

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Icatibant Accord 30 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder icatibantacetat svarende til 30 mg icatibant. Hver ml af opløsningen indeholder 10 mg icatibant.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske.

Opløsningen er en klar og farveløs væske, praktisk taget fri for fremmedlegemer.

pH: 5,0 til 6,0.

Osmolalitet: 280 til 340 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Icatibant Accord er indiceret til symptomatisk behandling af akutte anfald af arveligt angioødem (HAE) hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og opefter med C1-esterase-inhibitor-mangel.

4.2 Dosering og administration

Icatibant Accord er beregnet til brug under vejledning fra en sundhedsperson.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne er en enkelt subkutan injektion af Icatibant Accord 30 mg.

I de fleste tilfælde er en enkelt injektion af Icatibant Accord nok til at behandle et anfald. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig lindring eller i tilfælde af tilbagevendende symptomer, kan der indgives endnu en injektion af Icatibant Accord efter 6 timer. Hvis den anden injektion ikke giver tilstrækkelig lindring, eller hvis der observeres tilbagevendende symptomer, kan der indgives en tredje injektion af Icatibant Accord efter yderligere 6 timer. Der bør ikke gives mere end 3 injektioner af Icatibant Accord i løbet af 24 timer.

I de kliniske studier blev der ikke indgivet mere end 8 injektioner af Icatibant Accord om måneden.

Pædiatrisk population

Den anbefalede dosis Icatibant Accord, baseret på legemsvægt hos børn og unge (i alderen 2-17 år), er vist i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Dosisregimen for pædiatriske patienter

Legemsvægt	Dosis (injektionsvolumen)
12-25 kg	10 mg (1,0 ml)
26-40 kg	15 mg (1,5 ml)
41-50 kg	20 mg (2,0 ml)

51-65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

I det kliniske studie er der ikke indgivet mere end 1 injektion af Icatibant Accord pr. HAE-anfald.

Der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosisregime for børn under 2 år eller med en legemsvægt på 12 kg eller derunder, eftersom sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne gruppe.

Ældre

Der findes begrænsede oplysninger vedrørende patienter, der er ældre end 65 år.

Det er påvist, at ældre har en øget systemisk eksponering for icatibant. Relevansen af dette for sikkerheden i forbindelse med Icatibant Accord er ikke kendt (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Doseringsjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Doseringsjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration

Icatibant Accord er beregnet til subkutan administration, fortrinsvist i abdominalområdet.

Icatibant Accord-injektionsvæsken skal injiceres langsomt på grund af den mængde, der skal indgives.

Icatibant Accord-sprøjterne er kun til engangsbrug.
Se brugervejledningen i indlægssedlen.

Administration ved en omsorgsperson eller selvmedicinering

Beslutningen om at lade en omsorgsperson eller patienten selv administrere Icatibant Accord bør kun træffes af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af arvelige angioødemer (se pkt. 4.4).

Voksne

Efter oplæring i subkutan injektionsteknik kan patienterne enten selv tage Icatibant Accord eller få det indgivet af en omsorgsperson.

Børn og unge i alderen 2-17 år

Icatibant Accord må kun administreres af omsorgspersoner, efter at de er blevet oplært i subkutan injektionsteknik af en sundhedsperson.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laryngeale anfald

Patienter med laryngeale anfald skal efter injektionen behandles på hospital, indtil en læge finder det forsvarligt at udskrive dem.

Iskæmisk hjertesygdom

Under iskæmiske betingelser kan der teoretisk set forekomme en forværring af hjertefunktionen og nedsat koronarflow på grund af antagonismen fra bradykinin-receptortype 2. Der skal derfor udvises forsigtighed, når der indgives Icatibant Accord til patienter med akut iskæmisk hjertesygdom eller med ustabil angina pectoris (se pkt. 5.3).

Apopleksi

Selvom der findes beviser, der tyder på, at en B2-receptorbloade umiddelbart efter et apopleksitilfælde har en gavnlig indflydelse, er der en teoretisk mulighed for, at icatibant i den sene fase kan svække bradykinins neuroprotektive virkning. Der skal derfor udvises forsigtighed, når der gives icatibant til patienter i ugerne efter et apopleksitilfælde.

Administration ved en omsorgsperson eller selvmedicinering

Patienter, der ikke tidligere har fået Icatibant Accord, skal have første behandling indgivet på hospital eller under vejledning af en læge.

I tilfælde af utilstrækkelig lindring eller recidiv af symptomer efter selvmedicinering eller administration ved en omsorgsperson tilrådes det, at patienten eller omsorgspersonen søger lægelig vejledning. For så vidt angår voksne bør yderligere doser, der er nødvendige til behandling af samme anfald, administreres i en lægepraksis eller på et hospital (se pkt. 4.2). Der foreligger ingen data om administration af flere doser til behandling af det samme anfald hos børn og unge.

Patienter, der oplever et laryngealt anfald, skal altid søge lægelig vejledning og overvåges på hospital, også efter selvadministration af injektionen derhjemme.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. sprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring med Icatibant Accord-behandling af mere end ét HAE-anfald hos den pædiatriske population.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det forventes ikke, at der er farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner, der involverer CYP450 (se pkt. 5.2).

Samtidig indgift af Icatibant Accord og angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE) er ikke undersøgt. ACE-hæmmere er kontraindicerede til patienter med hereditært angioødem, da de kan øge niveauet af bradykinin.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for icatibant under graviditet. Dyrestudier har vist påvirkning af implantation i uterus og fødsel (se pkt. 5.3), men den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt.

Icatibant Accord bør kun anvendes til gravide, hvis de potentielle gavnlige virkninger retfærdiggør den potentielle risiko for fostret (for eksempel til potentielt livstruende laryngeale anfald).

Amning

Icatibant udskilles i mælken hos diegivende rotter i koncentrationer, der svarer til koncentrationen i moderens blod. Der er ikke observeret påvirkning af rotteungernes postnatale udvikling.

