

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **FIRAZYR**^{®*}

icatibant injectable

Solution, seringue préremplie à usage unique

Pour injection sous-cutanée

30 mg/3 mL (10 mg/mL) d'icatibant (sous forme d'acétate d'icatibant)

Médicament utilisé pour traiter l'angio-œdème héréditaire

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario)
M5H 4E3

Date de l'autorisation :
2024-10-24

Numéro de contrôle de la présentation : 287307

* FIRAZYR^{MD} et le logo FIRAZYR sont des marques déposées de Shire Orphan Therapies GmbH.
TAKEDA^{MD} et le logo TAKEDA sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited,
utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

--	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
Généralités	7
Cardiovasculaire	8
Conduite de véhicules et utilisation de machines	8
Hépatique/biliaire/pancréatique	8
Rénal	8
Santé reproductive.....	8
Surveillance et tests de laboratoire.....	9
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9

7.1.3	Enfants et adolescents.....	9
7.1.4	Personnes âgées	9
8	EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents.....	13
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	13
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	17
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ÉTUDES CLINIQUES	18
14.1	Études cliniques par indication	18
15	MICROBIOLOGIE.....	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FIRAZYR (icatibant injectable) est indiqué pour :

- le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 2 ans et plus ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

FIRAZYR est fourni dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée accessible aux patients et aux pharmacies. Le patient ou un aidant doit recevoir la formation nécessaire sur la technique d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer FIRAZYR (voir [4.4 Administration](#)).

1.1 Pédiatrie

Enfants âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans et pesant ≥ 12 kg : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FIRAZYR chez les enfants âgés de 2 ans et plus qui pèsent ≥ 12 kg ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Enfants âgés de < 2 ans et enfants pesant < 12 kg : Aucune étude n'a été menée chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou chez les enfants pesant moins de 12 kg. Puisque l'innocuité et l'efficacité de FIRAZYR n'ont été démontrées ni chez les enfants âgés de moins de 2 ans ni chez les enfants pesant moins de 12 kg, aucun schéma posologique ne peut être recommandé chez ces enfants (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience relatives à l'utilisation du produit ont révélé que l'exposition totale à l'icatibant était plus élevée chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

FIRAZYR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Programme de soutien aux patients OnePath de Takeda

FIRAZYR est fourni dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée accessible aux patients et aux pharmacies. Les patients doivent être inscrits au programme de soutien aux patients OnePath pour recevoir les seringues préremplies et les trousseaux d'auto-administration de FIRAZYR. Les médecins et les fournisseurs de soins devraient encourager leurs patients à s'inscrire au programme de soutien aux patients OnePath afin d'obtenir FIRAZYR ainsi qu'une formation complémentaire et de la documentation.

4.1 Considérations posologiques

Les patients qui présentent des symptômes laryngés ou un œdème causant des difficultés respiratoires

doivent obtenir une assistance médicale immédiatement après l'administration de FIRAZYR et doivent être pris en charge dans un établissement de santé approprié après l'injection jusqu'à ce que le médecin considère qu'ils peuvent retourner à la maison sans danger.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : La posologie recommandée de FIRAZYR est de 30 mg. Des doses additionnelles peuvent être administrées à intervalles de 6 heures si la réponse est inadéquate ou si les symptômes réapparaissent. Il ne faut pas administrer plus de 3 doses par période de 24 heures. L'innocuité de plus de 8 injections en 1 mois n'a pas été évaluée dans le cadre des essais cliniques.

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) : La posologie recommandée de FIRAZYR établie en fonction du poids corporel est présentée au Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 – Schéma posologique chez les patients pédiatriques

Poids corporel	Dose (volume injecté)
12 kg à 25 kg	10 mg (1,0 mL)
26 kg à 40 kg	15 mg (1,5 mL)
41 kg à 50 kg	20 mg (2,0 mL)
51 kg à 65 kg	25 mg (2,5 mL)
> 65 kg	30 mg (3,0 mL)

Au cours de l'essai clinique, 1 injection de FIRAZYR au maximum a été administrée par crise d'AOH.

Enfants âgés de < 2 ans et enfants pesant < 12 kg : Puisque l'innocuité et l'efficacité de FIRAZYR n'ont pas été démontrées, aucun schéma posologique ne peut être recommandé chez ces enfants (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il est probable que l'exposition générale à FIRAZYR soit plus grande chez ces patients que chez les patients plus jeunes. On ne s'attend toutefois pas à ce que l'ampleur de la différence soit cliniquement importante sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité; c'est pourquoi il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

4.4 Administration

Il est recommandé d'amorcer le traitement par FIRAZYR sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'AOH.

FIRAZYR est offert sous la forme d'une seringue préremplie à usage unique contenant 3 mL de solution équivalant à une dose de 30 mg d'icatibant. La seringue et l'aiguille doivent être jetées dans un contenant pour objets pointus après utilisation.

Il ne faut pas administrer FIRAZYR si le patient n'a que des symptômes précurseurs d'une crise (p. ex., paresthésies ou érythème).

Avant d'être administré, FIRAZYR doit faire l'objet d'une inspection visuelle visant à déceler la présence de particules et une altération de la couleur. La solution médicamenteuse doit être transparente et

incolore. N'administrez pas le produit s'il contient des particules ou si sa couleur est altérée.

Patients adultes

Chez les adultes, fixez l'aiguille de calibre 25 au cylindre de la seringue préremplie et vissez-la fermement. N'utilisez pas une aiguille différente de celle qui est fournie. Désinfectez le point d'injection et injectez lentement FIRAZYR par voie sous-cutanée dans la région abdominale pendant au moins 30 secondes.

Les patients adultes (ou leurs aidants) peuvent administrer FIRAZYR lorsqu'ils remarquent des symptômes d'une crise d'AOH. Ils doivent recevoir la formation nécessaire sur la technique d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer FIRAZYR. La première administration de FIRAZYR doit s'effectuer sous la supervision d'un professionnel de la santé. L'auto-administration pourra ensuite débiter. Une formation sur l'auto-administration est également donnée directement aux patients adultes et aux aidants par l'entremise du programme de soutien aux patients OnePath de Takeda.

Patients pédiatriques

Enfants (âgés de 2 ans et plus pesant ≥ 12 kg et ≤ 65 kg) : fixez l'aiguille de calibre 25 au cylindre de la seringue graduée contenant le volume requis de solution injectable (dose) et vissez-la fermement. N'utilisez pas une aiguille différente de celle qui est fournie. Désinfectez le point d'injection et injectez lentement FIRAZYR par voie sous-cutanée dans la région abdominale pendant au moins 30 secondes.

Adolescents (pesant > 65 kg) : fixez l'aiguille de calibre 25 au cylindre de la seringue préremplie et vissez-la fermement. N'utilisez pas une aiguille différente de celle qui est fournie. Désinfectez le point d'injection et injectez lentement FIRAZYR par voie sous-cutanée dans la région abdominale pendant au moins 30 secondes.

FIRAZYR peut être administré aux enfants et aux adolescents (de ≥ 2 à < 18 ans) par un professionnel de la santé. FIRAZYR peut également être auto-administré si cela est approprié, ou être administré par un aidant, mais seulement après avoir reçu une formation sur la technique d'injection sous-cutanée donnée par un professionnel de la santé. L'auto-administration du médicament peut nécessiter de mesurer la dose de FIRAZYR à injecter. Il convient de s'assurer que les patients ont reçu la formation adéquate sur la technique à employer pour préparer la seringue graduée vide, mesurer la dose précise de FIRAZYR et transférer la dose dans la seringue graduée. Une formation sur l'auto-administration est également donnée directement par l'entremise du programme de soutien aux patients OnePath de Takeda.

Le volume requis de solution injectable, en millilitres (d'après le tableau 1), doit être transféré de la seringue préremplie à une seringue vide graduée de 3 mL pour injection sous-cutanée. Le matériel requis chez l'enfant pour extraire la dose appropriée de la seringue préremplie (seringues graduées de 3 mL et raccords) ainsi que des tampons d'alcool peuvent être obtenus par l'entremise du programme de soutien aux patients OnePath de Takeda.

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Dans le cadre d'une étude clinique qui portait sur la dose de 90 mg (30 mg à chacun des 3 points d'injection sous-cutanée), le profil d'effets indésirables s'est révélé similaire à celui obtenu avec 30 mg administrés à un seul point d'injection sous-cutanée.

Dans le cadre d'une autre étude clinique, une dose de 3,2 mg/kg administrée par voie intraveineuse

(approximativement 8 fois la dose thérapeutique) a causé un érythème, des démangeaisons, des bouffées vasomotrices ou une hypotension transitoires chez des sujets en bonne santé. Aucune intervention thérapeutique n'a été nécessaire.

Il n'existe pas de données portant spécifiquement sur le surdosage chez les patients pédiatriques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, le 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution à 30 mg/3 mL (10 mg/mL) d'icatibant, sous forme d'acétate d'icatibant	acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour injection et hydroxyde de sodium

Description

FIRAZYR est offert sous la forme d'une solution stérile pour injection sous-cutanée dans une seringue préremplie à usage unique. La solution est transparente et incolore.

Chaque seringue préremplie de 3 mL contient de l'acétate d'icatibant équivalant à 30 mg d'icatibant. Un mL de solution contient 10 mg d'icatibant. Un mL de solution contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide acétique glacial, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Les 3 mL de solution sont fournis dans une seringue préremplie de 3 mL (verre transparent de type I) munie d'un bouchon de piston gris (bromobutyl recouvert d'un polymère de fluorocarbène), d'un embout Luer-Lock avec capuchon dévissable et un anneau de retenue blanc en polypropylène. Une aiguille hypodermique (25 G; 16 mm) est fournie dans l'emballage.

La boîte contient une seringue préremplie et une aiguille.

Une trousse d'auto-administration pour le patient, contenant un étui de transport, des dispositifs de protection d'aiguille et des tampons d'alcool, peut être obtenue par l'entremise du programme de soutien aux patients OnePath de Takeda. Les patients pédiatriques doivent obtenir une trousse d'auto-administration distincte par l'entremise du programme de soutien aux patients OnePath de Takeda. Cette trousse contient un étui de transport, des dispositifs de protection d'aiguille, des raccords, des seringues graduées et des tampons d'alcool.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est recommandé d'amorcer le traitement par FIRAZYR sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'AOH. Le patient ou un aidant doit recevoir la formation nécessaire sur la technique d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer FIRAZYR. La première auto-administration de FIRAZYR doit s'effectuer sous la supervision d'un

professionnel de la santé. Chez les enfants et les adolescents, FIRAZYR peut être administré par un professionnel de la santé ou un aidant, ou être auto-administré si cela est approprié (voir [4.4 Administration](#)).

