

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Firazyg 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка от 3 ml съдържа икатибант ацетат (icatibant acetate), еквивалентен на 30 mg икатибант.

Всеки милилитър от разтвора съдържа 10 mg икатибант.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът представлява бистра и безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Firazyg е показан за симптоматично лечение на остри пристъпи на наследствен ангиоедем (НАЕ) при възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи с дефицит на C1 естеразния инхибитор.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Firazyg е предназначен за употреба под ръководството на медицински специалист.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза за възрастни е еднократна подкожна инжекция Firazyg 30 mg.

В повечето случаи за лечение на пристъпа е достатъчна еднократна инжекция Firazyg. В случай на недостатъчно облекчение или рецидив на симптомите, след 6 часа може да бъде приложена втора инжекция Firazyg. Ако втората инжекция доведе до недостатъчно облекчение или се наблюдава последваща проява на симптомите, след още 6 часа може да бъде приложена трета инжекция Firazyg. За период от 24 часа не трябва да се прилагат повече от 3 инжекции Firazyg.

При клиничните изпитвания не са прилагани повече от 8 инжекции Firazyg месечно.

Педиатрична популация

Препоръчителната доза Firazyg на база телесно тегло при деца и юноши (на възраст от 2 до 17 години) е представена в таблица 1 по-долу.

Таблица 1: Схема на дозиране при педиатрични пациенти

Телесно тегло	Доза (обем за инжектиране)
12 kg до 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg до 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg до 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg до 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

В клиничното изпитване не е прилагана повече от 1 инжекция Firazug при пристъп на НАЕ.

Не може да се препоръча схема на дозиране при деца на възраст под 2 години или с тегло под 12 kg, тъй като безопасността и ефикасността в тази педиатрична група не са установени.

Старческа възраст

Информацията относно пациентите на възраст над 65 години е ограничена.

Доказано е, че в старческа възраст е налице повишена системна експозиция на икатибант. Не е известно какво отношение има това към безопасността на Firazug (вж точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Firazug е предназначен за подкожно приложение, за предпочитане в коремната област.

Инжекционният разтвор Firazug трябва да се инжектира бавно, поради обема, който трябва да се приложи.

Всяка спринцовка Firazug е предназначена само за еднократна употреба.

Направете справка с листовката с информация за пациента относно инструкциите за употреба.

Приложение от обгрижващото лице/от самия пациент

Решението за започване на приложение на Firazug от обгрижващото лице или от самия пациент трябва да се взема само от лекар с опит в диагностиката и лечението на наследствен ангиоедем (вж. точка 4.4).

Възрастни

Firazug може да се прилага от самия пациент или от обгрижващото лице, само след обучение за техниката на подкожно инжектиране, проведено от медицински специалист.

Деца и юноши на възраст между 2 и 17 години

Figazyg може да се прилага от обгрижващото лице, само след обучение за техниката на подкожно инжектиране, проведено от медицински специалист.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ларингеални пристъпи

Пациентите с ларингеални пристъпи трябва да се лекуват в подходящо лечебно заведение след инжекцията, докато лекарят прецени, че е безопасно да бъдат изписани.

Исхемична болест на сърцето

При състояние на исхемия теоретично е възможно да възникне влошаване функцията на сърцето и понижаване на коронарния кръвоток вследствие антагонизъм на брадикинин тип 2 рецепторите. Следователно, трябва да се подхожда с повишено внимание при прилагането на Figazyg при пациенти с остра исхемична болест на сърцето или нестабилна ангина пекторис (вж. точка 5.3).

Удар

Въпреки че няма доказателства, които да подкрепят благоприятния ефект от блокирането на B2 рецепторите непосредствено след удар, има теоретичната възможност икатибант да може да отслаби невропротективните ефекти на брадикинин в положителната късна фаза. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание, когато икатибант се прилага на пациенти в седмиците след прекаран удар.

Прилагане от обгрижващото лице/ самия пациент

За пациенти, които никога преди това не са получавали Figazyg, първото лечение трябва да се приложи в здравно заведение или под ръководството на лекар.

В случай на недостатъчно облекчение или нова поява на симптоми, след прилагане на лечението от самия пациент или прилагане от обгрижващото лице, се препоръчва пациентът или обгрижващото лице да потърсят съвет от лекар. При възрастни последващите дози, които може да са необходими за същия пристъп, трябва да се приложат в здравно заведение (вж. точка 4.2). Липсват данни за прилагане на последващи дози за същия пристъп при юноши или деца.

Пациентите с ларингеални пристъпи трябва винаги да търсят съвет от лекар и да бъдат наблюдавани в здравно заведение, дори след поставяне на инжекцията у дома.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 милиграма) натрий в една спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Педиатрична популация

Има ограничен опит при лечението на повече от един пристъп на НАЕ с Firazug при педиатричната популация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се очакват фармакокинетични лекарствени взаимодействия свързани със СУР450 (вж. точка 5.2).

Едновременното прилагане на Firazug с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) не е изпитвано. АСЕ инхибиторите са противопоказани при пациенти с НАЕ поради възможно повишаване нивата на брадикинин.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само върху възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За икатибант няма клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност. Експерименталните проучвания при животни показват ефекти върху имплантирането в матката и раждането (вж. точка 5.3), но потенциалният риск при хора не е известен.

Firazug трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода (напр. за лечение на потенциално животозастрашаващи ларингеални пристъпи).

Кърмене

Икатибант се отделя в млякото на лактиращи плъхове в концентрации, сходни с тези в кръвта на майката. Не са установени ефекти върху постнаталното развитие на малките плъхове.

Не е известно дали икатибант се екскретира в кърмата, но се препоръчва кърмачките, които желаят да им бъде прилаган Firazug, да не кърмят в продължение на 12 часа след лечението.

