



Rx **FIRAZYR 30mg**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN THUỐC

Firazyr 30 mg.

Dung dịch tiêm trong ống tiêm chứa sẵn thuốc.

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Thành phần dược chất

Mỗi ống tiêm chứa sẵn 3 ml dung dịch chứa icatibant acetate tương đương với 30 mg icatibant.

Mỗi ml dung dịch chứa 10 mg icatibant.

Tá dược có tác dụng đã biết

Về danh mục tá dược đầy đủ, xem phần 6.1.

3. DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm.

Dung dịch trong suốt và không màu.

4. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 CHỈ ĐỊNH

Firazyr được dùng để điều trị triệu chứng của những cơn phù mạch di truyền (HAE) cấp tính ở người lớn, thiếu niên và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị suy giảm chất ức chế C1-esterase.

4.2 LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Hãy sử dụng Firazyr theo sự hướng dẫn của chuyên gia y tế.

Liều dùng

Người lớn

Liều khuyến cáo dành cho người lớn là tiêm dưới da liều đơn 30 mg Firazyr.

Trong đa số các trường hợp, một liều đơn Firazyr là đủ để điều trị một cơn phù mạch. Trong trường hợp không đủ hoặc tái phát triệu chứng, có thể tiêm thêm liều Firazyr thứ hai sau 6 giờ. Nếu liều thứ hai vẫn không đủ hoặc quan sát thấy tái phát triệu chứng, có thể tiêm thêm liều Firazyr thứ ba sau 6 giờ. Không tiêm Firazyr quá 3 lần trong 24 giờ.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chưa dùng hơn 8 liều tiêm Firazyr trong một tháng.



Bệnh nhi

Liều khuyến cáo Firazyr cho trẻ em và thiếu niên (2-17 tuổi) dựa trên thể trọng được cung cấp trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Liều dùng cho bệnh nhi

Thể trọng	Liều (Thể tích tiêm)
12 kg - 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg - 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg - 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg - 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chưa dùng hơn 1 liều tiêm Firazyr cho một cơn HAE.

Không khuyến cáo phác đồ chia liều nào cho trẻ em dưới 2 tuổi hoặc <12 kg vì mức độ an toàn và hiệu quả đối với nhóm bệnh nhi này chưa được thiết lập.

Người cao tuổi

Có ít thông tin đối với bệnh nhân > 65 tuổi.

Đã có báo cáo về trường hợp người cao tuổi bị tăng phơi nhiễm toàn thân với icatibant. Chưa biết mức độ liên quan của thông tin này với độ an toàn của Firazyr (xem mục 5.2).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho người bị suy gan.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho người bị suy thận.

Cách dùng

Firazyr chỉ dùng để tiêm dưới da, tốt nhất là ở vùng bụng.

Dung dịch Firazyr nên được tiêm chậm vì thể tích cần dùng.

Mỗi ống tiêm Firazyr chỉ dùng một lần.

Tham khảo tờ thông tin dành cho bệnh nhân để biết hướng dẫn sử dụng.

Người chăm sóc/bệnh nhân tự dùng thuốc

Việc quyết định để cho người chăm sóc hoặc bệnh nhân tự dùng Firazyr phải do bác sĩ có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị phù mạch di truyền đưa ra (xem mục 4.4).

Người lớn

Người chăm sóc hoặc bệnh nhân có thể tự dùng Firazyr chỉ sau khi họ đã được chuyên gia y tế hướng dẫn kỹ thuật tiêm dưới da.

Trẻ em và thiếu niên từ 2-17 tuổi

Người chăm sóc có thể cho bệnh nhân dùng Firazyr chỉ sau khi người chăm sóc đã được chuyên gia y tế hướng dẫn kỹ thuật tiêm dưới da.

IAS
AN
DA
PHI
TAN

4.3 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục 6.1.

4.4 CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cơn phù thanh quản

Bệnh nhân bị cơn phù thanh quản phải được giám sát trong cơ sở y tế thích hợp sau khi tiêm thuốc cho đến khi an toàn để xuất viện theo quyết định của bác sĩ.

Bệnh thiếu máu cơ tim

Trong tình trạng thiếu máu cục bộ, về mặt lý thuyết thì có thể gặp suy giảm chức năng tim và giảm tuần hoàn máu qua mạch vành vì sự đối kháng thụ thể bradykinin loại 2. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng Firazyr cho bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim cấp tính hoặc đau thắt ngực không ổn định (xem mục 5.3).