Les patients qui présentent des symptômes laryngés ou un œdème causant des difficultés respiratoires doivent obtenir de l'assistance médicale immédiatement après l'administration de FIRAZYR (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). L'asphyxie peut survenir plus rapidement chez les enfants, leurs voies respiratoires étant plus petites que celles des adultes. Les données sur l'innocuité et l'efficacité de FIRAZYR dans le traitement des symptômes laryngés chez les patients pédiatriques sont limitées (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Cardiovasculaire

Maladie cardiaque ischémique

Il a été démontré que FIRAZYR aggrave l'ischémie cardiaque induite dans plusieurs modèles animaux en antagonisant les effets cardioprotecteurs de la bradykinine (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). L'utilisation de FIRAZYR chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique aiguë ou souffrant d'angine instable pourrait théoriquement entraîner une diminution du débit sanguin dans les artères coronaires et une détérioration de la fonction cardiaque.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'utilisation de FIRAZYR au cours des semaines suivant un AVC pourrait théoriquement atténuer les effets neuroprotecteurs positifs de phase tardive de la bradykinine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pendant le traitement par FIRAZYR, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines dangereuses et de ne pas pratiquer d'activités qui nécessitent de la vigilance ou de la coordination physique. Les symptômes suivants ont été signalés après l'utilisation de FIRAZYR et peuvent également se produire à la suite d'une crise d'AOH : fatigue, léthargie, épuisement, somnolence et étourdissements.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Les données obtenues auprès de sujets atteints d'insuffisance hépatique de divers niveaux de gravité indiquent que l'atteinte hépatique n'a pas d'effet sur l'exposition à FIRAZYR. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Rénal

Insuffisance rénale : Les rares données obtenues auprès de sujets atteints d'insuffisance rénale indiquent que l'atteinte rénale n'a pas d'effet sur l'exposition à FIRAZYR. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Santé reproductive

- **Fertilité**

Les effets à long terme d'un traitement fréquent par FIRAZYR chez les enfants et les adolescents sont inconnus. Des études non cliniques portant sur l'administration de FIRAZYR à une fréquence et à des doses élevées chez le rat et le chien dans le cadre d'un traitement quotidien d'une durée de 7 et de 13 semaines, respectivement, ont révélé une perturbation de la maturation sexuelle et une

dégénérescence des organes sexuels liées au traitement et réversibles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

La surveillance des concentrations des hormones reproductrices doit être envisagée chez les enfants et les adolescents fréquemment traités par FIRAZYR (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude systématique n'a été menée pour évaluer l'utilisation de FIRAZYR chez la femme enceinte. FIRAZYR ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

Des études menées chez l'animal ont montré que FIRAZYR a des effets en fin de gestation, période durant laquelle FIRAZYR a un effet tocolytique résultant en une parturition retardée et en une mortalité fœtale à des doses de 0,5 à 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (doses maternelles de 1 et 3 mg/kg respectivement en fonction de l'aire sous la courbe [ASC]). Une détresse fœtale et une mortalité périnatale accrues ont été observées à fortes doses (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain; à une dose maternelle quotidienne de 10 mg/kg/jour en fonction de l'ASC). Le risque auquel les humains sont exposés est inconnu (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Des études menées chez l'animal ont montré que FIRAZYR est excrété dans le lait des rates en lactation à des concentrations semblables à celles qui sont observées dans le sang maternel. On ignore si FIRAZYR est excrété dans le lait maternel humain. De nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'emploi de FIRAZYR est indiqué chez les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus. L'innocuité et l'efficacité de FIRAZYR n'ont pas été démontrées chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg, et les données concernant les enfants âgés de moins de 6 ans sont limitées (voir [14.1 Études cliniques par indication](#) et [7 Santé reproductive, Fertilité](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Il existe peu de données sur l'administration de FIRAZYR aux patients de plus de 65 ans. Des études ont révélé que l'exposition totale à l'icatibant chez les patients âgés était plus élevée que chez les jeunes adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Population adulte

La majorité des patients adultes (97 %) qui ont été traités par FIRAZYR administré par voie sous-cutanée dans le cadre des essais cliniques ont présenté des réactions au point d'injection, comme de l'érythème, de l'enflure, une sensation de chaleur, une sensation de brûlure, des démangeaisons et/ou une douleur cutanée. Ces réactions étaient généralement d'intensité légère à modérée et passagères, et la majorité d'entre elles (62 %) se sont résorbées sans intervention dans les 4 heures qui ont suivi l'administration de FIRAZYR. Les autres effets indésirables signalés chez les patients traités par FIRAZYR ($\geq 1\%$ et $< 10\%$ des patients) ont été les suivants : étourdissements, céphalées, nausées, éruptions cutanées, érythème, prurit, pyrexie et hausse des transaminases (ALAT et ASAT).

Au cours des essais menés chez les adultes, la fréquence globale des effets indésirables graves a été faible dans le cadre du programme de développement clinique. Dans les études de phases I et II, seulement deux effets indésirables graves ont été signalés au cours des 14 jours ayant suivi le traitement par FIRAZYR (épisode maniaque, AOH) et ils ont été jugés comme étant non liés ou probablement non liés au traitement. Dans la période contrôlée des trois études de phase III, seulement un effet indésirable grave (cystite) a été signalé au cours des 14 jours ayant suivi le traitement par FIRAZYR. Cet effet indésirable a été jugé comme étant non lié au traitement. Dans la période des études de phase III durant laquelle le traitement a été administré de façon répétée, l'innocuité a été évaluée pour jusqu'à 15 crises traitées par FIRAZYR, survenues chez des patients. Seize patients ont présenté au total 22 effets indésirables graves qui sont survenus dans les 14 jours ayant suivi l'administration de FIRAZYR. Le seul effet indésirable grave survenu chez plus d'un patient était l'aggravation ou la récurrence de l'AOH. Deux effets indésirables graves ont été considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement par FIRAZYR (arythmie et douleur thoracique d'origine non cardiaque).

Population pédiatrique

La majorité des patients pédiatriques (90,6 %) à qui FIRAZYR a été administré par voie sous-cutanée dans le cadre de l'essai clinique ont présenté des réactions au point d'injection, comme de l'érythème, de l'enflure, une sensation de brûlure, une sensation de chaleur, une douleur cutanée et/ou des démangeaisons. Ces réactions étaient généralement d'intensité légère à modérée et passagères, et la majorité d'entre elles se sont résorbées dans les 6 heures qui ont suivi l'administration de FIRAZYR. Les autres effets indésirables signalés sous FIRAZYR ($\geq 1\%$ et $< 10\%$ des patients) et considérés comme possiblement liés au traitement ont été la sécheresse buccale et la fatigue. La fréquence de chacune de ces manifestations était de 3,1 %.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les fréquences des effets indésirables qui y sont observées ne reflètent pas nécessairement les fréquences observées dans la pratique clinique, et ces fréquences ne doivent pas être comparées aux fréquences signalées dans les essais cliniques portant sur un autre médicament.

Population adulte

Dans le cadre des études cliniques, 1411 crises d'AOH ont été traitées par FIRAZYR à 30 mg administré par voie sous-cutanée.

L'innocuité de FIRAZYR a été évaluée dans le cadre de trois essais contrôlés de phase III menés auprès de 223 patients qui ont reçu une injection sous-cutanée de FIRAZYR à 30 mg (n = 113), d'un placebo (n = 75)

ou d'acide tranexamique (n = 38) administrée par un professionnel de la santé. Le médicament à l'étude a été administré 6 heures ou moins après que la crise abdominale ou cutanée eut atteint un degré de gravité au moins modéré. L'âge moyen des sujets au moment de l'admission à l'étude était de 38 ans (valeurs extrêmes : 18 à 83 ans); 64 % étaient des femmes et 95 % étaient de race blanche. Les patients ont été exclus de l'étude s'ils recevaient un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou si leurs antécédents médicaux indiquaient la présence d'une maladie coronarienne (p. ex., angine instable, maladie coronarienne grave ou insuffisance cardiaque congestive [classe 3 ou 4 de la New York Heart Association]) considérée par l'investigateur comme étant une contre-indication à la participation à l'étude. Les femmes enceintes ou qui allaitaient étaient également exclues de l'étude.

Les données d'innocuité décrites ci-dessous représentent des effets indésirables observés dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo de phase III menés auprès de patients qui ont reçu, après répartition aléatoire, soit FIRAZYR à 30 mg par voie sous-cutanée (77 patients), soit un placebo (75 patients). Les effets indésirables signalés le plus souvent, survenus chez plus de 2 % des patients traités par FIRAZYR (2 patients ou plus) et à une fréquence plus élevée par comparaison au placebo, sont présentés au Tableau 1. La gravité des effets indésirables a été évaluée par l'investigateur en fonction des catégories suivantes : effet indésirable léger (pas de restriction dans les activités habituelles), effet indésirable modéré (certaines restrictions dans les activités habituelles) et effet indésirable grave (incapacité de mener les activités habituelles). La majorité des effets indésirables signalés après le traitement par FIRAZYR ont été jugés légers ou modérés.

Tableau 3 – Effets indésirables observés chez > 2 % des patients adultes traités par FIRAZYR (≥ 2 patients) et à une fréquence plus élevée par comparaison au placebo au cours des essais contrôlés par placebo

Classe par système et organe / Terme privilégié	FIRAZYR (N = 77) (%)	Placebo (N = 75) (%)
Affections gastro-intestinales		
Distension abdominale	2 (3)	0 (0)
Douleur abdominale	2 (3)	0 (0)
Diarrhée	2 (3)	0 (0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Réaction au point d'injection ^b	75 (97)	25 (33)
Pyrexie	3 (4)	0 (0)
Infections et infestations		
Nasopharyngite	2 (3)	0 (0)
Sinusite	2 (3)	1 (1)
Infection des voies urinaires	2 (3)	1 (1)
Investigations		
Augmentation du taux de transaminases ^c	3 (4)	0 (0)

Classe par système et organe / Terme privilégié	FIRAZYR (N = 77) (%)	Placebo (N = 75) (%)
Affections du système nerveux		
Étourdissements	2 (3)	1 (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Congestion nasale	2 (3)	0 (0)
<p>^a Effet indésirable survenu dans les 14 jours suivant l'administration du médicament. Dans l'étude 1, 5 patients ayant eu des crises laryngées (légères à modérées) ont été répartis de manière aléatoire et sont inclus dans ce tableau (3 dans le groupe FIRAZYR et 2 dans le groupe placebo); dans les études 2 et 3, les patients qui avaient eu des crises laryngées n'ont pas fait partie de la répartition aléatoire et ne sont pas inclus dans ce tableau.</p> <p>^b Les réactions au point d'injection comprennent les réactions suivantes : sensation de brûlure au point d'injection, érythème au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection et chaleur au point d'injection</p> <p>^c Alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT)</p>		

Le troisième essai de phase III était contrôlé par agent actif et a été mené auprès de 36 patients qui avaient reçu une seule injection sous-cutanée de FIRAZYR à 30 mg et 38 patients qui avaient reçu l'agent de comparaison, à savoir l'acide tranexamique. Les effets indésirables de FIRAZYR étaient similaires, de par leur nature et leur fréquence, à ceux signalés dans le Tableau 3.

Dans le cadre des trois essais de phase III, les patients étaient admissibles à une phase de prolongation en mode ouvert durant laquelle leurs crises subséquentes étaient traitées par FIRAZYR. Les patients recevaient FIRAZYR à 30 mg et pouvaient recevoir jusqu'à 3 doses de FIRAZYR à 30 mg administrées par voie sous-cutanée à au moins 6 heures d'intervalle pour chaque crise. Dans l'ensemble des phases contrôlées et des phases ouvertes des études, 237 patients ont reçu FIRAZYR pour traiter au moins une crise aiguë d'AOH, et 68 patients ont été traités pour au moins 5 crises. Un nombre limité de patients ont présenté jusqu'à 15 crises qui ont été traitées par FIRAZYR. Des effets indésirables semblables, de par leur nature et leur fréquence, à ceux qui sont survenus lors de la phase contrôlée des études ont été observés. Les autres effets indésirables signalés (fréquence < 5 %) ont été l'aggravation ou la récurrence de l'AOH, les céphalées, les éruptions cutanées et les nausées.