Фертилитет

Както при плъхове, така и при кучета многократното прилагане на икатибант оказва влияние върху репродуктивните органи. Икатибант няма ефект върху фертилитета на мъжки мишки и плъхове. (вж. точка 5.3). При проучване за 3 дози на всеки 3 дни за общо 9 дози върху 39 здрави възрастни мъже и жени, лекувани с 30 mg на всеки 6 часа, липсват клинично значими промени от изходната стойност на базалната и стимулираната от GnRH концентрация на репродуктивните хормони при жени и мъже. Няма значими ефекти на икатибант върху концентрацията на прогестерона в лутеалната фаза и лутеалната функция или върху продължителността на менструалния цикъл при жените. Няма значими ефекти на икатибант върху броя на сперматозоидите в спермата, подвижността и морфологията им при мъжете. Малко вероятно е схемата на прилагане, използвана при това проучване, да се поддържа в клинични условия.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Firazug повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След употребата на Firazug се съобщава за умора, летаргия, уморяемост, сомноленция и замаяване. Тези

симптоми могат да се проявят в резултат на пристъп на НАЕ. На пациентите трябва да се препоръча да не шофират и да не работят с машини, ако се чувстват уморени или замаяни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При клинични проучвания, използвани за регистрация, общо 999 пристъпа на НАЕ са лекувани с 30 mg Firazug подкожно от медицински специалист. Firazug 30 mg SC е прилаган от медицински специалист на 129 здрави доброволци и на 236 пациенти с НАЕ.

Почти всички лица, които при клиничните изпитвания са лекувани с икатибант подкожно, развиват реакции на мястото на инжектиране (характеризирани се с раздразнение на кожата, оток, болка, сърбеж, еритема, усещане за парене). Като цяло тези реакции са леки до умерени по тежест, преходни и отзвучават без допълнителни интервенции.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, включени в Таблица 1, е определена съгласно следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Всички нежелани реакции от постмаркетинговия опит са посочени в *курсив*.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при употребата на икатибант

Системо-органен клас (честота на категорията)	Предпочитан термин
Нарушения на нервната система (Чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Замаяност Главоболие
Стомашно-чревни нарушения (Чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан (Чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$) <i>(С неизвестна честота)</i>	Обрив Еритема Сърбеж <i>Уртикария</i>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение (Много чести, $\geq 1/10$) (Чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Реакции на мястото на инжектиране* Пирексия
Изследвания (Чести, $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Повишени трансаминази
* Синини на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, парене в мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, хипоестезия на мястото на инжектиране, раздразнение на мястото на инжектиране, изтръпване на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, усещане за натиск на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, уртикария на мястото на инжектиране и затопляне на мястото на инжектиране.	

Педиатрична популация

Общо 32 педиатрични пациенти (8 деца на възраст от 2 до 11 години и 24 юноши на възраст от 12 до 17 години) с НАЕ са подложени на лечение с икатибант по време на клинични проучвания. Трийсет и един пациенти получават единична доза икатибант и 1 пациент (юноша) получава икатибант за два пристъпа на НАЕ (общо две дози). Firazyr се прилага чрез подкожно инжектиране при доза 0,4 mg/kg на база телесно тегло до максимална доза 30 mg.

При повечето педиатрични пациенти, лекувани с подкожен икатибант, се проявяват реакции на мястото на инжектиране, като еритема, подуване, усещане за парене, болезненост на кожата и сърбеж/пруритус. Установено е, че тези реакции са леки до умерени по тежест и съответстват на реакциите, които се съобщават при възрастни. Двама педиатрични пациенти развиват реакции на мястото на инжектиране, които са оценени като тежки и които отшумяват напълно в рамките на 6 часа. Тези реакции са еритема, подуване и усещане за парене и затопляне.

По време на клиничните проучвания не са наблюдавани клинично значими промени в репродуктивните хормони.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Имуногенност

При повторно лечение на възрастни по време на контролираните фаза III изпитвания в редки случаи са наблюдавани преходни положителни резултати за наличие на анти-икатибант антитела. Ефикасността се поддържа при всички пациенти. Един пациент, лекуван с Firazyr, е бил положителен за наличие на анти-икатибант антитела преди и след лечението с Firazyr. Този пациент е проследен в продължение на 5 месеца и следващите проби са отрицателни за анти-икатибант антитела. Не са съобщавани реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции с Firazyr.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма клинични данни относно предозиране.

Интравенозно приложена доза от 3,2 mg/kg (приблизително 8 пъти терапевтичната доза) води до преходна еритема, сърбеж, зачервяване на лицето и хипотония при здрави лица. Не е необходима терапевтична интервенция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, лекарства, използвани за лечение на наследствен ангиоедем; АТС код B06AC02.

Механизъм на действие

НАЕ (автозомно доминантно заболяване) се причинява от липсата или нарушената функция на C1 естеразни инхибитор. Пристъпите на НАЕ са придружени от повишено освобождаване на брадикинин, който се явява най-важният медиатор при развитието на клиничните симптоми.

НАЕ се проявява като периодични пристъпи на подкожен и/или субмукозен едем, които обхващат горните дихателни пътища, кожата и стомашно-чревния тракт. Пристъпите обичайно продължават между 2 и 5 дни.

Икатибант е селективен конкурентен антагонист на брадикинин тип 2 (B2) рецепторите. Той е синтетичен декапептид със структура, сходна с тази на брадикинин, но с 5 непротеиногенни аминокиселини. При НАЕ повишените концентрации на брадикинин са най-важният медиатор при развитието на клиничните симптоми.