Đột quy

Mặc dù có bằng chứng xác nhận tác dụng có lợi của việc chẹn thụ thể B2 ngay sau khi đột quy, nhưng trên lý thuyết, icatibant vẫn có khả năng làm giảm tác dụng bảo vệ thần kinh pha muộn tích cực của bradykinin. Do đó, phải thận trọng khi dùng icatibant cho bệnh nhân trong những tuần sau khi đột quy.

Người chăm sóc/bệnh nhân tự dùng thuốc

Đối với những bệnh nhân chưa từng dùng Firazyr, lần dùng thuốc đầu tiên phải được thực hiện trong bệnh viện hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sĩ.

Trong trường hợp không đủ thuyên giảm hoặc tái phát triệu chứng sau khi tự dùng thuốc hoặc dùng bởi người chăm sóc, bệnh nhân hoặc người chăm sóc phải tham vấn với bác sĩ. Đối với người lớn, những liều có thể phải dùng tiếp theo cho cùng cơn phù mạch phải được dùng trong cơ sở y tế (xem mục 4.2). Không có dữ liệu về việc dùng những liều tiếp theo cho cùng cơn phù mạch ở thiếu niên hoặc trẻ em.

Bệnh nhân bị cơn phù thanh quản luôn phải tham vấn với bác sĩ và cần được theo dõi trong cơ sở y tế sau khi tiêm thuốc tại nhà.

Bệnh nhi

Có ít thông tin về việc điều trị hơn 1 cơn HAE bằng Firazyr ở bệnh nhi.

4.5 TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Không dự kiến có tương tác dược động học liên quan đến CYP450 (xem mục 5.2).

Việc dùng đồng thời Firazyr với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) chưa được nghiên cứu. Chống chỉ định các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) ở bệnh nhân phù mạch di truyền (HAE) vì có khả năng làm tăng hàm lượng bradykinin.

Bệnh nhi

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

4.6 SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thai kỳ

Đối với icatibant, không có dữ liệu lâm sàng về khả năng phơi nhiễm thuốc ở thai kỳ. Những nghiên cứu ở động vật cho thấy các ảnh hưởng đến sự làm tổ trên tử cung và quá trình sinh đẻ (xem mục 15), nhưng nguy cơ tiềm ẩn cho người vẫn chưa rõ.

Firazyr chỉ được dùng trong thai kỳ, khi xác định lợi ích tiềm ẩn là cần thiết so với nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi (ví dụ: để điều trị con phù thanh quản đe dọa tính mạng).

Thời kỳ nuôi con bú

Icatibant được tiết vào sữa mẹ của chuột cống đang nuôi con bú ở nồng độ bằng với nồng độ trong máu của con mẹ.

Không phát hiện ảnh hưởng nào đối với sự phát triển sau khi sinh của đàn chuột con.

Không rõ icatibant có truyền qua sữa mẹ ở người hay không, nhưng phụ nữ đang trong thời kỳ nuôi con bú muốn dùng Firazyr nên ngừng cho con bú trong 12 giờ sau khi dùng thuốc.

Khả năng thụ thai

Ở chuột cống và chó, việc sử dụng lặp lại icatibant gây ra những tác động trên các cơ quan sinh sản. Icatibant không ảnh hưởng đến khả năng thụ tinh của chuột nhà đực và chuột cống đực (xem mục 5.3). Trong một nghiên cứu ở 39 nam giới và phụ nữ khỏe mạnh được điều trị bằng 30 mg mỗi 6 giờ với 3 liều mỗi 3 ngày trong tổng cộng 9 liều, thì không có sự thay đổi đáng kể nào về mật lâm sàng kể từ lúc bắt đầu đối với nồng độ GnRH kích thích và cơ bản của các hormone sinh sản ở nam giới hoặc phụ nữ. Không có tác dụng rõ rệt nào của icatibant lên nồng độ của progesterone pha hoàng thể và chức năng hoàng thể hoặc trên độ dài chu kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ và không có tác dụng rõ rệt nào của icatibant lên số lượng, tính di động và hình thái học của tinh trùng ở nam giới. Liều lượng sử dụng trong nghiên cứu này không thể duy trì trong môi trường lâm sàng.

4.7 ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Firazyr có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Đã có báo cáo về tình trạng suy nhược, ngủ lịm, mệt mỏi, buồn ngủ và chóng mặt sau khi sử dụng Firazyr. Những triệu chứng này có thể xảy ra do cơn HAE. Bệnh nhân không nên lái xe và vận hành máy móc nếu cảm thấy mệt hoặc chóng mặt.