Aucune réaction anaphylactique n'a été signalée avec FIRAZYR. Un patient a présenté des réactions indésirables sans gravité, à savoir un prurit généralisé modéré et une sensation de brûlure cutanée généralisée, environ 5 heures après l'injection de FIRAZYR lors de sa huitième crise traitée. Un antihistaminique a été administré, et les symptômes se sont résorbés plus tard le même jour. Il n'y a pas eu d'éruption cutanée, de symptômes ou de difficultés respiratoires ni d'anomalies des signes vitaux. À sa neuvième crise traitée par FIRAZYR, le patient n'a pas présenté de symptômes similaires ni d'autres symptômes liés à une hypersensibilité. À sa dixième crise traitée, le patient a présenté un prurit généralisé léger après l'administration de FIRAZYR, lequel s'est résorbé le même jour. Aucune modification cliniquement significative des concentrations des hormones de la reproduction n'a été observée chez les sujets adultes au cours des études cliniques.

Dans le cadre d'une étude en mode ouvert, l'innocuité de FIRAZYR chez les patients qui se sont administré FIRAZYR eux-mêmes était similaire à celle qui a été notée chez les patients qui se sont fait administrer le traitement par un professionnel de la santé.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Au cours d'une étude clinique multicentrique, menée en mode ouvert, sans répartition aléatoire et dans un seul groupe, 32 patients pédiatriques (11 prépubères et 21 pubères) atteints d'AOH ont été exposés à FIRAZYR, administré à une dose de 0,4 mg/kg de poids corporel (dose maximale de 30 mg) par un professionnel de santé dans les 12 heures ayant suivi l'apparition des symptômes. Les enfants prépubères avaient en moyenne 8,6 ans lors de l'administration du médicament à l'étude, 100 % d'entre eux étaient de race blanche et 54,5 %, de sexe masculin. Deux des 11 enfants prépubères exposés à FIRAZYR avaient moins de 6 ans. De leur côté, les patients pédiatriques pubères avaient en moyenne 14,3 ans lors de l'administration du médicament à l'étude, 95,2 % d'entre eux étaient de race blanche et 61,9 %, de sexe masculin. Trente et un patients ont reçu une dose unique de FIRAZYR, et un patient pubère a reçu une dose unique de FIRAZYR lors de chacune des deux crises d'AOH (deux doses au total).

La majorité des patients pédiatriques (N = 29 [90,6 %]) qui ont reçu FIRAZYR par voie sous-cutanée ont présenté des réactions au point d'injection légères à modérées telles que de l'érythème, de l'enflure, une sensation de brûlure, une douleur cutanée et des démangeaisons. Ces réactions concordent avec les réactions signalées chez l'adulte. Deux patients ont présenté des réactions au point d'injection jugées graves, qui se sont complètement résorbées en 6 heures. Les autres effets indésirables signalés et considérés comme possiblement liés au traitement ont été la sécheresse buccale et la fatigue. La fréquence de chacune de ces manifestations était de 3,1 %.

Aucune modification cliniquement significative des concentrations d'hormones de la reproduction n'a été observée chez les patients pédiatriques après une seule exposition à FIRAZYR au cours de la période de 90 jours de l'étude clinique.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Épreuves de la fonction hépatique

Les taux de transaminases (ALAT, ASAT) étaient accrus chez 4 % des patients adultes traités par FIRAZYR (voir Tableau 3).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Affections cardiaques :	Infarctus du myocarde aigu, douleur thoracique
Investigations :	Un cas d'augmentation grave des taux d'ASAT et d'ALAT a été signalé chez un patient qui présentait une défaillance de plusieurs organes en raison d'une sepsie.
Hypersensibilité :	Urticaire
Problèmes de produit :	Inefficacité du médicament, défaillance du dispositif

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude systématique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec FIRAZYR. On ne s'attend pas qu'il se produise des interactions pharmacocinétiques associées au cytochrome P450 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)). Le traitement par FIRAZYR peut interférer avec le mode d'action des produits contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de FIRAZYR avec les risques comportementaux individuels (p. ex., tabagisme, consommation de cannabis /ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

FIRAZYR	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Produits contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	T	<p>On ne s'attend pas que l'administration concomitante de FIRAZYR et d'un IECA entraîne des changements dans les concentrations sanguines ou tissulaires de l'un ou l'autre de ces produits médicinaux.</p> <p>L'un des modes d'action théoriques des IECA dans le traitement des affections cardiaques est l'augmentation de la concentration générale de bradykinine. Par conséquent, le traitement par FIRAZYR peut interférer avec le mode d'action des produits contenant des IECA en bloquant le récepteur de la bradykinine 2. On a signalé que FIRAZYR diminue les effets de réduction de la tension artérielle des IECA chez les sujets normotendus ou hypertendus.</p>	La prudence est de mise si FIRAZYR est administré en concomitance avec des produits contenant un IECA.

Légende : T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'angio-œdème héréditaire (AOH) de types I et II est une maladie autosomique dominante. Il est causé par l'absence ou le dysfonctionnement de l'inhibiteur de la C1 estérase, un régulateur important de la cascade protéolytique mettant en jeu le facteur XII et la kallikréine qui entraîne la production de bradykinine. La bradykinine est un vasodilatateur qui est un médiateur clé des symptômes caractéristiques de l'AOH que sont l'œdème, l'inflammation et la douleur localisés. Une crise d'AOH dure habituellement de 2 à 5 jours.

L'icatibant est un antagoniste compétitif et sélectif du récepteur de la bradykinine 2 (B2) ayant une affinité pour ce récepteur similaire à celle de la bradykinine d'origine naturelle; il permet ainsi de soulager les symptômes cliniques des crises aiguës épisodiques d'AOH.

10.2 Pharmacodynamie

Après provocation par la bradykinine, il n'y a pas eu d'hypotension, de vasodilatation ni de tachycardie réflexe induites par la bradykinine chez les jeunes sujets adultes en bonne santé qui ont reçu des doses de 0,8 mg/kg sur 4 heures, de 1,5 mg/kg/jour ou de 0,15 mg/kg/jour pendant 3 jours. Il a été démontré que l'icatibant était un antagoniste compétitif lorsque la dose de provocation par la bradykinine était multipliée par 4. Les doses de 0,4 et de 0,8 mg/kg ont inhibé la réponse à la provocation par la bradykinine pendant 6 à 12 heures après le début de la perfusion.

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo et agent actif, avec répartition aléatoire, permutation des groupes et évaluation par ECG, menée auprès de sujets adultes en bonne santé (N = 70), des doses uniques de 30 mg (dose thérapeutique) et de 90 mg (3 x la dose thérapeutique) d'icatibant administrées par voie sous-cutanée n'ont pas été associées à des effets sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'icatibant chez des sujets adultes en santé après l'administration sous-cutanée de ce médicament

	C_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
Dose unique moyenne (30 mg)	974 ± 280 ng/mL	1,4 ± 0,3 heure	2165 ± 568 ng h/mL	245 ± 58 mL/min	29,0 ± 8,7 L

Absorption

Après l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 30 mg de FIRAZYR à des sujets adultes en bonne santé (N = 96), une concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne (± écart-type) de 974 ± 280 ng/mL a été observée après environ 0,75 heure. L'aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) après l'administration d'une seule dose de 30 mg était de

2165 ± 568 ng·h/mL, sans signe d'accumulation d'icatibant après l'administration de 3 doses de 30 mg à 6 heures d'intervalle.

Distribution

Après l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 30 mg, le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{\text{éé}}$) était de 29,0 ± 8,7 L.

Métabolisme

L'icatibant est largement biotransformé en métabolites inactifs par des enzymes protéolytiques. L'icatibant n'est pas dégradé par des voies métaboliques oxydatives, n'est pas un inhibiteur des principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) et n'est pas un inducteur des CYP 1A2 et 3A4.

Élimination

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 30 mg, la clairance plasmatique était de 245 ± 58 mL/min, et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne était de 1,4 ± 0,4 heure.

Les métabolites inactifs sont surtout excrétés dans l'urine, et moins de 10 % de la dose est éliminée sous forme inchangée.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques de l'icatibant ont été caractérisés au cours d'une étude menée chez des enfants atteints d'AOH. Après l'administration par voie sous-cutanée, le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale était d'environ 30 minutes, et la demi-vie terminale était d'environ 2 heures. L'exposition à l'icatibant ne différait pas entre les patients d'abord traités par l'icatibant lors d'une crise d'AOH et ceux d'abord traités par l'icatibant en l'absence de crise. Un modèle pharmacocinétique de population comportant des données relatives aux adultes et aux enfants a permis de montrer que l'exposition des enfants atteints d'AOH à l'icatibant administré par voie sous-cutanée à raison d'une dose unique de 0,4 mg/kg est plus faible que celle observée chez les adultes atteints d'AOH. Malgré une exposition moindre chez l'enfant, la dose de 0,4 mg/kg d'icatibant administré par voie sous-cutanée était suffisante pour produire une réponse thérapeutique d'importance clinique (dans l'ensemble, le temps médian écoulé avant l'obtention de symptômes minimes était de 1,1 heure); chez tous les patients, les symptômes d'AOH étaient légers ou absents dans les 6 heures suivant l'administration de l'icatibant.

Selon le schéma posologique fondé sur cinq groupes pondéraux, la plus forte exposition devrait être observée chez les sujets présentant les poids corporels les plus faibles (catégorie des 12 à 25 kg) et recevant la dose de FIRAZYR la moins élevée (10 mg [1,0 mL]).

- **Personnes âgées** : Il a été démontré que l'exposition générale à l'icatibant est accrue chez les patients âgés (> 65 ans).
- **Insuffisance hépatique** : Des études de pharmacocinétique clinique ont révélé qu'il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une atteinte légère ou modérée de la fonction hépatique. La clairance de l'icatibant chez les sujets ayant des atteintes hépatiques de degrés divers (scores de Child-Pugh de ≥ 7 à ≤ 15) était similaire à celle notée chez les sujets en bonne santé.
- **Insuffisance rénale** : Des études de pharmacocinétique clinique ont révélé qu'il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une atteinte légère ou modérée de la fonction

rénale. Chez 10 patients atteints d'un syndrome hépatorénal (débit de filtration glomérulaire de 30-60 mL/min), la clairance de l'icatibant n'était pas dépendante de la fonction rénale.

- **Obésité** : La clairance plasmatique était plus élevée chez les patients dont le poids corporel était élevé.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 2 et 25 °C; ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée du produit ou tout déchet conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

La solution doit être transparente et incolore et elle ne doit pas contenir de particules visibles. N'utiliser les seringues préremplies qu'une seule fois.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

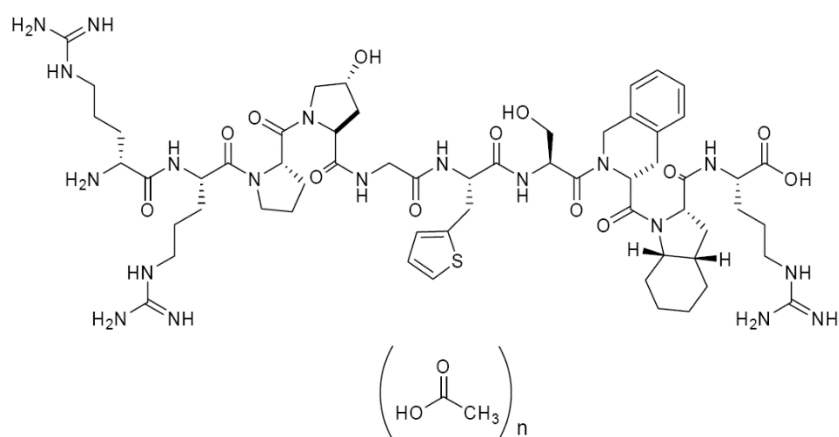
Substance pharmaceutique

Dénomination commune du médicament : icatibant (sous forme d'acétate d'icatibant)

Nom chimique : D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-L[(4R)-4-hydroxyprolyl]-glycyl-L[3-(2-thiénnyl)alanyl]-L-séryl-D-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylcarbonyl)-L[(3aS,7aS)-octahydroindol-2-ylcarbonyl]-L-arginine, acétate (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅₉H₈₉N₁₉O₁₃S (nette), 1304,55 g/mol (moyenne, nette)

Structure (pour les produits biologiques)/Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : décapeptide synthétique contenant 5 acides aminés non protéinogéniques.