Фармакодинамични ефекти

При млади здрави лица икатибант, прилаган в дози от 0,8 mg/kg в продължение на 4 часа; 1,5 mg/kg/ден или 0,15 mg/kg/ден в продължение на 3 дни, предотвратява развитието на брадикинин-индуцирана хипотония, вазодилатация и рефлексна тахикардия. Доказано е, че икатибант се явява конкурентен антагонист дори когато натоварващата доза брадикинин се увеличи 4 пъти.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните относно ефикасността са получени от първоначално, открито проучване фаза II и от три контролирани проучвания фаза III.

Клинични проучвания фаза III (FAST-1 и FAST-2) са рандомизирани, двойно-слепи, контролирани изпитвания и имат идентичен дизайн с изключение на сравнителния продукт (едно с перорално приложение на транексамова киселина като сравнителен продукт и едно плацебо контролирано). Общо 130 пациенти са рандомизирани да получават или доза от 30 mg икатибант (63 пациенти), или сравнителен продукт (транексамова киселина – 38 и плацебо – 29 пациенти). Последващи пристъпи на НАЕ се лекуват при открито разширено проучване. На пациентите със симптоми на ларингеален ангиоедем се прилага открито лечение с икатибант. При изпитванията фаза III първичната крайна точка за ефикасност е времето до поява на облекчаване на симптомите, определено посредством визуална аналогова скала (ВАС). Резултатите за ефикасност за тези проучвания са показани в таблица 3.

FAST-3 е рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване на 98 възрастни пациенти с медиана на възрастта от 36 години. Пациентите са рандомизирани да получават или икатибант 30 mg или плацебо чрез подкожна инжекция. Част от пациентите в това проучване са имали остри НАЕ пристъпи, докато получават андрогени, антифибринолитични средства или C1 инхибитори. Първичната крайна точка е времето до поява на облекчаване на симптомите, оценено чрез използване на 3-степенна комбинирана визуална аналогова скала (ВАС), състояща се от оценки на подуване на кожата, болка по кожата и абдоминална болка. В таблица 4 са представени резултатите за ефикасност за FAST-3.

При тези проучвания пациентите на икатибант, имат по-малка медиана на времето до облекчаване на симптомите (съответно 2,0, 2,5 и 2,0 часа) спрямо тези на транексамова киселина (12,0 часа) и плацебо (4,6 и 19,8 часа). Терапевтичният ефект на икатибант е потвърден чрез вторични крайни точки за ефикасност.

При интегриран анализ на тези контролирани проучвания фаза III, времето до поява на облекчаване на симптомите и времето до поява на облекчаване на основните симптоми са сходни, независимо от възрастовата група, пол, раса, тегло или от това дали пациентът използва или не андрогени или антифибринолитични средства.

При контролираните изпитвания фаза III отговорът при повтарящите се пристъпи също е постоянен. Общо 237 пациенти са лекувани с 1 386 дози от 30 mg икатибант за 1278 пристъпа на остра НАЕ. При първите 15, лекувани с Firazyр пристъпа (1114 дози за 1030 пристъпа), медианните времена до началото на облекчаване на симптомите при пристъпите са сходни (2,0 до 2,5 часа). От тези пристъпи, 92,4% са лекувани с еднократна доза Firazyр.

Таблица 3 Резултати за ефикасност за FAST-1 и FAST-2

Контролирано клинично проучване на FIRAZYR срещу транексамова киселина или плацебо: Резултати за ефикасност					
FAST-2			FAST-1		
	икатибант	Транексамова киселина		икатибант	Плацебо
Брой на лицата в <i>intend-to-treat</i> популацията	36	38	Брой на лицата в <i>intend-to-treat</i> популацията	27	29
Изходна стойност по VAS (mm)	63,7	61,5	Изходна стойност по VAS (mm)	69,3	67,7
Промяна от изходно ниво до 4-тия час	-41,6	-14,6	Промяна от изходно ниво до 4-тия час	-44,8	-23,5
Разлика между леченията (95% CI, p-стойност)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Разлика между леченията (95% CI, p-стойност)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Промяна от изходно ниво до 12-тия час	-54,0	-30,3	Промяна от изходно ниво до 12-тия час	-54,2	-42,4
Разлика между леченията (95% CI, p-стойност)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Разлика между леченията (95% CI, p-стойност)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите (часове)			Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите (часове)		
Всички пристъпи (N = 74)	2,0	12,0	Всички пристъпи (N = 56)	2,5	4,6
Степен на повлияване (% CI) на 4-тия час след започване на лечението			Степен на повлияване (% CI) на 4-тия час след започване на лечението		
Всички пристъпи (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Всички пристъпи (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите: всички симптоми (часове)			Медиана на времето до поява на облекчаване на симптомите: всички симптоми (часове)		
Коремна болка	1,6	3,5	Коремна болка	2,0	3,3
Подуване на кожата	2,6	18,1	Подуване на кожата	3,1	10,2

Контролирано клинично проучване на FIRAZYR срещу транексамова киселина или плацебо: Резултати за ефикасност					
FAST-2			FAST-1		
	икатибант	Транексамова киселина		икатибант	Плацебо
Кожна болка	1,5	12,0	Кожна болка	1,6	9,0
Медиана на времето до почти пълно облекчаване на симптомите (часове)			Медиана на времето до почти пълно облекчаване на симптомите (часове)		
Всички пристъпи (N = 74)	10,0	51,0	Всички пристъпи (N = 56)	8,5	19,4
Медиана на времето до регресия на симптомите, по пациент (часове)			Медиана на времето до регресия на симптомите, по пациент (часове)		
Всички пристъпи (N = 74)	0,8	7,9	Всички пристъпи (N = 56)	0,8	16,9
Медиана на времето до общо подобрене на пациентите, по лекар (часове)			Медиана на времето до общо подобрене на пациентите, по лекар (часове)		
Всички пристъпи (N = 74)	1,5	6,9	Всички пристъпи (N = 56)	1,0	5,7