4.8 TÁC DỤNG KHÔNG MUỐN MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt số liệu độ an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng để đăng ký thuốc, tổng cộng có 999 cơn HAE đã được điều trị bằng 30 mg Firazyr tiêm dưới da do chuyên gia y tế thực hiện. Firazyr 30 mg được nhân viên y tế tiêm dưới da cho 129 đối tượng khỏe mạnh và 236 bệnh nhân HAE.

Hầu hết đối tượng được điều trị bằng icatibant tiêm dưới da trong các nghiên cứu lâm sàng đều bị phản ứng tại chỗ tiêm (như kích ứng da, sưng, đau, ngứa, ban đỏ, cảm giác bỏng). Những phản ứng này thường nhẹ đến trung bình, thoáng qua và hết mà không cần can thiệp thêm.

Bảng danh mục các phản ứng bất lợi

Tần suất các phản ứng bất lợi được liệt kê trong Bảng 2 được xác định bằng cách sử dụng những quy ước sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Tất cả các phản ứng bất lợi từ kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc được *in nghiêng*.

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi đã gặp với icatibant

Loại cơ quan hệ thống (loại tần suất)	Thuật ngữ phổ biến
--	--------------------

Rối loạn hệ thần kinh (Thường gặp, $\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Chóng mặt Nhức đầu
Rối loạn hệ tiêu hóa (Thường gặp, $\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Buồn nôn
Rối loạn da và mô dưới da (Thường gặp, $\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Nổi mẩn Sung huyết Ngứa <i>(Không xác định)</i> Mề đay
Những rối loạn chung và tình trạng tại chỗ tiêm (Rất thường gặp, $\geq 1/10$) (Thường gặp, $\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Phản ứng tại chỗ tiêm* Sốt
Xét nghiệm (Thường gặp, $\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Tăng transaminase
* Bầm tại chỗ tiêm, Tụ máu tại chỗ tiêm, Bỏng rát tại chỗ tiêm, Sung huyết tại chỗ tiêm, Giảm cảm giác tại chỗ tiêm, Kích ứng tại chỗ tiêm, Tê tại chỗ tiêm, Sung phù tại chỗ tiêm, Đau tại chỗ tiêm, Cảm giác căng tức tại chỗ tiêm, Ngứa tại chỗ tiêm, Sung tại chỗ tiêm, Mề đay tại chỗ tiêm và Ấm tại chỗ tiêm.	

Bệnh nhi

Tổng cộng có 32 bệnh nhi (8 trẻ em từ 2-11 tuổi và 24 thiếu niên từ 12-17 tuổi) bị HAE đã được điều trị bằng icatibant trong các nghiên cứu lâm sàng. 31 bệnh nhân dùng một liều đơn icatibant và một bệnh nhân (thiếu niên) dùng icatibant cho 2 cơn HAE (tổng cộng 2 liều). Firazyr được tiêm dưới da với liều 0,4 mg/kg dựa trên thể trọng lên đến liều tối đa là 30 mg.

Phần lớn bệnh nhi được tiêm icatibant dưới da đều bị phản ứng tại chỗ như ban đỏ, sung, nóng rát, đau da và ngứa; những phản ứng này từ nhẹ đến trung bình và giống với những phản ứng đã gặp ở người lớn. Hai bệnh nhi bị phản ứng tại chỗ được đánh giá là nặng và đã khỏi hoàn toàn trong vòng 6 giờ. Những phản ứng này bao gồm ban đỏ, sung, nóng rát và cảm giác ầm.

Không quan sát thấy có bất cứ thay đổi đáng kể nào về mặt lâm sàng ở hormone sinh sản trong các nghiên cứu lâm sàng.

Mô tả một số phản ứng bất lợi tiêu biểu

Khả năng tạo miễn dịch

Khi điều trị lặp lại ở người lớn trong các nghiên cứu lâm sàng pha III đối chứng, hiếm gặp những trường hợp dương tính thoáng qua với các kháng thể kháng icatibant. Tất cả bệnh nhân đều duy trì tính hiệu quả. Một bệnh nhân điều trị Firazyr đã xét nghiệm dương tính với kháng thể kháng icatibant trước và sau khi điều trị bằng Firazyr. Bệnh nhân này được theo dõi trong 5 tháng và các mẫu thử sau đó âm tính với kháng thể kháng icatibant. Không gặp phản ứng quá mẫn hoặc sốc phản vệ với Firazyr.

Báo cáo về các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Việc báo cáo về các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc là rất quan trọng. Việc này cho phép giám sát liên tục sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của dược phẩm. Chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ.

