

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Icatibant Accord 30 mg injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitötetty 3 ml:n ruisku sisältää ikatibantiasetaattia, joka vastaa 30 mg ikatibanttia.

Yksi mlliuosta sisältää 10 mg ikatibanttia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta

6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön neste, jossa ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan vieraita hiukkasia.

pH: 5,0–6,0

Osmolaliteetti: 280–340 mOsmol/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Icatibant Accord on tarkoitettu perinnöllisen angioedeeman (HAE) akuuttien kohtausten oireenmukaiseen hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, joilla on C1-esteraasi-inhibiittorivaje.

4.2 Annostus ja antotapa

Icatibant Accord on tarkoitettu annettavaksi terveydenhoidon ammattilaisen ohjeiden mukaisesti.

Annostus

Aikuiset

Suosittu annos aikuisille on 30 mg:n kertainjektio Icatibant Accord -valmistetta ihon alle.

Suurimmassa osassa tapauksia yksittäinen Icatibant Accord -injektio riittää kohtauksen hoitamiseen. Jos oireisiinei saada riittävää helpotusta tai ne uusiutuvat, toinen Icatibant Accord -injektio voidaan antaa 6 tunnin kuluttua. Jos toinen injektio ei anna riittävää helpotusta tai havaitaan oireiden uusiutuminen, kolmas Icatibant Accord -injektio voidaan antaa taas 6 tunnin kuluttua. 24 tunnin aikana saa antaa korkeintaan 3 Icatibant Accord -injektiota.

Kliinisissä lääketutkimuksissa on annettu enintään 8 Icatibant Accord- injektiota kuukaudessa.

Pediatriset potilaat

Painoon perustuva suositeltu Icatibant Accord -annos lapsille ja nuorille (iältään 2–17 vuotta) on esitetty allaolevassa taulukossa 1.

Taulukko 1: Pediatristen potilaiden annosohjelma

Paino	Annos (injektiomäärä)
-------	-----------------------

12 kg – 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg – 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg – 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg – 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

Kliinisessä tutkimuksessa ei annettu enempää kuin yksi Icatibant Accord -injektio / HAE-kohtaus.

Annosohjelmaa alle 2-vuotiaille tai alle 12 kg painaville lapsille ei voida suositella, sillä lääkkeen turvallisuutta ja tehoa tässä pediatrisessa ryhmässä ei ole varmistettu.

Läkkäät

Yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidosta on saatavilla vain vähän tietoja.

Läkkäillä potilailla on havaittu lisääntyntä systeemistä altistusta ikatibantille. Tämän merkitystä Icatibant Accord -valmisteen turvallisuudelle ei tiedetä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää hoidettaessa potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Icatibant Accord on tarkoitettu annettavaksi injektiona ihon alle mieluiten vatsan alueelle.

Icatibant Accord -injektioliuos on injektoitava hitaasti annettavan määrän vuoksi.

Jokainen Icatibant Accord -ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöä varten.

Katso käyttöohjeet pakkausselosteesta.

Omaishoitajan / potilaan itsensä antama injektio

Päätöksen siitä, aloittaako omaishoitaja tai potilas itse Icatibant Accord -injektion antamisen, saa tehdä vainlääkäri, jolla on kokemusta perinnöllisen angioedeeman diagnoosista ja hoidosta (ks. kohta 4.4).

Aikuiset

Potilas voi antaa itselleen tai omaishoitaja voi antaa injektion potilaalle vain silloin kun he ovat saaneet opastuksen injektiotekniikasta ihon alle terveydenhoidon ammattilaiselta.

Lapset ja nuoret (iältään 2–17-vuotiaat)

Icatibant Accord -valmisteen voi antaa potilaan omaishoitaja vain silloin kun hän on saanut opastuksen ihon alleinjektioimista varten terveydenhoidon ammattilaiselta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kurkunpään liittyvät kohtaukset

Potilaita, joilla on kurkunpään liittyviä kohtauksia, on hoidettava huolellisesti asiaankuuluvassa sairaanhoitolaitoksessa injektion jälkeen, kunnes lääkäri katsoo kotiuttamisen olevan turvallista.