Solubilité : soluble dans l'eau, dans les solutions salines isotoniques, le tampon phosphate (pH de 7,4), le tampon acétate (pH de 3,5), le tampon tris, l'éthanol et le méthanol.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

AOH

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur l'AOH

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (Tranche)	Sexe
------------	-----------------------	---	----------------------	---------------	------

Étude 1 (FAST 3, HGT-FIR- 054)	Étude contrôlée par placebo avec répartition aléatoire et groupes parallèles : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves ou des crises laryngées légères à modérément graves	FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose ou placebo (3 mL) par voie s.-c. x 1 dose	93	36,8 ans (18-83)	34 H; 59 F
	Mode ouvert : Patients ayant eu une crise laryngée grave	FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose	5	41,6 ans (29-59)	3 H; 2 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses de FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	82	37,2 ans (18-83)	27 H 55 F
	Toute l'étude		98	37,0 ans (18-83)	37 H; 61 F
Étude 2 (FAST 1, JE049 n° 2103)	Étude à double insu, contrôlée par placebo avec répartition aléatoire : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves	FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose ou placebo (3 mL) par voie s.-c. x 1 dose	56	34,9 ans (18-58)	19 H; 37 F
	Mode ouvert : Patients ayant eu une crise laryngée, peu importe la gravité	FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose	8	47,1 ans (25-61)	3 H; 5 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses de FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	72	35,5 ans (18-65)	23 H; 49 F
	Toute l'étude		84	36,6 ans (18-65)	27 H; 57 F

Étude 3 (FAST 2, JE049 n° 2102)	Étude à double insu, contrôlée par agent actif, avec répartition aléatoire : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves	FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose ou acide tranexamique par voie orale 3 f.p.j. pendant 2 jours plus un placebo correspondant à l'autre traitement	74	41,1 ans (19-68)	27 H; 47 F
	Mode ouvert : Patients ayant eu une crise laryngée, peu importe la gravité	FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose	3	35,0 ans (27-48)	2 H; 1 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses de FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	54	42,3 ans (22-70)	19 H; 35 F
	Toute l'étude		85	40,9 ans (19-70)	30 H; 55 F
Étude 4 (JE049-3101)	Étude non contrôlée, en mode ouvert	FIRAZYR à 30 mg/3 mL par voie s.-c. x 1 dose	104	41,6 ans (18-76)	36 H; 68 F
	Administration par un professionnel de la santé : Toute crise suffisamment grave pour nécessiter un traitement		23	44,0 ans (19-76)	8 H; 15 F
	Auto-administration : Toute crise suffisamment grave pour nécessiter un traitement		98	40,8 ans (18-76)	33 H; 65 F
Étude 5 (HGT-FIR-086)	Mode ouvert : Tout symptôme cutané, abdominal ou laryngé d'une crise aiguë	Dose unique de FIRAZYR à 0,4 mg/kg par voie s.-c. jusqu'à une dose maximale de 30 mg*	32	12,3 ans (3,4-17,4)	19 H; 13 F

s.-c. : sous-cutanée

* Un patient a reçu 2 doses pour 2 crises d'AOH distinctes

L'efficacité et l'innocuité de FIRAZYR pour le traitement des crises aiguës d'AOH chez l'adulte ont été établies dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés de phase III (études 1, 2 et 3). Pour être admissibles

à ces études, les patients devaient présenter une crise cutanée, abdominale et/ou laryngée; les crises cutanées et abdominales devaient être d'intensité au moins modérée, et les crises laryngées devaient être d'intensité au moins légère, selon l'évaluation de l'investigateur. Le médicament à l'étude pouvait être administré dans les 6 heures qui suivaient le moment où la crise était devenue au moins légère (crise laryngée) ou modérée (crise non laryngée) et pas plus de 12 heures après le début de la crise.

Dans le cadre des essais cliniques de phase III, les paramètres utilisés ont été spécifiquement définis pour évaluer la réponse au traitement chez les patients aux prises avec des crises aiguës d'AOH. L'effet du traitement sur les symptômes propres à l'AOH a été évalué par les patients au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA) à des moments prédéfinis avant et après l'administration du traitement. Les symptômes évalués par les patients au moyen de l'EVA étaient l'œdème cutané, la douleur cutanée et la douleur abdominale. Les patients qui avaient eu des crises laryngées ont également évalué la difficulté à avaler et les changements de la voix.

L'étude 1, qui était contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, a été menée à double insu auprès de 98 patients adultes atteints d'AOH de type I ou II ayant un âge moyen de 37,0 ans (88,8 % étaient de race blanche, 86,7 % étaient atteints d'AOH de type I et 3,1 % avaient > 65 ans) qui avaient présenté des crises d'AOH cutanées ou abdominales modérées à très graves ou des crises d'AOH laryngées légères à modérément graves. Après répartition aléatoire, ces patients ont reçu une seule dose de FIRAZYR à 30 mg ou d'un placebo par injection sous-cutanée. Les patients qui présentaient des crises d'AOH laryngées graves n'ont pas fait l'objet de la répartition aléatoire et ont reçu FIRAZYR à 30 mg par voie sous-cutanée en mode ouvert. Dans la phase de prolongation en mode ouvert, les patients étaient admissibles au traitement de leurs crises subséquentes par FIRAZYR à 30 mg administré par voie sous-cutanée et pouvaient recevoir jusqu'à 3 doses administrées à au moins 6 heures d'intervalle pour chaque crise.

Le paramètre principal de l'étude 1 était le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes, évalué au moyen d'une échelle visuelle analogique regroupant 3 symptômes (EVA-3) permettant d'évaluer l'œdème cutané, la douleur cutanée et la douleur abdominale. L'analyse principale de l'efficacité a porté sur la population en intention de traiter (ITT) ayant subi des crises non laryngées. Par « obtention d'un soulagement des symptômes », on entendait une réduction de 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport au score obtenu avant le traitement. Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes a été déterminé de manière rétrospective à partir de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport au score obtenu avant le traitement.

Les études 2 et 3 étaient des études à double insu, contrôlées, avec répartition aléatoire et avaient des méthodologies identiques à l'exception de l'agent de comparaison. Dans le cadre de l'étude 2, une crise d'AOH était traitée par une seule dose de FIRAZYR à 30 mg ou d'un placebo, administrée au moyen d'une injection sous-cutanée. L'étude 3 était une étude à double insu avec double placebo durant laquelle l'acide tranexamique a été utilisé comme agent de comparaison actif. Les comprimés d'acide tranexamique ont été encapsulés, et le placebo oral consistait en des capsules de taille, de forme et de couleur identiques. Le traitement initial de la crise durant la phase à double insu consistait en 1 injection sous-cutanée de FIRAZYR administrée en concomitance avec 2 capsules de placebo (par voie orale) ou en 1 injection de placebo administrée en concomitance avec 2 capsules d'acide tranexamique (par voie orale). Le traitement médicamenteux subséquent consistait en de l'acide tranexamique ou en un placebo correspondant administré par voie orale (trois fois par jour) pendant 2 jours.

Dans le cadre des études 2 et 3, les patients qui ont eu des crises d'AOH cutanées ou abdominales modérées à très graves étaient admissibles à la répartition aléatoire en vue de recevoir le médicament à l'étude; les patients qui avaient des symptômes laryngés n'ont pas été inclus dans la répartition aléatoire

et ont reçu, en mode ouvert, FIRAZYR à 30 mg par voie sous-cutanée. Comme dans l'étude 1, les deux études comportaient une phase de prolongation en mode ouvert durant laquelle les patients pouvaient recevoir FIRAZYR pour traiter les crises subséquentes (jusqu'à 3 doses de 30 mg par voie sous-cutanée à 6 heures d'intervalle).

Le paramètre d'efficacité principal des études 2 et 3 était le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du symptôme principal, correspondant à une réduction prédéfinie du score à l'EVA obtenu avant le traitement pour le principal symptôme observé. Le principal symptôme était déterminé en fonction du type de crise. Dans le cas des crises abdominales, le principal symptôme était le score à l'EVA pour la douleur abdominale. Dans les cas des crises cutanées, le principal symptôme était celui pour lequel le score à l'EVA était le plus élevé entre l'œdème cutané et la douleur cutanée. Si ces deux symptômes étaient de gravité égale, le score à l'EVA pour la douleur cutanée était utilisé. Ce paramètre était défini comme étant le principal paramètre secondaire de l'efficacité dans le cadre de l'étude 1. Dans les deux études, les analyses principales de l'efficacité ont porté sur la population en ITT ayant eu des crises non laryngées.

L'étude 2 a été menée auprès de 84 adultes atteints d'AOH de type I ou II dont l'âge moyen était de 36,6 ans (95,2 % étaient de race blanche, 84,5 % étaient atteints d'AOH de type I, et 0 % avaient > 65 ans). L'étude 3 a été menée auprès de 85 adultes atteints d'AOH de type I ou II dont l'âge moyen était de 40,9 ans (100 % étaient de race blanche, 91,8 % étaient atteints d'AOH de type I, et 4,7 % avaient > de 65 ans).

Résultats de l'étude

Études à double insu, contrôlées

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés à la Figure 1 et au Tableau 7 ci-dessous.

