

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Firazyr 30 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie de 3 ml contient de l'acétate d'icatibant équivalent à 30 mg d'icatibant. Chaque ml de cette solution contient 10 mg d'icatibant.

Excipient(s) à effet notoire

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est un liquide transparent et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Firazyr est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

4.2 Posologie et mode d'administration

Firazyr doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé.

Posologie

Adultes

La dose recommandée chez les adultes est une injection unique de Firazyr 30 mg en sous-cutané.

Dans la majorité des cas, une seule injection de Firazyr suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième injection de Firazyr peut être administrée 6 heures plus tard. Si la deuxième injection produit un soulagement insuffisant ou en cas de récurrence des symptômes, une troisième injection de Firazyr peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard. Il convient de ne pas dépasser 3 injections de Firazyr sur une période de 24 heures.

Lors des essais cliniques, 8 injections de Firazyr par mois ont été administrées au maximum.

Population pédiatrique

La dose recommandée de Firazyr déterminée en fonction du poids corporel chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) est présentée dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Posologie chez les enfants et adolescents

Poids	Dose (volume à injecter)
12 kg à 25 kg	10 mg (1,0 ml)

26 kg à 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg à 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg à 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

Dans l'étude clinique, il n'a pas été administré plus d'une injection de Firazyr par crise d'AOH.

Aucune posologie ne peut être recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg car la sécurité et l'efficacité dans ce groupe de la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Patients âgés

Des données limitées sont disponibles sur les patients de plus de 65 ans.

Il a été démontré que les patients âgés présentent une exposition systémique accrue à l'icatibant. L'importance de ceci en termes de sécurité d'emploi de Firazyr est inconnue (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatiques.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale..

Mode d'administration

La voie d'administration de Firazyr est la voie sous-cutanée, de préférence dans la région abdominale.

Firazyr solution injectable doit être injecté lentement en raison du volume à administrer.

Chaque seringue de Firazyr est à usage unique.

Se reporter à la notice pour les instructions d'utilisation.

Administration par un soignant/auto-administration

La décision de recourir à l'administration par un soignant ou à l'auto-administration ne doit être prise que par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'angio-œdème héréditaire (voir rubrique 4.4).

Adultes

En cas d'auto-administration ou d'administration par une tierce personne, une formation préalable sur la technique de l'injection sous-cutanée devra avoir été dispensée par un professionnel de santé.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans

En cas d'administration par un soignant, une formation préalable sur la technique de l'injection sous-cutanée devra avoir été dispensée par un professionnel de santé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Œdème laryngé

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent être traités dans un établissement médical approprié après injection jusqu'à ce que le médecin estime qu'ils peuvent quitter l'établissement.

Cardiopathie ischémique

Dans des conditions ischémiques, une détérioration de la fonction cardiaque et une diminution du débit sanguin coronaire seraient théoriquement provoquées par l'antagonisme du récepteur de la bradykinine de type 2. Il convient donc d'être prudent lors de l'administration de Firazyr aux patients présentant une cardiopathie ischémique aiguë ou une angine de poitrine instable (voir rubrique 5.3).

Accident vasculaire cérébral

Bien que certaines données prouvent un effet bénéfique du blocage du récepteur B2 immédiatement après un accident vasculaire cérébral, il existe une possibilité théorique que l'icatibant puisse atténuer les effets neuroprotecteurs positifs de phase tardive de la bradykinine. Ainsi, il conviendrait d'être prudent dans l'administration de l'icatibant aux patients dans les semaines suivant un accident vasculaire cérébral.

Administration par un soignant/auto-administration

Chez les patients n'ayant jamais reçu Firazyr, il convient d'instaurer le premier traitement au sein d'un établissement médical ou sous la supervision d'un médecin.

En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes après une auto-administration ou l'administration par un soignant, il est recommandé que le patient ou le soignant consulte un médecin. Chez les adultes, les doses suivantes qui peuvent être nécessaires pour la même crise doivent être administrées au sein d'un établissement médical (voir rubrique 4.2). Il n'existe pas de données sur l'administration de doses supplémentaires pour la même crise chez les adolescents ou les enfants.

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent toujours consulter un médecin et être gardés sous observation au sein d'un établissement médical, même si l'injection a été administrée à domicile.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 milligrammes) de sodium par seringue, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

L'expérience du traitement de plus d'une crise d'AOH par Firazyr chez les enfants et adolescents est limitée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction pharmacocinétique des médicaments impliquant le CYP450 ne devrait être observée (voir rubrique 5.2).

La co-administration de Firazyr avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (EC) n'a pas été étudiée. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'AOH en raison de l'augmentation possible des taux de bradykinine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'exposition des femmes enceintes à l'icatibant. Des études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur l'implantation utérine et la mise bas (voir rubrique 5.3) mais le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Firazyr ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque pour le fœtus (ex. : pour traiter des œdèmes laryngés susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital).

Allaitement

L'icatibant est excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le sang maternel. Aucun effet n'a été constaté dans le développement post-natal des rats nouveau-nés.

On ne sait pas si l'icatibant est excrété dans le lait maternel humain mais il est recommandé aux femmes allaitantes souhaitant prendre du Firazyr de ne pas allaiter pendant les 12 heures qui suivent l'administration du traitement.

Fertilité

Chez le rat et le chien, l'administration répétée d'icatibant a eu des effets sur les organes reproducteurs. L'icatibant n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles et des rats mâles (voir rubrique 5.3). Dans une étude menée chez 39 hommes et femmes adultes sains ayant reçu 3 doses de 30 mg à intervalle de 6 heures tous les 3 jours pour un total de 9 doses, aucune modification cliniquement significative des taux d'hormones sexuelles de base et après stimulation par la GnRH n'a été observée chez les femmes ou les hommes. L'icatibant n'a pas eu d'effets significatifs sur le taux de progestérone de la phase lutéale et la fonction lutéale ou sur la durée du cycle menstruel chez les femmes, ni sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez les hommes. Il est peu probable que le schéma posologique utilisé dans cette étude soit maintenu en pratique clinique.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Firazyr a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue, une léthargie, une fatigabilité, une somnolence et des vertiges ont été rapportés après l'administration de Firazyr. Ces symptômes peuvent survenir à la suite d'une crise d'AOH. Il convient de recommander aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent fatigués ou ressentent des vertiges.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans les études cliniques d'enregistrement, 999 crises d'AOH au total ont été traitées par 30 mg d'icatibant administré par voie sous-cutanée par un professionnel de santé. Firazyr 30 mg SC a été administré par un professionnel de santé à 129 volontaires sains et 236 patients atteints d'AOH.

