

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Firazyr 30 mg oplossing voor injectie, in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit van 3 ml bevat een hoeveelheid icatibantacetaat die equivalent is aan 30 mg icatibant.

Elke ml van de oplossing bevat 10 mg icatibant.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Firazyr is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassenen (met C1-esterase-inhibitordeficiëntie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Firazyr is één subcutane injectie van 30 mg toegediend door een zorgprofessional, bij voorkeur in de buikstreek, voor de behandeling van een aanval van erfelijk angio-oedeem.

Firazyr mag niet door de patiënt zelf worden toegediend.

Firazyr is bedoeld voor subcutaan gebruik. Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Patiënten met een aanval van laryngeaal oedeem moeten na de injectie onder zorgvuldig toezicht worden gesteld in een daarvoor geschikt ziekenhuis, tot de arts oordeelt dat ontslag veilig is.

De injectie moet langzaam worden toegediend vanwege de grote te injecteren hoeveelheid (3 ml).

In de meeste gevallen is een enkele injectie Firazyr voldoende om een aanval te behandelen. In geval van onvoldoende verlichting of van recidief van de verschijnselen, kan na 6 uur een tweede injectie Firazyr worden toegediend. Als de tweede injectie onvoldoende verlichting geeft of als een recidief van de verschijnselen wordt waargenomen, kan na nog eens 6 uur een derde injectie Firazyr worden toegediend. Per 24 uur mogen niet meer dan 3 injecties Firazyr worden toegediend.

In de klinische onderzoeken werden per maand niet meer dan 8 injecties Firazyr toegediend.

Kinderen en adolescenten

Er is geen ervaring met kinderen.

Ouderen

Er is beperkte informatie beschikbaar over patiënten ouder dan 65 jaar.

Gebleken is dat bij oudere patiënten de systemische blootstelling aan icatibant hoger is. De relevantie hiervan met betrekking tot de veiligheid van Firazyr is onbekend (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ischemische hartziekte

Onder ischemische omstandigheden zou zich door antagonisme van de bradykininereceptor type 2 in theorie een verslechtering van de hartfunctie en een afname van de coronaire bloedstroom kunnen voordoen. Daarom is bij de toediening van Firazyr aan patiënten met acute ischemische hartziekte of instabiele angina pectoris voorzichtigheid geboden (zie rubriek 5.3).

Beroerte

Hoewel er bewijs is voor een gunstig effect van een blokkade van de B2-receptor onmiddellijk na een beroerte, bestaat er een theoretische mogelijkheid dat icatibant de positieve, neuroprotectieve latefase-effecten van bradykinine afzwakt. In de weken na een beroerte is dan ook voorzichtigheid geboden bij de toediening van icatibant aan patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische geneesmiddelinteracties waarbij CYP450 betrokken is, worden niet verwacht (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van Firazyr en ACE-remmers is niet onderzocht. ACE-remmers zijn gecontra-indiceerd bij HAE-patiënten in verband met mogelijke toename van de bradykinineconcentratie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over blootstelling aan icatibant bij zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren zijn effecten gebleken op de innesteling in de baarmoeder en op de bevalling (zie rubriek 5.3), maar het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Firazyr mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het potentiële voordeel het risico voor de foetus rechtvaardigt (bijv. voor behandeling van potentieel levensbedreigende aanvallen van laryngeaal oedeem).

Icatibant wordt in de melk van lacterende ratten uitgescheiden in concentraties die overeenkomen met die in matернаal bloed. Er werden geen effecten aangetoond op de postnatale ontwikkeling van rattenpups.

Het is onbekend of icatibant bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar aanbevolen wordt dat vrouwen die borstvoeding geven en die Firazyr willen gebruiken, gedurende 12 uur na de behandeling geen borstvoeding geven.

Bij onvolgroeide dieren werd de geslachtsrijping door herhaald gebruik van icatibant omkeerbaar vertraagd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Firazyr heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Soms is na het gebruik van Firazyr melding gemaakt van vermoeidheid, lethargie, slaperigheid en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen optreden als gevolg van een HAE-aanval. Een oorzakelijk verband met het gebruik van Firazyr kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten moet worden geadviseerd niet aan het verkeer deel te nemen en geen machines te bedienen als ze moe of duizelig zijn.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van icatibant is vastgesteld tijdens fase I t/m III-onderzoeken met verschillende indicaties bij 1022 proefpersonen die werden behandeld met verschillende doses, kuren en toedieningswijzen.