Figure 1 – Temps écoulé avant l'obtention d'une réduction de 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport aux scores initiaux dans le cadre de l'étude 1 (population en ITT ayant eu des crises non laryngées)

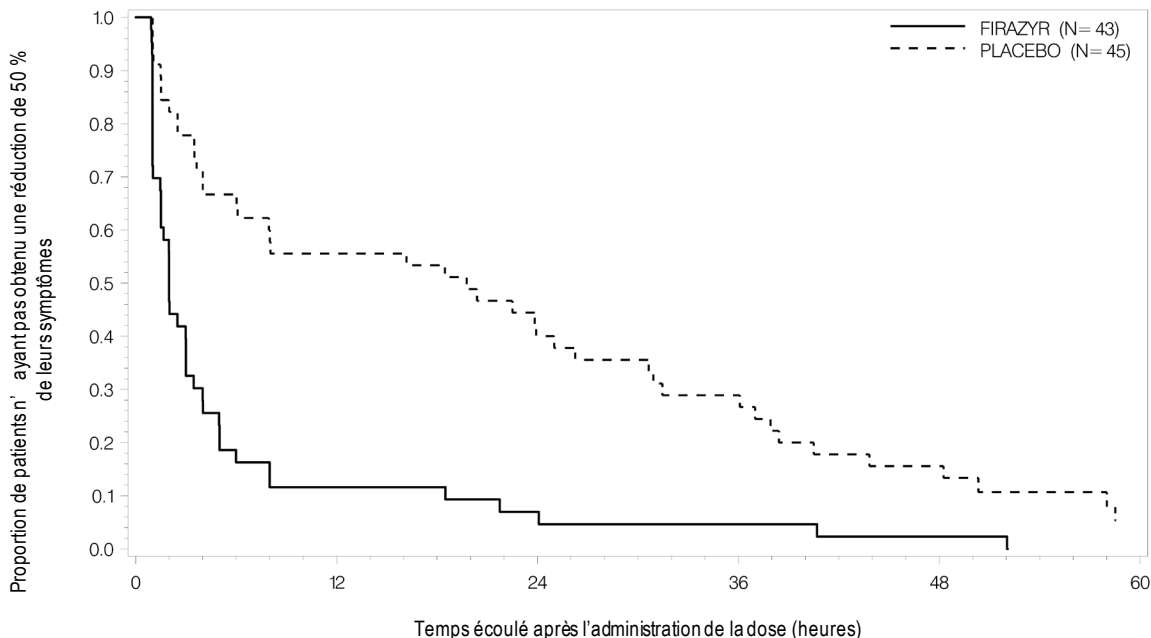


Tableau 7 – Résultats des études 1, 2 et 3 auprès de la population en ITT ayant eu des crises non laryngées

Étude 1	Statistique	FIRAZYR (n = 43)	Placebo (n = 45)
Paramètre principal			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) ^a	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> < 0,001	19,8
Autres paramètres			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane Valeur de <i>p</i>	1,5 <i>p</i> < 0,001	18,5
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement de chacun des symptômes de l'EVA (heures) ^c :			
Œdème cutané	Médiane Valeur de <i>p</i>	3,0 <i>p</i> < 0,001	22,3
Douleur cutanée	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> = 0,013	8,0
Douleur abdominale	Médiane Valeur de <i>p</i>	1,8 <i>p</i> = 0,007	3,5
Variation du score à l'EVA regroupant 3 symptômes 2 heures après le traitement	Moyenne Valeur de <i>p</i>	-19,74 <i>p</i> < 0,001	-7,49
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane Valeur de <i>p</i>	8,0 <i>p</i> = 0,012	36,0
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes	Nombre (%) Valeur de <i>p</i>	0/43 (0) <i>p</i> < 0,001	16/45 (35,6 %)
Étude 2	Statistique	FIRAZYR (n = 27)	Placebo (n = 29)
Paramètre principal			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,5 <i>p</i> = 0,142	4,6
Autres paramètres			

Temps écoulé avant le soulagement des symptômes (heures) ^{a,e}	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,3 <i>p</i> = 0,014	7,9
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane Valeur de <i>p</i>	8,5 <i>p</i> = 0,079	19,4
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes ^{e,f}	Nombre (%) Valeur de <i>p</i>	1/26 (3,8) <i>p</i> = 0,005	10/27 (37,0)
Étude 3			
	Statistique	FIRAZYR (n = 36)	Acide tranexamique (n = 38)
Paramètre principal			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> < 0,001	12,0
Autres paramètres			
Temps écoulé avant le soulagement des symptômes (heures) ^{a,e}	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> < 0,001	12,0
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane Valeur de <i>p</i>	10,0 <i>p</i> < 0,001	51,0
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes ^{e,f}	Nombre (%) Valeur de <i>p</i>	0/33 (0) <i>p</i> = 0,002	9/34 (26,5)

^a L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant les 3 symptômes (œdème cutané, douleur cutanée et douleur abdominale) par rapport au score initial.

^b Le soulagement du principal symptôme était défini comme la réduction du score obtenu à l'EVA pour un seul des symptômes principaux évalués, par rapport au score obtenu avant le traitement. L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction au-dessous de 6/7 de la valeur obtenue avant le traitement moins 16 mm lorsque le score à l'EVA obtenu avant le traitement était \geq 30 mm. Lorsque le score à l'EVA était de < 30 mm avant le traitement, le soulagement des symptômes était défini comme une réduction de 68 % du score par rapport au score obtenu avant le traitement.

^c Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) pour chacun des scores à l'EVA pris individuellement était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA pour chaque symptôme pris individuellement par rapport au score initial.

^d Le temps écoulé avant le soulagement presque complet des symptômes (heures) était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes pour lesquelles tous les scores à l'EVA étaient de moins de 10 mm.

^e Analyse a posteriori

^f L'analyse a porté seulement sur les sujets chez qui un soulagement des symptômes a été obtenu; étude 2 : FIRAZYR n = 26, placebo n = 27; étude 3 : FIRAZYR n = 33, acide tranexamique n = 34.

La réponse était également constante d'une crise à une autre dans les essais contrôlés de phase III. Au total, 237 patients ont été traités par 1383 doses de 30 mg de FIRAZYR pour 1278 crises aiguës d'AOH

dans le cadre de ces essais cliniques de phase III. Par ailleurs, 91,5 % des crises d'AOH qui pouvaient être traitées par 3 injections (1149) ont été traitées par une seule dose de FIRAZYR. Pour les 15 premières crises traitées par FIRAZYR (1114 doses pour 1030 crises), le temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes était semblable d'une crise à une autre (de 2,0 à 2,5 heures).

Les patients ayant fait une crise laryngée ont été traités durant les phases en mode ouvert des études; par conséquent, on ne dispose pas de données comparatives sur l'efficacité de FIRAZYR par rapport au groupe témoin pour la plupart des patients ayant fait des crises laryngées. Lors de l'étude 1, les symptômes laryngés de 27 patients ont été évalués au moyen du score à l'échelle visuelle analogique regroupant 5 symptômes (EVA-5). Les analyses a posteriori de ces données sur l'efficacité sont présentées dans le Tableau 7 ci-dessous. Le temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (2,0 heures) était semblable à celui qui avait été observé pour les crises non laryngées dans le cadre des études 1, 2 et 3 (2,0 à 2,3 heures). Ce résultat s'est reflété dans les temps médians écoulés avant l'obtention d'un soulagement, qui étaient similaires pour chaque symptôme des crises laryngées pris individuellement, à savoir la difficulté à avaler (1,8 heure) et les changements de la voix (1,7 heure). Aucune étude systématique n'a été menée pour déterminer si le traitement par FIRAZYR pouvait réduire le risque de suffocation et de mortalité chez les patients atteints d'AOH ayant des crises laryngées.

Tableau 8 – Résultats de l'étude 1 dans la population traitée pour des crises laryngées (analyse a posteriori)

Paramètres	Statistique	FIRAZYR (n = 27)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) ^a	Médiane (IC à 95 %)	2,0 (1,5-3,5)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane (IC à 95 %)	2,0 (1,5-2,5)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement de chacun des symptômes de l'EVA (heures) ^c :		
Difficulté à avaler	Médiane (IC à 95 %)	1,8 (1,3-2,5)
Changement de la voix	Médiane (IC à 95 %)	1,7 (1,5-2,5)
Œdème cutané	Médiane (IC à 95 %)	1,8 (1,3-5,0)
Douleur cutanée	Médiane (IC à 95 %)	1,8 (1,3-3,5)
Douleur abdominale	Médiane (IC à 95 %)	2,2 (1,0-48,4)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane (IC à 95 %)	6,4 (3,1-24,3)

^a L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant 5 symptômes (difficulté à avaler, changement de la voix, œdème cutané, douleur cutanée et douleur abdominale) par rapport au score initial.

^b Le soulagement du principal symptôme était défini comme la réduction du score obtenu à l'EVA pour un seul des symptômes principaux évalués, par rapport au score obtenu avant le traitement. L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction au-dessous de 6/7 de la valeur obtenue avant le traitement moins 16 mm lorsque le score à l'EVA obtenu avant le traitement était ≥ 30 mm. Lorsque le score à l'EVA était de < 30 mm avant le traitement, le soulagement des symptômes était défini comme une réduction de 68 % du score par rapport au score obtenu avant le traitement. Dans les cas des crises laryngées, le principal symptôme était celui d'entre la difficulté à avaler et le changement de la voix pour lequel le score à l'EVA était le plus élevé avant le traitement. Si ces deux symptômes étaient de gravité égale avant le traitement, le score à l'EVA pour la difficulté à avaler était utilisé.

^c Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) pour chacun des scores à l'EVA pris individuellement était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA pour chaque symptôme pris individuellement par rapport au score initial.

^d Le temps écoulé avant le soulagement presque complet des symptômes (heures) était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes pour lesquelles tous les scores à l'EVA étaient de moins de 10 mm.

Étude en mode ouvert, non contrôlée

L'auto-administration de FIRAZYR par les patients qui ont subi des crises aiguës d'AOH a été évaluée dans le cadre de l'étude 4, une étude non contrôlée menée en mode ouvert. Les patients qui se sont auto-administré FIRAZYR durant une crise aiguë d'AOH ont obtenu des résultats semblables à ceux qui ont été observés après l'administration du médicament par un professionnel de la santé dans le cadre des études contrôlées de phase III.

Population pédiatrique

L'étude 5, menée en mode ouvert, sans répartition aléatoire dans un seul groupe, a été réalisée auprès de 32 patients. Tous les patients ont reçu au moins une dose d'icatibant (0,4 mg/kg de poids corporel jusqu'à une dose maximale de 30 mg), et la majorité d'entre eux ont été suivis pendant au moins 90 jours après l'administration du médicament. Onze patients étaient prépubères (stade I de Tanner) et 21 patients étaient pubères (stades II à V de Tanner).

La population évaluable sur le plan de l'efficacité était composée de 22 patients qui avaient été traités par l'icatibant (11 patients prépubères et 11 patients pubères) à la suite d'une première crise d'AOH. Dix autres sujets pubères ont été traités par l'icatibant en l'absence de crise aiguë d'AOH. La population évaluable sur le plan de l'innocuité était composée, dans l'ensemble, de 32 sujets.

Le paramètre d'efficacité principal était le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes, mesuré au moyen d'un score regroupant plusieurs symptômes établi par l'investigateur. Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes correspondait au nombre d'heures nécessaire à l'atténuation des symptômes dans une mesure de 20 %. Les résultats d'efficacité de l'étude 5 sont présentés au Tableau 8.

Tableau 9 – Résultats d’efficacité de l’étude 5

Paramètre	Enfants prépubères (n = 11)	Enfants pubères (n = 11)	Tous (n = 22)
Temps médian écoulé avant l’obtention d’un soulagement des symptômes (heures)	1,0	1,0	1,0
IC à 95 % du temps médian écoulé (heures)	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-1,1

IC = intervalle de confiance

Une heure et 2 heures après le traitement, approximativement 50 % et 90 % des patients ont respectivement commencé à obtenir un soulagement de leurs symptômes.

Dans l’ensemble, le temps médian écoulé avant que les symptômes soient minimes (moment le plus tôt après le traitement auquel tous les symptômes étaient légers ou absents) était de 1,1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0-2,0 heures).