Det er ukendt, om icatibant udskilles i human mælk, men det anbefales, at ammende kvinder, der tager Icatibant Accord, ikke ammer i 12 timer efter indgiften.

Fertilitet

Hos både rotter og hunde havde gentagen brug af icatibant indvirkning på reproduktionsorganerne. Icatibant havde ingen indvirkning på fertiliteten hos hanmus og hanrotter (se pkt. 5.3). I et studie med 39 raske voksne mænd og kvinder, der blev behandlet med 30 mg 3 gange daglig (hver 6. time) hver 3. dag (i alt 9 doser), sås ingen klinisk signifikante ændringer i forhold til *baseline* i den basale og den GnRH-stimulerede koncentration af kønshormoner hos hverken kvinder eller mænd. Der sås ingen signifikant virkning af icatibant på progesteronkoncentrationen i lutealfasen og på den luteale funktion eller på længden af kvindernes menstruationscyklus, og der sås ingen signifikant virkning af icatibant på sædcellernes antal, motilitet eller morfologi hos mænd. Det er usandsynligt, at det dosisregimen, der blev anvendt i dette studie, bibeholdes i klinisk praksis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Icatibant Accord påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er observeret døsighed, træthed, søvnighed og svimmelhed efter brug af Icatibant Accord. Disse symptomer kan forekomme som et resultat af et HAE-anfald. Patienterne skal frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier udført i godkendelsesøjemed blev i alt 999 HAE-anfald behandlet med 30 mg icatibant administreret subkutant af en sundhedsperson. Icatibant 30 mg blev administreret s.c. af en sundhedsperson til 129 raske forsøgspersoner og 236 patienter med HAE.

Næsten alle patienter, der blev behandlet subkutant med icatibant i de kliniske studier, udviklede reaktioner på injektionsstedet (karakteriseret ved hudirritation, hævelse, smerter, kløe, rødme eller brændende fornemmelse). Disse reaktioner var som regel lette til moderate og forbigående og forsvandt uden yderligere intervention.

Liste over bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger, der ses i tabel 1, angives i henhold til følgende klassifikationer: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Alle bivirkninger, der er opstået efter markedsføring af produktet, vises i *kursiv*.

Tabel 2: Indberettede bivirkninger efter indgift af icatibant

Systemorganklasse (hændelseskategori)	Foretrukken term
Nervesystemet (Almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Svimmelhed Hovedpine
Mave-tarm-kanalen (Almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Kvalme
Hud og subkutane væv (Almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$) <i>(Ikke kendt)</i>	Udslæt Erytem Pruritus <i>Urticaria</i>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet (Meget almindelig, $\geq 1/10$) (Almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Reaktioner på injektionsstedet* Pyreksi
Undersøgelser (Almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Forhøjede aminotransferaser
* Blå mærker på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet, brændende fornemmelse på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hypæstesi på injektionsstedet, irritation på injektionsstedet, følelsesløshed på	

injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, en trykkende fornemmelse på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, urticaria på injektionsstedet og varmfornemmelse på injektionsstedet.

Pædiatrisk population

I alt 32 pædiatriske patienter (8 børn i alderen 2-11 år og 24 unge i alderen 12-17 år) med HAE blev eksponeret for behandling med icatibant i løbet af de kliniske studier. 31 patienter fik en enkelt dosis icatibant, og 1 patient (en ung) fik icatibant for to HAE-anfald (i alt to doser). Icatibant blev administreret ved subkutan injektion med en dosis på 0,4 mg/kg legemsvægt op til en maksimal dosis på 30 mg.

Flertallet af pædiatriske patienter, der blev behandlet med subkutan icatibant, oplevede reaktioner på injektionsstedet som f.eks. erytem, hævelse, brændende fornemmelse, smerter i huden og kløe/pruritus; reaktionerne var milde til moderate og konsistente med reaktioner, der er observeret hos voksne. To pædiatriske patienter oplevede reaktioner på injektionsstedet, som blev bedømt som svære, og som forsvandt fuldstændigt inden for 6 timer. Disse reaktioner var erytem og hævelse samt en brændende og varm fornemmelse.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forandringer i reproduktionshormoner i de kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

I de kontrollerede fase III-studier blev forbigående positivitet over for anti-icatibant-antistoffer efter gentagne behandlinger observeret hos voksne i sjældne tilfælde. Alle patienterne opretholdt virkningen. Én Icatibant behandlet patient blev testet positiv for anti-icatibant-antistoffer før og efter behandling med Icatibant. Denne patient blev fulgt i 5 måneder, og efterfølgende prøver var negative for anti-icatibant-antistoffer. Der blev ikke rapporteret overfølsomhed eller anafylaktiske reaktioner over for Icatibant.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen kliniske oplysninger om overdosering.

En intravenøs dosering på 3,2 mg/kg (ca. 8 gange den terapeutiske dosis) forårsagede midlertidigt erytem, kløe, rødme og hypotension hos raske forsøgspersoner. Behandling var ikke nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, lægemidler brugt til behandlingen af hereditært angioødem, ATC-kode: B06AC02.

Virkningsmekanisme

HAE (en autosomal, dominant sygdom) skyldes fravær eller dysfunktion af C1-esterasehæmmer.

HAE-anfald ledsages af en øget frigivelse af bradykinin, der er den vigtigste mediator i udviklingen af kliniske symptomer.

HAE manifesterer sig som uregelmæssige anfald af subkutane og/eller submukøse ødemer, der involverer de øvre luftveje, huden og mave-tarm-systemet. Et anfald varer normalt mellem 2 og 5 dage.

Icatibant er en selektiv, kompetitiv antagonist til bradykinin-receptortype 2 (B2). Det er et syntetisk decapeptid med en struktur, der ligner bradykinin, men med 5 ikke-proteinogene aminosyrer. Ved HAE er de øgede bradykininkoncentrationer den vigtigste faktor i udviklingen af kliniske symptomer.

