tým je potrebná opatrnosť pri podávaní ikatibantu pacientom niekoľko týždňov po cievnej mozgovej príhode.

Podávanie ošetrovateľom/samotným pacientom

U pacientov, ktorí nikdy v minulosti nedostávali Firazyr, prvá liečba má byť podávaná v ústavnej zdravotníckej starostlivosti alebo pod vedením lekára.

V prípade nedostatočnej úľavy alebo opakovaného výskytu príznakov po podaní samotným pacientom alebo ošetrovateľom sa odporúča, aby pacient alebo ošetrovateľ vyhľadal lekársku pomoc. U dospelých sa majú ďalšie dávky, ktoré budú možno potrebné na rovnaký záchvat, podávať v zdravotníckom zariadení (pozri časť 4.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o podávaní ďalších dávok na rovnaký záchvat u dospievajúcich alebo detí.

Pacienti trpiaci záchvatom angioedému hrtanu musia vždy vyhľadať lekársku pomoc a zostať na pozorovaní v ústavnej zdravotníckej starostlivosti, a to aj po podaní injekcie doma.

Pediatrická populácia

Existujú len obmedzené skúsenosti s liečbou viac ako jedného záchvatu HAE liekom Firazyr v pediatrickej populácii.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické liekové interakcie zahŕňajúce CYP450 sa neočakávajú (pozri časť 5.2).

Spoločné podávanie lieku Firazyr s ACE inhibítormi (inhibítormi enzýmu angitenzín konvertázy) nebolo skúmané. ACE inhibítory sú kontraindikované u pacientov s HAE kvôli možnému zvýšeniu hladín bradykinínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku ikatibantu. Štúdie na zvieratách preukázali účinky na uhniesdenie oplodneného vajíčka v maternici a pôrod (pozri časť 5.3), ale potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Firazyr by sa mal používať počas gravidity len vtedy, ak jeho potenciálny prínos vyvažuje jeho potenciálne riziko pre plod (napríklad na liečbu potenciálne život ohrozujúcich záchvatov hrtanu).

Dojčenie

Ikatibant sa vylučuje do mlieka dojčiacich samíc potkanov v koncentráciách podobných ako sú koncentrácie liečiva v krvi matiek. Vo vývoji mladých potkanov po narodení sa nezistili žiadne účinky.

Nie je známe, či sa ikatibant vylučuje do materského mlieka, preto sa odporúča, aby ženy počas dojčenia, ktoré chcú Firazyr použiť, nedojčili dieťa 12 hodín po liečbe.

Fertilita

U potkanov i psov spôsobilo opakované podanie ikatibantu účinky na reprodukčné orgány. Ikatibant nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov myši a potkanov (pozri časť 5.3). V štúdiu s 39 zdravými dospelými mužmi a ženami liečenými 3 dávkami po 30 mg každých 6 hodín vždy po 3 dňoch, t. j. s celkovým počtom 9 dávok, neboli u žien ani u mužov pozorované žiadne klinicky významné zmeny koncentrácie pohlavných hormónov oproti východiskovým hodnotám, ako v prípade bazálnej koncentrácie, tak i koncentrácie po stimulácii GnRH. Žiadne významné účinky ikatibantu na koncentráciu progesterónu v luteálnej fáze, na luteálnu funkciu ani na dĺžku menštruačného cyklu u žien neboli zistené. Takisto neboli zistené žiadne významné účinky ikatibantu na počet, pohyblivosť a morfológiu spermií u mužov. Nie je pravdepodobné, že režim dávkovania používaný v tejto štúdiu by mohol byť udržiavaný v klinickej praxi.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Firazyr má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po použití lieku Firazyr boli hlásené únava, letargia, vyčerpanosť, ospalosť a závraty. Tieto symptómy sa môžu vyskytnúť ako dôsledok záchvatu HAE. Pacientov treba informovať, aby neriadili ani nepoužívali stroje, ak sa cítia unavení alebo pociťujú závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách za účelom registrácie bolo liekom Firazyr v sile 30 mg, podaným subkutánne odborníkom v oblasti zdravotnej starostlivosti, celkovo liečených 999 záchvatov HAE. Firazyr v sile 30 mg bol podaný subkutánne odborníkom v oblasti zdravotnej starostlivosti 129 zdravým osobám a 236 pacientom s HAE.

Takmer u všetkých pacientov, ktorí boli liečení podkožne podávaným ikatibantom, v klinických skúškach vznikli reakcie v mieste vpichu (charakterizované podráždením kože, opuchmi, bolesťou, svrbením, sčervenáním, pálením). Tieto reakcie boli celkovo slabé až mierne, prechodné a vyriešili sa bez ďalšieho zasahovania.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich účinkov uvedených v Tabuľke 1 je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Všetky nežiaduce reakcie z obdobia po uvedení na trh sú znázornené *kurzívou*.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití ikatibantu

Trieda orgánových systémov (kategória výskytu)	Preferovaný termín
Poruchy nervového systému (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Závraty Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Nevoľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$) (Neznáme)	Vyrážky Erytém Svrbenie <i>Urtikária</i>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania (Veľmi časté, $\geq 1/10$) (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Reakcie v mieste podania injekcie* Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Zvýšená hladina transamináz
*: Modrina v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie, pálenie v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, hypoestézia v mieste podania injekcie, podráždenosť v mieste podania injekcie, necitlivosť v mieste podania injekcie, edém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, pocit tlaku v mieste podania injekcie, svrbenie v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, žihľavka v mieste podania injekcie a pocit tepla v mieste podania injekcie.	

Pediatrická populácia

Počas klinických skúšaní bolo liečbe ikatibantom vystavených celkovo 32 pediatrických pacientov (8 detí vo veku od 2 do 11 rokov a 24 dospelých vo veku od 12 do 17 rokov) s HAE. Tridsaťjeden pacientov dostalo jednu dávku ikatibantu a 1 pacient (dospelý) dostal ikatibant na dva záchvaty HAE (celkovo dve dávky). Firazypr sa podával formou subkutánnej injekcie v dávke 0,4 mg/kg na základe telesnej hmotnosti, pričom maximálna dávka bola 30 mg.