4.9 QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin lâm sàng về việc dùng thuốc quá liều.

Một liều 3,2 mg/kg tiêm tĩnh mạch (khoảng 8 lần liều điều trị) gây sung huyết, ngứa, đỏ bừng da thoáng qua hoặc hạ huyết áp ở các đối tượng khỏe mạnh. Không cần can thiệp điều trị.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược học điều trị: Các thuốc điều trị các bệnh lý trên huyết học khác, các thuốc sử dụng để điều trị phù mạch di truyền; mã ATC: B06AC02.

Cơ chế hoạt động

HAE (bệnh tính trội nhiễm sắc thể thường) gây ra bởi sự thiếu hoặc suy chức năng của chất ức chế C1-esterase. Con HAE kèm theo tình trạng tăng giải phóng bradykinin, là chất trung gian chính trong sự phát triển của các triệu chứng lâm sàng.

HAE biểu hiện bằng những cơn cách quãng phù dưới da và/hoặc dưới niêm mạc liên quan đến đường hô hấp trên, da và đường tiêu hóa. Một cơn thường kéo dài 2-5 ngày.

Icatibant là một chất đối kháng cạnh tranh chọn lọc ở thụ thể bradykinin loại 2 (B2). Nó là một decapeptide tổng hợp có cấu trúc giống với bradykinin, nhưng có 5 acid amin không tạo protein. Trong HAE, nồng độ bradykinin tăng là chất trung gian chính trong sự phát triển của các triệu chứng lâm sàng.

Tác dụng dược lực học

Ở những đối tượng trẻ khỏe, icatibant được dùng với liều 0,8 mg/kg trong 4 giờ; 1,5 mg/kg/ngày hoặc 0,15 mg/kg/ngày trong 3 ngày, ngăn ngừa được tình trạng hạ huyết áp do bradykinin gây ra, giãn mạch và nhịp tim nhanh phản xạ. Icatibant được chứng minh là chất đối kháng cạnh tranh khi liều thử bradykinin đã tăng gấp 4 lần.

Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng

Đã thu được dữ liệu về độ hiệu quả từ một nghiên cứu nhãn mở pha II ban đầu và từ ba nghiên cứu pha III đối chứng.

Những nghiên cứu lâm sàng pha III (FAST-1 và FAST-2) là những nghiên cứu chỉ định ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng có thiết kế giống nhau, ngoại trừ chất đối chứng (một với acid tranexamic đường uống là chất đối chứng và một có đối chứng giả dược). Tổng cộng 130 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên dùng liều 30 mg icatibant (63 bệnh nhân) hoặc chất đối chứng (hoặc acid tranexamic - 38 bệnh nhân hoặc giả dược - 29 bệnh nhân). Những giai đoạn sau đó của HAE được điều trị trong phần mờ rộng nhãn mờ. Những bệnh nhân có các triệu chứng phù thanh quản đã được điều trị nhãn mờ bằng icatibant. Điểm đánh giá hiệu quả chính là thời gian bắt đầu thuyên giảm triệu chứng bằng cách sử dụng thang điểm đánh giá bằng mắt thường (VAS). Bảng 3 cho thấy kết quả về độ hiệu quả cho những nghiên cứu này. FAST-3 là một nghiên cứu chỉ định ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, nhóm song song gồm 98 bệnh nhân trưởng thành có độ tuổi trung vị là 36. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên nhận icatibant 30 mg hoặc giả dược bằng đường tiêm dưới da. Một nhóm bệnh nhân trong

nghiên cứu này bị các cơn HAE cấp tính trong khi nhận androgen, các thuốc kháng tiêu fibrin hoặc các chất ức chế Cl. Điểm đánh giá hiệu quả chính là thời gian bắt đầu thuyên giảm triệu chứng được đánh giá bằng cách sử dụng điểm đánh giá bằng mắt thường tổng hợp 3 mục (VAS-3) bao gồm đánh giá sưng, đau da và đau bụng. Bảng 4 cho thấy kết quả về độ hiệu quả cho FAST-3.

Trong những nghiên cứu này, bệnh nhân dùng icatibant có thời gian trung vị để bắt đầu thuyên giảm triệu chứng (lần lượt là 2,0, 2,5 và 2,0 giờ) nhanh hơn so với acid tranexamic (12,0 giờ) và giả dược (4,6 và 19,8 giờ). Hiệu quả điều trị của icatibant được xác nhận bằng điểm đánh giá hiệu quả phụ.

Trong một phân tích tích hợp của những nghiên cứu pha III đối chứng này, thời gian bắt đầu thuyên giảm triệu chứng và thời gian bắt đầu thuyên giảm triệu chứng chính giống nhau bất kể nhóm tuổi, giới tính, chủng tộc, cân nặng hoặc khả năng bệnh nhân sử dụng androgen hay thuốc chống tiêu fibrin.