Farmakodynamisk virkning

Hos raske, unge forsøgspersoner forhindrede icatibant givet i doser på 0,8 mg/kg i løbet af 4 timer, 1,5 mg/kg/dag eller 0,15 mg/kg/dag i 3 dage udviklingen af bradykinininduceret hypotension, kardilatation og reflektstakykardi. Icatibant viste sig at være en kompetitiv antagonist, når bradykinin-doseringen blev øget 4 gange.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningsdata opnåedes fra et åbent fase II-studie og fra tre kontrollerede fase III-studier.

Kliniske fase III-studier (FAST-1 og FAST-2) var randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede studier med identisk design bortset fra komparator (en med oral tranexaminsyre som komparator og en placebokontrolleret). I alt blev 130 patienter randomiseret til at modtage enten en icatibant-dosis på 30 mg (63 patienter) eller et sammenlignende stof (enten tranexaminsyre, 38 patienter, eller placebo, 29 patienter). Efterfølgende HAE-anfald blev behandlet i et efterfølgende åbent studie. Patienter med symptomer på angioødem i larynx fik en åben behandling med icatibant. I fase III-studierne var det primære effektmål den tid, det tog for symptomerne at lindres, og der anvendtes en visuel analog skala (VAS). Tabel 3 viser effektresultaterne for disse studier.

FAST-3 var et randomiseret, placebo-kontrolleret, parallelgruppestudie med 98 voksne patienter med en medianalder på 36 år. Patienterne blev randomiseret til at få enten 30 mg icatibant eller placebo subkutant. En delgruppe af patienterne i dette studie oplevede akutte HAE-anfald, mens de fik androgener, antifibrinolytika eller Cl-hæmmere. Det primære endepunkt var den tid, det tog, før symptomerne begyndte at lindres, evalueret ved hjælp af en visuel analog skala med 3 *items* (VAS-3) bestående af vurdering af hudhævelser, hudsmærter og abdominalsmerter. Tabel 4 viser effektresultaterne for FAST-3.

I disse studier havde patienter, der fik icatibant, en hurtigere mediantid til symptomlindring (henholdsvis 2,0, 2,5 og 2,0 timer) i forhold til tranexaminsyre (12,0 timer) og placebo (4,6 og 19,8 timer). Icatibants behandlingseffekt blev bekræftet af sekundære effektmål.

I en integreret analyse af disse kontrollerede fase III-studier var den tid, det tog, før symptomerne begyndte at lindres, og den tid, det tog, før de primære symptomer begyndte at lindres, den samme uanset aldersgruppe, køn, race eller vægt, og uanset om patienten fik androgener eller antifibrinolytika eller ej.

I de kontrollerede fase III-studier var responset også konsistent ved gentagne anfald. I alt 237 patienter blev behandlet med 1.386 doser a 30 mg icatibant for 1.278 akutte HAE-anfald. For de første 15 anfald, der blev behandlet med icatibant (1.114 doser til 1.030 anfald), var den mediane tid til debut af symptomlindring ens for anfaldene (2,0 til 2,5 timer). 92,4 % af disse HAE-anfald blev behandlet med én dosis icatibant.

Tabel 3. Effektresultater for FAST-1 og FAST-2

Kontrolleret klinisk studie af icatibant <i>versus</i> tranexamsyre/placebo: Effektresultater					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	tranexamsyre		icatibant	placebo
Antal patienter i ITT-gruppen	36	38	Antal patienter i ITT-gruppen	27	29
<i>Baseline</i> -VAS (mm)	63,7	61,5	<i>Baseline</i> -VAS (mm)	69,3	67,7

Kontrolleret klinisk studie af icatibant <i>versus</i> tranexamsyre/placebo: Effektræsultater					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	tranexamsyre		icatibant	placebo
Ændring fra <i>baseline</i> til 4 timer	-41,6	-14,6	Ændring fra <i>baseline</i> til 4 timer	-44,8	-23,5
Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi)	-27,8 (-39,4 -16,2) p < 0,001		Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi)	-23,3 (-37,1 -9,4) p = 0,002	
Ændring fra <i>baseline</i> til 12 timer	-54,0	-30,3	Ændring fra <i>baseline</i> til 12 timer	-54,2	-42,4
Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi)	-24,1 (-33,6 -14,6) p < 0,001		Forskel mellem behandlinger (95 % CI, p-værdi)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Mediantid til begyndelse af symptomlindring (timer)			Mediantid til begyndelse af symptomlindring (timer)		
Alle episoder (N = 74)	2,0	12,0	Alle episoder (N = 56)	2,5	4,6
Responstrate (% CI) 4 timer efter behandlingens begyndelse			Responstrate (% CI) 4 timer efter behandlingens begyndelse		
Alle episoder (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Alle episoder (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Mediantid til begyndelse af symptomlindring alle symptomer (t): Mavesmerter Hævelse af huden Smerter i huden	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Mediantid til begyndelse af symptomlindring alle symptomer (t): Mavesmerter Hævelse af huden Smerter i huden	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Mediantid til næsten fuldstændig symptomlindring (timer)			Mediantid til næsten fuldstændig symptomlindring (timer)		
Alle episoder(N = 74)	10,0	51,0	Alle episoder(N = 56)	8,5	19,4
Mediantid til regression af symptomerne, ifølgepatienten (timer)			Mediantid til regression af symptomerne, ifølgepatienten (timer)		
Alle episoder(N = 74)	0,8	7,9	Alle episoder(N = 56)	0,8	16,9
Generel forbedring fra lægens synspunkt (timer)			Generel forbedring fra lægens synspunkt (timer)		
Alle episoder(N = 74)	1,5	6,9	Alle episoder(N = 56)	1,0	5,7