Iskeeminen sydänsairaus

Iskeemisessä sydänsairaudessa bradykiniinireseptori tyyppi 2:n antagonismi voi teoriassa aiheuttaa sydämen toiminnan huononemista ja sepelisuonten verenkierron vähentymistä. Näin ollen on oltava varovainen, kun Icatibant Accord -valmistetta annetaan potilaille, joilla on akuutti iskeeminen sydänsairaus tai epästabiili angina pectoris (ks. kohta 5.3).

Aivohalvaus

Vaikka onkin olemassa todisteita, jotka tukevat B2-reseptorin eston edullista vaikutusta heti aivohalvauksen jälkeen, on olemassa teoreettinen mahdollisuus, että ikatibantti heikentää bradykiniinin myöhäisen vaiheen hermoja suojaavia positiivisia vaikutuksia. Tämän vuoksi on oltava varovainen annettaessa ikatibanttia potilaille aivohalvauksen jälkeisinä viikkoina.

Omaishoitajan antama injektio / itse injektoiminen

Ensimmäinen hoito potilaille, jotka eivät koskaan aikaisemmin ole saaneet Icatibant Accord -valmistetta, on annettava sairaanhoitolaitoksessa tai lääkärin opastuksella.

Jos oireisiin ei saada riittävää helpotusta tai ne uusiutuvat potilaan omaishoitajan antaman injektion tai itse injektoimisen jälkeen, on suositeltavaa, että potilas tai potilaan omaishoitaja kääntyy lääkärin puoleen opastusta varten. Jos aikuiset tarvitsevat lisäannoksia saman kohtauksen hoitoon, ne on annettava sairaanhoitolaitoksessa (ks. kohta 4.2). Tietoa lisäannosten antamisesta nuorille tai lapsille saman kohtauksen hoitoon ei ole saatavissa.

Potilaiden, joilla on kurkunpään liittyvä kohtaus, on aina hakeuduttava lääkärin hoitoon ja heitä on tarkkailtava sairaanhoitolaitoksessa myös silloin kun he ovat antaneet itselleen injektion kotona.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää ruiskua kohden alle 1 mmol (23 milligrammaa) natriumia, joten se on käytännössä ”natriumitonta”.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden useamman kuin yhden HAE-kohtauksen hoidosta Icatibant Accord -valmisteella on rajallisesti tietoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä lääkeaineiden vuorovaikutuksia, joissa CYP450 on osallisena, ei ole odotettavissa (ks. kohta 5.2).

Icatibant Accord -valmisteen antamista samanaikaisesti angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE:n) estäjien kanssa ei ole tutkittu. ACE:n estäjät ovat vasta-aiheisia HAE-potilaille bradykiniinimäärän mahdollisen kohoamisen vuoksi.

Paediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ikatibantista ei ole saatavilla raskauden aikaista altistumista koskevaa kliinistä tietoa. Eläintutkimuksissa ilmeni vaikutuksia alkion implantaatioon kohdussa ja synnytykseen (ks. kohta 5.3), mutta mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Icatibant Accord -valmistetta on käytettävä raskauden aikana ainoastaan, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisen koituvan vaaran (esim. hoidettaessa mahdollisesti hengenvaarallisia kurkunpään kohdistuvia kohtauksia).

Imetys

Ikatibantti erittyy imettävien rottien maitoon samanlaisina pitoisuuksina kuin emon veressä olevat pitoisuudet. Sillä ei havaittu olevan mitään vaikutuksia rotanpoikasten postnataaliseen kehitykseen.