Таблица 4. Резултати за ефикасност за FAST-3

Резултати за ефикасност: FAST-3; Контролирана фаза -- ITT популация				
Крайна точка	Статистика	Firazyr (n = 43)	Плацебо (n=45)	p-стойност
Първична крайна точка				
Време до поява на облекчаване на симптомите— Комбинирана ВАС (часове)	Медиана	2,0	19,8	<0,001
Други крайни точки				
Време до поява на облекчаване на основните симптоми (часове)	Медиана	1,5	18,5	< 0,001
Промяна в комбинирания скор на ВАС 2 часа след лечението	Средна	-19,74	-7,49	< 0,001

Резултати за ефикасност: FAST-3; Контролирана фаза -- ITT популация				
Крайна точка	Статистика	Firazyr	Плацебо	р-стойност
		(n = 43)	(n=45)	
Промяна в комбинирания скор на симптомите, оценени от пациента на 2-ия час	Средна	-0,53	-0,22	< 0,001
Промяна в комбинирания скор на симптомите, оценени от изследователя на 2-ия час	Средна	-0,44	-0,19	< 0,001
Време до почти пълно облекчаване на симптомите (часове)	Медиана	8,0	36,0	0,012
Време до първоначално подобрение на симптомите, оценено от пациента (часове)	Медиана	0,8	3,5	< 0,001
Време до първоначално визуално подобрение на симптомите, оценено от изследователя (часове)	Медиана	0,8	3,4	< 0,001

При тези контролирани клинични изпитвания фаза III са лекувани общо 66 пациенти с пристъпи на НАЕ със засягане на ларинкса. Резултатите са сходни с тези при пациентите с неларингеални пристъпи на НАЕ по отношение на времето до поява на облекчаване на симптомите.

Педиатрична популация

Отворено, нерандомизирано, проучване с едно рамо (HGT-FIR-086) е проведено с общо 32 пациенти. Всички пациенти са получили поне една доза икатибант (0,4 mg/kg телесно тегло до максимална доза 30 mg) и по-голямата част от пациентите са проследявани за минимум 6 месеца. Единадесет пациенти са с предпубертетен статус, а 21 пациенти са в пубертет или след пубертет.

Популацията за оценка на ефикасността се състои от 22 пациенти, които са лекувани с икатибант (11 преди пубертет и 11 в пубертет/след пубертет) за пристъп на НАЕ.

Първичната крайна точка за ефикасност е времето до поява на облекчаване на симптомите (TOSR), измерена посредством комбинирана скала за оценка на симптомите, съобщени от изследователя. Времето до облекчаване на симптомите се дефинира като продължителността от време (в часове) до поява на подобрение на симптомите в размер от 20%.

Като цяло медианата на време до поява на облекчаване на симптомите е 1,0 час (95% доверителен интервал, 1,0-1,1 часа). 1 и 2 часа след лечението, приблизително при 50% и съответно при 90% от пациентите започва облекчаване на симптомите.

Като цяло медианата на време до наличие на минимални симптоми (най-ранното време след лечението, когато всички симптоми са или леки, или липсват) е 1,1 часа (95% доверителен интервал, 1,0-2,0 часа).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на икатибант е характеризирана чрез проучвания, при които са използвани както интравенозно, така и подкожно приложение при здрави доброволци и пациенти. Фармакокинетичният профил на икатибант при пациентите с НАЕ е сходен с този при здравите доброволци.

Абсорбция

След подкожно приложение абсолютната бионаличност на икатибант е 97%. Времето до достигане на максимална концентрация е приблизително 30 минути.

Разпределение

Обемът на разпределение на икатибант (V_{ss}) е около 20-25 L. Свързването с плазмените протеини е 44%.

Биотрансформация

Икатибант се метаболизира екстензивно от протеолитичните ензими до неактивни метаболити, които се отделят предимно с урината.

Проучвания *in vitro* потвърждават, че икатибант не се разгражда по оксидативни метаболитни пътища, не е инхибитор на главните изоензими на цитохром P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и не е индуктор на CYP 1A2 и 3A4.

Елиминиране

Икатибант се елиминира главно чрез метаболизъм като по-малко от 10% от дозата се елиминира с урината под формата на непроменено лекарствено вещество. Клирънсът е около 15-20 l/h и не зависи от дозата. Терминалният плазмен полуживот е около 1-2 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Данните предполагат свързано с възрастта намаляване на клирънса, което води до около 50-60% по-висока експозиция при хора в старческа възраст (75-80 години) в сравнение с пациенти на възраст 40 години..

Пол

Данните предполагат, че няма разлика в клирънса при жени и мъже, след корекция според телесното тегло.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Ограничените данни дават основания да се предположи, че експозицията на икатибант не се влияе от чернодробно и бъбречно увреждане..

Раса

Информацията за индивидуалния ефект на расата е ограничена. Наличните данни за експозицията сочат, че няма разлика в клирънса между участници от раса, различна от бялата (n = 40) и участници от бялата раса (n = 132).

Фармакокинетиката на икатибант се характеризира при педиатрични пациенти с НАЕ в проучването HGT-FIR-086 (вж. точка 5.1). След еднократно подкожно приложение (0,4 mg/kg до максимум 30 mg), времето до достигане на максимална концентрация е приблизително 30 минути, а терминалният полуживот е около 2 часа. Не са наблюдавани разлики в експозицията на икатибант сред пациентите с НАЕ със и без пристъп. Популационното фармакокинетично моделиране, използващо както данни за възрастни, така и за деца, показва, че клирънсът на икатибант е свързан с телесното тегло, като по-ниски стойности на клирънс се отбелязват при по-ниско телесно тегло в педиатричната популация с НАЕ. Въз основа на моделирането за дозиране на база телесно тегло, прогнозираната експозиция на икатибант в педиатричната популация с НАЕ (вж. точка 4.2) е по-ниска от наблюдаваната експозиция в проучвания, проведени при възрастни пациенти с НАЕ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания с многократно прилагане с продължителност до 6 месеца при плъхове и 9 месеца при кучета. Както при плъховете, така и при кучетата е установено дозозависимо понижаване на циркулиращите нива на половите хормони и многократното прилагане на икатибант обратимо забавя достигането на полова зрялост.