La quasi-totalité des sujets ayant reçu de l'icatibant en injection sous-cutanée lors des études cliniques ont présenté des réactions au niveau du site d'injection (caractérisées par des irritations cutanées, un œdème, une douleur, des démangeaisons, un érythème, une sensation de brûlure). Ces réactions ont été généralement légères à modérées, transitoires et se sont résolues sans intervention.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau

La fréquence des effets indésirables figurant au Tableau 2 est définie à l'aide de la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tous les effets indésirables rapportés après la commercialisation sont présentés en *italique*.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés avec l'icatibant

Classe de système d'organes (catégorie de fréquence)	Terme préférentiel
Affections du système nerveux (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Sensation vertigineuse Céphalées
Affections gastro-intestinales (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$) <i>(Fréquence indéterminée)</i>	Rash Erythème Prurit <i>Urticaire</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration (Très fréquent, $> 1/10$) (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Réactions au site d'injection* Fièvre
Investigations (Fréquent, $\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Augmentation des transaminases
* Ecchymose au point d'injection, hématome au site d'injection, brûlure au point d'injection, érythème au point d'injection, hypoesthésie au site d'injection, irritation au point d'injection, engourdissement au site d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, sensation de pression au site d'injection, prurit au point d'injection, gonflement au point d'injection, urticaire au point d'injection et chaleur au niveau du site d'injection.	

Population pédiatrique

Au total, 32 enfants et adolescents (8 enfants âgés de 2 à 11 ans et 24 adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'AOH ont été traités par l'icatibant au cours des études cliniques. Trente et un patients ont reçu une dose unique d'icatibant et un patient (un adolescent) a reçu l'icatibant pour deux crises d'AOH (deux doses au total). Firazyr était administré en injection sous-cutanée à la dose de 0,4 mg/kg de poids corporel, jusqu'à une dose maximale de 30 mg.

La majorité des patients pédiatriques ayant été traités par l'icatibant en injection sous-cutanée ont présenté des réactions au site d'injection telles qu'érythème, gonflement, sensation de brûlure, douleur cutanée et démangeaisons/prurit ; elles étaient de sévérité légère à modérée et concordaient avec les

réactions rapportées chez les adultes. Deux patients pédiatriques ont présenté des réactions au site d'injection qui ont été évaluées comme sévères et qui se sont complètement résolues dans les 6 heures. Elles consistaient en érythème, gonflement, sensation de brûlure et sensation de chaleur.

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des taux d'hormones sexuelles lors des études cliniques.

Description de réactions indésirables sélectionnées

Immunogénicité

Pendant le traitement en administrations répétées chez les adultes dans les études de phase III contrôlées, une positivité transitoire pour les anticorps anti-icatibant a été observée dans de rares cas. L'efficacité a été maintenue chez tous les patients. Un patient traité par Firazyr était positif pour les anticorps anti-icatibant avant et après le traitement par Firazyr. Ce patient a été suivi pendant 5 mois et la recherche d'anticorps anti-icatibant a été négative lors des prélèvements ultérieurs. Aucune réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique n'a été rapportée avec Firazyr.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune donnée clinique concernant le surdosage n'est disponible.

Une dose de 3,2 mg/kg administrée par voie intraveineuse (environ 8 fois la dose thérapeutique) a provoqué un érythème, des démangeaisons, des bouffées congestives ou une hypotension transitoires chez des sujets sains. Aucune intervention thérapeutique n'a été nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents hématologiques, médicaments utilisés pour traiter l'angio-œdème héréditaire, Code ATC : B06AC02.

Mécanisme d'action

L'AOH (une maladie autosomique dominante) est provoqué par une absence ou un dysfonctionnement de l'inhibiteur de C1 estérase. Les crises d'AOH s'accompagnent d'une libération accrue de bradykinine, qui constitue le principal médiateur dans le développement des symptômes cliniques.

L'AOH se manifeste par des crises intermittentes d'œdème sous-cutané et/ou sous-muqueux touchant les voies respiratoires supérieures, la peau et l'appareil gastro-intestinal. Une crise dure généralement de 2 à 5 jours.

L'icatibant est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2 (B2). C'est un décapeptide de synthèse ayant une structure similaire à celle de la bradykinine, mais comportant 5 acides aminés non protéinogènes. Dans l'AOH, les concentrations accrues de bradykinine constituent le principal médiateur dans le développement des symptômes cliniques.

Effets pharmacodynamiques

Chez des volontaires sains jeunes recevant l'icatibant aux doses de 0,8 mg/kg en 4 heures, de 1,5 mg/kg/jour ou 0,15 mg/kg/jour pendant 3 jours, le développement de l'hypotension, de la vasodilatation et de la tachycardie réflexe induites par la bradykinine a pu être prévenu. L'icatibant a été un antagoniste compétitif lorsque la dose de provocation de bradykinine a été multipliée par quatre.

Efficacité et sécurité cliniques

Les données d'efficacité sont issues d'une étude de phase II en ouvert initiale et de trois études de phase III contrôlées.

Les études cliniques de phase III (FAST-1 et FAST-2) étaient des études randomisées en double aveugle contrôlées, dont le plan expérimental était identique à l'exception du comparateur (une étude contrôlée *versus* acide tranexamique oral et une étude *versus* placebo). Au total, 130 patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 30 mg d'icatibant (63 patients) ou le comparateur (acide tranexamique, 38 patients ou placebo, 29 patients). Les épisodes ultérieurs d'AOH ont été traités dans le cadre d'une extension en ouvert. Les patients présentant des symptômes d'angio-œdème laryngé ont reçu un traitement en ouvert par l'icatibant. Le critère d'efficacité primaire était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA). Le tableau 3 présente les résultats d'efficacité de ces études.