U väčšiny pediatrických pacientov, ktorí boli liečení subkutánnym ikatibantom, sa vyskytli reakcie na mieste vpichu injekcie, ako je erytém, opuch, pocit pálenia, bolesť kože a svrbenie/pruritus; tieto reakcie boli mierne až stredne závažné a konzistentné s reakciami, ktoré boli hlásené u dospelých. U dvoch pediatrických pacientov sa vyskytli reakcie na mieste vpichu injekcie, ktoré sa hodnotili ako závažné a ktoré úplne odzneli do 6 hodín. Tieto reakcie boli erytém, opuch, pocit pálenia a horúčavy.

Počas klinických štúdií sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny reprodukčných hormónov.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Imunogenita

V zriedkavých prípadoch pri opakovanej liečbe dospelých v kontrolovaných skúšaníach vo fáze III bola pozorovaná prechodná pozitivita na protilátky proti ikatibantu. U všetkých pacientov bola zachovaná účinnosť lieku. Jeden pacient liečený liekom Firazyr mal kladnú odpoveď na protilátky proti ikatibantu pred liečbou i po liečbe liekom Firazyr. Tento pacient bol pozorovaný po dobu 5 mesiacov a ďalšie vzorky boli negatívne na protilátky proti ikatibantu. Neboli hlásené žiadne reakcie precitlivenosti alebo anafylaktické reakcie po liečbe liekom Firazyr.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Žiadne klinické informácie o predávkovaní nie sú dostupné.

Dávka 3,2 mg/kg podávaná intravenózne (asi 8 - násobok terapeutickkej dávky) spôsobila prechodný erytém, svrbenie, návaly horúčavy alebo hypotenziu u zdravých ľudí. Nebol potrebný žiadny terapeutický zásah.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické liečivá, liečivá používané na liečbu dedičného angioedému; ATC kód: B06AC02.

Mechanizmus účinku

HAE (autozomálna dominantná choroba) je spôsobená neprítomným alebo nefunkčným inhibítorom C1 esterázy. Záchvaty HAE sú sprevádzané zvýšeným uvoľňovaním bradykinínu, ktorý je dôležitým mediátorom vzniku klinických symptómov.

HAE sa prejavuje ako intermitentné záchvaty podkožného a/ alebo podslizničného edému postihujúceho horný dýchací trakt, kožu a gastrointestinálny trakt. Záchvat trvá obvykle 2 až 5 dní.

Ikatibant je selektívnym konkurenčným antagonistom (B2) receptora bradykinínového typu 2. Je to syntetický dekaeptid so štruktúrou podobnou bradykinínu, ale s 5 neproteínogénnymi aminokyselinami (napr. aminokyseliny, ktoré sa nenachádzajú v bielkovinách). Zvýšené koncentrácie bradykinínu sú dôležitým mediátorom vzniku klinických symptómov.

Farmakodynamické účinky

U zdravých mladých jedincov ikatibant podávaný v dávkach 0,8 mg/kg počas 4 hodín, 1,5 mg/kg/deň alebo 0,15 mg/kg/deň počas 3 dní bránil vznik hypotenzie vyvolanej bradykinínom, vazodilatácii a reflexnej tachykardii. Ukázalo sa, že ikatibant je konkurenčným antagonistom, ak provokujúca dávka bradykinínu bola zvýšená 4-násobne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Údaje o účinnosti boli získané z počiatočnej otvorenej štúdie vo fáze II a z troch kontrolovaných štúdií vo fáze III.

Klinické štúdie vo fáze III (FAST-1 a FAST-2) boli randomizované, dvojito zaslepené, kontrolované skúšky a boli rovnaké, až na komparátor (jedna voči perorálne podávanej kyseline tranexamovej ako komparátoru a jedna kontrolovaná voči placebo). Celkový počet 130 pacientov bol randomizovaný, aby dostával buď 30 mg dávku ikatibantu (63 pacientov) alebo komparátora (buď kyselinu tranexamovú, 38 pacientov, alebo placebo – 29 pacientov). Následné epizódy HAE boli liečené v otvorenom predĺžení štúdie. Pacienti so symptómami laryngeálneho angioedému dostávali otvorenú liečbu ikatibantom. V skúškach vo fáze III bol primárnym cieľom účinnosti čas po nábeh úľavy od symptómov pomocou vizuálnej analógovej stupnice (VAS). Tabuľka 3 uvádza výsledky účinnosti pre tieto štúdie.

FAST-3 bola randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami, na 98 dospelých pacientoch, ktorých medián veku bol 36 rokov. Pacienti boli randomizovaní aby dostávali buď ikatibant 30 mg alebo placebo subkutánnou injekciou. Podskupina pacientov v tejto štúdii pocítila záchvaty akútneho HAE počas terapie androgénmi, antifibrinolytikami alebo inhibítormi chloridových kanálov. Primárnym cieľom účinnosti bol čas po nástup úľavy symptómov, ohodnotený pomocou trojprvkovej zloženej vizuálnej analógovej stupnice (VAS-3), ktorá sa skladala z ohodnotenia opuchu kože, bolestivosti kože a bolesti brucha. Tabuľka 4 uvádza výsledky účinnosti pre FAST-3.

V týchto štúdiách mali pacienti dostávajúci ikatibant rýchlejší medián času po nábeh úľavy od symptómov (2,0, 2,5 respektíve 2,0 hodiny), v porovnaní s kyselinou tranexamovou (12,0 hodín) a placebom (4,6 a 19,8 hodín). Liečebný účinok ikatibantu bol potvrdený sekundárnymi cieľmi účinnosti.

V integrovanej analýze týchto kontrolovaných štúdií vo fáze III, čas po nástup úľavy symptómov a čas po nástup úľavy primárneho symptómu boli podobné nezávisle od vekovej skupiny, pohlavia, rasy, hmotnosti alebo toho, či pacient používal androgény alebo antifibrinolytiká.