In twee fase III-onderzoeken kregen 63 (HAE-) patiënten icatibant voor de behandeling van een aanval in de gecontroleerde fase en 118 patiënten werden behandeld in de open-labelfase.

Bijna alle proefpersonen die werden behandeld met subcutaan toegediende icatibant in klinische onderzoeken, ontwikkelden reacties op de injectieplaats, waaronder erytheem, zwelling, een warm gevoel, branderigheid, jeuk en/of huidpijn. Deze reacties waren over het algemeen licht van ernst en van voorbijgaande aard, en ze verdwenen vanzelf zonder verdere interventie.

De frequentie van de in tabel 1 vermelde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$).

Noot: Gezien het geringe aantal patiënten betekent 'soms' in dit geval dat het verschijnsel slechts bij één patiënt is vastgesteld.

Tabel 1: Bijwerkingen met icatibant gemeld in de klinische fase III-onderzoeken.

	Bijwerkingen		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen		erfelijk angio-oedeem*	
Maag-darmstelselaandoeningen		misselijkheid, buikpijn	braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	erytheem, zwelling, een warm gevoel, branderigheid, jeuk, huidpijn	asthenie	vermoeidheid, pyrexie
Infecties en parasitaire aandoeningen			faryngitis
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			contusie
Onderzoeken		verhoogd creatinefosfokinase in bloed, leverfunctieonderzoek abnormaal	gewichtstoename, verlengde protrombinetijd
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hyperurikemie
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn	
Nier- en urinewegaandoeningen			proteïnurie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		neusverstopping	astma, hoesten
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag	pruritus, erytheem
Bloedvataandoeningen			opvliegers

* HAE-aanvallen werden gemeld als bijwerkingen, hoewel het merendeel hiervan – op grond van het tijdstip van optreden – recidiverende aanvallen betrof en geen verband hield met de behandeling met Firazyr.

4.9 Overdosering

Er is geen klinische informatie over overdosering beschikbaar.

Een dosis van 3,2 mg/kg intraveneus (ongeveer 8 maal de therapeutische dosis) veroorzaakte bij gezonde proefpersonen tijdelijk erytheem, jeuk of hypotensie. Therapeutische interventie was niet noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hartpreparaten. ATC-code: C01EB19.

HAE (een autosomale, dominante aandoening) wordt veroorzaakt door het ontbreken of de disfunctie van C1-esteraseremmer. HAE-aanvallen gaan gepaard met een verhoogde afgifte van bradykinine, de hoofdmediator bij het optreden van de klinische verschijnselen.

HAE manifesteert zich als intermitterende aanvallen van subcutaan en/of submucosaal oedeem met betrokkenheid van de bovenste luchtwegen, de huid en het maag-darmkanaal. Een aanval duurt doorgaans 2 tot 5 dagen.

Icatibant is een selectieve competitieve bradykinine-type-2-receptorantagonist (B2-receptorantagonist). Het is een synthetische decapeptide met een structuur die lijkt op die van bradykinine, maar met 5 niet-proteïenogene aminozuren. Bij HAE zijn verhoogde bradykinineconcentraties de hoofdmediator bij het optreden van de klinische verschijnselen.

Bij gezonde jonge proefpersonen voorkwam toediening van icatibant in doses van 0,8 mg/kg over 4 uur, 1,5 mg/kg/dag of 0,15 mg/kg/dag gedurende 3 dagen de ontwikkeling van door bradykinine geïnduceerde hypotensie, vasodilatatie en reflex tachycardie. Icatibant bleek een competitieve antagonist wanneer de provocatiedosis bradykinine met een factor 4 werd verhoogd.

Gegevens betreffende de werkzaamheid werden verkregen uit een eerste open-labelfase II-onderzoek en twee gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde multicentrische fase III-onderzoeken (één met oraal tranexaminezuur als vergelijkingsmiddel en één placebogecontroleerd). Voor het overige waren de centrale fase III-onderzoeken identiek van opzet. In totaal werden 130 patiënten willekeurig ingedeeld in een groep met 30 mg icatibant (63 patiënten) of met een vergelijkingsmiddel (tranexaminezuur (38 patiënten) of placebo (29 patiënten)). Daaropvolgende episoden van HAE werden behandeld in een open-labelverlengingsfase. Patiënten met verschijnselen van laryngeaal angio-oedeem ontvingen open-labelbehandeling met icatibant.