Tabel 4. Effektræsultater for FAST-3

Effektræsultater: FAST-3; kontrolleret fase – ITT-population				
Endepunkt	Statistik	Icatibant	Placebo	p-værdi
		(n = 43)	(n = 45)	
Primært endepunkt				
Tid til symptomerne begyndte at lindres - sammensat VAS (timer)	Median	2,0	19,8	< 0,001
Andre effektmål				
Tid til de primære symptomer begyndte at lindres (timer)	Median	1,5	18,5	< 0,001
Ændring i sammensat VAS- score 2 timer efter behandling	Gnsnt.	-19,74	-7,49	< 0,001
Ændring i patientvurderet sammensat symptomscore 2 timer efter behandling	Gnsnt.	-0,53	-0,22	< 0,001
Ændring i investigator- vurderet sammensat symptomscore 2 timer efterbehandling	Gnsnt.	-0,44	-0,19	< 0,001
Tid før symptomerne næstenvar lindret (timer)	Median	8,0	36,0	0,012
Tid til patientvurderet begyndende symptombedring(timer)	Median	0,8	3,5	< 0,001
Tid til investigator-vurderet begyndende visuel symptombedring (timer)	Median	0,8	3,4	< 0,001

I alt blev 66 patienter med HAE-anfald, der involverede larynx, behandlet i disse kontrollerede kliniske fase III-studier. Resultaterne var magen til dem fra patienter med HAE-anfald, der ikke involverede larynx, for så vidt angår den tid, det tog, før symptomlindring begyndte.

Pædiatrisk population

Der er gennemført et åbent, ikke-randomiseret enkeltgruppestudie (HGT-FIR-086) med i alt 32 patienter. Alle patienter fik mindst én dosis icatibant (0,4 mg/kg legemsvægt op til en maksimaldosis på 30 mg), og størstedelen af patienterne blev fulgt i mindst 6 måneder. 11 patienter var præpubertære, og 21 patienter var enten pubertære eller postpubertære.

Effektpopulationen bestod af 22 patienter, der var blevet behandlet med icatibant (11 præpubertære og 11 pubertære/postpubertære) for HAE-anfald.

Det primære effektmål var tid til debut af symptomlindring (TOSR, Time to Onset of SymptomRelief) målt ved hjælp af en sammensat score for investigator-rapporterede symptomer. Tid til symptomlindring var defineret som den tid (i timer), som det tog, før der indtrådte en bedring af symptomerne på 20 %.

Overordnet set var den mediane tid til debut af symptomlindring 1,0 time (95 %-konfidensinterval, 1,0-1,1 time). Ved henholdsvis 1 og 2 timer efter behandling oplevede ca. 50 % og 90 % debut af symptomlindring.

Overordnet set var den mediane tid til minimale symptomer (tidligste tidspunkt efter behandling, hvor alle symptomer var enten milde eller fraværende) 1,1 time (95 %-konfidensinterval, 1,0-2,0 timer).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Icatibants farmakokinetik er blevet undersøgt i studier, hvor der blev anvendt både intravenøs og subkutan indgift til både raske frivillige og patienter. Den farmakokinetiske profil for icatibant hos patienter med HAE er magen til profilen hos raske frivillige.

Absorption

Efter subkutan indgift var den absolutte biologiske tilgængelighed for icatibant 97 %. Tiden til den maksimale koncentration er ca. 30 minutter.

Fordeling

Volumendistributionen (V_{ss}) for icatibant er ca. 20-25 l. Plasmaproteinbindingen er 44 %.

Biotransformation

Icatibant metaboliseres i udstrakt grad af proteolytiske enzymer til inaktive metabolitter, der primært udskilles med urinen.

In vitro-studier har bekræftet, at icatibant ikke nedbrydes af den oxidative metabolisme, at det ikke hæmmer store cytochrom P450 (CYP) isoenzymer (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4), og at det ikke inducerer CYP 1A2 og 3A4.

Elimination

Icatibant bliver hovedsageligt elimineret via metabolisme. Mindre end 10 % af dosis bliver udskilt via urinen som uomdannet stof. Clearance er på ca. 15-20 l/t og er uafhængig af dosis. Den terminale halveringstid i plasma er ca. 1-2 timer.

Særlige populationer

Eldre

Data tyder på en aldersrelateret reduktion i clearance, som medfører en ca. 50-60 % højere eksponering hos ældre (75-80 år) i forhold til patienter på 40 år.

Køn

Data tyder på, at der ikke er nogen forskel i clearance mellem kvinder og mænd efter korrektion for legemsvægt.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Begrænsede data indikerer, at icatibant-eksponering ikke påvirkes af nedsat lever- eller nyrefunktion.

Etnisk oprindelse

Der er begrænsede oplysninger om indvirkningen af etnisk oprindelse. Tilgængelige data for eksponering tyder ikke på nogen forskel i clearance mellem ikke-hvide (n = 40) og hvide (n = 132) forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Icatibants farmakokinetik blev undersøgt hos pædiatriske patienter med HAE i studiet HGT-FIR-086 (se pkt. 5.1). Efter en enkelt subkutan administration (0,4 mg/kg op til maksimalt 30 mg) er tiden til maksimal koncentration ca. 30 minutter, og den terminale halveringstid er ca. 2 timer. Der er ikke observeret nogen forskelle i eksponeringen for icatibant mellem HAE-patienter med og uden et anfald. Populationsbaseret farmakokinetikmodellering på grundlag af såvel voksen- som pædiatridata viste, at clearance af icatibant er relateret til legemsvægt, idet der ses lavere clearance-værdier ved lavere legemsvægt i den pædiatriske HAE-population. Baseret på doseringsmodellering i henhold til vægtområde er den forventede eksponering for icatibant i den pædiatriske HAE-population (se pkt. 4.2) lavere end den observerede eksponering i studier med voksne HAE-patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er gennemført studier med gentagen dosis af indtil 6 måneders varighed hos rotter og af 9 måneders varighed hos hunde. Hos både rotter og hunde blev der fundet en dosisafhængig reduktion af koncentrationen af cirkulerende kønshormon, og gentagen brug af icatibant forsinkede kønsmodningen reversibelt.