Odpoveď bola tiež zhodná u opakovaných záchvatov v kontrolovaných skúškach fázy III. Celkovo 237 pacientov dostalo 1386 dávok 30 mg ikatibantu proti 1278 záchvatom akútneho HAE. V prvých 15 záchvatoch liečených ikatibantom (1114 dávok proti 1030 záchvatom) boli mediány času po nástup úľavy symptómov podobné medzi jednotlivými záchvatmi (2,0 až 2,5 hodín). 92,4% týchto záchvatov HAE bolo liečených jedinou dávkou lieku Firazyr.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti pre FAST-1 a FAST-2

Kontrolovaná klinická štúdia lieku FIRAZYR v porovnaní s kys. tranexamovou/zdanlivým liekom: Výsledky účinnosti					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Kyselina tranexamová		Ikatibant	Zdanlivý liek
Počet pacientov v ITT populácii	36	38	Počet pacientov v ITT populácii	27	29

Kontrolovaná klinická štúdia lieku FIRAZYR v porovnaní s kys. tranexamovou/zdanlivým liekom: Výsledky účinnosti					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Kyselina tranexamová		Ikatibant	Zdanlivý liek
Východisk.bod VAS(mm)	63,7	61,5	Východisk.bod VAS(mm)	69,3	67,7
Zmena z východisk.bodu na 4 hodiny	-41,6	-14,6	Zmena z východisk.bodu na 4 hodiny	-44,8	-23,5
Rozdiel medzi liečbami (95 % CI, p-hodnota)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Rozdiel medzi liečbami (95 % CI, p-hodnota)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Zmena z východisk.bodu na 12 hodín	-54,0	-30,3	Zmena z východisk.bodu na 12 hodín	-54,2	-42,4
Rozdiel medzi liečbami (95 % CI, p-hodnota)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Rozdiel medzi liečbami (95 % CI, p-hodnota)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Medián času po nábeh úľavy od symptómov (hodiny)			Medián času po nábeh úľavy od symptómov (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	2,0	12,0	Všetky epizódy (N = 56)	2,5	4,6
Miera odpovede (% , CI) v 4 hod. po začiatku liečby			Miera odpovede (% , CI) v 4 hod. po začiatku liečby		
Všetky epizódy (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Všetky epizódy (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Medián času po nábeh úľavy od symptómov : všetkých symptómov (h): bolesti brucha opuch kože bolesť kože	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Medián času po nábeh úľavy od symptómov : všetkých symptómov (h): bolesti brucha opuch kože bolesť kože	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Medián času po nábeh úľavy od temer všetkých symptómov (hodiny)			Medián času po nábeh úľavy od temer všetkých symptómov (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	10,0	51,0	Všetky epizódy (N = 56)	8,5	19,4
Medián času po regresiu symptómov, podľa pacienta (hodiny)			Medián času po regresiu symptómov, podľa pacienta (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	0,8	7,9	Všetky epizódy (N = 56)	0,8	16,9

Kontrolovaná klinická štúdia lieku FIRAZYR v porovnaní s kys. tranexamovou/zdanlivým liekom: Výsledky účinnosti					
FAST-2			FAST-1		
	Ikatibant	Kyselina tranexamová		Ikatibant	Zdanlivý liek
Medián času po celkové zlepšenie pacienta, podľa lekára (hodiny)			Medián času po celkové zlepšenie pacienta, podľa lekára (hodiny)		
Všetky epizódy (N = 74)	1,5	6,9	Všetky epizódy (N = 56)	1,0	5,7

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti pre FAST-3

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáza -- ITT populácia				
Cieľ účinnosti	Štatistický ukazovateľ	Firazyr (n = 43)	Placebo (n=45)	p-hodnota
Primárny cieľ účinnosti				
Čas po nástup úľavy symptómov – Zložená VAS (hod.)	Medián	2,0	19,8	< 0,001
Iné ciele účinnosti				
Čas po nástup úľavy primárneho symptómu (hod.)	Medián	1,5	18,5	< 0,001
Zmena v skóre zloženej VAS v 2. hodine od začiatku liečby	Priemer	-19,74	-7,49	< 0,001
Zmena v zloženom skóre symptómov v 2. hodine, podľa pacienta	Priemer	-0,53	-0,22	< 0,001
Zmena v zloženom skóre symptómov v 2. hodine, podľa lekára	Priemer	-0,44	-0,19	< 0,001
Čas po takmer úplnú úľavu symptómov (hod.)	Medián	8,0	36,0	0,012
Čas po počiatočné zlepšenie symptómov (hod.), podľa pacienta	Medián	0,8	3,5	< 0,001
Čas po počiatočné vizuálne zlepšenie symptómov (hod.), podľa lekára	Medián	0,8	3,4	< 0,001

Celkovo bolo v týchto kontrolovaných klinických skúškach fázy III liečených 66 pacientov so záchvatmi HAE postihujúcimi hrtan. Výsledky boli podobné výsledkom pacientov s záchvatmi HAE nepostihujúcimi hrtan súdiac podľa času po nástup úľavy symptómov.

Pediatriká populácia

Uskutočnila sa otvorená nerandomizovaná štúdia s jedným ramenom (HGT-FIR-086), na ktorej sa zúčastnilo celkovo 32 pacientov. Všetci pacienti dostali aspoň jednu dávku ikatibantu (0,4mg/kg telesnej hmotnosti, pričom maximálna dávka bola 30 mg) a väčšina pacientov bola sledovaná aspoň 6 mesiacov. Jedenásť pacientov bolo pred pubertou a 21 pacientov bolo buď v puberte alebo po puberte.

Populácia účinnosti pozostávala z 22 pacientov, ktorí boli liečení ikatibantom (11 pred pubertou a 11 v puberte/po puberte) na záchvat HAE.

Primárnym cieľom účinnosti bol čas do nástupu úľavy od symptómov (TOSR) na základe zmeny zloženého skóre symptómov podľa lekára. Čas do úľavy od symptómov bol definovaný ako dĺžka času (v hodinách) potrebná na zlepšenie symptómov o 20 %.

Celkovo bol medián času do nástupu úľavy od symptómov 1,0 hodina (95 % interval spoľahlivosti, 1,0-1,1 hodiny). Po 1 hodine po liečbe sa nástup úľavy od symptómov pozoroval približne u 50 % pacientov a po 2 hodinách u 90 % pacientov.