In de fase III-onderzoeken was het primaire eindpunt voor de werkzaamheid de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting zoals bepaald aan de hand van een visuele analoge schaal (VAS). In beide onderzoeken was bij patiënten met icatibant de mediane tijd tot de aanvang van symptoomverlichting

korter (respectievelijk 2,0 en 2,5 uur) dan met tranexaminezuur (12,0 uur) en placebo (4,6 uur). Het behandelingseffect van icatibant werd bevestigd door secundaire eindpunten voor de werkzaamheid.

De onderstaande tabel toont de resultaten van de twee centrale onderzoeken.

Gecontroleerd klinisch onderzoek van FIRAZYR vs. tranexaminezuur/placebo: werkzaamheidsresultaten					
ONDERZOEK 1			ONDERZOEK 2		
	Icatibant	Tranexaminezuur		Icatibant	Placebo
Aantal proefpersonen in ITT-populatie	36	38	Aantal proefpersonen in ITT-populatie	27	29
Uitgangs-VAS (mm)	63,7	61,5	Uitgangs-VAS (mm)	69,3	67,7
Verandering t.o.v. uitgangspunt na 4 uur	-41,6	-14,6	Verandering t.o.v. uitgangspunt na 4 uur	-44,6	-23,5
Verskil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Verskil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-22,3 (-36,1, -9,3) p = 0,002	
Verandering t.o.v. uitgangspunt na 12 uur	-54,0	-30,3	Verandering t.o.v. uitgangspunt na 12 uur	-53,9	-41,0
Verskil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Verskil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-14,0 (-27,7, -0,3) p = 0,046	
Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting (uren)			Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	2,0	12,0	Alle voorvallen (N = 56)	2,5	4,6
Responspercentage (% BI) 4 uur na start van behandeling			Responspercentage (% BI) 4 uur na start van behandeling		
Alle voorvallen (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Alle voorvallen (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting: alle verschijnselen (u):			Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting: alle verschijnselen (u):		
Buikpijn	1,6	3,5	Buikpijn	2,0	3,3
Zwelling van de huid	2,6	18,1	Zwelling van de huid	3,1	10,2
Huidpijn	1,5	12,0	Huidpijn	1,6	9,0
Mediane tijd tot bijna volledige symptoomverlichting (uren)			Mediane tijd tot bijna volledige symptoomverlichting (uren)		

Gecontroleerd klinisch onderzoek van FIRAZYR vs. tranexaminezuur/placebo: werkzaamheidsresultaten					
ONDERZOEK 1			ONDERZOEK 2		
	Icatibant	Tranexaminezuur		Icatibant	Placebo
Alle voorvallen (N = 74)	10,0	51,0	Alle voorvallen (N = 56)	8,5	23,3
Mediane tijd tot regressie van verschijnselen, door patiënt (uren)			Mediane tijd tot regressie van verschijnselen, door patiënt (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	0,8	7,9	Alle voorvallen (N = 56)	0,8	16,9
Mediane tijd tot algehele verbetering van de patiënt, door arts (uren)			Mediane tijd tot algehele verbetering van de patiënt, door arts (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	1,5	6,9	Alle voorvallen (N = 56)	1,0	5,7

In de open-labelverlengingsfase (open label extension, OLE) werden 118 patiënten voor in totaal 597 afzonderlijke aanvallen behandeld. De werkzaamheidsresultaten kwamen overeen met die in de gecontroleerde fase van de onderzoeken. In beide onderzoeken was bij de meeste aanvallen (respectievelijk 89,3 % en 90,9 %) een enkelvoudige dosis icatibant al voldoende.

Er werden in totaal 36 patiënten behandeld voor in totaal 61 laryngeale HAE-aanvallen. De resultaten waren weer gelijk aan die bij patiënten met niet-laryngeale HAE-aanvallen, met een mediane tijd tot aanvang van regressie van de verschijnselen van 0,6 tot 1,0 uur (gecontroleerde fase).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van icatibant is uitgebreid beschreven in onderzoeken met zowel intraveneuze als subcutane toediening aan gezonde vrijwilligers en patiënten. Het farmacokinetisch profiel van icatibant bij patiënten met HAE komt overeen met dat bij gezonde vrijwilligers.

Absorptie

Na subcutane toediening is de biologische beschikbaarheid van icatibant 97 %. De tijd tot maximumconcentratie bedraagt ongeveer 0,5 uur.

Distributie

Het distributievolume (V_{ss}) van icatibant bedraagt ongeveer 20-25 l. De plasma-eiwitbinding is 44 %.