De maksimale daglige eksponeringer defineret ved arealet under kurven (AUC) ved koncentrationer, hvor der ikke observeredes bivirkninger (NOAEL), var i 9-måneders-studiet hos hunde 2,3 gange større end AUC hos voksne mennesker efter en subkutan dosis på 30 mg. Et NOAEL var ikke målbart i rottestudiet, men alle fund i det studie viste enten fuldstændigt eller delvist reversible virkninger hos behandlede rotter. Hypertrofi af binyrerne sås ved alle testede doser hos rotter. Det blev observeret, at hypertrofi af binyrerne forsvandt efter seponering af icatibantbehandlingen. Den kliniske betydning af fundene vedrørende binyrerne kendes ikke.

Icatibant havde ingen indvirkning på fertiliteten hos hanmus (maksimaldosis 80,8 mg/kg/dag) og hanrotter (maksimaldosis 10 mg/kg/dag).

I et 2-årigt studie til evaluering af icatibants kræftfremkaldende potentiale hos rotter havde daglige doser i eksponeringsniveauer på det dobbelte af det, der opnås efter terapeutiske doser hos mennesker, ingen effekt på forekomsten eller morfologien af tumorer. Resultaterne indikerer ikke et kræftfremkaldende potentiale hos icatibant.

I standardiserede *in vitro*- og *in vivo*-studier var icatibant ikke genotoksisk.

Subkutan administreret icatibant var ikke teratogent hos rotter (maks. dosis 25 mg/kg/dag) og kaniner (maks. dosis 10 mg/kg/dag, når det blev givet subkutan i den tidlige embryon- og fosterudvikling. Icatibant er en effektiv bradykinin-antagonist, og i store doser kan behandlingen påvirke implantationsprocessen i livmoderen og derfor også dennes stabilitet i den tidlige graviditet. Disse påvirkninger af livmoderen ses også senere i graviditeten, hvor icatibant i høje doser (10 mg/kg/dag) udviser en tokolytisk effekt, der medfører forsinkede fødsler hos rotter med efterfølgende stress for fosteret og perinatal dødelighed.

En 2-ugers subkutan dosisområde-undersøgelse hos unge rotter identificerede 25 mg/kg/dag som en maksimalt tolereret dosis. I det afgørende toksicitetsstudie, hvor juvenile, kønsumodne rotter blev behandlet med 3 mg/kg/dag i 7 uger, blev der observeret atrofi af testikler og bitestikler; de observerede mikroskopiske fund var delvist reversible. Der sås lignende virkning af icatibant på reproduktionsvævet hos kønsumodne rotter og hunde. Disse vævsreaktioner var i overensstemmelse med de rapporterede virkninger på gonadotropiner og synes at være reversible i den efterfølgende behandlingsfri periode.

Icatibant fremkaldte ingen ændringer i hjertets ledningssystem *in vitro* (hERG-kanal) eller *in vivo* hos normale hunde eller i forskellige hundemodeller (ventrikulær pacing, fysisk udmattelse og ligatur af koronarkarrene), hvor der ikke blev observeret associerede hæmodynamiske ændringer. Icatibant har vist sig at forværre induceret iskæmi i hjertet i flere non-kliniske modeller, selvom en skadelig effekt ikke altid er påvist ved akut iskæmi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Iseddikesyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlig forholdsregler vedrørende opbevaringen. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml opløsning i en 3 ml fyldt injektionssprøjte (type I glas) med stempelstop (brombutyl beklædt med fluorcarbonpolymer). Med i pakken følger en hypodermisk kanyler (25 G, 16 mm).

Pakningsstørrelsen er én fyldt injektionssprøjte med én kanyler eller tre fyldte injektionssprøjter med tre kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken skal være klar og farveløs og uden synlige partikler.

Brug i den pædiatriske population

Den relevante dosis, der skal indgives, afhænger af legemsvægten (se pkt. 4.2).

Hvis den ønskede dosis er mindre end 30 mg (3 ml), er det følgende udstyr nødvendigt for at ekstrahere og indgive den relevante dosis:

- Adapter (proksimal og/eller distal hun-luer-lock-konnektor/kobling)
- 3 ml (anbefalet) gradueret sprøjte

Den fyldte injektionssprøjte med icatibant og alle andre komponenter er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Alle kanyler og sprøjter skal bortskaffes i en beholder til skarpe genstande.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1567/001

EU/1/21/1567/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice,
Polen

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Icatibant Accord 30 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
icaticbant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder icaticbantacetat svarende til 30 mg icaticbant.
Hver ml af opløsningen indeholder 10 mg icaticbant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: natriumchlorid, iseddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

3 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1567/001
EU/1/21/1567/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Icatibant Accord 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Icatibant Accord 30 mg injektion

icatabant

s.c. brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3 ml = 30 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Icatibant Accord 30 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte icatibant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Icatibant Accord til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Icatibant Accord
3. Sådan skal du bruge Icatibant Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Icatibant Accord indeholder det aktive stof icatibant.

Icatibant Accord anvendes til behandling af symptomer på arvelig angioødem (HAE) hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og opefter.

Ved HAE er koncentrationen i blodet af et stof, der kaldes bradykinin, øget, og dette fører til symptomer som hævelser, smerter, kvalme og diarré.

Icatibant Accord blokerer bradykinins aktivitet og standser derfor udviklingen af flere symptomer under et HAE-anfald.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Icatibant Accord

Brug ikke Icatibant Accord

- hvis du er allergisk over for icatibant eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Icatibant Accord

- hvis du lider af angina (nedsat blodgennemstrømning i hjertemusklen).
- hvis du for nylig har haft et hjerteanfald.