L'étude FAST-3 était une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, menée chez 98 patients adultes (âge médian, 36 ans). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'icatibant 30 mg ou le placebo en injection sous-cutanée. Un sous-groupe de patients de cette étude présentait des crises aiguës d'AOH malgré l'administration d'androgènes, d'antifibrinolytiques ou d'inhibiteurs de C1. Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, évalué par le score composite en 3 items d'une échelle visuelle analogique (EVA-3), consistant en évaluations de l'œdème cutané, de la douleur cutanée et de la douleur abdominale. Le tableau 4 présente les résultats d'efficacité de l'étude FAST-3.

Dans ces études, le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes a été plus court chez les patients traités par l'icatibant (2,0 2,5 et 2,0 heures, respectivement) par rapport à l'acide tranexamique (12,0 heures) et au placebo (4,6 et 19,8 heures). L'effet du traitement par l'icatibant a été confirmé par les critères d'efficacité secondaires.

Dans une analyse intégrée de ces études de phase III contrôlées, le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes et le délai jusqu'au début du soulagement du symptôme primaire ont été similaires quels que soient la tranche d'âge, le sexe, les particularités ethniques, le poids et l'utilisation ou non d'androgènes ou d'antifibrinolytiques.

La réponse a également été uniforme lors des crises répétées dans les études de phase III contrôlées. Au total, 237 patients ont été traités par 1386 doses d'icatibant 30 mg pour 1278 crises aiguës d'AOH. Pour les 15 premières crises traitées par Firazyr (1114 doses pour 1030 crises), on a décrit un délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes similaire entre les crises (2,0 à 2,5 heures). 92,4 % de ces crises d'AOH ont été traitées par une dose unique de Firazyr.

Tableau 3. Résultats d'efficacité des études FAST-1 et FAST-2

Etude clinique contrôlée de FIRAZYR <i>versus</i> acide tranexamique ou placebo : résultats d'efficacité					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Acide tranexamique		icatibant	Placebo
Nombre de patients de la population ITT	36	38	Nombre de patients de la population ITT	27	29

Etude clinique contrôlée de FIRAZYR <i>versus</i> acide tranexamique ou placebo : résultats d'efficacité					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Acide tranexamique		icatibant	Placebo
Score EVA initial (mm)	63,7	61,5	Score EVA initial (mm)	69,3	67,7
Modification après 4 heures par rapport au score initial	-41,6	-14,6	Modification après 4 heures par rapport au score initial	-44,8	-23,5
Différence entre traitements (IC à 95 %, valeur <i>P</i>)	-27,8 (-39,4, -16,2) <i>P</i> < 0,001		Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur <i>P</i>)	-23,3 (-37,1, -9,4) <i>P</i> = 0,002	
Modification après 12 heures par rapport au score initial	-54,0	-30,3	Modification après 12 heures par rapport au score initial	-54,2	-42,4
Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur <i>P</i>)	-24,1 (-33,6, -14,6) <i>P</i> < 0,001		Différence entre les traitements (IC à 95 %, valeur <i>P</i>)	-15,2 (-28,6, -1,7) <i>P</i> = 0,028	
Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes (heures)			Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes (heures)		
Tous épisodes (N = 74)	2,0	12,0	Tous épisodes (N = 56)	2,5	4,6
Taux de réponse (% , IC) 4 heures après le début du traitement			Taux de réponse (% , IC) 4 heures après le début du traitement		
Tous épisodes (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Tous épisodes (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes : tous symptômes (heures) :			Délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes : tous symptômes (heures) :		
Douleur abdominale	1,6	3,5	Douleur abdominale	2,0	3,3
Œdème cutané	2,6	18,1	Œdème cutané	3,1	10,2
Douleur cutanée	1,5	12,0	Douleur cutanée	1,6	9,0
Délai médian jusqu'au soulagement quasi complet des symptômes (heures)			Délai médian jusqu'au soulagement quasi complet des symptômes (heures)		
Tous épisodes (N = 74)	10,0	51,0	Tous épisodes (N = 56)	8,5	19,4

Etude clinique contrôlée de FIRAZYR <i>versus</i> acide tranexamique ou placebo : résultats d'efficacité					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Acide tranexamique		icatibant	Placebo
Délai médian jusqu'à la régression des symptômes, évaluation par le patient (heures)			Délai médian jusqu'à la régression des symptômes, évaluation par le patient (heures)		
Tous épisodes (N = 74)	0,8	7,9	Tous épisodes (N = 56)	0,8	16,9
Délai médian jusqu'à l'amélioration globale du patient, évaluation par le médecin (heures)			Délai médian jusqu'à l'amélioration globale du patient, évaluation par le médecin (heures)		
Tous épisodes (N = 74)	1,5	6,9	Tous épisodes (N = 56)	1,0	5,7

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude FAST-3

Résultats d'efficacité : FAST-3 ; phase contrôlée -- population ITT				
Critère	Statistique	Firazyr (n = 43)	Placebo (n = 45)	Valeur <i>P</i>
Critère principal				
Délai jusqu'au début du soulagement des symptômes - Score EVA composite (heures)	Médiane	2,0	19,8	< 0,001
Autres critères				
Délai jusqu'au début du soulagement du symptôme primaire (heures)	Médiane	1,5	18,5	< 0,001
Variation du score EVA composite 2 heures après le traitement	Moyenne	-19,74	-7,49	< 0,001
Variation du score composite de symptômes évalués par le patient 2 heures après le traitement	Moyenne	-0,53	-0,22	< 0,001
Variation du score composite de symptômes évalués par l'investigateur 2 heures après le traitement	Moyenne	-0,44	-0,19	< 0,001
Délai jusqu'au soulagement quasi-complet des symptômes (heures)	Médiane	8,0	36,0	0,012

Résultats d'efficacité : FAST-3 ; phase contrôlée -- population ITT				
Critère	Statistique	Firazyr	Placebo	Valeur P
		(n = 43)	(n = 45)	
Délai jusqu'à la régression initiale des symptômes, évaluation par le patient (heures)	Médiane	0,8	3,5	< 0,001
Délai jusqu'à la régression initiale des symptômes, évaluation visuelle par l'investigateur (heures)	Médiane	0,8	3,4	< 0,001

Au total, 66 patients présentant des crises d'AOH touchant le larynx ont été traités dans ces études cliniques de phase III contrôlées. Les résultats ont été similaires à ceux observés chez les patients ayant présenté des crises d'AOH non laryngé en termes de délai jusqu'au début du soulagement des symptômes.