L’innocuité et l’efficacité de FIRAZYR dans le traitement des crises laryngées aiguës n’ont pas été établies chez les patients pédiatriques. Une seule des 23 crises d’AOH survenues au cours de l’essai clinique pédiatrique était une crise laryngée. Il s’agissait de la seconde crise traitée chez un sujet adolescent. Le sujet a reçu FIRAZYR 3 heures et 40 minutes après l’apparition des symptômes laryngés, qui comprenaient une dysphagie légère et un érythème léger. Le temps écoulé avant l’obtention d’un soulagement des symptômes et avant le soulagement du principal symptôme a été de 4 heures pour cette crise selon l’évaluation de l’investigateur, et le temps écoulé avant l’obtention d’un soulagement de la douleur a été de 4 heures selon l’évaluation du sujet. Aucun médicament de secours n’a été nécessaire.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études portant sur l’administration de doses répétées ont été menées auprès de rats et de chiens pour des durées de 6 et 9 mois respectivement. Tant chez les rats que chez les chiens, il y a eu une réduction liée à la dose des concentrations en hormones sexuelles circulantes.

Chez le rat mature, le poids des ovaires avait augmenté chez les femelles, et le poids de la prostate avait diminué chez les mâles. À l’exception du poids de la rate (accru), les changements dans le poids des organes étaient complètement ou partiellement réversibles après la période de récupération sans médicament. Les changements histopathologiques observés dans les organes reproducteurs chez les mâles comprenaient une hypospermie bilatérale minime à sévère et une dégénérescence minime ou légère des spermatozoïdes/spermatides intratubulaires dans les épидидymes, une réduction minime ou modérée de la sécrétion dans la prostate et les vésicules séminales et une dégénérescence épithéliale germinale bilatérale minime à marquée dans les testicules. Chez les femelles, les changements comprenaient la masculinisation des glandes mammaires, l’augmentation du nombre de corps jaunes et la diminution des follicules en développement dans les ovaires, une atrophie et une mucification utérines minimales à marquées et/ou une atrophie de la muqueuse vaginale. Les observations microscopiques des organes reproducteurs des animaux mâles et femelles comprenaient une atrophie tubulaire bilatérale

sévère des testicules, une atrophie et une inactivation des glandes mammaires, une atrophie sévère de la prostate, une atrophie utérine légère à modérée, une absence de corps jaunes ou de follicules en développement dans les ovaires et une absence de spermatozoïdes dans les tubules épидидymaux. Après la période de récupération de 4 semaines, la plupart des changements susmentionnés se sont révélés réversibles, du moins en partie.

Chez la plupart des chiens mâles matures, les taux de testostérone étaient réduits. Les taux de FSH (chez les mâles et les femelles) tendaient à diminuer. Ces changements ont été réversibles après la période de 4 semaines sans traitement.

L'administration répétée d'icatibant a retardé de manière réversible la maturation sexuelle chez les jeunes rats et les jeunes chiens. Des rats sexuellement immatures ont été traités quotidiennement par 3 mg/kg d'icatibant pendant 7 semaines. Les observations macroscopiques chez les rats mâles comprenaient l'atrophie des testicules et des épидидymes. Sur le plan microscopique, une vacuolisation des cellules tubulaires et une dégénérescence des cellules germinales ont été observées. Chez les mâles traités par des doses de 9,0 et de 25 mg/kg/jour, on a noté un retard statistiquement significatif de la maturation physique, une diminution du poids de la prostate et des testicules, une vacuolisation des cellules tubulaires et une dégénérescence des cellules germinales. Une diminution du nombre de spermatozoïdes, de la motilité des spermatozoïdes et de la vitesse des spermatozoïdes a été notée chez les mâles qui ont reçu une dose de 25 mg/kg/jour. Par conséquent, une diminution de la fertilité a été observée chez les femelles non traitées qui ont été accouplées avec des mâles traités par l'icatibant à la dose de 25 mg/kg/jour. Tous les changements microscopiques et changements dans le poids des organes ont été complètement ou partiellement réversibles après la période sans traitement. Chez les femelles, on a noté une diminution du poids de l'utérus.

Des chiens immatures sexuellement ont été traités par l'icatibant pendant 13 semaines. Chez les chiens mâles, on a observé un volume testiculaire réduit ainsi qu'une diminution des taux de testostérone, de LH et de FSH. Chez les chiennes, on a noté une diminution des taux de FSH. Ces changements étaient partiellement réversibles durant la période sans traitement. Les observations macroscopiques comprenaient une diminution de volume des testicules, des épидидymes, de la prostate, de l'utérus, du vagin et des ovaires. Une immaturité des organes génitaux a été observée chez tous les mâles à toutes les doses, ainsi que chez les femelles, qui ont en outre présenté une absence de la portion glandulaire des glandes mammaires. Durant la période sans traitement, le rythme de développement et de maturation des organes reproducteurs chez les mâles et les femelles a été considéré comme concordant avec les processus normaux de maturation et de récupération.

Les effets de l'icatibant sur les organes reproducteurs chez les animaux sexuellement immatures sont semblables aux effets de l'icatibant sur les tissus des organes reproducteurs chez les rats et les chiens matures (voir plus haut). L'icatibant a un effet réversible sur les gonadotrophines.

La bradykinine, dont l'action passe par le récepteur B2, est reconnue comme jouant un rôle dans le contrôle de la sécrétion hormonale dans l'hypothalamus. Par conséquent, ces effets sur la sécrétion hormonale et, par le fait même, sur les organes sexuels ne sont pas inattendus. Le schéma posologique quotidien utilisé dans les études non cliniques est une exagération des conditions thérapeutiques cliniques. Les patients adultes traités par l'icatibant sont peu susceptibles de présenter des réactions indésirables touchant les organes sexuels compte tenu de la nature intermittente des crises d'AOH et de l'utilisation de l'icatibant.

En contexte clinique, 39 hommes et femmes adultes en bonne santé ont reçu une injection sous-cutanée de 30 mg toutes les 6 heures, à 3 reprises, tous les 3 jours, pour un total de 9 doses. On n'a pas

observé de variations significatives par rapport aux valeurs initiales des concentrations basales ou stimulées par la GnRH des hormones reproductrices (estradiol, progestérone, prolactine, DHEA, DHEA-S, SHBG, FSH et LH chez les femmes, et testostérone, DHEA, DHEA-S, SHBG, FSH, LH et inhibine-B chez les hommes). L'icatibant n'a pas eu d'effets notables sur la concentration de la progestérone durant la phase lutéale, la fonction lutéale et la durée du cycle menstruel chez les femmes, ni sur le nombre de spermatozoïdes, la motilité des spermatozoïdes et la morphologie des spermatozoïdes chez les hommes. Le schéma posologique utilisé dans le cadre de cette étude est très peu susceptible d'être maintenu en contexte clinique.

Cancérogénicité

Une étude de 2 ans a été menée auprès de rats pour évaluer le potentiel cancérogène de l'icatibant. Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé chez les rats à des doses sous-cutanées d'icatibant pouvant atteindre 6 mg/kg/jour (dose approximativement 6 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de l'ASC).

Génotoxicité

Selon les résultats d'une batterie de tests standards in vitro et in vivo, l'icatibant n'est pas génotoxique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'icatibant ne s'est pas révélé tératogène lorsqu'il a été administré par injection sous-cutanée durant les premiers stades du développement embryonnaire et fœtal chez le rat (25 mg/kg/jour) et le lapin (10 mg/kg/jour). Dans le cadre d'études menées chez l'animal, l'icatibant a causé de la mortalité fœtale, un retard de la parturition et des pertes préimplantatoires chez les rats, ainsi que des naissances prématurées, des avortements, de la mortalité fœtale et des pertes préimplantatoires chez les lapins. Une parturition retardée et une mortalité fœtale ont été observées chez des rats à des doses de 0,5 à 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (doses maternelles de 1 et 3 mg/kg respectivement en fonction de l'ASC). Une augmentation des pertes préimplantatoires a été observée chez les rats lorsque la dose administrée était 7 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (dose quotidienne maternelle de 10 mg/kg sur la base de l'ASC). Le nombre moyen de petits nés de chaque femelle était plus faible que chez les témoins, et le taux de survie des petits (à la dose de 10 mg/kg/jour) était de 25 % entre le jour 1 et le jour 4 suivant la naissance. Après le jour 4 suivant la naissance, le taux de survie des petits était de 100 %.

Dans le cadre d'études menées chez les lapins, des pertes préimplantatoires et une augmentation de la mortalité fœtale ont été observées lorsque la dose administrée était 13 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (dose maternelle de 10 mg/kg en fonction de l'ASC). L'icatibant est un antagoniste puissant de la bradykinine et, par conséquent, à de fortes doses, le traitement peut avoir des effets sur le processus d'implantation utérine et la stabilité utérine subséquente au début de la gestation. Ces effets utérins se manifestent également à la fin de la gestation, période durant laquelle l'icatibant a un effet tocolytique résultant en une parturition retardée chez le rat s'accompagnant d'une détresse fœtale et de la mort périnatale à une dose élevée (10 mg/kg/jour).

Après l'administration d'une seule dose sous-cutanée (1 mg/kg) à des rates gestantes, aucun effet sur le développement postnatal des ratons n'a été noté.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **FIRAZYR®**

Icatibant injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **FIRAZYR**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de la maladie à laquelle ce médicament est destiné ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **FIRAZYR**, adressez-vous à un professionnel de la santé

Le programme de soutien aux patients OnePath de Takeda a été créé en vue d'offrir une formation sur la façon d'utiliser FIRAZYR. Il vous permet d'obtenir de l'information et des réponses à vos questions. FIRAZYR et le matériel nécessaire pour l'injecter sont fournis dans le cadre de ce programme. Adressez-vous à votre professionnel de la santé pour vous y inscrire.

Pourquoi utilise-t-on FIRAZYR?

FIRAZYR est utilisé pour traiter les crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH). Il est utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase (une protéine).

Comment FIRAZYR agit-il?

En présence d'AOH, il y a augmentation de la concentration de bradykinine (substance circulant dans le sang), ce qui peut provoquer de l'enflure, de la douleur, des nausées et de la diarrhée. FIRAZYR bloque l'activité de la bradykinine, ce qui empêche l'aggravation des symptômes associés aux crises d'AOH.

Quels sont les ingrédients de FIRAZYR?

Ingrédient médicamenteux : icatibant (sous forme d'acétate d'icatibant)

Ingrédients non médicinaux : acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour injection et hydroxyde de sodium.

FIRAZYR se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution injectable à 30 mg/3 mL (10 mg/mL)

N'utilisez pas FIRAZYR dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'acétate d'icatibant ou à tout autre ingrédient de ce médicament

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser FIRAZYR, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes cardiaques comme de l'angine instable (réduction du débit sanguin vers le muscle cardiaque);
- si vous avez récemment fait un AVC;
- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse;

- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde

Il est recommandé que le traitement par FIRAZYR vous soit administré seulement par un médecin expérimenté dans le traitement de l'AOH.

Administration par les patients eux-mêmes/par les aidants :

- Votre première injection de FIRAZYR doit s'effectuer sous la supervision d'un professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous dira à quel moment vous pouvez retourner à la maison sans danger.
- Vous ou votre aidant ne devez pas injecter FIRAZYR avant d'avoir reçu une formation sur la façon de l'utiliser. Un professionnel de la santé vous enseignera comment utiliser FIRAZYR.
- L'auto-injection n'est pas recommandée pour les enfants. FIRAZYR ne doit être administré à des enfants que par un professionnel de la santé ou un aidant.
- Les adolescents peuvent s'injecter FIRAZYR eux-mêmes si leur médecin et leur aidant s'entendent pour dire qu'ils sont en mesure de le faire.