Bivirkningerne forbundet med Icatibant Accord minder om dine sygdomssymptomer. Tal straks med din læge, hvis dine anfaldssymptomer bliver værre, efter at du har fået Icatibant Accord

Derudover:

- du eller din omsorgsperson skal oplæres i subkutan injektionsteknik (under huden), før du må medicinere dig selv med eller før omsorgspersonen indgiver Icatibant Accord.

- hvis du får et laryngealt anfald (blokering af de øvre luftveje) umiddelbart efter, du selv har taget Icatibant Accord, eller en omsorgsperson har givet dig det, skal du søge lægehjælp.
- hvis dine symptomer ikke forsvinder efter selvmedicinering af Icatibant Accord, eller efter omsorgspersonen har givet dig injektionen, skal du søge lægehjælp med henblik på yderligere indsprøjtninger af Icatibant Accord. Der kan hos voksne patienter gives yderligere 2 indsprøjtninger i løbet af 24 timer.

Børn og unge

Icatibant Accord anbefales ikke til børn under 2 år eller med en vægt på under 12 kg, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Icatibant Accord

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Så vidt vides, interagere Icatibant Accord ikke med anden medicin. Hvis du tager medicin, som kaldes ACE-hæmmer (for eksempel: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) for at sænke blodtrykketeller af andre grunde, skal du fortælle din læge det, inden du får Icatibant Accord.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger Icatibant Accord.

Hvis du ammer, må du ikke amme i 12 timer, efter at du sidst har fået Icatibant Accord.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller benytte maskiner, hvis du føler dig træt eller svimmel som et resultat af dit HAE-anfald eller efter brug af Icatibant Accord.

Icatibant Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. sprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Icatibant Accord

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Hvis du aldrig tidligere har fået Icatibant Accord, så vil din første dosis Icatibant Accord altid blive givet til dig af din læge eller sygeplejersken. Din læge vil fortælle dig, hvornår det er sikkert for dig at tage hjem. Når du har drøftet det med lægen eller sygeplejersken, og du er blevet oplært i subkutan injektionsteknik (under huden), kan du tage Icatibant Accord selv, eller en omsorgsperson kan give dig lægemidlet, når du får et HAE-anfald. Det er vigtigt, at Icatibant Accord indsprøjtes subkutant (under huden), så snart du mærker et angioødem-anfald. Din læge vil oplære dig og din omsorgsperson i, hvordan man sikkert indsprøjter Icatibant Accord ved at følge instruktionerne i indlægssedlen.

Hvornår og hvor ofte skal du bruge Icatibant Accord?

Din læge har bestemt den præcise dosis af Icatibant Accord og vil fortælle dig, hvor ofte den skal bruges.

Voksne

- Den anbefalede dosis af Icatibant Accord er én indsprøjtning (3 ml, 30 mg) givet subkutant (under huden), lige så snart du mærker et angioødem-anfald (for eksempel øget hævelse i huden, særligt i ansigtet og på halsen, eller øgede mavesmerter).
- Hvis du stadig ikke føler nogen lindring efter yderligere 6 timer, skal du søge lægehjælp med henblik på yderligere indsprøjtninger af Icatibant Accord. Der kan hos voksne gives op til 2

yderligere indsprøjtninger inden for 24 timer.

Du må ikke få mere end 3 indsprøjtninger i løbet af et døgn, og hvis du har brug for mere end 8 indsprøjtninger på en måned, skal du søge lægehjælp.

Børn og unge i alderen 2-17 år

- Den anbefalede dosis Icatibant Accord er én injektion af 1 ml op til maksimalt 3 ml baseret på legemsvægt indsprøjtet subkutan (under huden), så snart du bemærker udviklingen af symptomer på et angioødem-anfald (f.eks. større hævelse i huden, især i ansigtet og på halsen, øgede smerter i maven).
- Se afsnittet med brugervejledning vedrørende den dosis, der skal indsprøjtes.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om hvilken dosis, der skal indsprøjtes.
- **Hvis dine symptomer bliver værre, eller hvis du ikke oplever en bedring, skal du straks søge lægehjælp.**

Hvordan skal Icatibant Accord indgives?

Icatibant Accord er beregnet til subkutan indsprøjtning (under huden). Hver sprøjte må kun bruges én gang.

Icatibant Accord indsprøjtes med en kort nål ind i fedtvævet lige under huden på maven. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Følgende trin-for-trin-vejledning er udelukkende beregnet til:

- **selvmedicinering (voksne)**
- **indgivelse af en omsorgsperson eller en sundhedsperson til voksne, unge eller børn i alderen over 2 år (med en legemsvægt på mindst 12 kg).**

Vejledningen omfatter følgende hovedtrin:

1. Overordnede oplysninger
- 2a. Klargøring af sprøjten til børn og unge (2-17 år) med en legemsvægt på højst 65 kg
- 2b. Klargøring af sprøjten og kanylen til indsprøjtning (alle patienter)
3. Forberedelse af indsprøjtningssstedet
4. Indsprøjtning af opløsningen
5. Bortskaffelse af indsprøjtningmaterialer

Trin-for-trin vejledning i indsprøjtning

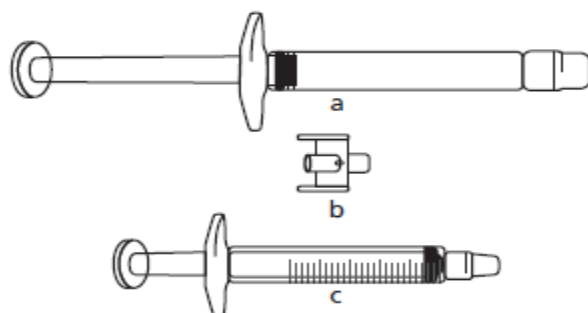
1. Overordnede oplysninger
<ul style="list-style-type: none">- Rengør det arbejdsområde (den arbejdsflade), der skal anvendes, inden du starter.- Vask dine hænder med sæbe og vand.- Åbn bakken ved at trække forseglingen af.- Fjern den fyldte sprøjte fra bakken.- Fjern skruelåget fra den fyldte sprøjte ved at skrue skruelåget af.- Læg den fyldte sprøjte fra dig efter at have skruet skruelåget af.
2a) Klargøring af sprøjten til

**børn og unge (2-17 år),
der vejer 65 kg eller derunder:**

Vigtige oplysninger til sundhedspersoner og omsorgspersoner:

Hvis dosis er mindre end 30 mg (3 ml), er det følgende udstyr nødvendigt for at optrække den relevante dosis (se nedenfor):

- a) Fyldt Icatibant Accord-injektionssprøjte (med icatibant-opløsning)
- b) Konnektor (adapter)
- c) Gradueret 3 ml-sprøjte



Den ønskede injektionsmængde i ml bør trækkes op i en tom gradueret 3 ml-sprøjte (se tabellen nedenfor).

