|  |
| --- |
| Tento dokument predstavuje schválené informácie o lieku Firazyr a sú v ňom sledované zmeny od predchádzajúcej procedúry, ktorou boli ovplyvnené informácie o lieku EMEA/H/C/000899/IB/0057).Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firazyr |

**PRÍLOHA I**

# SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. NÁZOV LIEKU**

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

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

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

Pomocné látky so známym účinkom

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok.

Roztok je číra a bezfarebná kvapalina.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Firazyr je indikovaný na symptomatickú liečbu akútnych záchvatov hereditárneho (dedičného) angioedému (HAE) dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 2 roky a starším s nedostatkom inhibítora C1 esterázy.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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

Dávkovanie

*Dospelí*

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

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

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

*Pediatrická populácia*

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

**Tabuľka 1: Dávkovací režim pre pediatrických pacientov**

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

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

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

*Staršie osoby*

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

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

*Porucha funkcie pečene*

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

*Porucha funkcie obličiek*

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

Spôsob podávania

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

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

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

Pokyny na použitie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

*Podávanie ošetrovateľom/samotným pacientom*

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

*Dospelí*

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

*Deti a dospievajúci vo veku 2-17 rokov*

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

* 1. **Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

* 1. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Záchvaty hrtanu

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

Ischemická choroba srdca

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

Cievna mozgová príhoda

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

Podávanie ošetrovateľom/samotným pacientom

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

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

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

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 miligramov) v injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pediatrická populácia

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

* 1. **Liekové a iné interakcie**

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

* 1. **Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo sú len obmedzené údaje o použití ikatibantu u tehotných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali účinky na uhniezdenie oplodneného vajíčka v maternici a pôrod (pozri časť 5.3), ale potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

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

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

**4.8 Nežiaduce účinky**

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

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

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich účinkov uvedených v Tabuľke 2 je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie:

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

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

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití ikatibantu**

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

Pediatrická populácia

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

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

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

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Imunogenita

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Žiadne klinické informácie o predávkovaní nie sú dostupné.

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

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanizmus účinku

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

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

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

Odpoveď bola tiež zhodná u opakovaných záchvatov v kontrolovaných skúškach fázy III. Celkovo 237 pacientov dostalo 1 386 dávok 30 mg ikatibantu proti 1 278 záchvatom akútneho HAE. V prvých 15 záchvatoch liečených ikatibantom (1 114 dávok proti 1 030 záchvatom) boli mediány času po nástup úľavy symptómov podobné medzi jednotlivými záchvatmi (2,0 až 2,5 hodín). 92,4% týchto záchvatov HAE bolo liečených jedinou dávkou lieku Firazyr.

**Tabuľka 3. Výsledky účinnosti pre FAST‑1 a FAST‑2**

| **Kontrolovaná klinická štúdia lieku FIRAZYR v porovnaní s kys. tranexamovou/placebom: Výsledky účinnosti** |
| --- |
| **FAST-2** | **FAST‑1** |
|  | ikatibant | kyselina tranexamová |  | ikatibant | **placebo** |
| Počet pacientov v ITT populácii | 36 | 38 | Počet pacientov v ITT populácii | 27 | 29 |
| Východisk.bod VAS(mm) | 63,7 | 61,5 | Východisk.bod VAS(mm) | 69,3 | 67,7 |
| Zmena z východisk.bodu na 4 hodiny | -41,6 | -14,6 | Zmena z východisk.bodu na 4 hodiny | -44,8 | -23,5 |
| Rozdiel medzi liečbami (95 % CI, p-hodnota) | -27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001 | Rozdiel medzi liečbami (95 % CI, p-hodnota) | -23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002 |
| Zmena z východisk.bodu na 12 hodín | -54,0 | -30,3 | Zmena z východisk.bodu na 12 hodín | -54,2 | -42,4 |
| Rozdiel medzi liečbami (95 % CI, p-hodnota) | -24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001 | Rozdiel medzi liečbami (95 % CI, p-hodnota) | -15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028 |
| Medián času po nábeh úľavy od symptómov (hodiny) |    | Medián času po nábeh úľavy od symptómov (hodiny) |   |   |
| Všetky epizódy(N = 74) | 2,0 | 12,0 | Všetky epizódy(N = 56) | 2,5 | 4,6 |
| Miera odpovede (%, CI) v 4 hod. po začiatku liečby |   |   | Miera odpovede (%, CI) v 4 hod. po začiatku liečby |   |   |
| Všetky epizódy(N = 74) | 80,0 (63,1, 91,6) | 30,6 (16,3, 48,1) | Všetky epizódy(N = 56) | 66,7 (46,0, 83,5) | 46,4 (27,5, 66,1) |
| Medián času po nábeh úľavy od symptómov : všetkých symptómov (h):bolesti bruchaopuch kožebolesť kože |  1,62,61,5 |  3,518,112,0 | Medián času po nábeh úľavy od symptómov : všetkých symptómov (h):bolesti bruchaopuch kožebolesť kože |  2,03,11,6 |  3,310,29,0 |
| Medián času po nábeh úľavy od temer všetkých symptómov (hodiny) |   |   | Medián času po nábeh úľavy od temer všetkých symptómov (hodiny) |   |   |
| Všetky epizódy(N = 74) | 10,0 | 51,0 | Všetky epizódy(N = 56) | 8,5 | 19,4 |
| Medián času po regresiu symptómov, podľa pacienta (hodiny) |   |   | Medián času po regresiu symptómov, podľa pacienta (hodiny) |   |   |
| Všetky epizódy(N = 74) | 0,8 | 7,9 | Všetky epizódy(N = 56) | 0,8 | 16,9 |
| Medián času po celkové zlepšenie pacienta, podľa lekára (hodiny)  |   |   | Medián času po celkové zlepšenie pacienta, podľa lekára (hodiny)  |   |   |
| Všetky epizódy(N = 74) | 1,5 | 6,9 | Všetky epizódy(N = 56) | 1,0 | 5,7 |