Eliminatie

Icatibant wordt voornamelijk door omzetting geëlimineerd, waarbij minder dan 10 % van de dosis als onveranderd geneesmiddel in de urine wordt geëlimineerd. De klaring bedraagt ongeveer 15-20 l/u en is onafhankelijk van de dosis. De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 1-2 uur.

Metabolisme

Icatibant wordt door proteolytische enzymen in sterke mate omgezet in inactieve metabolieten die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden.

In-vitro-onderzoeken hebben bevestigd dat icatibant niet via oxidatieve metabole routes wordt afgebroken en geen remmer van belangrijke iso-enzymen van cytochroom P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4) en geen inductor van CYP 1A2 en 3A4 is.

Speciale populaties

De gegevens duiden op een verminderde klaring naargelang de leeftijd, wat ertoe leidt dat ouderen (75-80 jaar) ongeveer 50-60% meer worden blootgesteld dan een patiënt van 40 jaar. De gegevens duiden erop dat geslacht en gewicht geen belangrijke invloed hebben op de farmacokinetiek van icatibant.

Beperkte gegevens duiden erop dat blootstelling aan icatibant niet wordt beïnvloed door lever- of nierfunctiestoornis. De invloed van ras en gewicht op de farmacokinetiek van icatibant is niet beoordeeld. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over gebruik bij kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten en honden zijn onderzoeken van maximaal 3 maanden naar herhaalde toediening uitgevoerd. De maximale dagelijkse blootstellingen (AUC) in No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL's) in het 3 maanden durende onderzoek met ratten waren 3,6 maal en in het 4 weken durende onderzoek met honden 9,4 maal de AUC bij de mens na een subcutane toediening van 30 mg.

Langdurige onderzoeken ter beoordeling van de carcinogeniciteit van icatibant zijn tot op heden niet uitgevoerd.

In een standaardreeks *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken was icatibant niet genotoxisch.

Icatibant was bij toediening als subcutane injectie niet teratogeen tijdens de vroege ontwikkeling van embryo en foetus bij ratten (hoogste dosis 25 mg/kg/dag) en konijnen (hoogste dosis 10 mg/kg/dag). Icatibant is een krachtige antagonist van bradykinine. Hierdoor kan behandeling met hoge doses effecten hebben op het innestelingsproces in de baarmoeder en de verdere stabiliteit van de baarmoeder tijdens de vroege zwangerschap. Deze effecten op de baarmoeder manifesteren zich ook in een laat stadium van de zwangerschap, wanneer icatibant een tocolytisch effect heeft dat leidt tot vertraging van de bevalling bij ratten en een toename van foetale nood en perinatale sterfte bij hoge doses (10 mg/kg/dag).

Bij onvolgroeide ratten en honden werd de geslachtsrijping door herhaald gebruik van icatibant omkeerbaar vertraagd. De effecten bleken een secundair gevolg te zijn van door icatibant veroorzaakte veranderingen in de gonadotrofineconcentratie en waren omkeerbaar. Gelijkaardige effecten van icatibant op gonadotrofinen kwamen ook voor bij geslachtsrijpe honden.

Icatibant had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke muizen en ratten.

Icatibant veroorzaakte geen verandering in cardiale geleiding *in vitro* (hERG-kanaal) of *in vivo* bij gewone honden of in verschillende diermodellen met honden (ventriculaire pacing, lichamelijke inspanning en coronaire ligatie) waarin geen gerelateerde hemodynamische veranderingen werden waargenomen. Icatibant bleek in een aantal niet-klinische modellen cardiale ischemie te verergeren, hoewel een schadelijk effect bij acute ischemie niet consistent is aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Ijsazijnzuur (voor pH-stelling)
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén voorgevulde injectiespuit (glas type 1) met plunjerstop (bromobutyl omhuld met fluorkoolstofpolymeer). 3 ml oplossing in een injectiespuit van 3 ml.
Een naald voor hypodermale injectie (25 G, 16 mm) wordt meegeleverd in de verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing moet helder en kleurloos zijn en vrij van vaste deeltjes. Voor eenmalig gebruik.
Indien het product niet volledig wordt opgebruikt, dient wat er rest net als het afvalmateriaal te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jerini AG
Invalidenstr. 130
D-10115 Berlijn
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/461/001

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

11/07/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

RENTSCHLER Biotechnologie GmbH
Erwin-Rentschler-Strasse 21
D-88471 Laupheim
Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

• **AAN DE VERGUNNINGHOUDER OPGELEGDE VOORWAARDEN OF
BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

• **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

• **OVERIGE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De houder van de handelsvergunning dient ervoor te zorgen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem zoals omschreven in versie 5.0 de dato 11 april 2008, die is opgenomen in module 1.8.1 van de vergunningsaanvraag, operationeel is en functioneert voordat en zolang als het geneesmiddel op de markt is.