Crises d'AOH laryngées :

- Une crise d'AOH laryngée, ou une crise dans la gorge, peut devenir potentiellement mortelle. L'enflure de la gorge peut causer une obstruction des voies respiratoires supérieures et rendre la respiration difficile.
- Si vous avez une crise d'AOH laryngée :
 - injectez FIRAZYR, puis
 - rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche pour obtenir des soins médicaux.
- L'obstruction des voies respiratoires peut se produire plus rapidement chez les enfants et les adolescents que chez les adultes, car leurs voies respiratoires sont plus petites.

Adolescents et enfants :

- FIRAZYR n'est pas recommandé chez les enfants qui sont âgés de moins de 2 ans ou qui pèsent moins de 12 kg.
- On dispose de peu de données sur l'utilisation de FIRAZYR dans le traitement :
 - des enfants de moins de 6 ans;
 - des crises d'AOH laryngées chez les adolescents et les enfants.

Effets sur les organes reproducteurs chez les adolescents et les enfants de 2 ans et plus :

- Les effets du traitement à long terme par FIRAZYR ne sont pas connus.
- Des études préliminaires ont montré que FIRAZYR, s'il est utilisé souvent, pourrait causer des lésions à l'appareil reproducteur ou perturber son développement.
- Votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de vos organes reproducteurs ou de ceux de votre enfant.

Grossesse et allaitement :

- On ignore si FIRAZYR est nocif pour un enfant à naître. Si vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte, parlez à votre professionnel de la santé avant d'utiliser FIRAZYR. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si FIRAZYR est un traitement qui vous convient.

- On ignore si FIRAZYR passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, n'utilisez pas FIRAZYR avant d'avoir parlé à votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

- FIRAZYR peut causer de la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence. ÉVITEZ de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine après avoir reçu FIRAZYR si vous vous sentez fatigué ou étourdi.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec FIRAZYR :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (utilisés pour abaisser la tension artérielle).

Comment utiliser FIRAZYR?

- Vous pourrez injecter FIRAZYR seulement après avoir reçu la formation sur la façon de l'utiliser.
- Utilisez toujours FIRAZYR exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a montré.
- Assurez-vous que chaque seringue préremplie de FIRAZYR est utilisée une seule fois, même s'il reste encore du médicament à l'intérieur.
- FIRAZYR doit être administré en une seule injection sous la peau, sur le ventre. C'est ce qu'on appelle une injection sous-cutanée.
- Chez les adultes et les adolescents pesant plus de 65 kg :
 - La seringue préremplie de FIRAZYR est utilisée pour administrer la dose.
- Chez les adolescents pesant 65 kg ou moins et les enfants de 2 ans et plus :
 - La quantité requise de FIRAZYR doit être transférée de la seringue préremplie de FIRAZYR à une seringue graduée vide. Cette seringue graduée est ensuite utilisée pour injecter FIRAZYR.

Les ÉTAPES À SUIVRE POUR EFFECTUER L'INJECTION sont présentées ci-dessous. Lisez-les et suivez-les. Elles vous guideront tout au long du processus d'injection de FIRAZYR.

La solution doit être transparente et incolore et elle ne doit pas contenir de particules visibles. Ne pas utiliser ce médicament si la solution est trouble ou en présence d'une fuite. N'utiliser les seringues préremplies qu'une seule fois.

Dose habituelle

Tous les patients :

- Effectuez l'injection de FIRAZYR dès que vous présentez des symptômes d'une crise d'AOH. Les symptômes peuvent comprendre une enflure, une douleur, des nausées et de la diarrhée.
- **Si vous avez une crise d'AOH laryngée, injectez Firazyr, puis rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.**

Adultes :

- La dose recommandée est de 3 mL. Utilisez tout le contenu de la seringue préremplie de

FIRAZYR.

- Si les symptômes persistent, s'aggravent ou reviennent et s'il s'est écoulé au moins 6 heures depuis la première injection, faites une autre injection.
- **Ne faites pas plus de 3 injections en 24 h. Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser plus de 8 doses par mois.**

Adolescents (pesant plus de 65 kg) :

- La dose recommandée est de 3 mL. Utilisez tout le contenu de la seringue préremplie de FIRAZYR.
- **Si les symptômes persistent, s'aggravent ou reviennent, obtenez des soins d'urgence. N'effectuez qu'une seule injection par crise d'AOH.**

Adolescents (pesant 65 kg ou moins) et enfants (âgés de 2 ans et plus) :

- La dose recommandée de FIRAZYR est de 1 à 2,5 mL. La dose est basée sur le poids corporel.
- Vous devrez utiliser seulement une partie du contenu de la seringue préremplie de FIRAZYR.
- Pour déterminer la dose à injecter, voir la section ÉTAPES À SUIVRE POUR EFFECTUER L'INJECTION. En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé.
- La dose peut changer d'une injection à l'autre en fonction des variations du poids corporel.
- **Si les symptômes persistent, s'aggravent ou reviennent, obtenez des soins d'urgence. N'effectuez qu'une seule injection par crise d'AOH.**

ÉTAPES À SUIVRE POUR EFFECTUER L'INJECTION

Cette section contient de l'information sur la façon d'effectuer une injection de FIRAZYR.

Lisez ces instructions avant d'utiliser FIRAZYR et lors de chaque renouvellement de l'ordonnance. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements.

Ces instructions ne doivent pas remplacer la formation donnée par un professionnel de la santé. Un professionnel de la santé vous enseignera, à vous ou à votre aidant, comment injecter FIRAZYR. N'hésitez pas à poser des questions à votre professionnel de la santé. **N'essayez PAS d'injecter FIRAZYR avant d'être certain de savoir comment procéder et que votre médecin ait jugé approprié que vous le fassiez.**

Le programme de soutien aux patients OnePath de Takeda se veut un moyen d'offrir des conseils et une formation additionnelle sur la façon d'utiliser FIRAZYR. Il vous permet d'obtenir de l'information et des réponses à vos questions. FIRAZYR et le matériel nécessaire pour l'injecter sont fournis dans le cadre de ce programme. Les patients inscrits au programme peuvent obtenir de l'information, y compris une formation, en appelant Takeda au 1-800-268-2772.

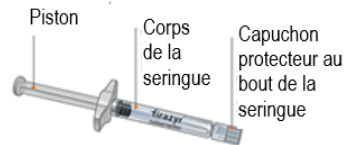
Rassemblez les articles énumérés ci-dessous pour préparer et effectuer l'injection.

Articles fournis avec votre ordonnance de FIRAZYR :

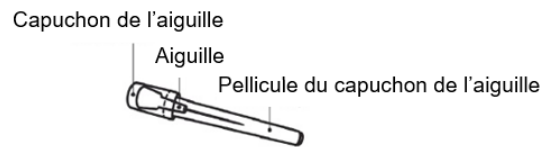
1) Votre boîte de FIRAZYR, qui contient :

- une seringue préremplie à usage unique (renfermant 3 mL de solution de FIRAZYR);
- une aiguille protégée par un capuchon.

SERINGUE PRÉREMPLIE



AIGUILLE DANS SON CAPUCHON



2) Le matériel d'administration, qui contient :

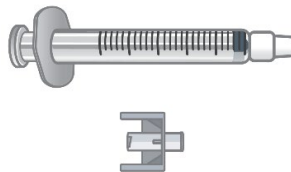
- un tampon d'alcool.

TAMPON D'ALCOOL



Pour les adolescents (pesant 65 kg ou moins) et les enfants (âgés de 2 ans et plus),

- Les articles suivants sont requis pour la mesure et le transfert de la dose :
 - une seringue graduée de 3 mL;
 - un raccord.



Articles non fournis avec FIRAZYR :

3) Un contenant pour la mise au rebut d'objets pointus.

- Si vous n'avez pas de contenant pour la mise au rebut d'objets pointus, vous pouvez utiliser un contenant domestique :
 - fait de plastique robuste ou de métal, comme une bouteille de détergent ou une boîte de café vide;
 - identifié de façon convenable; écrire « DÉCHETS BIODANGEREUX » au marqueur sur le contenant.

Étape 2 – Préparation à l'utilisation de FIRAZYR**TOUS LES PATIENTS****Adultes, adolescents et enfants (2 ans et plus)**

- Disposez votre matériel sur une surface de travail propre.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon. Séchez-vous bien les mains.
- Retirez de leur emballage les articles rassemblés à l'étape 1. Placez-les sur la surface de travail propre.
- Inspectez visuellement la seringue préremplie de FIRAZYR pour vous assurer que :
 - la solution est transparente, incolore et exempte de particules,
 - la seringue préremplie n'est pas endommagée,
 - la date de péremption n'est pas dépassée. La date de péremption est indiquée sur la seringue préremplie et sur l'étiquette de l'emballage extérieur.

Si l'une ou l'autre de ces conditions n'est pas respectée :

- **N'utilisez PAS la seringue et**
- **rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.**

- Tenez fermement la seringue préremplie de FIRAZYR.
- Retirez le capuchon protecteur se trouvant à l'extrémité de la seringue préremplie de FIRAZYR.
- Déposez la seringue préremplie de FIRAZYR sur la surface de travail propre.

Adultes et adolescents (pesant plus de 65 kg) :

- sautez l'étape 3 et
- **prenez l'étape 4.**

Adolescents (pesant 65 kg ou moins) et enfants (de 2 ans et plus) :

- **prenez l'étape 3.**

**Étape 3 – Préparation de la seringue graduée –
Mesure et transfert de la dose à partir de la seringue
préremplie de FIRAZYR**

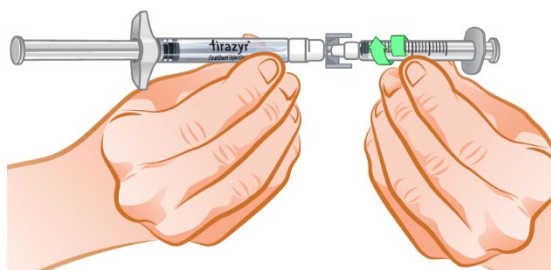
**ADOLESCENTS (pesant 65 kg ou moins)
et
ENFANTS (de 2 ans et plus)**

A) Préparation de la seringue graduée vide et du raccord

- Retirez les capuchons des deux extrémités du raccord.

Évitez de toucher les extrémités du raccord et les embouts des seringues pour prévenir toute contamination.

- Vissez le raccord à la seringue préremplie de FIRAZYR.
- Fixez la seringue graduée au bout libre du raccord. Assurez-vous que les deux parties sont fermement jointes l'une à l'autre.



B) Transfert de FIRAZYR dans la seringue graduée vide

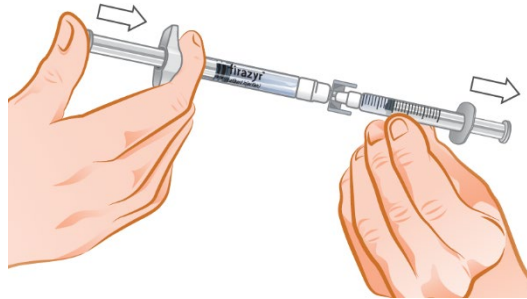
- Utilisez le tableau ci-dessous pour déterminer la quantité de FIRAZYR que vous devrez mesurer et transférer.

Si vous avez des doutes sur la quantité de solution à prélever, consultez votre professionnel de la santé.