Celkový priemerný čas do výskytu minimálnych symptómov (najskorší čas po liečbe, keď boli všetky symptómy buď mierne alebo neprítomné) bol 1,1 hodiny (95 % interval spoľahlivosti, 1,0-2,0 hodiny).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ikatibantu bola charakterizovaná štúdiami pomocou intravenózneho aj subkutánneho podania zdravým dobrovoľníkom a pacientom. Farmakokinetický profil ikatibantu u pacientov s HAE je podobný profilu u zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní je absolútna biologická dostupnosť ikatibantu 97%. Čas po maximálnu koncentráciu je asi 30 minút.

Distribúcia

Distribučný objem ikatibantu (V_{ss}) je asi 20-25 l. Viazanie na bielkoviny plazmy predstavuje 44 %.

Eliminácia

Ikatibant sa eliminuje hlavne metabolizmom s menej ako 10% dávky eliminovanej v moči ako nezmenený liek. Klírens je asi 15-20 l/h a nezávisí od dávky. Výsledný plazmatický polčas je asi 1-2 hodiny.

Biotransformácia

Ikatibant je vo veľkej miere metabolizovaný proteolytickými enzýmami na neaktívne metabolity, ktoré sú vylučované v prvom rade v moči.

Štúdie *in vitro* potvrdili, že ikatibant sa neštiepi oxidačnými metabolickými cestami a nie je inhibítorom izoenzýmov dôležitého cytochrómu P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) a ani induktorom CYP 1A2 a 3A4.

Osobitné populácie

Staršie osoby

Údaje naznačujú úbytok v klírense spojený s vekom, ktorého výsledkom je 50-60 % vyššia expozícia u starších osôb (75-80 rokov) v porovnaní s pacientmi vo veku 40 rokov.

Pohlavie

Z údajov vyplýva, že v klírense nie je po korekcii vzhľadom na telesnú hmotnosť žiadny rozdiel medzi ženami a mužmi.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Obmedzené údaje naznačujú, že expozícia ikatibantu nie je ovplyvnená poruchou funkcie pečene ani obličiek.

Rasa

Informácie o vplyve rasy sú obmedzené. Z dostupných údajov o expozícii nevyplýva žiadny rozdiel v klírense medzi jedincami inej ako bielej rasy (n = 40) a jedincami bielej rasy (n = 132).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika ikatibantu u pediatrických pacientov s HAE bola charakterizovaná v štúdiu HGT-FIR-086 (pozri časť 5.1). Po jednom subkutánnom podaní (0,4 mg/kg až po maximum 30 mg) je čas do maximálnej koncentrácie približne 30 minút a terminálny polčas je asi 2 hodiny. Nepozorovali sa rozdiely v expozícii ikatibantu medzi pacientmi s HAE so záchvatom alebo bez neho. Modelovanie populačnej farmakokinetiky s použitím údajov od dospelých a detí preukázalo, že klírens ikatibantu súvisí s telesnou hmotnosťou, kde pri nižších telesných hmotnostiach boli v pediatrickej populácii s HAE zistené nižšie hodnoty klírnsu. Na základe modelovania dávkovania podľa hmotnostných kategórií, predpokladaná expozícia ikatibantu v pediatrickej populácii s HAE (pozri časť 4.2) je nižšia ako pozorovaná expozícia v štúdiách uskutočnených s dospelými pacientmi s HAE.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Boli vykonané štúdie s opakovanými dávkami s dĺžkou trvania až 6-mesiakov u potkanov a 9 mesiacov u psov. U potkanov i psov došlo k zníženiu hladín pohlavných hormónov v obehú, súvisiacemu s dávkou, a opakované používanie ikatibantu spôsobilo vratné oneskorenie sexuálnej zrelosti.

Maximálne denné expozície definované plochou pod krivkou (AUC) pri úrovniach, pri ktorých ešte neboli pozorované žiadne nepriaznivé účinky (NOAEL), boli v 9-mesačnej štúdiu u psov 2,3-násobne vyššie ako AUC u dospelých ľudí po subkutánnej dávke 30 mg. NOAEL nebola merateľná v štúdiu na potkanoch, avšak všetky zistenia tejto štúdie preukázali úplne alebo čiastočne vratné účinky u potkanov. Pri všetkých dávkach skúšaných na potkanoch bola pozorovaná hypertrofia nadobličiek. Po prerušení terapie ikatibantom bol pozorovaný ústup hypertrofie nadobličiek. Klinický význam zistení na nadobličkách nie je známy.

Ikatibant nemal žiadny účinok na plodnosť samcov myší (najvyššia dávka 80,8 mg/kg/deň), ani potkanov (najvyššia dávka 10 mg/kg/deň).

V 2-ročnej štúdiu na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu ikatibantu u potkanov nemali denné dávky poskytujúce až približne 2-násobné úrovne expozície v porovnaní s úrovňami expozície, ktoré boli dosiahnuté po terapeutickú dávku u ľudí, žiaden vplyv na výskyt ani morfológiu nádorov. Výsledky nenaznačujú karcinogénny potenciál ikatibantu.

V štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo* ikatibant nebol genotoxický.

Ikatibant nebol teratogénny v prípade podávania s.c. injekciou počas ranného embryonálneho a fetálneho vývoja potkanov (najvyššia dávka 25 mg/kg/deň) a králikov (najvyššia dávka 10 mg/kg/deň). Ikatibant je silným antagonistom bradykinínu, a preto pri vysokých dávkach môže mať liečba účinok na proces zahniezdenia v maternici a následnú materničnú stabilitu v rannej gravidite. Tieto účinky na maternicu sa tiež prejavujú v neskorom štádiu gravidity, kde má ikatibant tokolytický účinok spôsobujúci oneskorený pôrod u potkanov so zvýšeným distresom (hypoxiou) plodu a perinatálnou smrťou pri vysokých dávkach (10 mg/kg/deň).