Ei tiedetä, erittyykö ikatibantti ihmisen rintamaitoon, mutta suositellaan, että imettävät naiset, jotka haluavat ottaa Icatibant Accord -valmistetta, eivät imetä 12 tuntiin hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Sekä rotalla että koiralla ikatibantin toistuva käyttö aikaansai vaikutuksia sukupuolielimissä. Ikatibantilla ei ollut vaikutusta uroshiirten tai -rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Yksi tutkimus tehtiin 39 terveellä aikuisella miehellä ja naisella, joille annettiin joka kolmas päivä kolme 30 mg:n annosta kuuden tunnin välein, yhteensä yhdeksän annosta. Kliinisesti merkitseviä muutoksia lähtötasosta ei havaittu kummallakaan sukupuolella sukupuolihormonien peruspitoisuuksissa tai GnRH-stimuloiduissa pitoisuuksissa. Ikatibantilla ei ollut merkitsevää vaikutusta luteaalivaiheen progesteronipitoisuuteen, keltarauhasen toimintaan ja kuukautiskierron pituuteen naisilla eikä siittiöiden määrään, liikkuvuuteen ja morfologiaan miehillä. Tässä tutkimuksessa toteutettua annosohjelmaa ei todennäköisesti käytetä kliinisessä työssä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Icatibant Accord -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Icatibant Accord -valmisteen käytön jälkeisestä uupumuksesta, voimattomuudesta, väsymyksestä, unisuudesta ja huimauksesta on raportoitu. Näitä oireita voi ilmetä HAE-kohtauksen seurauksena. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos he tuntevat väsymystä tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lääkkeen rekisteröintiä varten tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 999:ää HAE-kohtausta on hoidettu 30 mg:lla ikatibanttia, joka annettiin ihon alle hoitoalan ammattilaisen toimesta. Ihon alle annettavaa 30 mg ikatibanttia on annettu hoitoalan ammattilaisten toimesta 129 terveelle tutkittavalle ja 236 HAE-potilaalle.

Lähes kaikki koehenkilöt, joita hoidettiin ihonalaisella ikatibantilla kliinisissä lääketutkimuksissa, saivat reaktioita injektiokohtaan (joiden luonteenomaisia piirteitä olivat ihon ärsytys, turvotus, kipu, kutina, eryteema, polttava tunne). Nämä reaktiot olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä ja hävisivät ilman jatkohoitoa.

Taulukkomuotoinen haittavaikutusten luettelo

Haittavaikutusten yleisyys, joka on esitetty taulukossa 1, määritellään seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Kaikki markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutusilmoitukset on *kursivoitu*.

Taulukko 2: Ikatibantin suhteen raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (esiintyvyyssluokka)	Käytetty termi
Hermosto (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Huimaus Päänsärky
Ruoansulatuselimistö (yleinen, $\geq 1/100$ $< 1/10$)	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$) (<i>tuntematon</i>)	Ihottuma Eryteema Kutina <i>Urtikaria</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat (hyvin yleinen $\geq 1/10$) (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Injektiokohdan reaktiot * Kuume
Tutkimukset (yleinen, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Transaminaasiarvojen kohoaminen
* Injektiokohdan mustelmat, injeksiokohdan verenpurkauma, injeksiokohdan kirvely, injeksiokohdan eryteema, injeksiokohdan hypoestesia, injeksiokohdan ärsytys, injeksiokohdan tunnottomuus, injeksiokohdan ödeema, injeksiokohdan kipu, injeksiokohdan paineaistimus, injeksiokohdan kutina, injeksiokohdan turvotus, injeksiokohdan urtikaria ja injeksiokohdassa tuntuva lämpö.	

Pediatriset potilaat

Yhteensä 32 pediatria HAE-potilasta (8 lasta iältään 2–11 vuotta ja 24 nuorta iältään 12–17 vuotta) altistettiin ikatibantihoidolle kliinisissä tutkimuksissa. Potilaista 31 sai kerta-annoksen ikatibantia ja yksi (nuori) potilas sai ikatibantia kahteen HAE-kohtaukseen (yhteensä kaksi annosta). Ikatibantia annettiin injektiona ihon alle painoon perustuvalla annoksella 0,4 mg/kg 30 mg:n maksimiannokseen asti.