Population pédiatrique

Une étude en ouvert non randomisée, en un seul bras (HGT-FIR-086), a été menée chez 32 patients au total. Tous les patients ont reçu au moins une dose d'icatibant (0,4 mg/kg de poids corporel jusqu'à une dose maximale de 30 mg) et la majorité des patients ont été suivis pendant au moins 6 mois. Onze patients étaient au stade prépubertaire et 21 patients étaient au stade pubertaire ou postpubertaire.

La population d'analyse de l'efficacité était composée de 22 patients (11 patients au stade prépubertaire et 11 patients au stade pubertaire/postpubertaire) qui avaient été traités par l'icatibant pour une crise d'AOH.

Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, mesuré à l'aide d'un score composite d'évaluation des symptômes par l'investigateur. Le délai jusqu'au soulagement des symptômes était défini comme la durée (en heures) nécessaire pour observer une amélioration de 20 % des symptômes.

Globalement, le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes a été de 1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0 ; 1,1 heure). Une heure et deux heures après le traitement, un début de soulagement des symptômes a été observé chez 50 % et 90 % respectivement des patients. Globalement, le délai médian jusqu'aux symptômes minimaux (moment le plus proche après le traitement où tous les symptômes étaient légers ou absents) était de 1,1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0 ; 2,0 heures).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'icatibant a été caractérisée par des études utilisant à la fois l'administration intraveineuse et sous-cutanée à des volontaires sains et à des patients. Le profil pharmacocinétique de l'icatibant chez les patients souffrant d'AOH était similaire à celui des volontaires sains.

Absorption

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité absolue de l'icatibant est de 97 %. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale est d'environ 30 minutes.

Distribution

Le volume de distribution de l'icatibant (V_{ss}) est d'environ 20-25 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est de 44 %.

Biotransformation

L'icatibant est métabolisé de façon importante par les enzymes protéolytiques en métabolites inactifs qui sont principalement excrétés dans les urines.

Des études *in vitro* ont confirmé que l'icatibant n'est pas dégradé par les voies métaboliques oxydatives et qu'il n'est pas un inhibiteur des principales isoenzymes (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) du cytochrome P450 (CYP) et qu'il n'est pas un inducteur des CYP 1A2 et 3A4.

Élimination

L'icatibant est principalement éliminé par le métabolisme avec moins de 10 % de la dose excrétée dans les urines sous forme non modifiée. La clairance est d'environ 15 à 20 l/h et est indépendante de la dose. La demi-vie terminale plasmatique est d'environ 1 à 2 heures.

Populations particulières

Patients âgés

Les données suggèrent une diminution, liée à l'âge, de la clairance, qui entraîne une exposition supérieure d'environ 50 à 60% chez les patients âgés (75-80 ans) par rapport aux patients de 40 ans.

Sexe

Les données semblent indiquer qu'il n'y a pas de différence de la clairance entre les sujets de sexe masculin et féminin après correction pour le poids.

Insuffisance hépatique et rénale

Des données limitées suggèrent que l'exposition à l'icatibant n'est pas influencée par une insuffisance hépatique ou rénale.

Groupe ethnique

Les informations sur l'effet des particularités ethniques sont limitées. Les données d'exposition disponibles semblent indiquer qu'il n'y a pas de différence de la clairance entre les sujets non blancs (N = 40) et blancs (N = 132).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'icatibant a été caractérisée chez des patients pédiatriques atteints d'AOH dans l'étude HGT-FIR-086 (voir rubrique 5.1). Après administration d'une dose unique par voie sous-cutanée (0,4 mg/kg jusqu'à un maximum de 30 mg), le temps jusqu'à la concentration maximale est d'environ 30 minutes et la demi-vie terminale est d'environ 2 heures. Il n'a pas été observé de différences de l'exposition à l'icatibant chez les patients présentant ou non une crise d'AOH. Le modèle pharmacocinétique de population utilisant à la fois les données chez les adultes et chez les enfants et adolescents a montré que la clairance de l'icatibant est corrélée au poids corporel, des valeurs de clairance plus faibles étant observées pour les poids plus faibles dans la population pédiatrique atteinte d'AOH. Sur la base de la modélisation de la posologie en fonction du poids, l'exposition prédite à l'icatibant dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2) est plus faible que celle observée dans les études menées chez des patients adultes atteints d'AOH.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études à doses répétées menées pendant une période maximum de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le chien ont montré une diminution dose-dépendante du taux d'hormones sexuelles circulantes, ainsi qu'un retard réversible de la maturation sexuelle dû à l'administration répétée d'icatibant chez les deux espèces.

L'exposition journalière maximale définie par l'aire sous la courbe (ASC) à la dose sans effet nocif observé (NOAEL) lors de l'étude de 9 mois menée chez le chien était 2,3 fois l'ASC chez l'adulte après une dose sous-cutanée de 30 mg. Une NOAEL n'était pas mesurable dans l'étude chez le rat, toutefois, tous les résultats issus de cette étude ont montré un effet soit totalement, soit partiellement réversible chez les rats traités. Une hypertrophie surrénalienne a été observée chez le rat à toutes les doses testées. Une réversibilité de l'hypertrophie surrénalienne a été constatée une fois le traitement par icatibant interrompu. La pertinence clinique de l'exploration des glandes surrénales n'est pas connue.

L'icatibant n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles (dose maximale : 80,8 mg/kg/jour) et des rats mâles (dose maximale : 10 mg/kg/jour).