Mức độ đáp ứng cũng nhất quán ở các cơn lặp lại trong các nghiên cứu pha III đối chứng. Tổng cộng 237 bệnh nhân được điều trị bằng 1.386 liều 30 mg icatibant cho 1.278 cơn HAE cấp tính. Trong 15 cơn đầu tiên điều trị bằng Firazyr (1.114 liều cho 1.030 cơn), thời gian trung vị để bắt đầu thuyên giảm triệu chứng là giống nhau cho các cơn (2,0 – 2,5 giờ). 92,4% các cơn HAE được điều trị bằng một liều đơn Firazyr.

Bảng 3. Những kết quả về độ hiệu quả cho FAST-1 và FAST-2

Nghiên cứu lâm sàng đối chứng của FIRAZYR so với Acid tranexamic hoặc giả dược:					
Kết quả về độ hiệu quả					
	FAST-2		FAST-1		
	Icatibant	Acid tranexamic		Icatibant	Giả dược
Số đối tượng trong nhóm ITT	36	38	Số đối tượng trong nhóm ITT	27	29
VAS ban đầu (mm)	63,7	61,5	VAS ban đầu (mm)	69,3	67,7
Thay đổi từ lúc đầu đến 4 giờ	-41,6	-14,6	Thay đổi từ lúc đầu đến 4 giờ	-44,8	-23,5
Sự khác biệt giữa các liệu pháp điều trị (khoảng tin cậy 95%, giá trị p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Sự khác biệt giữa các liệu pháp điều trị (khoảng tin cậy 95%, giá trị p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Thay đổi từ lúc đầu đến 12 giờ	-54,0	-30,3	Thay đổi từ lúc đầu đến 12 giờ	-54,2	-42,4
Sự khác biệt giữa các liệu pháp điều trị (khoảng tin cậy 95%, giá trị p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Sự khác biệt giữa các liệu pháp điều trị (khoảng tin cậy 95%, giá trị p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Thời gian trung vị để bắt đầu giảm triệu chứng (giờ)			Thời gian trung vị để bắt đầu giảm triệu chứng (giờ)		

Nghiên cứu lâm sàng đối chứng của FIRAZYR so với Acid tranexamic hoặc giả dược: Kết quả về độ hiệu quả					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Acid tranexamic		Icatibant	Giả dược
Tất cả các giai đoạn (N=74)	2,0	12,0	Tất cả các giai đoạn (N=56)	2,5	4,6
Tỷ lệ đáp ứng (% khoảng tin cậy) 4 giờ sau khi bắt đầu điều trị			Tỷ lệ đáp ứng (% khoảng tin cậy) 4 giờ sau khi bắt đầu điều trị		
Tất cả các giai đoạn (N=74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Tất cả các giai đoạn (N=56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Thời gian trung vị để bắt đầu giảm triệu chứng: tất cả các triệu chứng (giờ):			Thời gian trung vị để bắt đầu giảm triệu chứng: tất cả các triệu chứng (giờ):		
Đau bụng	1,6	3,5	Đau bụng	2,0	3,3
Sung da	2,6	18,1	Sung da	3,1	10,2
Đau da	1,5	12,0	Đau da	1,6	9,0
Thời gian trung vị để giảm triệu chứng gần như hoàn toàn (giờ)			Thời gian trung vị để giảm triệu chứng gần như hoàn toàn (giờ)		
Tất cả các giai đoạn (N=74)	10,0	51,0	Tất cả các giai đoạn (N=56)	8,5	19,4
Thời gian trung vị để hết triệu chứng, theo bệnh nhân (giờ)			Thời gian trung vị để hết triệu chứng, theo bệnh nhân (giờ)		
Tất cả các giai đoạn (N=74)	0,8	7,9	Tất cả các giai đoạn (N=56)	0,8	16,9
Thời gian trung vị để cải thiện chung cho bệnh nhân, theo bác sĩ (giờ)			Thời gian trung vị để cải thiện chung cho bệnh nhân, theo bác sĩ (giờ)		

Nghiên cứu lâm sàng đối chứng của FIRAZYR so với Acid tranexamic hoặc giả dược: Kết quả về độ hiệu quả					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Acid tranexamic		Icatibant	Giả dược
Tất cả các giai đoạn (N=74)	1,5	6,9	Tất cả các giai đoạn (N=56)	1,0	5,7