Максималните дневни експозиции, определени от площта под кривата (AUC), на нивата, при които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) при 9-месечното проучване при кучета са 2,3 пъти AUC при възрастни хора след подкожно приложение на доза от 30 mg. NOAEL не са установени при проучване с плъхове, въпреки това, всички заключения от това проучване показват или напълно, или частично обратими ефекти при третиранията плъхове. Наблюдавана е хипертрофия на надбъбречната жлеза при всички дози, изследвани при плъховете. Установена е обратима хипертрофия на надбъбречната жлеза след спиране на лечението с икатибант. Клиничното значение на находките при надбъбречната жлеза не е известно.

Икатибант няма ефект върху фертилитета на мъжки мишки (най-висока доза 80,8 mg/kg/ден) и плъхове (най-висока доза 10 mg/kg/ден).

При едно 2-годишно проучване за оценка на канцерогенния потенциал на икатибант при плъхове дневните дози, осигуряващи нива на експозиция до приблизително два пъти по-високи от постигнатите след терапевтичната доза при хора, не оказват въздействие върху честотата или морфологията на туморите. Резултатите не показват канцерогенен потенциал на икатибант.

При стандартния набор от *in vitro* и *in vivo* тестове икатибант не е генотоксичен.

Икатибант не е тератогенен когато се прилага чрез подкожна инжекция по време на ранното ембрионално и фетално развитие при плъхове (най-висока доза 25 mg/kg/ден) и зайци (най-висока доза 10 mg/kg/ден). Икатибант е мощен антагонист на брадикинин и затова при високи дози лечението с него може да има ефекти върху процеса на вътрематочна имплантация и последващата маточна стабилност при ранната бременност. Тези ефекти върху матката се проявяват също и на по-късен етап от бременността, където икатибант във високи дози (10 mg/kg/ден) показва токолитичния ефект, което води до забавено раждане при плъха с повишен фетален дистрес и перинатална смъртност.

При двуседмично проучване за определяне на дозовия диапазон при подкожно приложение при ювенилни плъхове, е установено че 25 mg/kg/ден е максимално поносимата доза. В основното проучване на токсичността при млади индивиди, в което полово незрели плъхове са третирани ежедневно с 3 mg/kg/ден в продължение на 7 седмици, се наблюдава атрофия на тестисите и епидидимите. Наблюдаваните микроскопски находки са частично обратими. Сходни ефекти на икатибант върху репродуктивната тъкан се наблюдават при полово зрели плъхове и кучета.

Тези находки по отношение на тъканите са в съответствие със съобщаваните ефекти върху гонадотрофините и по време на последващия период без лечение изглеждат обратими.

Икатибант не предизвиква промяна в сърдечната проводимост *in vitro* (hERG канал) или *in vivo* при нормални кучета или при различни модели при кучета (камерен пейсинг, физическо натоварване и лигиране на коронарни съдове), където не се наблюдават свързани хемодинамични промени. Доказано е, че икатибант влошава предизвикана сърдечната исхемия при няколко неклинични модела, въпреки че не е доказан съответен вреден ефект при остра исхемия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Ледена оцетна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

3 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) от 3 ml с бутало-запушалка (бромобутил, обвит с флуорокарбон полимер). В опаковката е включена подкожна игла (25 G; 16 mm).

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка с една игла или групова опаковка, съдържаща три предварително напълнени спринцовки с три игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да е бистър и безцветен, без видими частици.

Употреба при педиатрична популация

Подходящата доза, която трябва да се приложи, се основава на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Когато необходимата доза е по-малка от 30 mg (3 ml), за да се изтегли и приложи подходящата доза са необходими:

- Адаптер (проксимален и/или дистален женски конектор/съединител тип luer lock)

- 3 ml (препоръчително) градуирана спринцовка

Предварително напълнената спринцовка с икатибант и всички други компоненти са само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всички игли и спринцовки трябва да се изхвърлят в контейнер за остри предмети.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 юли 2008
Дата на последно подновяване: 13 март 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Firazyg 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
икатибант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка 3 ml съдържа икатибант ацетат, еквивалентен на 30 mg икатибант.
Всеки ml от разтвора съдържа 10 mg икатибант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържание: ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, натриев хлорид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.
Една предварително напълнена спринцовка.
Една игла 25G.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/461/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Firazyr 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СБОРНАТА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Firazyg 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
икатибант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 3 ml съдържа икатибант ацетат, еквивалентен на 30 mg икатибант.
Всеки ml от разтвора съдържа 10 mg икатибант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържание: ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, натриев хлорид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Групова опаковка, съдържаща три предварително напълнени спринцовки и три игли 25G

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/461/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Firazyr 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА СБОРНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Firazyg 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
икатибант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка от 3 ml съдържа икатибант ацетат, еквивалентен на 30 mg икатибант.
Всеки ml от разтвора съдържа 10 mg икатибант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържание: ледена оцетна киселина, натриев хидроксид, натриев хлорид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Една предварително напълнена спринцовка и една игла 25G.
Компонент от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/461/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Firazyr 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
{КАПАЧЕ НА БЛИСТЕРНОТО ГНЕЗДО}**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Firazyg 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
икатибант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Подкожно приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Firazyr 30 mg
icatibant
sc

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 mg/3 ml

6. ДРУГО

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Firazug 30 mg инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка икатибант (icatibant)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Firazug и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Firazug
3. Как да използвате Firazug
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Firazug
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Firazug и за какво се използва

Firazug съдържа активното вещество икатибант.