**Tabuľka 4. Výsledky účinnosti pre FAST‑3**

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

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

Pediatrická populácia

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

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

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

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

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Distribučný objem ikatibantu (Vss) je asi 20 – 25 l. Viazanie na bielkoviny plazmy predstavuje 44 %.

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

Osobitné populácie

*Staršie osoby*

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

*Pohlavie*

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

*Porucha funkcie pečene a obličiek*

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

*Rasa*

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

*Pediatrická populácia*

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

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

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

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

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

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

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

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný

Kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajte v mrazničke.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

Použitie v pediatrickej populácii

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

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

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

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Írsko

medinfoEMEA@takeda.com

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/461/001

EU/1/08/461/002

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. júl 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marec 2013

1. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

**PRÍLOHA II**

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

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA tÝkajúce sa BEZPEČNÉho A ÚČINNÉho POUŽÍVANIA LIEKU**

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Írsko

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 Y754

Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

# B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

# C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

# A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA S JEDNÝM BALENÍM**

**1. NÁZOV LIEKU**

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

ikatibant

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

Jedna naplnená injekčná striekačka

Jedna ihla 25 G

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/08/461/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Firazyr 30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

ikatibant

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jedno použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/08/461/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Firazyr 30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÝ OBAL MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

ikatibant

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg ikatibantu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

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

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

Jedna naplnená injekčná striekačka a jedna ihla 25 G

Časť multibalenia, nie je určené na individuálny predaj.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jedno použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/08/461/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Firazyr 30 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH****{VIEČKO NA PREHĹBENINÁCH BLISTROVÉHO OBALU}** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

ikatibant

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

Subkutánne použitie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, ktoré majú byť uvedené na MALOM vnútornom obale**

**OZNAČENIE INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Firazyr 30 mg

icatibant

sc

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

30 mg/3 ml

**6. INÉ**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

# B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Firazyr 30 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke**

ikatibant

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.

1. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Firazyr a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Firazyr

3. Ako používať Firazyr

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Firazyr

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. **Čo je Firazyr a na čo sa používa**

Firazyr obsahuje liečivo ikatibant.

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

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

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

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Firazyr**

**Nepoužívajte Firazyr**

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

**Upozornenia a opatrenia**

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

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

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

Navyše:

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

**Deti a dospievajúci**

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

**Iné lieky a Firazyr**

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

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

**Tehotenstvo a dojčenie**

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

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

**Vedenie vozidla a obsluha strojov**

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

**Firazyr obsahuje sodík**

Tento injekčný roztok obsahuje menej ako 1 mmol (23 miligramov) sodíka v injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako používať Firazyr**

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

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

**Kedy a ako často by ste mali používať Firazyr?**

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

**Dospelí**

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

**Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov**

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

**Ako sa má Firazyr podávať?**

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

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

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**Nasledujúci podrobný návod je určený pre:**

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

Postup sa skladá z nasledujúcich hlavných krokov:

1) Všeobecné informácie

2a) Príprava injekčnej striekačky pre deti a dospievajúcich (vo veku 2 – 17 rokov), ktorí vážia 65 kg alebo menej

2b) Príprava injekčnej striekačky a ihly na injekciu (všetci pacienti)