Risicobeheerplan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich tot het uitvoeren van alle studies en aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten die staan vermeld in het geneesmiddelenbewakingsplan, zoals overeengekomen in versie 1.2 de dato 15 april 2008 van het risicobeheerplan dat is opgenomen in module 1.8.2 van de vergunningsaanvraag en eventuele daaropvolgende bijgewerkte versies van het risicobeheerplan die worden goedgekeurd door het CHMP.

Op grond van de CHMP-richtsnoer voor risicobeheersystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik dient een bijgewerkt risicobeheerplan op hetzelfde moment te worden ingediend als de eerstvolgende periodieke veiligheidsupdate.

Daarnaast dient een bijgewerkt risicobeheerplan te worden ingediend:

- wanneer nieuwe informatie wordt ontvangen die gevolgen kan hebben voor de huidige activiteiten met betrekking tot de veiligheidsspecificaties, het geneesmiddelenbewakingsplan of risicominimalisering;
- binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke mijlpaal (op het gebied van geneesmiddelenbewaking of risicominimalisering);
- wanneer het EMEA erom verzoekt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Firazyr 30 mg oplossing voor injectie, voorgevulde spuit
Icatibant

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke voorgevulde spuit van 3 ml bevat icatibantacetaat dat equivalent is aan 30 mg icatibant.
Elke ml van de oplossing bevat 10 mg icatibant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: ijsazijnzuur, natriumhydroxide, natriumchloride, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
Naald (25 G)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.
Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Jerini AG
Invalidenstrasse 130
D-10115 Berlijn
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/461/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Firazyr 30 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

{Folie blisterverpakking}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Firazyr 30 mg oplossing voor injectie, voorgevulde spuit
Icatibant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jerini

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

{etiket injectiespuit}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Firazyr 30 mg
Icatibant
sc

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 mg/3 ml

6. OVERIGE

Jerini

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Firazyr 30 mg oplossing voor injectie, voorgevulde spuit Icatibant

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze later nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan voor hen schadelijk zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als die waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Firazyr en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Firazyr gebruikt
3. Hoe wordt Firazyr gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Firazyr
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS FIRAZYR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Firazyr wordt gebruikt voor de behandeling van de verschijnselen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassen patiënten.

Bij HAE is de hoeveelheid van de stof bradykinine in uw bloed verhoogd, en dit leidt tot verschijnselen als zwelling, pijn, misselijkheid en diarree.

Firazyr blokkeert de werking van bradykinine en voorkomt daardoor een verdere verergering van de verschijnselen van een HAE-aanval.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U FIRAZYR GEBRUIKT

Gebruik Firazyr niet

- als u weet dat u allergisch (overgevoelig) bent voor icatibant of voor één van de andere bestanddelen van Firazyr.

Wees extra voorzichtig met Firazyr

- Sommige van de bijwerkingen die met Firazyr worden geassocieerd, lijken op de symptomen van uw aandoening. Als u merkt dat de symptomen van de aanval verergeren nadat u Firazyr kreeg toegediend, zeg dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- Als u lijdt aan angina pectoris (verminderde bloedstroom naar de hartspier), raadpleeg dan eerst uw arts voor u Firazyr gebruikt.
- Als u onlangs een beroerte heeft gehad, raadpleeg dan eerst uw arts voor u Firazyr gebruikt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Van Firazyr is niet bekend dat het een wisselwerking vertoont met andere geneesmiddelen, maar breng toch uw arts of apotheker op de hoogte als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Als u om uw bloeddruk te verlagen of om een andere reden een angiotensineconverterenzymbremmer (ACE-remmer) gebruikt (bijvoorbeeld captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril), moet u uw arts hierover informeren voor u Firazyr krijgt toegediend.

Gebruik van Firazyr met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op de werking van Firazyr.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u zwanger bent of het voornemen heeft zwanger te worden, bespreek dit dan met uw arts voor u Firazyr begint te gebruiken.

