ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Фиразир

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Фиразир

Международное непатентованное название: Икатибант

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

1 мл раствора содержит:

Активное вещество: икатибант (свободное основание) 10,0 мг (соответствует содержанию икатибанта ацетата около 12,5 мг);

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид 0,64 мг, уксусная кислота ледяная 1,32 мг, натрия хлорид 7,45 мг, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный от бесцветного до слегка желтоватого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: брадикининовых В2-рецепторов селективный антагонист

Код АТХ: С01ЕВ19

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Наследственный ангионевротический отек (НАО) - аутосомно-доминантное заболевание, которое возникает в связи с отсутствием или дисфункцией ингибитора С1-эстеразы. Приступы наследственного ангионевротического отека сопровождаются повышенным высвобождением брадикинина, который является основным медиатором воспаления, что лежит в основе развития клинических проявлений синдрома.

НАО проявляется в виде рецидивирующих отеков кожных покровов и слизистых оболочек органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Продолжительность приступа

обычно составляет от 2 до 5 дней.

Икатибант является синтетическим селективным антагонистом рецепторов брадикинина типа 2 (B2). Представляет собой синтетический декапептид, по химической структуре близкий брадикинину, имеющий в составе 5 аминокислот. Повышение уровня брадикинина является ключевым медиатором в развитии клинических симптомов острого приступа НАО.

Икатибант вводили молодым здоровым добровольцам в дозах 0,8 мг/кг в течение более 4 часов; 1,5 мг/кг/сут или 0,15 мг/кг/сут в течение 3 суток, что сопровождалось предотвращением развития брадикинин-индуцированной гипотензии, вазодилатации и рефлекторной брадикардии. Установлено, что икатибант проявляет свойства конкурентного антагониста даже в случае увеличения концентрации брадикинина в 4 раза. Как показано в проведенных контролируемых исследованиях, в большинстве случаев, необходимо однократное введение икатибанта. Время начала купирования приступа НАО в среднем составляет от 0,6 до 1,0 часа.

Фармакокинетика

Фармакокинетика икатибанта изучалась в исследованиях с внутривенным и подкожным введением препарата здоровым лицам и больным с острыми эпизодами НАО. Фармакокинетические параметры икатибанта в группе пациентов с НАО не отличались от соответствующих показателей группы здоровых лиц.

Абсорбция

При подкожном введении абсолютная биодоступность икатибанта составляет 97%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови - приблизительно 0,5 часа.

Распределение

Объем распределения (Vss) препарата в организме человека составляет около 20-25 л. Связь с белками плазмы крови – 44%.

Выведение

Препарат в основном подвергается процессу метаболизма, и около 10% его выводится через почки в неизменном виде. Клиренс составляет 15-20 л/ч, независимо от дозы препарата. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1-2 часа.

Метаболизм

В процессе метаболизма икатибанта под действием протеолитических ферментов образуются неактивные метаболиты, которые полностью выводятся через почки. В исследованиях in vitro подтверждено, что икатибант не подвергается метаболизму путем окисления, не является ингибитором основных ферментов (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) цитохрома P450 (CYP) и не индуцирует CYP 1A2 и 3A4.

Особые группы больных

Имеются данные о том, что экскреция икатибанта уменьшается с возрастом на 50-60% у пожилых больных (75-80 лет) по сравнению с пациентами в возрасте 40 лет. Пол и масса тела не оказывают влияния на параметры фармакокинетики.

Ограниченные данные позволяют предположить, что эти показатели также не изменяются при снижении функции печени и почек. Влияние расовой принадлежности на фармакокинетику икатибанта не изучалось. Отсутствуют данные исследований фармакокинетики препарата у детей.

Показания к применению

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора С1-эстеразы) у взрослых.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам), одновременный прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

При сопутствующей ишемической болезни сердца, учитывая свойства антагониста рецепторов брадикинина типа 2, нельзя исключить возможность ухудшения функции миокарда и снижения коронарного кровообращения. Поэтому с осторожностью следует назначать Фиразир пациентам с острым коронарным синдромом.

Икатибант может снижать положительный нейропротективный эффект брадикинина поздней фазы, хотя очевиден факт положительного влияния блокады рецепторов В2 в

острый период нарушения мозгового кровообращения. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать икатибант пациентам в первые недели инсульта.

Применение при беременности и в период лактации

В связи с отсутствием клинических данных применение Фиразира в период беременности и у женщин, планирующих беременность, не рекомендуется. Данные доклинических исследований указывают на неблагоприятное влияние препарата на процесс имплантации плодного яйца и на родоразрешение.

Тем не менее, Фиразир может применяться при беременности при тщательном сопоставлении соотношения польза/риск для матери и плода, например, для лечения угрожающего жизни острого приступа НАО, сопровождающегося отеком гортани.

Фиразир проникает в грудное молоко, поэтому после применения препарата следует исключить кормление грудью на 12 часов.