Firazug се използва за лечение на симптомите на наследствен ангиоедем (НАЕ) при възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи.

При НАЕ нивата в кръвообращението на вещество, наречено брадикинин, са повишени и това води до симптоми като подуване, болка, гадене и диария.

Firazug блокира активността на брадикинин и така прекратява по-нататъшното прогресиране на симптомите при пристъп на НАЕ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Firazug

Не използвайте Firazug

- ако сте алергични към икатибант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Firazug:

- ако страдате от стенокардия (намален приток на кръв към сърдечния мускул)
- ако наскоро сте прекарвали удар

Някои от нежеланите реакции, свързани с употребата на Firazug са сходни със симптомите на заболяването Ви. Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако забележите, че симптомите на пристъпа Ви се влошават след приемане на Firazug.

Освен това:

- Вие или обгрижващото лице трябва да сте обучени за техника на подкожно инжектиране, преди сами да си инжектирате или обгрижващото лице да Ви инжектира Firazug.
- Веднага след като сами си инжектирате Firazug или обгрижващото лице Ви инжектира с Firazug, докато преживявате ларингеален пристъп (запушване на горните дихателни пътища), трябва да потърсите медицинска помощ в здравно заведение.
- Ако симптомите Ви не са изчезнали, след една приложена от Вас самите или от обгрижващото лице инжекция Firazug, трябва да потърсите съвет от лекар за допълнителни инжекции Firazug. При възрастни пациенти до 2 допълнителни инжекции могат да бъдат приложени в период от 24 часа.

Деца и юноши

Firazug не се препоръчва за употреба при деца под 2-годишна възраст, или с тегло по-малко от 12 kg, тъй като не е изпитван при тези пациенти.

Други лекарства и Firazug

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не е известно Firazug да взаимодейства с други лекарства. Ако приемате лекарство, известно като инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) (например: каптоприл, еналаприл, рамиприл, квинаприл, лизиноприл), което се употребява за понижаване на кръвното налягане или поради друга причина, трябва да информирате Вашия лекар преди да приемете Firazug.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да започнете да използвате Firazug.

Ако кърмите, не трябва да кърмите в продължение на 12 часа след последното приложение на Firazug.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте никакви машини, ако се чувствате уморени или замаяни в резултат на пристъпа на НАЕ или след употребата на Firazug.

Firazug съдържа натрий

Инжекционният разтвор съдържа по-малко от 1 mmol (23 милиграма) натрий в една спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Firazug

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Ако никога преди това не Ви е прилаган Firazug, Вашата първа доза Firazug трябва да бъде инжектирана от Вашия лекар или медицинска сестра. Вашият лекар ще Ви каже кога е безопасно да се приберете вкъщи. След обсъждане с Вашия лекар или сестра и след обучение за техника на подкожно (под кожата) инжектиране, вече може да сте в състояние да си

инжектирате сами Firazug или Вашето обгрижващо лице може да Ви инжектира с Firazug, когато имате пристъп на НАЕ. Важно е Firazug да бъде инжектиран подкожно (под кожата), веднага щом усетите пристъп на ангиоедем. Вашият медицински специалист ще обучи Вас и Вашето обгрижващо лице как безопасно да инжектирате Firazug, като следвате указанията в листовката.

Кога и колко често трябва да използвате Firazug?

Вашият лекар ще определи точната доза Firazug и ще Ви каже колко често трябва да се прилага.

Възрастни

- Препоръчаната доза Firazug е една инжекция (3 ml, 30 mg), инжектирана подкожно (под кожата) веднага след като забележите пристъпа на ангиоедем (например увеличаващо се подуване на кожата, което засяга по-конкретно лицето и врата, или засилващи се болки в корема).
- Ако не получите облекчаване на симптомите след 6 часа, трябва да потърсите съвет от лекар за допълнителни инжекции с Firazug. При възрастни, в период от 24 часа могат да бъдат приложени до 2 допълнителни инжекции.
- **Не трябва да Ви бъдат прилагани повече от 3 инжекции за период от 24 часа, а ако се налагат повече от 8 инжекции на месец, трябва да потърсите съвет от лекар.**

Деца и юноши на възраст от 2 до 17 години

- Препоръчителната доза Firazug е една инжекция от 1 ml до максимум 3 ml, в зависимост от телесното тегло, инжектирана подкожно (под кожата), веднага щом се развият симптоми на пристъп на ангиоедем (например повишено подуване на кожата, особено засягащо лицето и врата, засилващи се болки в корема).
- Вижте точката от инструкциите за употреба относно дозата за инжектиране.
- Ако не сте сигурни каква доза да инжектирате, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- **Ако симптомите Ви се влошат или не се подобрят, трябва незабавно да потърсите медицинска помощ.**

Как трябва да се прилага Firazug?

Firazug е предназначен за подкожно инжектиране (под кожата). Всяка спринцовка трябва да се използва само веднъж.