Tablet 1: Doseringsregimen til børn og unge

Legemsvægt	Injektionsmængde
12 kg til 25 kg	1,0 ml
26 kg til 40 kg	1,5 ml
41 kg til 50 kg	2,0 ml
51 kg til 65 kg	2,5 ml

Patienter, der vejer **mere end 65 kg**, skal bruge hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte (3 ml).



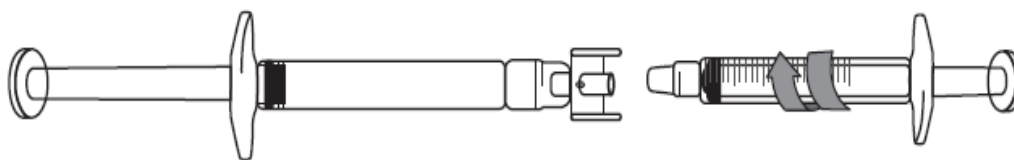
Hvis du ikke er sikker på, hvilken mængde opløsning du skal trække op, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

- 1) Fjern skruehætterne i hver ende af konnektoren.



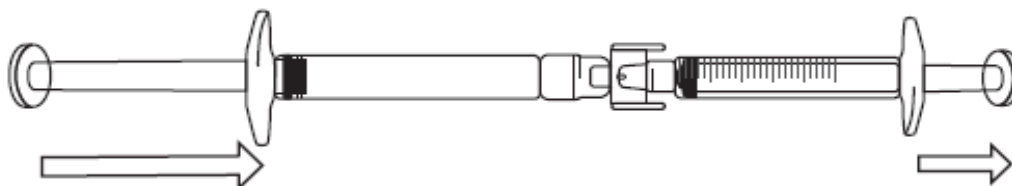
For at undgå forurening må du ikke røre enderne på konnektoren eller sprøjtespiden

- 2) Skru konnektoren fast på den fyldte injektionssprøjte.
- 3) Tilslut den graduerede sprøjte til den anden ende af konnektoren og sørg for, at begge forbindelser slutter tæt.

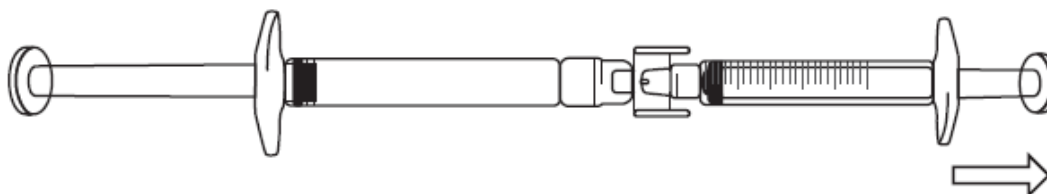


Overførsel af icatibant-opløsningen til den graduerede sprøjte:

- 1) Tryk på stemplet på den graduerede sprøjte for at påbegynde overførslen af icatibant-opløsningen (den yderste venstre side af billedet herunder).



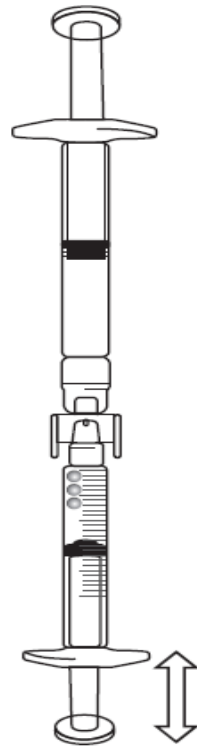
- 2) Hvis icatibant-opløsningen ikke begynder at flyde over i den graduerede sprøjte, skal du trække forsigtigt i stemplet på den graduerede sprøjte, indtil icatibant-opløsningen begynder at flyde ind i den graduerede sprøjte (se billedet herunder).



- 3) Fortsæt med at trykke stemplet på den fyldte injektionssprøjte ned, indtil den ønskede injektionsmængde (dosis) er overført til den graduerede sprøjte. Se doseringsoplysningerne i tabel 1.

Hvis der er luft i den graduerede sprøjte:

- Vend rundt på de forbundne sprøjter, så den fyldte sprøjte er øverst (se billedet herunder).

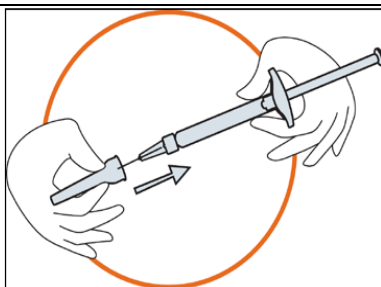


- Skub den graduerede sprøjtes stempel frem, så eventuel luft presses tilbage i den fyldte injektionssprøjte (dette trin skal muligvis gentages nogle gange).
- Træk en mængde icatibant-opløsning op svarende til den ønskede injektionsmængde.
- 4) Fjern den fyldte injektionssprøjte og konnektoren fra den graduerede sprøjte.
- 5) Bortskaf den fyldte injektionssprøjte og konnektoren i beholderen til skarpe genstande.