. V pivotnej štúdiu toxicity na mláďatách, pri ktorej bola sexuálne nezrelým potkanom podávaná denná dávka 3 mg/kg/deň počas 7 týždňov, bola zaznamenaná atrofia semenníkov a nadsemenníkov; pozorované mikroskopické zistenia boli čiastočne reverzibilné. Podobné účinky ikatibantu na reprodukčné tkanivá boli pozorované aj u pohlavne zrelej potkanov a psov. Tieto zistenia na tkanivách zodpovedali s hlásenými účinkami na gonadotropíny a zdá sa, že počas následného obdobia bez podávania lieku ustupujú.

Ikatibant nevyvolával žiadnu zmenu prevodu srdca *in vitro* (kanál hERG) ani *in vivo* u normálnych psov alebo na rôznych psích modeloch (stimulácia predsieni, fyzické cvičenie a koronárna ligácia), kde neboli pozorované pridružené hemodynamické zmeny. Ukázalo sa, že ikatibant zhoršoval vyvolanú ischémiu srdca v závažných neklinických modeloch, hoci škodlivý účinok nebol pri akútnej ischémií konzistentne preukázaný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Doba použiteľnosti

24 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml roztoku v 3 ml naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s plunžerovou zátkou (brómbutylová potiahnutá fluórkarbónovým polymérom). Hypodermická ihla (25 G; 16 mm) je súčasťou balenia.

Obsah balenia je jedna naplnená injekčná striekačka s jednou ihlou, alebo multibalenie s tromi naplnenými injekčnými striekačkami s tromi ihlami.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok má byť číry a bezfarebný a nemá obsahovať viditeľné častice.

Použitie v pediatrickej populácii

Príslušná dávka, ktorá sa má podať, je založená na telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Keď je požadovaná dávka nižšia než 30 mg (3 ml), na natiahnutie a podanie príslušnej dávky je potrebné nasledujúce vybavenie:

- a) Adaptér (proximálny a/alebo distálny konektor/spojka luer lock samice)
- b) 3 ml (odporúčaná) odstupňovaná injekčná striekačka

Naplnená injekčná striekačka obsahujúca ikatibant a všetky ďalšie zložky sú určené len na jedno použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Všetky ihly a injekčné striekačky sa majú zlikvidovať v kontajneri na ostrý odpad.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublín 2
D02 Y754, Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júl 2008
Dátum posledného predĺženia: 13. marec 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Potrebné je predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA S JEDNÝM BALENÍM

1. NÁZOV LIEKU

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Ikatibant

2. LIEČIVO

Každá naplnená 3 ml injekčná striekačka obsahuje množstvo ikatibant-acetátu ekvivalentné 30 mg ikatibantu.
Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje: ľadovú kyselinu octovú, hydroxid sodný, chlorid sodný, vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
Jedna naplnená injekčná striekačka
Jedna ihla 25G

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
D02 Y754, Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/461/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Firazyr 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL MULTIBALENIA (VRÁTANE MODREJ ŠKATULE)

1. NÁZOV LIEKU

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Ikatibant

2. LIEČIVO

Každá 3 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje ikatibant-acetát ekvivalentný 30 mg ikatibantu.
Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje: kyselina octová ľadová, hydroxid sodný, chlorid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
Multibalenie obsahujúce tri naplnené injekčné striekačky a tri ihly 25 G.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na jedno použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
D02 Y754, Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/461/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Firazyr 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VNÚTORNÝ OBAL MULTIBALENIA (BEZ MODREJ ŠKATULE)**

1. NÁZOV LIEKU

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Ikatibant

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá 3 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje ikatibant-acetát ekvivalentný 30 mg ikatibantu.
Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje: kyselina octová ľadová, hydroxid sodný, chlorid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
Jedna naplnená injekčná striekačka a jedna ihla 25 G
Časť multibalenia, nie je určené na individuálny predaj.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na jedno použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
D02 Y754, Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/461/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Firazyr 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

{VIEČKO NA PREHLBENINÁCH BLISTROVÉHO OBALU}

1. NÁZOV LIEKU

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Ikatibant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Subkutánne použitie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Firazyr 30 mg
Icatibant
sc

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 mg/3 ml

6. INÉ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke Ikatibant

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete liek užívať, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho iným osobám. Môže im uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Firazyr a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Firazyr
3. Ako používať Firazyr
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Firazyr
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Firazyr a na čo sa používa

Firazyr obsahuje liečivo ikatibant.

Firazyr sa používa na liečbu symptómov hereditárneho angioedému (HAE) dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku 2 roky a starších.

Pri HAE sa zvyšujú hladiny látky zvanej bradykinín v krvi a toto vedie k takým symptómom, ako sú opuchy, bolesť, nevoľnosť a hnačka.

Firazyr blokuje aktivitu bradykinínu, a tým končí ďalší vývoj týchto symptómov.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Firazyr

Nepoužívajte Firazyr

- ak máte alergiu na ikatibant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Firazyr, obráťte sa na svojho lekára.

- ak máte angínu (znížený tok krvi v srdcovom svale)
- ak ste nedávno utrpeli mozgovú príhodu (mŕtvicu)

Niektoré z nežiaducich účinkov spojených s užívaním lieku Firazyr sú podobné symptómom vášho ochorenia. Ak spozorujete, že sa po podaní lieku Firazyr vaše symptómy záchvatu zhoršujú, okamžite o tom informujte svojho lekára;

Navyše:

- Predtým, ako si sám alebo váš ošetrovateľ podáte injekciu lieku Firazyr, vy alebo váš ošetrovateľ musíte byť zaškolení v subkutánnej (podkožnej) injekčnej technike.
- Okamžite ako si sami podáte injekciu lieku Firazyr alebo vám injekciu lieku Firazyr podá ošetrovateľ, pričom dostanete záchvat hrtana (obštrukciu horných dýchacích ciest), musíte vyhľadať lekársku pomoc v zdravotníckom zariadení.
- Ak príznaky neustúpia potom, ako si sám alebo váš ošetrovateľ podáte injekciu lieku Firazyr, musíte vyhľadať lekársku pomoc ohľadne ďalších injekcií lieku Firazyr. Až dve ďalšie injekcie lieku môžu byť podané u dospelých pacientov počas 24 hodín.