Au cours d'une étude de 2 ans visant à évaluer le potentiel carcinogène de l'icatibant chez le rat, des doses quotidiennes produisant des niveaux d'exposition atteignant environ 2 fois le niveau obtenu après administration d'une dose thérapeutique chez l'homme n'ont eu aucun effet sur l'incidence ni sur la morphologie des tumeurs. Ces résultats n'indiquent aucun potentiel carcinogène pour l'icatibant.

Lors d'une batterie classique de tests *in vitro* et *in vivo*, l'icatibant n'a montré aucun signe de génotoxicité.

L'icatibant n'est pas tératogène lorsqu'il est administré par injection sous-cutanée pendant le développement embryonnaire et fœtal précoce chez le rat (dose maximale de 25 mg/kg/jour) et chez le lapin (dose maximale de 10 mg/kg/jour). L'icatibant est un antagoniste puissant de la bradykinine et, par conséquent, à des doses élevées, le traitement peut avoir des effets sur le processus d'implantation utérine et sur la stabilité utérine ultérieure en début de gestation. Ces effets sur l'utérus se manifestent également plus tard au cours de la gestation où l'icatibant présente un effet tocolytique entraînant le retard de la mise bas chez le rat, avec une souffrance fœtale accrue et une mort périnatale lors de l'administration d'une forte dose (10 mg/kg/jour).

Dans une étude de recherche de dose en administration sous-cutanée d'une durée de 2 semaines chez le rat juvénile, la dose maximale tolérée a été établie à 25 mg/kg/jour.

Une atrophie des testicules et des épидидymes a été observée dans l'étude pivot de toxicité juvénile au cours de laquelle des rats sexuellement immatures ont été traités à la dose de 3 mg/kg/jour pendant 7 semaines ; les anomalies microscopiques observées étaient partiellement réversibles. Des effets similaires de l'icatibant sur les tissus reproducteurs ont été observés chez des rats et des chiens sexuellement matures. Ces anomalies tissulaires étaient compatibles avec les effets observés sur les gonadotrophines et semblent être réversibles pendant la période sans traitement ultérieure.

L'icatibant n'a provoqué aucune modification de la conduction cardiaque *in vitro* (canal hERG) ou *in vivo* chez les chiens sains ou différents modèles de chien (régulation du rythme ventriculaire, effort physique et ligature coronaire) chez lesquels aucune modification hémodynamique associée n'a été observée. Il a été démontré que l'icatibant aggrave l'ischémie cardiaque induite chez plusieurs modèles non cliniques, mais il n'a pas été prouvé qu'il ait un effet délétère systématique dans les cas d'ischémie aiguë.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide acétique, glacial (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 ml de solution dans une seringue préremplie de 3 ml (verre de type I) avec bouchon piston (enduit de bromobutyle avec polymère fluorocarbonylé).
Une aiguille hypodermique (25G; 16 mm) est incluse dans l'emballage.

Présentations disponibles : conditionnement unitaire contenant une seringue préremplie et une aiguille et conditionnement multiple contenant trois seringues préremplies et trois aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution doit être transparente, incolore et sans particules visibles.

Utilisation dans la population pédiatrique

La dose appropriée à administrer est déterminée en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

Si la dose requise est inférieure à 30 mg (3 ml), les accessoires ci-dessous sont nécessaires pour prélever et administrer la dose appropriée :

- adaptateur (raccord Luer-lock femelle proximal et/ou distal) ;
- seringue graduée de 3 ml (recommandée).

La seringue préremplie d'icatibant et tous les autres composants sont à usage unique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Toutes les aiguilles et seringues doivent être éliminées dans un collecteur d'aiguilles.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 juillet 2008
Date du dernier renouvellement : 13 mars 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne du médicament ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Firazyr 30 mg solution injectable en seringue préremplie
icatibant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 3 ml contient de l'acétate d'icatibant équivalent à 30 mg d'icatibant.
Chaque ml de cette solution contient 10 mg d'icatibant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
Une seringue préremplie.
Une aiguille de 25G

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.
Exclusivement à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/461/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Firazyr 30 mg solution injectable en seringue préremplie
icatibant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 3 ml contient de l'acétate d'icatibant équivalent à 30 mg d'icatibant.
Chaque ml de cette solution contient 10 mg d'icatibant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
Conditionnement multiple contenant trois seringues préremplies et trois aiguilles de 25 G

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.
Exclusivement à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/461/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Firazyr 30 mg solution injectable en seringue préremplie
icatibant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 3 ml contient de l'acétate d'icatibant équivalent à 30 mg d'icatibant.
Chaque ml de cette solution contient 10 mg d'icatibant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
Une seringue préremplie et une aiguille de 25 G
Composants d'un conditionnement multiple ne pouvant être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.
Exclusivement à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/461/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Firazyr 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

{BLISTER DE PROTECTION}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Firazyr 30 mg solution injectable en seringue préremplie
icatibant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Utilisation sous-cutanée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE SUR LA SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Firazyr 30 mg
icatibant
sc

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 mg/3 ml

6. AUTRE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Firazyr 30 mg solution injectable en seringue préremplie icatibant

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Firazyr et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Firazyr
3. Comment utiliser Firazyr
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Firazyr
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Firazyr et dans quels cas est-il utilisé

Firazyr contient la substance active icatibant.

Firazyr est utilisé pour le traitement des symptômes de l'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus.

Dans l'AOH, les taux d'une substance présente dans la circulation sanguine, appelée bradykinine, sont plus élevés, ce qui provoque des symptômes tels que gonflements, douleurs, nausées et diarrhées.

Firazyr bloque l'activité de la bradykinine et, par conséquent, arrête la progression des symptômes d'une crise d'AOH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Firazyr

N'utilisez jamais Firazyr

- si vous êtes allergique à l'icatibant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Firazyr :

- si vous souffrez d'angine de poitrine (réduction du débit sanguin vers le muscle cardiaque)
- si vous avez récemment eu un accident vasculaire cérébral

Les effets secondaires liés à Firazyr sont similaires aux symptômes de votre maladie. Si vous remarquez que les symptômes de la crise empirent après l'administration de Firazyr, informez-en immédiatement votre médecin.