3) Príprava miesta vpichu

4) Vstreknutie roztoku

5) Likvidácia injekčných materiálov

**Podrobné pokyny na podanie injekcie**

|  |
| --- |
| 1. **Všeobecné informácie**
 |
| * Pred začatím postupu očistite pracovnú plochu, ktorú budete používať.
* Umyte si ruky mydlom a vodou.
* Otvorte zásobník odtrhnutím tesnenia.
* Vyberte zo zásobníka naplnenú injekčnú striekačku.
* Odstráňte viečko z konca naplnenej injekčnej striekačky odskrutkovaním uzáveru.
* Po odskrutkovaní uzáveru položte naplnenú injekčnú striekačku na rovnú plochu.
 |
| **2a) Príprava injekčnej striekačky pre deti a dospievajúcich (2-17 rokov)s hmotnosťou 65 kg alebo menej:** |
| **Dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov a ošetrovateľov:**Keď je dávka nižšia než 30 mg (3 ml), na natiahnutie príslušnej dávky je potrebné nasledujúce vybavenie (pozri nižšie):1. injekčná striekačka naplnená liekom Firazyr (obsahujúca roztok ikatibantu)
2. konektor (adaptér)
3. 3 ml odstupňovaná injekčná striekačka

Do prázdnej 3 ml odstupňovanej injekčnej striekačky treba natiahnuť potrebný objem injekcie v ml (pozri tabuľku nižšie).**Tabuľka 1: Dávkovací režim pre deti a dospievajúcich**

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

Pacienti, ktorí vážia **viac ako 65 kg** použijú plný objem naplnenej injekčnej striekačky (3 ml).**Ak si nie ste istí, aký objem roztoku natiahnuť, opýtajte sa lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry**1. Odstráňte uzávery z oboch koncov konektora.

**Vyhnite sa dotýkaniu koncov konektora a konca injekčnej striekačky, aby sa predišlo kontaminácii** 1. Naskrutkujte konektor na naplnenú injekčnú striekačku.
2. Nasaďte odstupňovanú injekčnú striekačku na druhý koniec konektora tak, aby boli obe spojenia bezpečne utesnené.

**Prenos roztoku ikatibantu do odstupňovanej injekčnej striekačky:**1. Na začatie prenosu roztoku ikatibantu posuňte piest odstupňovanej injekčnej striekačky (úplne vľavo na obrázku nižšie).

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

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

Ak je v odstupňovanej injekčnej striekačke vzduch:

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

 |  |
| * Zatláčajte piest odstupňovanej injekčnej striekačky tak, aby sa všetok vzduch presunul späť do naplnenej injekčnej striekačky (tento krok sa možno bude musieť zopakovať niekoľkokrát).
 |
| * Natiahnite požadovaný objem roztoku ikatibantu.
 |

1. Odpojte naplnenú injekčnú striekačku a konektor z odstupňovanej injekčnej striekačky.
2. Zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku a konektor do kontajnera na ostré predmety.
 |
| **2b) Príprava injekčnej striekačky a ihly na podanie injekcie:Všetci pacienti (dospelí, dospievajúci a deti)** |
| * Vyberte z blistra uzáver ihly.
* Otočte kryt uzáveru ihly aby sa zlomilo tesnenie. Odstráňte z uzáveru ihly tesnenie (ihla by mala zostať v uzávere ihly).
 |
| * Injekčnú striekačku pevne uchopte. Opatrne nasaďte ihlu na injekčnú striekačku obsahujúcu bezfarebný roztok.
* Naskrutkujte injekčnú striekačku na ihlu stále upevnenú v uzávere ihly.
* Vyberte ihlu z uzáveru ihly potiahnutím injekčnej striekačky. Nevyťahujte ju za piest.
* Injekčná striekačka je teraz pripravená na podanie injekcie.
 |

|  |
| --- |
| **3) Príprava miesta vpichu injekcie** |
| * Vyberte si miesto vpichu injekcie. Miestom vpichu injekcie by mala byť kožná riasa na bruchu približne 5 – 10 cm (2 – 4 palcov) pod pupkom na jednu alebo druhú stranu. Táto oblasť by mala byť aspoň 5 cm (2 palce) od akejkoľvek jazvy. Nevoľte oblasť s modrinou, opuchom ani bolesťou.
* Miesto vpichu injekcie vyčistite liehovým tampónom a nechajte vyschnúť.
 |
| **4) Vstreknutie roztoku** |
| * Injekčnú striekačku držte v jednej ruke medzi dvoma prstami s palcom na spodnej časti piestu.
* Uistite sa, či v injekčnej striekačke nie je žiadna vzduchová bublina, stláčaním piestu, kým sa na hrote ihly neobjaví prvá kvapka.
 |