Suurimmalla osalla pediatrisista potilaista, joita hoidettiin ihon alle annettavalla ikatibantilla, esiintyi injeksiokohdan reaktioita kuten eryteemaa, turvotusta, polttavaa tunnetta, ihokipua ja kutinaa/pruritusta. Reaktioiden todettiin olevan vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja yhdenmukaisia aikuisilla ilmoitettujen reaktioiden kanssa. Kahdella pediatrisella potilaalla esiintyi injeksiokohdan reaktioita, joiden katsottiin olevan vaikeita ja jotka hävisivät täysin 6 tunnin kuluessa. Näitä reaktioita olivat eryteema, turvotus, polttava ja lämmin tunne.

Lisääntymishormonien kliinisesti merkitseviä muutoksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisuus

Vaiheen III kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisille annetuissa toistuvissa hoidoissa ohimeneviä positiivisia ikatibantin vasta-ainetuloksia havaittiin harvoissa tapauksissa. Teho säilyi kaikilla potilailla. Yhden ikatibantivalmisteella hoidetun potilaan ikatibantivasta-ainekoe oli positiivinen sekä ennen ikatibanttihoitoa että hoidon jälkeen. Potilasta seurattiin viiden kuukauden ajan ja uusien ikatibantivasta-ainekokeiden tulokset olivat negatiivisia. Yliherkkyys- tai anafylaktisia reaktioita ei raportoitu ikatibantihoidossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ei ole kliinisiä tietoja.

Annos 3,2 mg/kg suonensisäisesti (noin 8 kertaa hoitoannos) aiheutti ohimenevän eryteeman, kutinan, punoituksen tai hypotension terveissä kohdehenkilöissä. Hoitotoimenpiteitä ei tarvittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, hereditaarisen angioödeeman hoitoon tarkoitettut lääkkeet, ATC-koodi: B06AC02.

Vaikutusmekanismi

HAE-taudin (autosomaalisen dominantin taudin) aiheuttaa C1-esteraasin estäjän puuttuminen tai toimintahäiriö. HAE-kohtauksiin liittyy lisääntynyt bradykiniinin vapautuminen. Bradykiniini on tärkeä välittäjäaine kliinisten oireiden kehittämisessä.

HAE ilmenee ajoittaisina kohtauksina, joissa potilaalla on ihonalainen ja/tai limakalvonalainen ödeema. Tämä ödeema vaikuttaa ylähengitysteihin, ihoon ja maha-suolikanavaan. Kohtaus kestää tavallisesti 2–5 päivää.

Ikatibantti on selektiivinen kompetitiivinen antagonistti bradykiniini tyyppi 2 (B2) -reseptorille. Se on synteettinen dekaeptidi, jolla on muuten samanlainen rakenne kuin bradykiniinillä, mutta siinä on viisi proteiinisynteesiin osallistumatonta aminohappoa. HAE:ssa kohonneet bradykiniinipitoisuudet ovat tärkeä välittäjä kliinisten oireiden kehittämisessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Terveissä nuorissa koehenkilöissä ikatibantti annoksilla 0,8 mg/kg 4 tunnin aikana, 1,5 mg/kg päivässä tai 0,15 mg/kg päivässä kolmen päivän ajan esti bradykiniinin aiheuttaman hypotension, verisuonten laajentumisen ja refleksitakykardian kehittymisen. Ikatibantin osoitettiin olevan kompetitiivinen antagonistti, kun bradykiniiniannos nostettiin nelinkertaiseksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tehokkuutta koskevat tulokset saatiin aluksi tehdystä avoimesta faasin II tutkimuksesta ja kolmestakontrolloidusta faasin III tutkimuksesta.