Firazug се инжектира чрез къса игла в мастната тъкан под кожата на абдоминалната област (корема).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Следните указания по стъпки са предназначени за:

- **самостоятелно приложение (възрастни)**
- **приложение от обгрижващото лице или от медицински специалист на възрастни, юноши или деца на възраст повече от 2 години (с тегло поне 12 kg).**

Указанията включват следните основни стъпки:

- 1) Обща информация
- 2а) Подготовка на спринцовката за деца и юноши (2-17 г.) с тегло от 65 kg или по-малко
- 2б) Подготовка на спринцовката и иглата за инжектиране (всички пациенти)
- 3) Подготовка на мястото на инжектиране
- 4) Инжектиране на разтвора

Указания за инжектиране по стъпки

1) Обща информация

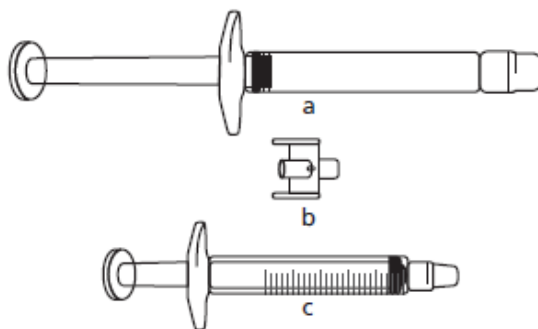
- Почистете работната зона (повърхността), която ще се използва, преди началото на процеса
- Измийте си ръцете със сапун и вода
- Отворете контейнера като отлепите етикета
- Извадете предварително напълнената спринцовка от контейнера
- Отстранете капачето от края на предварително напълнената спринцовка, като го отвиете
- След отвиване на капачето поставете предварително напълнената спринцовка върху равна повърхност

2а) Подготовка на спринцовката за деца и юноши (2-17 години) с тегло 65 kg или по-малко:

Важна информация за медицинските специалисти и обгрижващите лица:

Когато дозата е по-малка от 30 mg (3 ml), за да се изтегли подходящата доза са необходими (вижте по-долу):

- a) Предварително напълнена спринцовка с Firazyur (съдържаща разтвор на икатибант)
- b) Конектор (адаптер)
- c) 3 ml градуирана спринцовка



Необходимият обем за инжектиране в ml, трябва да се изтегли в празна градуирана спринцовка от 3 ml (вижте таблицата по-долу)

Таблица 1: Дозова схема при деца и юноши

Телесно тегло	Обем за инжектиране
12 kg до 25 kg	1,0 ml
26 kg до 40 kg	1,5 ml
41 kg до 50 kg	2,0 ml
51 kg до 65 kg	2,5 ml

Пациентите с тегло над 65 kg ще използват пълното съдържание на предварително напълнената спринцовка (3 ml).



Ако не сте сигурни какъв обем от разтвора да изтеглите, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра

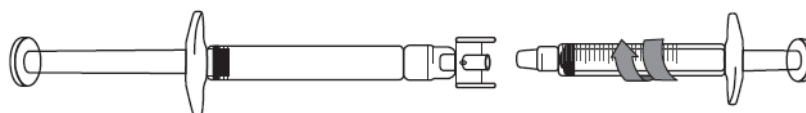
1) Свалете капачките от двата края на конектора.



Избягвайте да докосвате краищата на конектора и върховете на спринцовката, за да предотвратите замърсяване

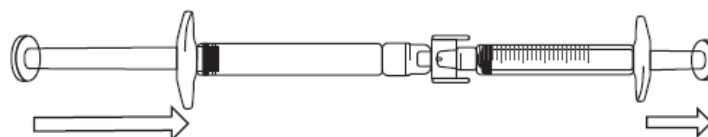
2) Завийте конектора към предварително напълнената спринцовка

3) Прикрепете градуираната спринцовка към другия край на конектора, като се уверите, че и двете съединения са здраво закрепени

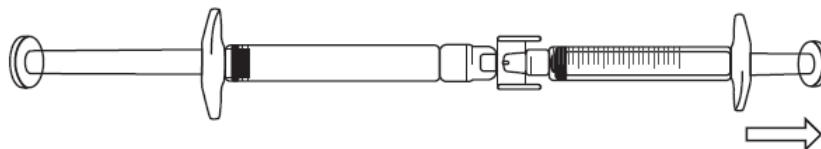


Прехвърляне на разтвора на икатибант към градуираната спринцовка

1) За да започнете прехвърлянето на разтвор на икатибант, натиснете буталото на предварително напълнената спринцовката (вляво отдолу на снимката).



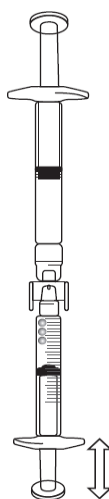
- 2) Ако разтворът на икатибант не започне да се прехвърля в градуираната спринцовка, леко издърпайте буталото на градуираната спринцовката, докато разтворът на икатибант започне да тече към градуираната спринцовка (вж. снимката по-долу).



- 3) Продължете да натискате буталото на предварително напълнената спринцовка, докато необходимият обем за инжектиране (доза) се прехвърли в градуираната спринцовка. Вижте таблица 1 за информация за дозата.

Ако в градуираната спринцовка има въздух:

- Завъртете свързаните спринцовки, така че предварително напълнената спринцовка да е отгоре



- Натиснете буталото на градуираната спринцовка, така че целият въздух да се прехвърли обратно в предварително напълнената спринцовка (може да се наложи тази стъпка да се повтори няколко пъти)
- Изтеглете необходимия обем разтвор на икатибант

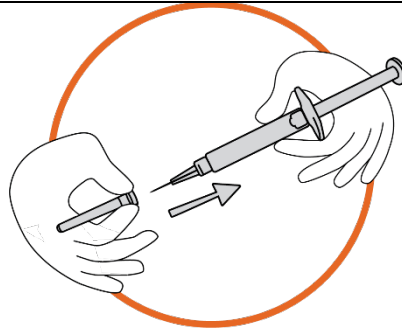
4) Извадете предварително напълнената спринцовка и конектора от градуираната спринцовка

5) Изхвърлете предварително напълнената спринцовка и конектора в контейнера за остри предмети

**2б) Подготовка на спринцовката и иглата за инжектиране:
Всички пациенти (възрастни, юноши и деца)**

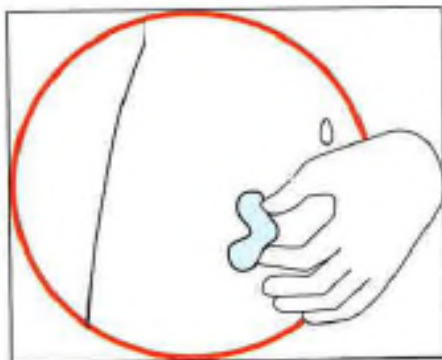


- Извадете капачката на иглата от блистера.
- Завъртете капачката на иглата, за да отчупите запечатания край (иглата трябва да остане в капачката).