Deti a dospievajúci

Používanie lieku Firazyr u detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej než 12 kg sa neodporúča, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a Firazyr

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

U lieku Firazyr nie je známe, či sa navzájom ovplyvňuje s inými užívanými liekmi. Ak užívate liek známy ako inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) (napr.: kaptopril, enalapril, ramipril, chinapril, lisinopril), ktorý sa používa na znižovanie krvného tlaku alebo z iného dôvodu, skôr ako začnete používať Firazyr, poraďte sa so svojím lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať Firazyr.

Ak dojčíte, nemali by ste dojčiť 12 hodín po použití lieku Firazyr.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedte vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak sa cítite unavený alebo pociťujete závrat ako dôsledok záchvatu HAE alebo použitia lieku Firazyr.

Firazyr obsahuje malé množstvo sodíka

Tento injekčný roztok obsahuje menej ako 1 mmol (23 miligramov) sodíka, takže je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako používať Firazyr

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Ak ste nikdy v minulosti neužívali Firazyr, vašu prvú dávku lieku Firazyr vám vpichne lekár alebo zdravotná sestra. Lekár vám povie, kedy môžete bezpečne odísť domov. Po pohovore s lekárom alebo zdravotnou sestrou a po zaškolení v technike subkutánnej (podkožnej) injekcie si budete môcť vpichnúť Firazyr sami, alebo vám Firazyr môže vpichnúť ošetrovateľ, keď dostanete záchvat HAE. Je dôležité, aby bol Firazyr vpichnutý subkutánne (pod kožu) čo najskôr potom, ako spozorujete záchvat angioedému. Váš poskytovateľ zdravotníckej starostlivosti vás a vášho ošetrovateľa naučí, ako bezpečne vpichnúť Firazyr pri dodržaní pokynov Písomnej informácie pre používateľa.

Kedy a ako často by ste mali používať Firazyr?

Lekár vám určil presnú dávku lieku Firazyr a povie vám, ako často by ste ho mali používať.

Dospelí

- Odporúčaná dávka lieku Firazyr je jedna injekcia (3 ml, 30 mg) injikovaná subkutánne (pod kožu) hneď, ako spozorujete záchvat angioedému (napr. zvyšovaním opuchu kože, postihujúcim najmä tvár a krk alebo zvyšovaním bolesti brucha).
- Ak po 6 hodinách nepocítite žiadnu úľavu od týchto príznakov, musíte vyhľadať lekársku pomoc ohľadne ďalších injekcií lieku Firazyr. Až dve ďalšie injekcie lieku môžu byť podané u dospelých počas 24 hodín.
- **Počas 24 hodín by ste nemali dostať viac ako 3 injekcie a ak potrebujete viac ako 8 injekcií lieku za mesiac, musíte vyhľadať lekársku pomoc.**

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov

- Odporúčaná dávka lieku Firazyr je jedna injekcia v objeme od 1 ml až po maximálne 3 ml, v závislosti od telesnej hmotnosti, injikovaná subkutánne (pod kožu) ihneď ako sa u vás objavia príznaky záchvatu angioedému (napríklad zvýšený opuch kože, postihujúci najmä tvár a krk, stupňujúca sa bolesť brucha).
- O tom, akú dávku injekčne podať, si pozrite časť s pokynmi na použitie.
- Ak si nie ste istý, akú dávku injekčne podať, opýtajte sa lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.
- **Ak sa vaše príznaky zhoršia, alebo ak nedôjde k ich úľave, musíte vyhľadať súrnu lekársku pomoc.**

Ako sa má Firazyr podávať?

Firazyr je určený na podanie subkutánnou injekciou (pod kožu). Každá injekčná striekačka sa má použiť len raz.

Firazyr sa vpichuje krátkou ihlou do tukového tkaniva pod kožou na bruchu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o používaní tohto lieku, spýtajte sa vášho lekára alebo lekárnika.

Nasledujúci podrobný návod je určený pre:

- **samopodávanie (dospelí)**
- **ošetrovateľa alebo zdravotníckeho pracovníka, ktorý podáva dospelým, dospievajúcim alebo deťom starším ako 2 roky (ktoré vážia najmenej 12 kg).**

Postup sa skladá z nasledujúcich hlavných krokov:

- 1) Všeobecné informácie
- 2a) Príprava injekčnej striekačky pre deti a dospievajúcich (vo veku 2 – 17 rokov), ktorí vážia 65 kg alebo menej
- 2b) Príprava injekčnej striekačky a ihly na injekciu (všetci pacienti)
- 3) Príprava miesta vpichu
- 4) Vstreknutie roztoku
- 5) Likvidácia injekčných materiálov

Podrobné pokyny na podanie injekcie

1) Všeobecné informácie

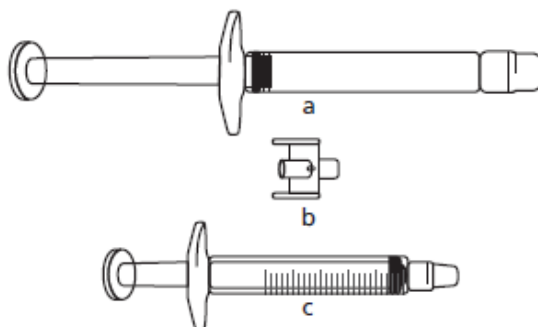
- Pred začatím postupu očistite pracovnú plochu, ktorú budete používať.
- Umyte si ruky mydlom a vodou.
- Otvorte zásobník odtrhnutím tesnenia.
- Vyberte zo zásobníka naplnenú injekčnú striekačku.
- Odstráňte viečko z konca naplnenej injekčnej striekačky odskrutkovaním uzáveru.
- Po odskrutkovaní uzáveru položte naplnenú injekčnú striekačku na rovnú plochu.