De plus :

- Il est impératif que vous ou un proche ayez suivi une formation sur la technique de l'injection sous-cutanée (injection sous la peau) avant que vous ou un proche puissiez injecter Firazyr.
- Immédiatement après une auto-administration de Firazyr ou une administration par un proche formé en cas d'œdème laryngé (obstruction des voies respiratoires supérieures), veuillez vous rendre dans un établissement médical.
- Si vos symptômes ne disparaissent pas après une injection de Firazyr en auto-administration ou par un proche, consultez un médecin concernant des injections supplémentaires de Firazyr. Chez les patients adultes, jusqu'à 2 injections supplémentaires pourront être faites en 24 heures.

Enfants et adolescents

Firazyr n'est pas destiné aux enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et Firazyr

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Firazyr n'est pas connu pour interagir avec d'autres médicaments. Si vous prenez un médicament appelé « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » (ECA) (ex. : captopril, énalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) qui est utilisé pour réduire votre tension artérielle ou pour toute autre raison, vous devez en informer votre médecin avant de prendre Firazyr.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de commencer tout traitement par Firazyr.

Si vous allaitez, vous ne devez pas le faire pendant les 12 heures qui suivent la dernière prise de Firazyr.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des vertiges suite à une crise d'AOH ou après avoir pris Firazyr.

Firazyr contient du sodium

La solution injectable contient moins de 1 mmol (23 milligrammes) de sodium par seringue et est donc essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Firazyr

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Si vous n'avez jamais utilisé Firazyr, votre première dose de Firazyr vous sera injectée par votre médecin ou votre infirmière. Votre médecin vous indiquera quand vous pouvez rentrer chez vous en toute sécurité.

Il est possible, uniquement après discussion avec votre médecin ou votre infirmière et suite à une formation adéquate sur la technique de l'injection sous-cutanée (injection sous la peau), que l'on vous autorise à vous auto-administrer Firazyr ou à ce qu'un proche vous injecte Firazyr en cas de crise

d'AOH. Il est important que l'injection sous-cutanée (sous la peau) de Firazyr soit pratiquée dès les tout premiers symptômes d'angio-œdème. Le professionnel de santé qui s'occupe de vous vous montrera (à vous et/ou à votre proche) comment procéder à une injection de Firazyr en toute sécurité conformément aux instructions fournies dans cette notice.

Quand et à quelle fréquence devez-vous prendre Firazyr ?

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Firazyr et vous indiquera à quelle fréquence vous devez en prendre.

Adultes

- La dose recommandée de Firazyr est d'une injection (3 ml, 30 mg) administrée en sous-cutané (sous la peau) dès que vous remarquez l'apparition d'une crise d'angio-œdème (par exemple en cas d'augmentation du gonflement cutané, notamment lorsqu'il affecte le visage et le cou, ou en cas de douleur abdominale plus importante).
- Si vous ne ressentez aucun soulagement des symptômes 6 heures après l'injection, vous devez consulter un médecin concernant des injections supplémentaires de Firazyr. Chez les adultes, jusqu'à 2 injections supplémentaires pourront être faites dans les 24 heures.
- **Vous ne devez pas recevoir plus de 3 injections en 24 heures et, si vous avez besoin de plus de 8 injections en un mois, vous devez consulter un médecin.**

Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans

- La dose recommandée de Firazyr est d'une injection de 1 ml jusqu'à un maximum de 3 ml en fonction du poids, administrée en sous-cutané (sous la peau) dès que vous remarquez l'apparition d'une crise d'angio-œdème (par exemple en cas d'augmentation du gonflement cutané, notamment lorsqu'il affecte le visage et le cou, ou en cas de douleur abdominale plus importante).
- Voir la section Instructions d'utilisation pour les informations sur la dose à injecter.
- En cas de doute sur la dose à injecter, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.
- **Si les symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas, appelez immédiatement un service d'urgences médicales.**

Comment Firazyr doit-il être administré ?

Firazyr est conçu pour être administré par injection sous-cutanée (sous la peau). Chaque seringue ne doit être utilisée qu'une fois.

Firazyr est injecté au moyen d'une aiguille courte dans le tissu adipeux, sous la peau, dans l'abdomen (ventre).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

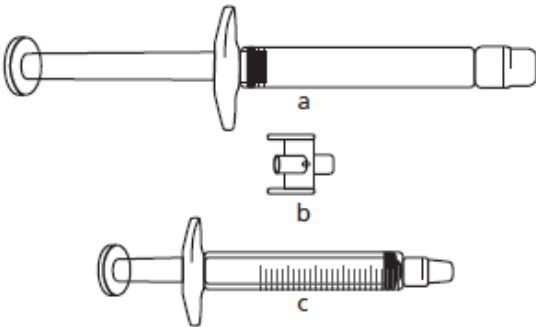
Les instructions suivantes, présentées étape par étape, concernent :

- **l'auto-administration (adultes) ;**
- **l'administration par un proche ou un professionnel de santé chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 2 ans (pesant au moins 12 kg).**

Ces instructions sont organisées comme suit :

- 1) Informations générales
- 2a) Comment préparer la seringue et l'aiguille pour les enfants et adolescents (2 à 17 ans) pesant 65 kg ou moins
- 2b) Comment préparer la seringue et l'aiguille pour l'injection (pour tous les patients)
- 3) Comment préparer le point d'injection
- 4) Comment injecter la solution
- 5) Instructions concernant l'élimination du kit d'injection

Injection de Firazyr : instructions étape par étape


1) Informations générales
<ul style="list-style-type: none">• Nettoyez le plan de travail (la surface) utilisé avant de commencer.• Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.• Ouvrez la plaquette en tirant sur le film protecteur.• Retirez la seringue préremplie de la plaquette.• Retirez le capuchon situé à l'extrémité de la seringue préremplie en dévissant celui-ci.• Une fois le capuchon retiré, posez la seringue préremplie sur une surface plane.
2a) Comment préparer la seringue pour les enfants et adolescents (2 à 17 ans) pesant 65 kg ou moins :
<p>Informations importantes destinées aux professionnels de santé et aux proches :</p> <p>Si la dose est inférieure à 30 mg (3 ml), le matériel suivant est nécessaire pour extraire la dose appropriée (voir ci-dessous) :</p> <ol style="list-style-type: none">a) Seringue préremplie de Firazyr (contenant la solution d'icatibant)b) Raccord (adaptateur)c) Seringue graduée de 3 ml


Le volume à injecter en ml doit être prélevé dans une seringue graduée de 3 ml vide (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 1 : Posologie chez les enfants et adolescents

Poids	Volume à injecter
12 kg à 25 kg	1,0 ml
26 kg à 40 kg	1,5 ml
41 kg à 50 kg	2,0 ml
51 kg à 65 kg	2,5 ml

Chez les patients pesant **plus de 65 kg**, utiliser le contenu total de la seringue préremplie (3 ml).