Bảng 4. Những kết quả về độ hiệu quả cho FAST-3

Kết quả về độ hiệu quả: FAST-3; Pha đối chứng -- Nhóm ITT				
Điểm đánh giá	Thống kê	Firazyr (n = 43)	Giả dược (n = 45)	Giá trị p
Điểm đánh giá chính				
Thời gian bắt đầu giảm triệu chứng -- VAS tổng hợp (giờ)	Trung vị	2,0	19,8	< 0,001
Những điểm đánh giá khác				
Thời gian bắt đầu giảm triệu chứng chính (giờ)	Trung vị	1,5	18,5	< 0,001
Thay đổi ở điểm VAS, tổng hợp lúc 2 giờ sau điều trị	Trung bình	-19,74	-7,49	< 0,001
Thay đổi về điểm triệu chứng được đánh giá bởi đối tượng, tổng hợp lúc 2 tiếng	Trung bình	-0,53	-0,22	< 0,001
Thay đổi về điểm triệu chứng được đánh giá bởi nhà nghiên cứu, tổng hợp lúc 2 tiếng	Trung bình	-0,44	-0,19	< 0,001
Thời gian để giảm triệu chứng gần như hoàn toàn (giờ)	Trung vị	8,0	36,0	0,012
Thời gian để cải thiện triệu chứng ban đầu được đánh giá bởi đối tượng (giờ)	Trung vị	0,8	3,5	< 0,001
Thời gian để cải thiện triệu chứng quan sát được ban đầu do nhà nghiên cứu đánh giá (giờ)	Trung vị	0,8	3,4	< 0,001

Tổng cộng có 66 bệnh nhân bị cơn HAE ảnh hưởng đến thanh quản được điều trị trong những nghiên cứu lâm sàng pha III đối chứng này. Những kết quả giống nhau cho những bệnh nhân bị cơn HAE không ảnh hưởng đến thanh quản về mặt thời gian bắt đầu thuyên giảm triệu chứng.

Bệnh nhi

Một nghiên cứu nhân mở, không chỉ định ngẫu nhiên một nhánh (HGT-FIR-086) được thực

hiện với tổng cộng 32 bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân nhận ít nhất một liều icatibant (0,4 mg/kg thể trọng đến liều tối đa 30 mg) và phần lớn bệnh nhân được theo dõi trong ít nhất 6 tháng. 11 bệnh nhân ở giai đoạn tiền dậy thì và 21 bệnh nhân dậy thì hoặc sau tuổi dậy thì.

Nhóm bệnh nhân có hiệu quả bao gồm 22 bệnh nhân đã được điều trị bằng icatibant (11 ở giai đoạn tiền dậy thì và 11 dậy thì/sau tuổi dậy thì) cho cơn HAE.

Điểm đánh giá hiệu quả chính là thời gian bắt đầu thuyên giảm triệu chứng (TOSR) được đo bằng cách sử dụng điểm đánh giá triệu chứng tổng hợp được báo cáo bởi nhà nghiên cứu. Thời gian bắt đầu thuyên giảm triệu chứng được xác định là thời gian (tính theo giờ) cần để cải thiện triệu chứng theo cường độ 20%.

Nói chung, thời gian trung vị để xuất hiện sự thuyên giảm triệu chứng là 1,0 giờ (khoảng tin cậy 95%, 1,0-1,1 giờ). Vào khoảng 1 và 2 giờ sau điều trị, lần lượt khoảng 50% và 90% bệnh nhân bắt đầu thuyên giảm triệu chứng.

Nói chung, thời gian trung bình để triệu chứng giảm bớt nhiều nhất (thời gian sớm nhất sau điều trị khi tất cả các triệu chứng nhẹ hoặc không còn) là 1,1 giờ (khoảng tin cậy 95%, 1,0-2,0 giờ).

5.2 ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của icatibant được phân loại bởi những nghiên cứu sử dụng cả đường tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da cho những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân. Đặc điểm dược động học của icatibant ở những bệnh nhân HAE giống với người tình nguyện khỏe mạnh.

Hấp thu

Sau khi tiêm dưới da, sinh khả dụng tuyệt đối của icatibant là 97%. Thời gian để đạt nồng độ tối đa là khoảng 30 phút.

Phân bố

Thể tích phân bố icatibant (Vss) là khoảng 20-25 L. Gắn với protein huyết tương là 44%.

Chuyển hóa sinh học

Icatibant được chuyển hóa mạnh bởi các enzyme thủy phân protein thành các chất chuyển hóa bất hoạt được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu.

Những nghiên cứu *in vitro* đã xác nhận rằng icatibant không được phân hủy bằng chu trình chuyển hóa oxy hóa và không phải là một chất ức chế của các cytochrom chính P450 (CYP) isoenzyme (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4) cũng như không phải là chất gây cảm ứng của CYP 1A2 và 3A4.