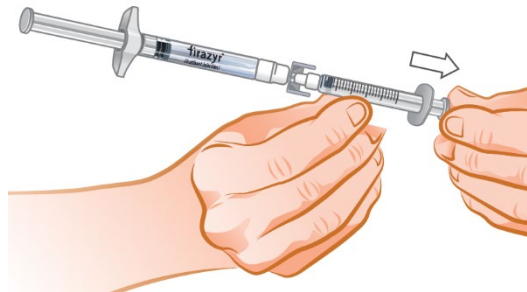
Dose chez les adolescents et les enfants :

Poids corporel	Volume (dose) à mesurer et à transférer
De 12 à 25 kg	1,0 mL
De 26 à 40 kg	1,5 mL
De 41 à 50 kg	2,0 mL
De 51 à 65 kg	2,5 mL

- Poussez lentement le piston de la seringue préremplie de FIRAZYR. Le transfert de la solution de FIRAZYR devrait alors commencer.



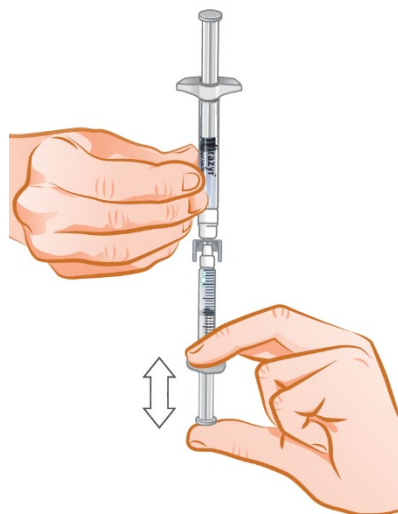
- Si la solution de FIRAZYR ne commence pas à entrer dans la seringue graduée, tirez légèrement sur le piston de la seringue graduée. Faites-le jusqu'à ce que la solution de FIRAZYR commence à entrer dans la seringue graduée.



- Continuez à pousser le piston de la seringue préremplie. Faites-le jusqu'à ce que le volume requis pour l'injection (dose) ait été transféré dans la seringue graduée. Servez-vous des marques sur la seringue graduée pour mesurer la dose.

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

- Tournez les seringues fixées l'une à l'autre afin que la seringue préremplie se trouve sur le dessus.
- Poussez le piston de la seringue graduée pour retourner tout l'air dans la seringue préremplie.
- Tirez doucement sur le piston de la seringue graduée. Faites-le jusqu'à ce que le volume requis pour l'injection soit transféré dans la seringue graduée. Servez-vous des marques sur la seringue graduée pour mesurer la dose.
- Vous devrez peut-être répéter ces gestes plusieurs fois.



D) Déconnexion de la seringue graduée

- Retirez la seringue préremplie de FIRAZYR et le raccord de la seringue graduée.
- Déposez la seringue graduée sur la surface de travail propre.
- Jetez la seringue préremplie de FIRAZYR et le raccord dans un contenant pour la mise au rebut d'objets pointus.

Assurez-vous d'utiliser chaque seringue préremplie de FIRAZYR une seule fois. La réutilisation de la seringue et du raccord peut entraîner une infection ou d'autres maladies ou blessures.

Étape 4 – Préparation de la seringue et de l'aiguille pour l'injection

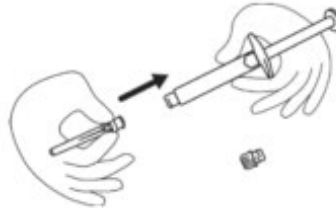
TOUS LES PATIENTS

Adultes, adolescents et enfants (2 ans et plus)

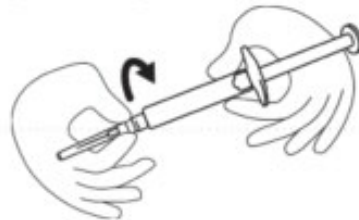
- Retirez du plateau l'étui contenant l'aiguille.
- Tournez l'extrémité du capuchon de l'aiguille pour déchirer le film protecteur.
- Laissez l'aiguille dans le capuchon protecteur jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser.



- Tenez la seringue fermement.
 - Pour les adultes et les adolescents pesant plus de 65 kg : La seringue est la seringue préremplie de FIRAZYR.
 - Pour les adolescents pesant moins de 65 kg et les enfants : La seringue est la seringue graduée.
- Fixez soigneusement l'aiguille à la seringue.



- Vissez fermement l'aiguille sur la seringue contenant la dose de FIRAZYR. Prenez soin de ne pas retirer le capuchon de l'aiguille.

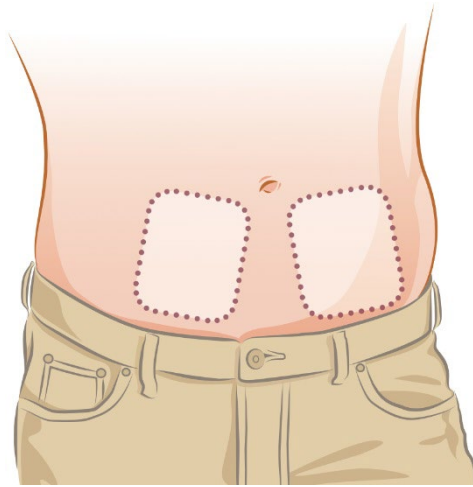


Étape 5 – Préparation du point d'injection

TOUS LES PATIENTS

Adultes, adolescents et enfants (2 ans et plus)

- Choisissez le point d'injection. Le point d'injection doit être un repli de peau situé de 5 à 10 cm (de 2 à 4 po) environ sous le nombril, d'un côté ou de l'autre.
- La zone choisie doit se trouver à au moins 5 cm (2 po) de toute cicatrice. NE choisissez PAS un endroit tuméfié, enflé ou douloureux.



- Nettoyez le point d'injection de FIRAZYR avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher.



Étape 6 – Injection de FIRAZYR

TOUS LES PATIENTS

Adultes, adolescents et enfants (2 ans et plus)

- Retirez le capuchon de l'aiguille en le retenant tout en tirant doucement sur la seringue. NE tirez PAS sur le piston.



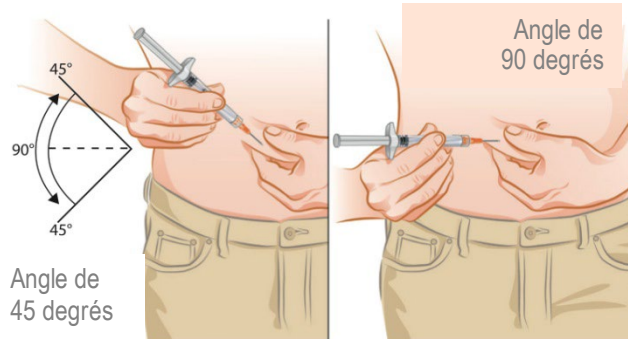
- Tenez la seringue préremplie de FIRAZYR d'une main, entre les doigts et le pouce.



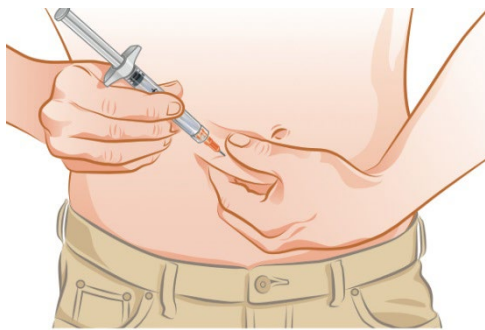
- Utilisez l'autre main pour former délicatement un repli de peau avec le pouce et les doigts à l'endroit préalablement nettoyé avec le tampon d'alcool.



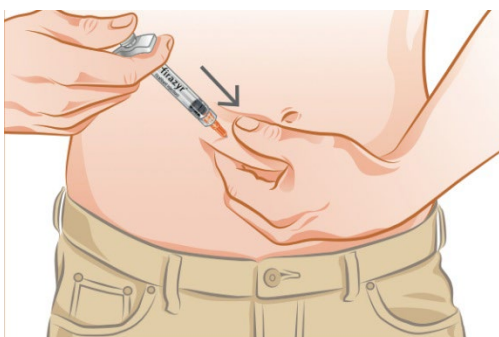
- Tenez la seringue à un angle de 45 à 90 degrés par rapport à la peau, l'aiguille faisant face au repli de peau que vous tenez entre vos doigts.



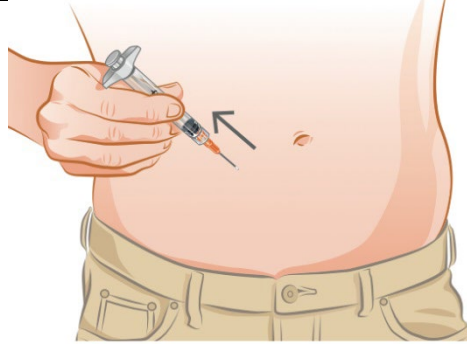
- Tenez le repli de peau. Placez l'aiguille sur le point d'injection et insérez-la rapidement dans le repli de peau.



- Poussez lentement sur le piston, dans le haut de la seringue, pendant au moins 30 secondes. Continuez de pousser sur le piston jusqu'à ce qu'il ne reste plus de FIRAZYR dans la seringue.



- Relâchez le repli de peau et retirez doucement l'aiguille de la peau.



Étape 7 – Mise au rebut de la seringue usagée

TOUS LES PATIENTS

Adultes, adolescents et enfants (2 ans et plus)

- Jetez la seringue usagée, avec l'aiguille toujours en place, dans un contenant pour la mise au rebut d'objets pointus. **NE jetez PAS** les seringues usagées dans vos ordures ménagères.
- **Gardez toujours le contenant d'objets pointus hors de la portée et de la vue des enfants.**
- Lorsque votre contenant d'objets pointus est presque plein, vous devez suivre les lignes directrices locales pour vous en débarrasser d'une manière appropriée. En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien comment procéder.
- **NE jetez AUCUN** contenant d'objets pointus dans vos ordures ménagères. **NE mettez PAS** votre contenant d'objets pointus au recyclage.



Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FIRAZYR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, le 1-844-POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée

Sans objet.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FIRAZYR?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FIRAZYR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Brûlure, rougeur, enflure, douleur, démangeaisons ou chaleur au point d'injection
- Douleur ou distension abdominale
- Diarrhée
- Nausées
- Fièvre
- Infection des voies respiratoires supérieures (rhume)
- Inflammation des sinus
- Congestion nasale
- Étourdissements
- Maux de tête
- Aggravation ou récurrence de l'AOH
- Éruption cutanée
- Urticaire
- Sécheresse buccale
- Fatigue

FIRAZYR peut modifier les taux de certaines enzymes du foie dans votre sang. Votre professionnel de la santé décidera à quels moments vous subirez des analyses de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Infection des voies urinaires (IVU) (infection touchant l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure pendant la miction, envies fréquentes d'uriner, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble		X	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleur thoracique d'origine cardiaque ou non			X
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, sueurs, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possibilité de battements cardiaques irréguliers			X
Hausse du taux des enzymes du foie (ALAT, ASAT) dans le sang : urine foncée, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conserver à une température de 2 à 25 °C. Ne pas congeler.
- Garder FIRAZYR dans sa boîte originale jusqu'au moment de l'utiliser.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur FIRAZYR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.takeda.com/fr-ca/ce-que-nous-faisons/our-medicines/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.
- Pour obtenir de l'information sur le programme de soutien aux patients OnePath de Takeda, communiquer avec Takeda au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800

Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 2024-10-24.

FIRAZYR^{MD} et le logo FIRAZYR sont des marques déposées de Shire Orphan Therapies GmbH.

TAKEDA^{MD} et le logo TAKEDA sont des marques déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.