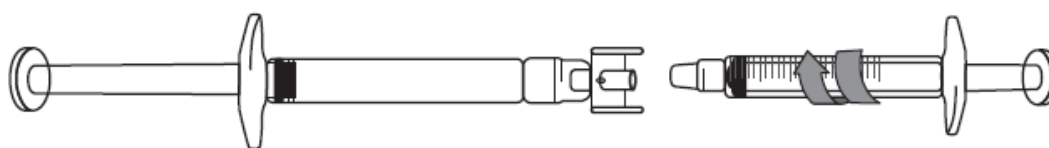
 **En cas de doute sur le volume de solution à extraire, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.**

1) Retirer les capuchons à chaque extrémité du raccord.

 **Évitez de toucher les extrémités du raccord et l'embout de la seringue pour prévenir une contamination.**

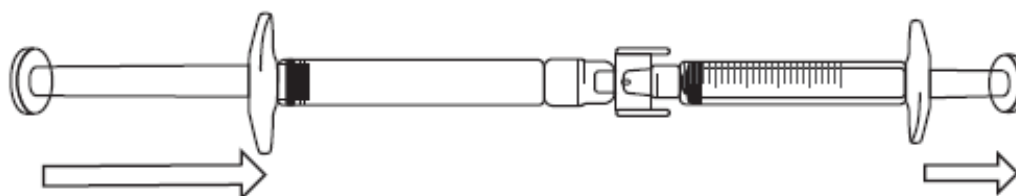
2) Vissez le raccord sur la seringue préremplie.

3) Fixez la seringue graduée à l'autre extrémité du raccord en veillant à ce que les deux connexions soient bien verrouillées.

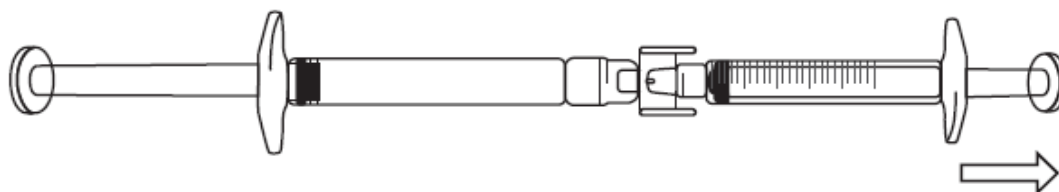


Transfert de la solution d'icatibant dans la seringue graduée :

1) Pour commencer à transférer la solution d'icatibant, appuyez sur le piston de la seringue préremplie (à l'extrême gauche sur l'illustration ci-dessous).



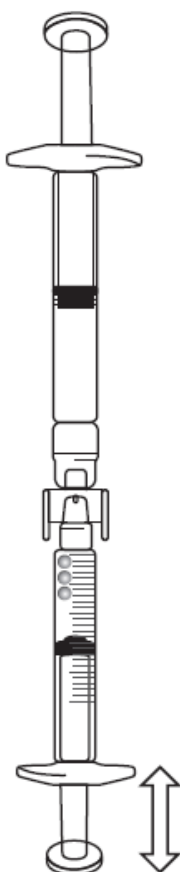
- 2) Si la solution d'icatibant ne commence pas à passer dans la seringue graduée, tirez légèrement sur le piston de la seringue graduée jusqu'à ce que la solution d'icatibant commence à s'écouler dans la seringue graduée (voir l'illustration ci-dessous).



- 3) Continuez à appuyer sur le piston de la seringue préremplie jusqu'à ce que le volume d'injection (dose) nécessaire soit transféré dans la seringue graduée. Voir le tableau 1 pour les informations sur la posologie.

S'il y a de l'air dans la seringue graduée :

- Retournez les seringues connectées de façon à ce que la seringue préremplie soit en haut (voir l'illustration ci-dessous).



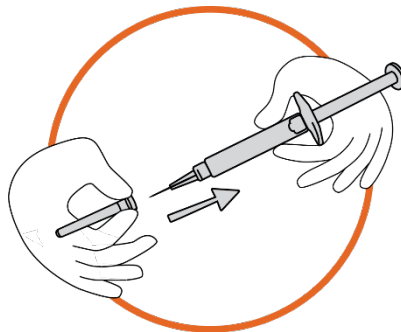
- Appuyez sur le piston de la seringue graduée afin que tout l'air repasse dans la seringue préremplie (il peut être nécessaire de répéter cette étape plusieurs fois).
- Prélevez le volume nécessaire de solution d'icatibant.

- 4) Retirez la seringue préremplie et le raccord de la seringue graduée.
- 5) Éliminez la seringue préremplie et le raccord dans le collecteur d'aiguilles.

**2b) Comment préparer la seringue et l'aiguille avant l'injection :
tous les patients (adultes, adolescents et enfants)**

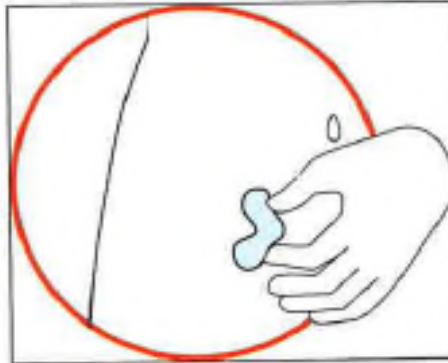


- Retirez de la plaquette l'étui contenant l'aiguille.
- Tournez l'extrémité du capuchon de l'aiguille pour déchirer le film protecteur. (assurez-vous que l'aiguille reste bien dans son étui).