Способ применения и дозы

Инъекции препарата Фиразир могут быть выполнены только квалифицированным медицинским сотрудником. Самостоятельное введение препарата Фиразир пациентам запрещено!

Фиразир вводится однократно в дозе 30 мг **медленно** (!) подкожно в область передней брюшной стенки. В случае недостаточной эффективности применения первой дозы препарата и рецидивирующего приступа НАО, повторно препарат Фиразир в дозе 30 мг можно ввести через 6 часов. Третья доза препарата может быть введена еще через 6 часов. Максимальная суточная доза – 90 мг (3 инъекции препарата).

Пациенты с клиническими проявлениями отека гортани должны быть экстренно госпитализированы, им следует находиться под наблюдением врача до полного купирования приступа НАО.

Дети и подростки

Отсутствуют данные применения препарата Фиразир у детей.

Пожилые больные

Данные об использовании препарата Фиразир в группе больных старше 65 лет ограничены.

Нарушения функции печени

При заболеваниях печени не требуется снижения дозы препарата Фиразир.

Нарушения функции почек

При заболеваниях почек не требуется снижения дозы препарата Фиразир.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями в клинических исследованиях у больных были местные признаки воспаления - покраснение, отек, ощущение боли, жара, жжения, зуд кожи. В целом реакции были слабо выраженными, кратковременными, не требовали дополнительной терапии.

Частота побочных эффектов (ПЭ), представленных в таблице 1, оценивалась следующим образом: очень часто: ≥1/10, часто: ≥1/100 , <1/10; нечасто: ≥1/1000.

Таблица 1: Побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований препарата Фиразир

Побочные эффекты			
Классификация по заболеваниям, органам и системам	очень часто	часто	нечасто
Наследственные, семейные и генетические заболевания		приступ НАО*	
Местные и системные реакции	покраснение, отек, ощущение боли, жара, жжения, зуд кожи	астения	утомляемость, гипертермия
Со стороны центральной нервной системы		головокружение, головная боль	
Со стороны органов дыхания, органов средостения		заложенность носа	приступ удушья, кашель
Со стороны сердечно-сосудистой системы			приливы (внезапные покраснения лица, шеи, груди, затылка, сопровождающиеся чувством жара, заканчивающиеся обильным потоотделением)
Со стороны желудочно-кишечного тракта		тошнота, боль в животе	рвота

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки		сыпь	зуд, покраснение
Инфекционные заболевания			фарингит
Травмы, интоксикации и осложнения, связанные с введением препарата			закрытая травма
Со стороны инструментальных и лабораторных показателей		повышение креатинфосфокиназы, изменения функциональных тестов печени	повышение массы тела, увеличение протромбинового времени, протеинурия, гиперурикемия

*Приступы НАО регистрировали как побочные реакции, однако, учитывая особенности возникновения эпизодов, в большинстве случаев приступы НАО носили рецидивирующий характер, они не имели связи с применением препарата Фиразир.

Передозировка

Не отмечено случаев передозировки препарата Фиразир.

В клиническом исследовании препарат применялся у здоровых добровольцев в дозе 3,2 мг/кг внутривенно (что приблизительно в 8 раз превышало терапевтическую дозу), введение препарата Фиразир сопровождалось кратковременной артериальной гипотензией и/или местной реакцией (покраснением, зудом в месте инъекции).

Специального лечения не проводится.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие препарата Фиразир с изоферментами (CYP) цитохрома P450 не установлено.

Одновременное применение препарата Фиразир и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) не изучалось.

Особые указания

В связи с повышением брадикинина в плазме крови у больных с НАО, совместное применение препарата Фиразир с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) противопоказано.

Одна доза препарата вводится однократно. В клинических исследованиях в течение одного месяца препарат Фиразир применяли не более 8 раз.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Фиразир обладает незначительным или умеренным влиянием на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Пациентам в период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 10 мг/мл. 3,0 мл препарата в предварительно заполненном шприце из прозрачного стекла типа I, снабженным ограничителем хода поршня серого цвета из бромбутила, покрытого фторполимером, адаптером с насадкой Люэра из поликарбоната, закрытым навинчивающейся крышечкой, и упором для пальцев белого цвета из полипропилена. По 1 шприцу вместе с иглой (25G, 16 мм) в блистерной упаковке.

По 1 блистерной упаковке вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре не выше 25^0С. Не замораживать.

ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из антек

По рецепту.

Производитель

Рентшлер Биотехнолоджи ГмбХ

Эрвин-Рентшлер-Штрассе 21

D-88471 Лаупхайм

Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Джерини АГ

Инвалиденштрассе 130

Д-10115 Берлин

Германия

Адрес организации, уполномоченной принимать претензии:

«Шайер Фармасьтикал Контрактс Лимитед» (Великобритания)

121099 г. Москва, Смоленская пл., д.2, Смоленский Пассаж, Регус

Тел.: +7 (495) 981 34 91, факс: +7 (495) 937 82 00

Генеральный директор
ООО «Райфарм» Д.В. Дмитриев

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0