|  |
| --- |
| * Injekčnú striekačku držte pod uhlom 45 – 90 stupňov ku koži, ihlou smerom ku koži.
* Injekčnú striekačku držte v jednej ruke, druhou rukou jemne podržte kožnú riasu medzi palcom a prstami na vopred vydezinfikovanom mieste vpichu injekcie.
* Držte kožnú riasu, priložte injekčnú striekačku ku koži a rýchlo zasuňte ihlu do kožnej riasy.
	+ Pomaly a rovnomerne tlačte rukou na piest injekčnej striekačky, až kým všetka tekutina nebude vstreknutá do kože a kým v injekčnej striekačke nezostane žiadna tekutina.
	+ Tlačte pomaly, aby tento postup trval približne 30 sekúnd.
	+ Uvoľnite kožnú riasu a jemne vytiahnite ihlu.
 |
| **5) Likvidácia injekčného materiálu** |
| * Zlikvidujte injekčnú striekačku, ihlu a uzáver ihly v kontajneri na ostré predmety, určený na likvidáciu odpadu, ktorý by mohol druhých poraniť pri nesprávnej manipulácii.
 |

**4. Možné vedľajšie účinky**

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

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

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

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

Pocit nevoľnosti

Bolesť hlavy

Závrat

Horúčka

Svrbenie

Vyrážky

Sčervenanie kože

Výsledky pečeňových testov nie sú v norme

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúťz dostupných údajov):

Žihľavka (urtikária)

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

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

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Firazyr**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na obale po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

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

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

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

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Firazyr obsahuje**

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

**Ako vyzerá Firazyr a obsah balenia**

Firazyr sa dodáva ako číry bezfarebný injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (3 ml).

Hypodermická ihla je súčasťou balenia.

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

Na trh nemusia vyť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Írsko

**Výrobca**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Írsko

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50–58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 Y754

Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**Takeda, UABTel: +370 521 09 070medinfoEMEA@takeda.com |
| **България**Такеда България ЕООДТел.: +359 2 958 27 36medinfoEMEA@takeda.com  | **Luxembourg/Luxemburg**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11medinfoEMEA@takeda.com  |
| **Česká republika**Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.Tel: +420 234 722 722medinfoEMEA@takeda.com | **Magyarország**Takeda Pharma Kft.Tel: +36 1 270 7030medinfoEMEA@takeda.com |
| **Danmark**Takeda Pharma A/STlf: +45 46 77 10 10medinfoEMEA@takeda.com | **Malta**Drugsales LtdTel: +356 21419070safety@drugsalesltd.com |
| **Deutschland**Takeda GmbHTel: +49 (0)800 825 3325medinfoEMEA@takeda.com | **Nederland**Takeda Nederland B.V.Tel: +31 20 203 5492medinfoEMEA@takeda.com |
| **Eesti**Takeda Pharma ASTel: +372 6177 669medinfoEMEA@takeda.com | **Norge**Takeda ASTlf: +47 800 800 30medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ελλάδα**Τakeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Tηλ: +30 210 6387800medinfoEMEA@takeda.com | **Österreich**Takeda Pharma Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 800-20 80 50 medinfoEMEA@takeda.com |
| **España**Takeda Farmacéutica España S.ATel: +34 917 90 42 22medinfoEMEA@takeda.com | **Polska**Takeda Pharma Sp. z o.o.Tel: +48223062447medinfoEMEA@takeda.com |
| **France**Takeda France SASTél: + 33 1 40 67 33 00medinfoEMEA@takeda.com | **Portugal**Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.Tel: + 351 21 120 1457medinfoEMEA@takeda.com |
| **Hrvatska**Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.Tel: +385 1 377 88 96medinfoEMEA@takeda.com | **România**Takeda Pharmaceuticals SRLTel: +40 21 335 03 91medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ireland**Takeda Products Ireland LtdTel: 1800 937 970medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenija**Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.Tel: + 386 (0) 59 082 480medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.Tel: +421 (2) 20 602 600medinfoEMEA@takeda.com |
| **Italia**Takeda Italia S.p.A.Tel: +39 06 502601medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**Takeda OyPuh/Tel: 0800 774 051medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**A.POTAMITIS MEDICARE LTDΤηλ: +357 22583333a.potamitismedicare@cytanet.com.cy | **Sverige**Takeda Pharma ABTel: 020 795 079medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**Takeda Latvia SIATel: +371 67840082medinfoEMEA@takeda.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Takeda UK LtdTel: +44 (0) 2830 640 902medinfoEMEA@takeda.com |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.