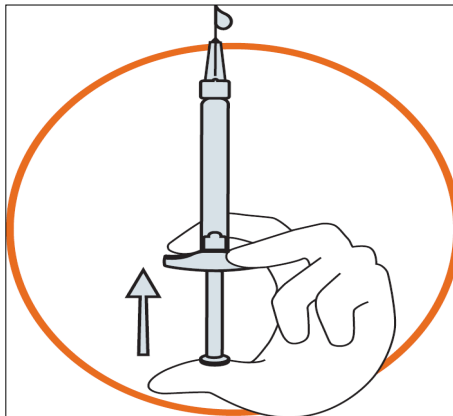
- Munissez-vous de la seringue et maintenez-la fermement. Fixez soigneusement l'aiguille à la seringue préremplie contenant la solution incolore.
- Introduisez la seringue préremplie dans l'étui contenant l'aiguille et vissez la seringue à l'aiguille.
- Retirez l'aiguille de son étui en tirant sur le corps de la seringue. Ne tirez pas sur le piston.
- La seringue est à présent prête pour l'injection.

3) Comment préparer le point d'injection

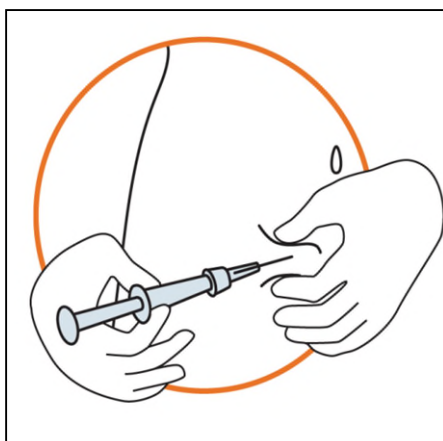


- Choisissez la partie du corps à préparer pour l'injection. L'injection doit être pratiquée dans un pli de la peau sur le côté gauche ou droit de votre ventre à environ 5-10 cm au-dessous de votre nombril. Cette zone doit se trouver à au moins 5 cm de toute cicatrice éventuelle. Ne pas choisir une zone tuméfiée (gonflée), présentant des ecchymoses (bleus) ou douloureuse.
- Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un coton imbibé d'alcool et laissez sécher.

4) Comment injecter la solution

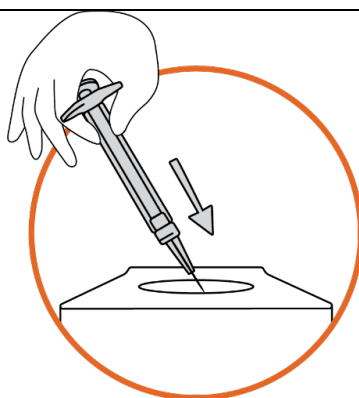


- Maintenez la seringue avec les deux doigts d'une main, le pouce étant positionné sur le piston.
- Vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue en appuyant sur le piston jusqu'à l'apparition d'une toute première goutte de produit à l'extrémité de la seringue.



- Maintenez la seringue selon un angle compris entre 45 et 90 degrés par rapport à la surface de la peau, l'aiguille étant dirigée vers la peau.
- Tandis que vous maintenez la seringue d'une main, utilisez votre autre main pour former un pli de peau entre le pouce et l'index à l'endroit que vous avez désinfecté.
- Tout en maintenant le pli de peau, mettez la seringue en contact avec la peau et introduisez l'aiguille rapidement dans le pli de peau.
- Appuyez lentement sur le piston tout en gardant la position initiale de votre main jusqu'à ce que l'intégralité du liquide soit injectée dans la peau et que plus aucun liquide ne reste dans la seringue.
- Il convient d'appuyer lentement sur le piston ; une injection doit prendre environ 30 secondes.
- Relâchez le pli de peau et retirez doucement l'aiguille.

5) Instructions concernant l'élimination du kit d'injection



- Jetez la seringue, l'aiguille et l'étui protecteur de l'aiguille dans le conteneur prévu à cet effet (conteneur pour objets piquants/coupants/tranchants destiné à l'élimination des déchets dangereux), afin d'éviter toute blessure à quiconque en cas de mauvaise manipulation.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La quasi-totalité des patients traités par Firazyr présentent une réaction au niveau du site d'injection (comme une irritation cutanée, un gonflement de la peau, une douleur, des démangeaisons, une rougeur de la peau et une sensation de brûlure). Ces effets sont généralement légers et disparaissent sans qu'un traitement supplémentaire ne soit nécessaire.

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :
Réactions supplémentaires au site d'injection (sensation de pression, ecchymose (« bleu »), diminution de la sensibilité et/ou engourdissement, éruption cutanée accompagnée de démangeaisons et sensation de chaleur).

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

Nausées (sensation de mal au cœur)

Maux de tête

Vertiges

Fièvre

Démangeaisons

Irritations

Rougeur de la peau

Anomalies du bilan hépatique

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Urticaire

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez que les symptômes de votre crise s'aggravent après l'administration de Firazyr.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Firazyr

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage de la seringue ou de l'aiguille est endommagé ou s'il y a des signes visibles de détérioration, par exemple si la solution est opaque, si elle contient des particules ou si sa couleur a changé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Firazyr

La substance active est l'icatibant. Chaque seringue préremplie contient 30 milligrammes d'icatibant (sous forme d'acétate). Les autres composants sont le chlorure de sodium, l'acide acétique glacial, l'hydroxyde de sodium et de l'eau injectable.

Comment se présente Firazyr et contenu de l'emballage extérieur

Firazyr se présente sous la forme d'une solution injectable transparente et incolore disponible dans une seringue de verre préremplie de 3 ml.

Une aiguille hypodermique est incluse dans l'emballage.

Firazyr est disponible en conditionnement unitaire contenant une seringue préremplie et une aiguille ou en conditionnement multiple contenant trois seringues préremplies et trois aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
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

Slovenská republika

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.