2a) Príprava injekčnej striekačky pre deti a dospelých (2-17 rokov) s hmotnosťou 65 kg alebo menej:

Dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov a ošetrovateľov:

Keď je dávka nižšia než 30 mg (3 ml), na natiehnutie príslušnej dávky je potrebné nasledujúce vybavenie (pozri nižšie):

- a) injekčná striekačka naplnená liekom Firazy (obsahujúca roztok ikatibantu)
- b) konektor (adaptér)
- c) 3 ml odstupňovaná injekčná striekačka



Do prázdnej 3 ml odstupňovanej injekčnej striekačky treba natiehnúť potrebný objem injekcie v ml (pozri tabuľku nižšie).

Tabuľka 1: Dávkovací režim pre deti a dospelých

Telesná hmotnosť	Objem injekcie
12 kg až 25 kg	1,0 ml
26 kg až 40 kg	1,5 ml
41 kg až 50 kg	2,0 ml
51 kg až 65 kg	2,5 ml

Pacienti, ktorí vážia **viac ako 65 kg** použijú plný objem naplnenej injekčnej striekačky (3 ml).



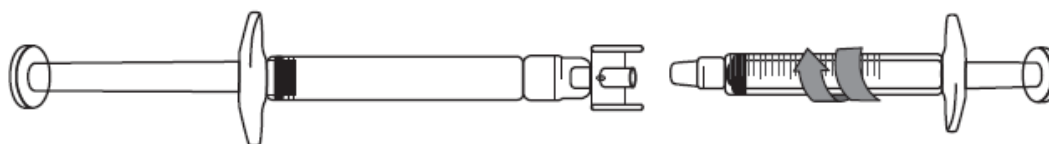
Ak si nie ste istí, aký objem roztoku natiahnuť, opýtajte sa lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry

- 1) Odstráňte uzávery z oboch koncov konektora.



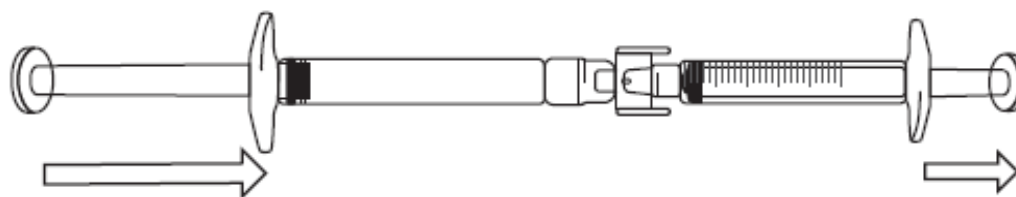
Vyhňte sa dotýkaniu koncov konektora a konca injekčnej striekačky, aby sa predišlo kontaminácii

- 2) Naskrutkujte konektor na naplnenú injekčnú striekačku.
- 3) Nasad'te odstupňovanú injekčnú striekačku na druhý koniec konektora tak, aby boli obe spojenia bezpečne utesnené.

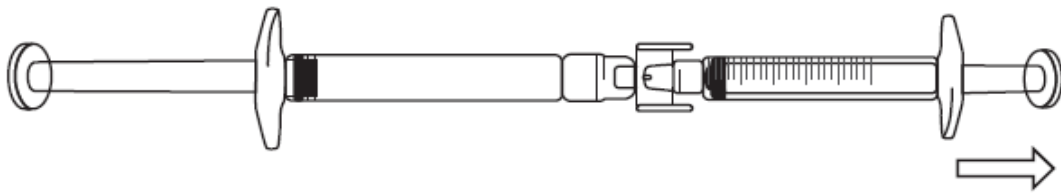


Prenos roztoku ikatibantu do odstupňovanej injekčnej striekačky:

- 1) Na začatie prenosu roztoku ikatibantu posuňte piest odstupňovanej injekčnej striekačky (úplne vľavo na obrázku nižšie).



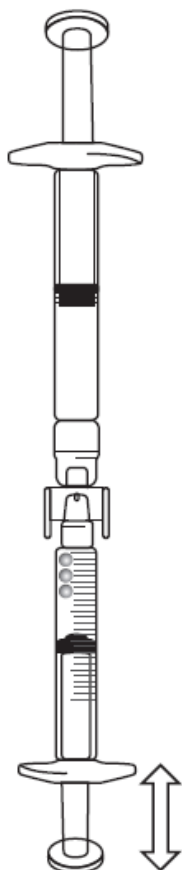
- 2) Ak sa roztok ikatibantu nezačne nasávať do odstupňovanej injekčnej striekačky, jemne potiahnite piest odstupňovanej injekčnej striekačky až kým roztok ikatibantu nezačne pretekať do odstupňovanej injekčnej striekačky (pozri obrázok nižšie).



- 3) Pokračujte v tlačení na piest naplnenej injekčnej striekačky až kým sa požadovaný injekčný objem (dávka) nepresunie do odstupňovanej injekčnej striekačky. Riad'te sa tabuľkou 1 pre informácie o dávkovaní.

Ak je v odstupňovanej injekčnej striekačke vzduch:

- Otočte pripojené injekčné striekačky tak, aby bola naplnená injekčná striekačka hore



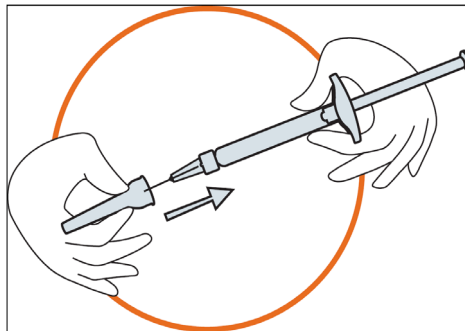
- Zatláčajte piest odstupňovanej injekčnej striekačky tak, aby sa všetok vzduch presunul späť do naplnenej injekčnej striekačky (tento krok sa možno bude musieť zopakovať niekoľkokrát).

- Natiahnite požadovaný objem roztoku ikatibantu.
- 4) Odpojte naplnenú injekčnú striekačku a konektor z odstupňovanej injekčnej striekačky.
 - 5) Zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku a konektor do kontajnera na ostré predmety.

**2b) Príprava injekčnej striekačky a ihly na podanie injekcie:
Všetci pacienti (dospelí, dospelávajúci a deti)**



- Vyberte z blistra uzáver ihly.
- Odstráňte z uzáveru ihly tesnenie (ihla by mala zostať v uzávere ihly).