**2b) Klargøring af sprøjten og kanylen til injektion:
Alle patienter (voksne, unge og børn)**

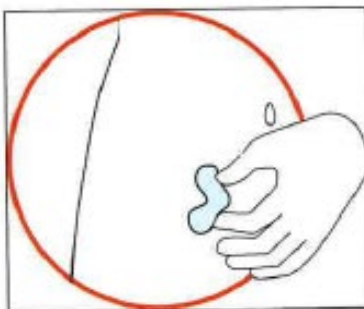


- Fjern kanylehætten fra blisterpakken.
- Fjern forseglingen fra kanylehætten (kanylen skal stadig være i kanylehætten).



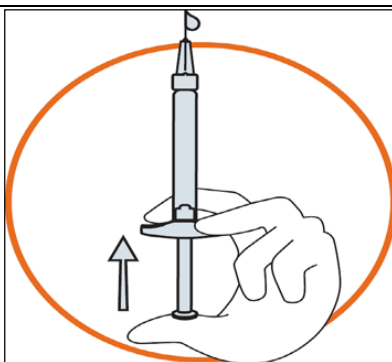
- Hold fast om sprøjten. Sæt omhyggeligt kanylen på den fyldte sprøjte med den farveløse opløsning.
- Skru den fyldte sprøjte fast på kanylen, mens kanylen stadig er i kanylehætten.
- Fjern kanylen fra kanylehætten ved at trække i sprøjten. Træk ikke i stemplet.
- Sprøjten er nu klar til injektionen.

Forberedelse af injektionsstedet



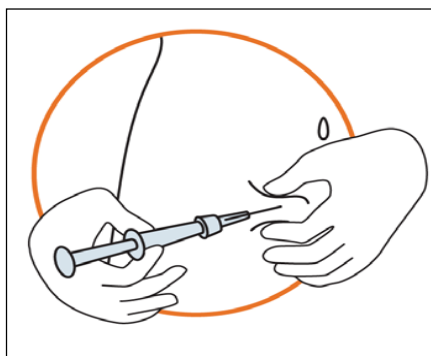
- Vælg injektionssted. Injektionsstedet skal være en hudfold på din mave, cirka 5-10 cm under din navle i enten højre eller venstre side. Stedet skal være mindst 5 cm væk fra eventuelle ar. Vælg ikke et sted, hvor der er blå mærker, eller som er hævet eller gør ondt.
- Rens injektionsstedet med en spritserviet og lad det tørre.



4) Injektion af opløsningen



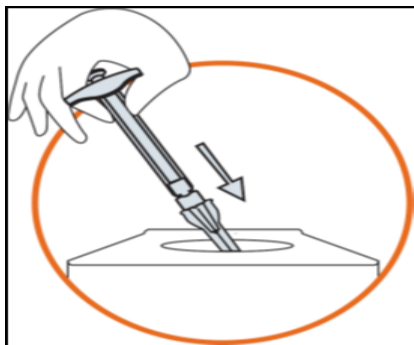
- Hold sprøjten i den ene hånd mellem to fingre med din tommelfinger for enden af stemplet.

- Sørg for, at der ikke er nogen luftbobler i sprøjten ved at presse stemplet, indtil den første dråbe kommer ud af spidsen af kanylen.



- Hold sprøjten i en 45-90 graders vinkel på huden med kanylen ind mod huden.
-  Hold sprøjten i den ene hånd, mens du bruger den anden hånd til forsigtigt at lave en hudfold mellem din tommelfinger og de øvrige fingre på det sted, du desinficerede tidligere.
- Hold fast i hudfolden, placér sprøjten på huden og tryk hurtigt kanylen ind i hudfolden.
- Pres forsigtigt sprøjstens stempel med en fast hånd, indtil al væsken er indsprøjet under huden, og der ikke er mere væske tilbage i sprøjten.
-  Du skal presse stemplet langsomt, således at det tager ca. 30 sekunder.
- Slip hudfolden og træk forsigtigt kanylen ud.

5) Bortskaffelse af injektionsmaterialer



- Læg sprøjten, kanylen og kanylehætten i en beholder til skarpe genstande og affald, der kan være farligt for andre personer, hvis det ikke bortskaffes korrekt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Næsten alle patienter, der får Icatibant Accord, udvikler en reaktion på injektionsstedet (såsom hudirritation, hævelse, smerter, kløe, rødme og en brændende fornemmelse). Disse reaktioner forsvinder sædvanligvis uden behov for yderligere behandling.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

Yderligere reaktioner på injektionsstedet (en trykkende fornemmelse, blå mærker, nedsat følelse eller følelseløshed, hævede, kløende hududslæt og varmfornemmelse).

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

Kvalme
Hovedpine
Svimmelhed
Feber
Kløe
Udslæt
Rødme
Unormale leverfunktionsprøver

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Nældefeber (urticaria)

Hvis du bemærker, at dine anfaldssymptomer bliver værre, efter at du har fået Icatibant Accord, skal du straks kontakte en læge.

Tal med lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Må ikke nedfryses.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at pakken med sprøjten eller kanylen er beskadiget, eller hvis der ses tydelige tegn på nedbrydning, for eksempel hvis væsken er uklar, indeholder partikler, eller hvis opløsningens farve er ændret.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Icatibant Accord indeholder:

- Aktivt stof: Icatibant. Hver fyldt injektionssprøjte med 3 ml indeholder icatibantacetat svarende til 30 mg icatibant. Hver ml opløsning indeholder 10 mg icatibant.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, iseddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

Icatibant Accord er en klar, farveløs opløsning, praktisk taget fri for fremmedlegemer, i en fyldt injektionssprøjte af glas (3 ml). Med pakken følger en hypodermisk kanyle.

Icatibant Accord fås som en enkeltpakning med én fyldt injektionssprøjte med én kanyle eller tre fyldte injektionssprøjter med tre kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Fremstiller:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice
Polen

Eller

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Icatibant Accord på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme, og om, hvordan de behandles.