Thải trừ

Icatibant được thải trừ chủ yếu bởi sự chuyển hóa với <10% liều thải trừ trong nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi.

Độ thanh thải khoảng 15-20 l/giờ và không phụ thuộc vào liều dùng. Thời gian bán thải huyết tương sau cùng là khoảng 1-2 giờ.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Dữ liệu cho thấy sự suy giảm độ thanh thải liên quan đến độ tuổi dẫn đến sự phơi nhiễm cao hơn 50-60% ở người cao tuổi (75-80 tuổi) so với bệnh nhân 40 tuổi.

Giới tính

TRUNG TAM THUỐC

Dữ liệu cho thấy không có sự khác biệt về độ thanh thải giữa nam giới và phụ nữ sau khi điều chỉnh theo thể trọng.

Suy gan và thận

Dữ liệu hạn chế cho thấy sự phơi nhiễm với icatibant không bị ảnh hưởng bởi suy gan và thận.

Chủng tộc

Thông tin về độ hiệu quả trên từng chủng tộc còn hạn chế. Dữ liệu phơi nhiễm sẵn có cho thấy không có sự khác biệt về độ thanh thải giữa các đối tượng không phải người da trắng (n=40) và người da trắng (n=132).

Bệnh nhi

Dược động học icatibant được phân loại ở bệnh nhi HAE trong nghiên cứu HGT-FIR-086 (xem mục 13). Sau khi dùng một liều đơn dưới da (0,4 mg/kg đến liều tối đa 30 mg), thời gian để đạt nồng độ tối đa khoảng 30 phút và thời gian bán thải sau cùng khoảng 2 giờ. Không quan sát thấy có sự khác biệt nào khi phơi nhiễm với icatibant ở bệnh nhân có hoặc không có cơn HAE. Lập mô hình dược động học nhóm bệnh nhân bằng cách sử dụng cả dữ liệu của người lớn và trẻ em cho thấy độ thanh thải icatibant tỷ lệ với thể trọng đã ghi nhận các giá trị độ thanh thải thấp hơn cho nhóm thể trọng thấp hơn ở nhóm bệnh nhi HAE. Dựa trên việc lập mô hình cho liều theo thể trọng, sự phơi nhiễm được dự đoán với icatibant trong nhóm bệnh nhi HAE (xem mục 4.2) thấp hơn độ phơi nhiễm quan sát thấy trong những nghiên cứu được tiến hành với bệnh nhân HAE trưởng thành.

5.3 DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Những nghiên cứu liều lặp lại lên đến 6 tháng ở chuột cống và 9 tháng ở chó đã được tiến hành. Ở cả chuột cống và chó, có sự suy giảm liên quan đến liều ở hàm lượng hormone giới tính trong máu và việc sử dụng lặp lại icatibant làm trì hoãn có khả năng hồi phục đối với sự trưởng thành sinh dục.

Sự phơi nhiễm hàng ngày tối đa được xác định bằng diện tích trong đường cong (AUC) ở những Hàm lượng Không Quan sát thấy Tác dụng Bất lợi (NOAEL) trong nghiên cứu 9 tháng ở chó gấp 2,3 lần AUC ở người trưởng thành sau liều dưới da 30 mg. Không thể đo được NOAEL ở nghiên cứu trên chuột cống. Tuy nhiên, tất cả các số liệu từ nghiên cứu đó cho thấy tác dụng hồi phục hoàn toàn hoặc một phần ở những con chuột được điều trị. Đã quan sát thấy sự phì đại tuyến thượng thận ở tất cả liều được thử nghiệm ở chuột cống. Đã quan sát thấy sự phì đại tuyến thượng thận phục hồi sau khi ngừng điều trị icatibant. Vẫn chưa biết ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện trên tuyến thượng thận.

Icatibant không ảnh hưởng lên khả năng thụ tinh của chuột nhà đực (liều tối đa 80,8 mg/kg/ngày) và chuột cống (liều tối đa 10 mg/kg/ngày).

Trong một nghiên cứu 2 năm để đánh giá khả năng gây ung thư của icatibant ở chuột cống, những liều hàng ngày tạo mức phơi nhiễm gấp 2 lần liều điều trị ở người không ảnh hưởng lên biểu hiện hoặc hình thái học khối u. Các kết quả không cho thấy khả năng gây ung thư của icatibant.

Trong một bộ tiêu chuẩn các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* icatibant không có độc tính di truyền.