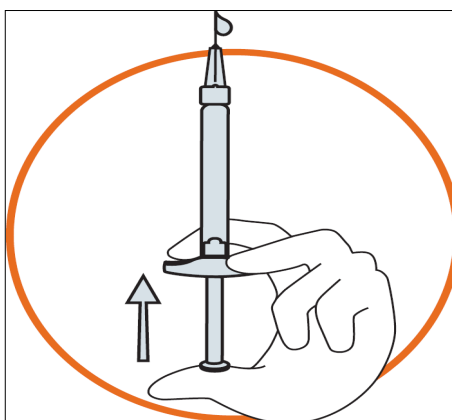
- Injekčnú striekačku pevne uchopte. Opatrne nasadte ihlu na injekčnú striekačku obsahujúcu bezfarebný roztok.
- Naskrutkujte injekčnú striekačku na ihlu stále upevnenú v uzávere ihly.
- Vyberte ihlu z uzáveru ihly potiahnutím injekčnej striekačky. Nevyťahujte ju za piest.
- Injekčná striekačka je teraz pripravená na podanie injekcie.

3) Príprava miesta vpichu injekcie

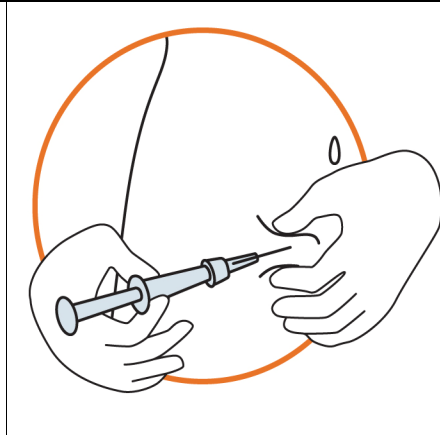


- Vyberte si miesto vpichu injekcie. Miestom vpichu injekcie by mala byť kožná riasa na bruchu približne 5-10 cm (2-4 palcov) pod pupkom na jednu alebo druhú stranu. Táto oblasť by mala byť aspoň 5 cm (2 palce) od akejkoľvek jazvy. Nevoľte oblasť s modrinou, opuchom ani bolesťou.
- Miesto vpichu injekcie vyčistíte liehovým tampónom a nechajte vyschnúť.

4) Vstreknutie roztoku

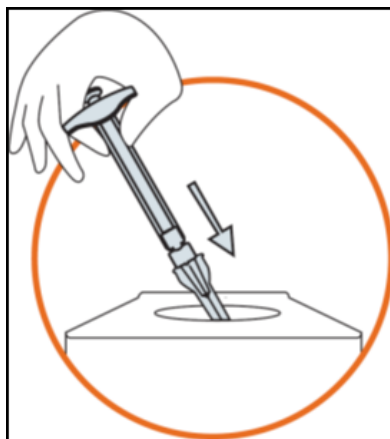


- Injekčnú striekačku držte v jednej ruke medzi dvoma prstami s palcom na spodnej časti piestu.
- Uistite sa, či v injekčnej striekačke nie je žiadna vzduchová bublina, stláčaním piestu, kým sa na hrote ihly neobjaví prvá kvapka.



- Injekčnú striekačku držte pod uhlom 45-90 stupňov ku koži, ihlou smerom ku koži.
- Injekčnú striekačku držte v jednej ruke, druhou rukou jemne podržte kožnú riasu medzi palcom a prstami na vopred vydezinfikovanom mieste vpichu injekcie.
- Držte kožnú riasu, priložte injekčnú striekačku ku koži a rýchlo zasuňte ihlu do kožnej riasy.
- Pomaly a rovnomerne tlačte rukou na piest injekčnej striekačky, až kým všetka tekutina nebude vstreknutá do kože a kým v injekčnej striekačke nezostane žiadna tekutina.
- Tlačte pomaly, aby tento postup trval približne 30 sekúnd.
- Uvoľnite kožnú riasu a jemne vytiahnite ihlu.

5) Likvidácia injekčného materiálu



- Zlikvidujte injekčnú striekačku, ihlu a uzáver ihly v kontajneri na ostré predmety, určený na likvidáciu odpadu, ktorý by mohol druhých poraniť pri nesprávnej manipulácii.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Takmer všetci pacienti, ktorí dostanú Firazyr, zaznamenajú reakciu v mieste vpichu (ako je podráždenie kože, opuch, bolesť, svrbenie, sčervenanie kože a pálenie). Tieto účinky sú obvykle mierne a stratia sa bez použitia ďalších liekov.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 používateľa z 10):

Ďalšie reakcie v mieste vpichu (pocit tlaku, tvorba modrín, znížená citlivosť alebo necitlivosť, vyvýšená svrbiaca kožná vyrážka a teplo).

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 používateľov):

Pocit nevoľnosti

Bolesť hlavy

Závrat

Horúčka

Svrbenie

Vyrážky

Sčervenanie kože

Výsledky pečeňových testov nie sú v norme

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Žihľavka (urtikária)

Okamžite informujte vášho lekára, ak sa príznaky záchvatu po použití lieku Firazyr zhoršia.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Firazyr

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň tohto mesiaca.

Uchovávajú pri teplote do 25 °C. Neuchovávajú v mrazničke..

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je obal striekačky alebo ihly poškodený, alebo ak pozorujete viditeľné znaky horšieho stavu lieku, napr. ak je roztok kalný, ak v ňom plávajú častice, alebo ak sa zmenila jeho farba.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Firazyr obsahuje

Účinná látka je ikatibant. Každá vopred naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miligramov ikatibantu (vo forme octanu). Ďalšie zložky sú chlorid sodný, ľadová kyselina octová, hydroxid sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá Firazyr a obsah balenia

Firazyr sa dodáva ako číry bezfarebný injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (3 ml). Hypodermická ihla je súčasťou balenia.

Firazyr sa dodáva v individuálnom balení s jednou naplnenou injekčnou striekačkou a jednou ihlou, alebo ako multibalenie s tromi naplnenými injekčnými striekačkami a tromi ihlami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia .

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 Y754, Írsko
Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry: <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na iné internetové lokality o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.