Als u borstvoeding geeft, mag u tot 12 uur na de toediening van Firazyr geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Neem niet deel aan het verkeer en bedien geen machines als u moe of duizelig bent als gevolg van uw HAE-aanval of na toediening van Firazyr.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Firazyr

De oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol (23 milligram) natrium en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. HOE WORDT FIRAZYR GEBRUIKT

Firazyr wordt altijd door uw arts of verpleegkundige geïnjecteerd. Uw arts zal u zeggen wanneer u veilig naar huis kunt gaan.

Wanneer en hoe vaak moet Firazyr worden toegediend?

Uw arts heeft de exacte dosis Firazyr vastgesteld en hij/zij zal u zeggen hoe vaak deze dosis moet worden toegediend. De aanbevolen dosis Firazyr is één injectie (3 ml, 30 mg) die subcutaan (onder de huid) wordt toegediend zodra u merkt dat de aanval van erfelijk angio-oedeem matig of sterk verergert (bijvoorbeeld sterkere zwelling van de huid, met name van gezicht en hals, of verergering van buikpijn). Als na 6 uur geen verlichting van de verschijnselen optreedt, kan een extra injectie Firazyr (3 ml) worden toegediend. Als na nog eens 6 uur nog steeds geen verlichting is opgetreden, kan een derde injectie Firazyr (3 ml) worden toegediend.

U mag binnen een periode van 24 uur niet meer dan 3 injecties krijgen en per maand niet meer dan in totaal 8 injecties Firazyr.

Hoe moet Firazyr worden toegediend?

Firazyr is bedoeld voor subcutane injectie (onder de huid). Elke naald mag slechts eenmaal worden gebruikt.

Firazyr wordt met een korte naald in het vetweefsel onder de huid van de buik geïnjecteerd.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Firazyr bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Bij vrijwel alle patiënten die Firazyr toegediend krijgen, is sprake van een reactie op de plaats van de injectie. Deze reactie kan bestaan uit een branderig gevoel, roodverkleuring van de huid (erytheem), pijn, zwelling, een warm gevoel en jeuk (pruritus). Deze effecten zijn doorgaans licht van aard en gaan zonder aanvullende behandeling vanzelf over.

De frequentie van de hieronder vermelde mogelijke bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers), vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers), soms (bij 1 tot 10 op de 1 000 gebruikers), zelden (bij 1 tot 10 op de 10 000 gebruikers), zeer zelden (bij minder dan 1 op de 10 000 gebruikers), niet bekend (op basis van de beschikbare gegevens kan geen frequentie worden geschat).

Zeer vaak

Reacties op de injectieplaats (branderig gevoel, roodverkleuring van de huid, pijn, zwelling, warm gevoel, jeuk.)

Vaak

Afwijkende resultaten bij sommige bloedonderzoeken

Verstopte neus

Hoofdpijn

Duizeligheid

Spierzwakte

Misselijkheid

Pijn in de buik

Huiduitslag, roodheid van de huid

Soms

Astma

Bloeduitstorting

Hoesten

Koorts

Opvliegers

Verhoogde hoeveelheid urinezuur in het bloed (indicatie voor jicht)

Jeuk

Keelpijn

Positieve test voor eiwit in uw urine

Braken

Vermoeidheid

Gewichtstoename

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Informeer uw arts onmiddellijk als u merkt dat de verschijnselen van de aanval verergeren nadat bij u Firazyr is toegediend.

5. HOE BEWAART U FIRAZYR

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Firazyr niet meer na de vervaldatum die op het etiket staat vermeld. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand die op het etiket staat vermeld.

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Firazyr mag niet worden gebruikt als de verpakking van de injectiespuit of de naald beschadigd is, of als er sprake is van zichtbare tekenen van bederf, bijvoorbeeld als de oplossing troebel is, als er vaste deeltjes in rondzweven of als de kleur van de oplossing is veranderd.

Geneesmiddelen mogen niet worden weggegooid via het afvalwater of met het huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Firazyr

- Het werkzame bestanddeel is icatibant 30 milligram (als acetaat) in 3 ml oplossing voor injectie in elke voorgevulde injectiespuit.
- De andere bestanddelen zijn natriumchloride, ijsazijnzuur, natriumhydroxide en water voor injectie. De oplossing bevat geen conserveermiddel.

Hoe ziet Firazyr eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Firazyr wordt gepresenteerd als een heldere, kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde glazen injectiespuit (3 ml).

Een naald voor hypodermale injectie (25 G, 16 mm) is meegeleverd in de verpakking.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Jerini AG
Invalidenstrasse 130
10115 Berlijn
Duitsland