Icatibant không gây quái thai khi tiêm dưới da trong giai đoạn phát triển ban đầu của phôi và thai ở chuột cống (liều tối đa 25 mg/kg/ngày) và ở thỏ (liều tối đa 10 mg/kg/ngày). Icatibant là chất đối kháng mạnh của bradykinin và vì vậy, ở những mức liều cao, thuốc có thể ảnh hưởng lên quá trình làm tổ ở tử cung và độ ổn định của tử cung sau đó trong giai đoạn đầu mang thai. Những ảnh hưởng lên tử cung này cũng ảnh hưởng đến giai đoạn sau của thai kỳ,

trong đó icatibant cho thấy tác dụng phân ly từ cung dẫn đến chậm đẻ ở chuột cống, tăng nguy cơ thai cũng như chết trước và sau sinh ở liều cao (10 mg/kg/ngày).

Một nghiên cứu dò liều dưới da trong 2 tuần ở chuột non đã xác định liều 25 mg/kg/ngày là liều dung nạp tối đa. Trong một nghiên cứu then chốt về độc tính ở cá thể chưa trưởng thành, trong đó chuột cống chưa trưởng thành được điều trị hàng ngày bằng 3 mg/kg/ngày trong 7 tuần, đã gặp teo tinh hoàn và mào tinh hoàn; những phát hiện bằng kính hiển vi cho thấy phục hồi một phần. Những tác dụng tương tự của icatibant lên mô sinh sản cũng đã thấy trên chuột và chó trưởng thành. Những phát hiện mô này nhất quán với những tác dụng đã báo cáo trên các tuyến sinh dục và trong những khoảng thời gian không điều trị sau đó có thể hồi phục.

Icatibant không gây thay đổi dẫn truyền tim *in vitro* (kênh hERG) hoặc *in vivo* ở chó bình thường và trong các mẫu chó khác nhau (nhịp tim nhanh thất, gắng sức và thất mạch vành) trong đó không quan sát thấy những thay đổi huyết động liên quan. Icatibant đã cho thấy làm trở nặng tình trạng thiếu máu cơ tim cảm ứng trong một số mẫu phi lâm sàng, mặc dù tác dụng có hại không được thể hiện nhất quán trong thiếu máu cục bộ cấp tính.

6. CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC

6.1 DANH MỤC TÁ DƯỢC

Natri clorid

Acid acetic, dạng băng (để điều chỉnh pH)

Natri hydroxid (để điều chỉnh pH)

Nước cất pha tiêm

6.2 TƯƠNG Kỵ

Không áp dụng

6.3 HẠN DÙNG

24 tháng

6.4 ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Không để đông lạnh.

6.5 TIÊU CHUẨN THÀNH PHẨM

Tiêu chuẩn cơ sở

6.6 QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

3 ml dung dịch trong một ống tiêm 3 ml chứa sẵn thuốc (thủy tinh loại I) có chốt chặn pít tông (bromobutyl phủ polymer fluorocarbon). Một kim tiêm dưới da (25 G; 16 mm) được cung cấp trong gói.

Quy cách đóng gói: hộp đơn gói gồm một ống tiêm chứa sẵn thuốc với một cây kim, hoặc hộp đa gói chứa ba hộp đơn gồm ba ống tiêm chứa sẵn thuốc với ba cây kim.

6.7 THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI TIÊU HỦY VÀ CÁC XỬ LÝ KHÁC

Dung dịch này phải trong suốt, không màu và không có hạt vẩn đục.

Dùng cho trẻ em

Liều thích hợp dùng theo thể trọng (xem phần 4.2).

Khi cần liều <30 mg (3 ml), thì phải dùng dụng cụ sau đây để rút và dùng liều thích hợp:

- Bộ chuyển đổi (đầu nối/khớp nối khóa luer đầu cái gần và/hoặc xa)
- Ống tiêm chia độ 3 ml (khuyến cáo)

Ống tiêm icatibant chứa sẵn thuốc và tất cả các thành phần khác chỉ được dùng một lần.

Phải tiêu hủy thuốc không sử dụng hoặc chất thải theo quy định tại địa phương.

Kim và ống tiêm phải được thải bỏ trong thùng chứa vật sắc nhọn.

7. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất và đóng gói sơ cấp:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG

Địa chỉ: Schutzenstrasse 87, 99-101, 88212 Ravensburg, Germany/ Đức.

Cơ sở đóng gói cấp thứ cấp:

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.

Địa chỉ: Bijsterhuizen 3142, 6604 LV Wijchen, The Netherlands/ Hà Lan.

Cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô:

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Địa chỉ: Block 2 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Ireland/Ai len.