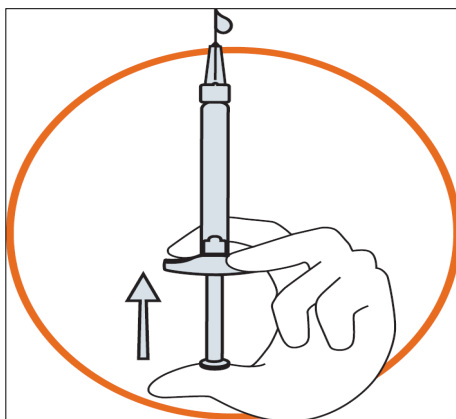
- Хванете здраво спринцовката. Внимателно поставете иглата върху предварително напълнената спринцовка, съдържаща безцветния разтвор.
- Завийте предварително напълнената спринцовка в иглата, която все още е фиксирана в капачката.
- Извадете иглата от капачката, като издърпате тялото на спринцовката. Не дърпайте буталото назад.
- Сега спринцовката е готова за инжектиране.

3) Подготовка на мястото на инжектиране

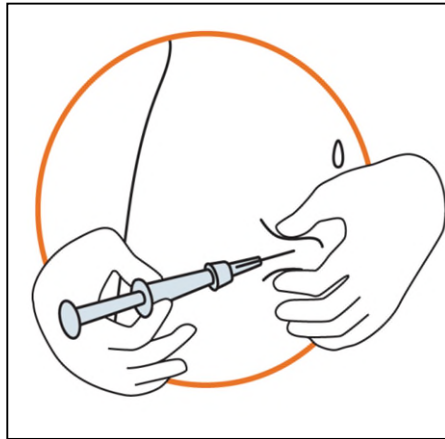


- Изберете мястото за инжектиране. (мястото за инжектиране трябва да бъде кожна гънка от едната или другата страна на Вашия корем, на около 5–10 cm под пъпа.). Това място трябва да бъде на разстояние най-малко 5 cm от всякакви белези. Не избирайте място, което е посиняло или е подуто, или болезнено.
- Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт и го оставете да изсъхне.

4) Инжектиране на разтвора

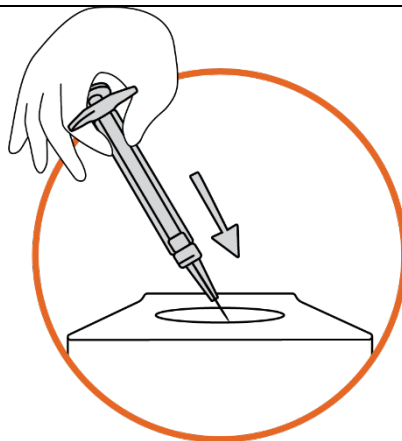


- Дръжте спринцовката между двата пръста на едната ръка и с палеца върху долната част на буталото.
- Уверете се, че в спринцовката няма въздушни мехурчета, като натиснете буталото, докато първата капка се появи на върха на иглата.



- Дръжте спринцовката под ъгъл 45–90 градуса спрямо кожата, като иглата сочи към кожата.
- Като държите спринцовката в едната ръка, използвайте другата ръка, за да хванете леко кожна гънка между палеца и пръстите си в предварително дезинфекцираното място за инжектиране.
- Като държите кожната гънка, доближете спринцовката към кожата и въведете бързо иглата в нея.
- Бавно натискайте буталото на спринцовката с постоянна сила, докато цялата течност бъде инжектирана в кожата и в спринцовката не остане никаква течност.
- Натискайте буталото бавно, така че това да отнеме около 30 секунди.
- Освободете кожната гънка и внимателно извадете иглата.

5) Изхвърляне на инжекционния набор



- Изхвърлете спринцовката, иглата и капачката на иглата в контейнера за остри предмети, предназначен за изхвърляне на отпадъци, които могат да предизвикат нараняване, ако с тях не се борави правилно.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Почти всички пациенти, на които се прилага Firazug, получават реакция на мястото на инжектиране (като раздразнение на кожата, оток, болка, сърбеж, зачервяване на кожата и усещане за парене). Тези реакции обикновено са леки и отзвучават без нужда от допълнително лечение.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

Допълнителни реакции на мястото на инжектиране (усещане за натиск, синини, намалено усещане и/или изтръпване, релефен сърбящ обрив по кожата и затопляне).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Неразположение

Главоболие

Замайване

Висока температура

Сърбеж

Обрив

Зачервяване на кожата

Отклонения във функционалните чернодробни показатели

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Копривна треска (уртикария)

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забележите, че симптомите на Вашия пристъп се влошават, след като сте получили Firazug.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Firazug

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“, „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката на спринцовката или иглата е повредена или ако има други видими признаци на влошено качество, като например помътняване на разтвора, наличие на плаващи частици или промяна в цвета на разтвора.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Firazug

Активното вещество е икатибант. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиграма икатибант (като ацетат). Други съставки: натриев хлорид, ледена оцетна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Firazug и какво съдържа опаковката

Firazug се предлага под формата на безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена стъклена спринцовка от 3 ml.

В опаковката е включена игла за подкожно приложение.

Firazug се предлага в единична опаковка, съдържаща една предварително напълнена спринцовка с една игла, или в групова опаковка, съдържаща три предварително напълнени спринцовки с три игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.