Vaiheen III kliiniset tutkimukset (FAST-1 ja FAST-2) olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja kontrolloituja tutkimuksia, joissa käytettiin samaa tutkimusasetelmaa, vain kontrollina käytettiin erivalmisteita (yhdessä kontrollina oli suun kautta annettu traneksaamihappo, toisessa lumelääke). Kaikkiaan 130 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 30 mg:n annos ikatibanttia (63 potilasta) taivertailuvalmistetta (joko traneksaamihappoa, 38, tai lumelääkettä, 29 potilasta). Tätä seuraavat HAE-kohtaukset hoidettiin avoimessa jatkotutkimuksessa. Potilaat, joilla oli kurkunpään angioödeeman oireita, saivat avointa

ikatibanttihoitoa. Faasin III tutkimuksissa primaarinen tehokkuuden päätetapahtuma oli aika, joka kului oireiden helpottumisen alkamiseen. Sen mittaamiseen käytettiin VAS-janaa (Visual Analogue Scale). Taulukossa 3 on esitetty näiden tutkimusten tehokkuustulokset.

FAST-3-tutkimus oli satunnaistettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus, jossa olimukana 98 aikuispotilasta, joiden iän mediaani oli 36 vuotta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 30 mg ikatibanttia tai lumelääkettä ihonalaisena injektiona. Tässä tutkimuksessa yhdellä potilasryhmällä esiintyi akuutteja HAE-kohtauksia androgeeneillä, antifibrinolyttisillä aineilla tai C1-estäjillä tehdyn hoidon aikana. Primaarinen päätetapahtuma oli aika oireiden helpottumisen alkamiseen, ja se arvioitiin 3-kohtaisella yhdistetyllä VAS-3-asteikolla (ihon turvotus, ihon kipu ja vatsakipu). Taulukossa 4 on esitetty FAST-3-tutkimuksen tehokkuustulokset.

Näissä tutkimuksissa ikatibanttia saaneilla potilailla oli nopeampi mediaaniaika oireiden helpottumiseen (2,0, 2,5 ja 2,0 tuntia) verrattuna traneksaamihappoon (12,0 tuntia) ja lumelääkkeeseen (4,6 ja 19,8 tuntia). Ikatibantin hoitovaikutuksen vahvistivat sekundaariset tehokkuuden päätetapahtumat.

Näiden vaiheen III kontrolloitujen tutkimusten integroidussa analyysissä aika oireiden helpottumisen alkamiseen ja aika ensisijaisen oireen helpottumisen alkamiseen olivat samanlaisia riippumatta ikäryhmästä, sukupuolesta, rodusta, painosta tai siitä, käyttikö potilas androgeeneja tai antifibrinolyttisiä aineita vai ei.

Hoitovaste oli myös yhdenmukainen kaikissa toistuvissa kohtauksissa vaiheen III kontrolloiduissa tutkimuksissa. Kaikkiaan 237 potilaalla esiintyi 1 278 akuuttia HAE-kohtausta, joita hoidettiin 1 3866:lla 30 mg:n ikatibanttiannoksella. Viidessätoista ensimmäisessä ikatibantilla hoidetussa kohtauksessa (1 114 annosta 1 030 kohtaukseen), keskimääräiset ajat oireiden helpottumisen alkamiseen olivat samanlaisia kaikissa kohtauksissa (2,0–2,5 tuntia). 92,4 prosenttiin näistä HAE-kohtauksista käytettiin hoitona yhtä ikatibanttiannosta.

Taulukko 3. FAST-1- ja FAST-2-tutkimusten tehokkuustulokset

Kontrolloitu kliininen lääketutkimus: ikatibantti verrattuna traneksaamihappoon tai lumelääkkeeseen: tehokkuustulokset					
	FAST-2		FAST-1		
	ikatibantti	Traneksaamihappo		ikatibantti	Lumelääke
Koehenkilöiden lukumäärä ITT-populaatiossa	36	38	Koehenkilöiden lukumäärä ITT-populaatiossa	27	29
Lähtöarvo VAS (mm)	63,7	61,5	Lähtöarvo VAS (mm)	69,3	67,7
Muutos lähtöarvosta 4 tunnin kohdalle	-41,6	-14,6	Muutos lähtöarvosta 4 tunnin kohdalle	-44,8	-23,5
Hoitojen välinen ero (95 % CI, p-arvo)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Hoitojen välinen ero (95 % CI, p-arvo)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Muutos lähtöarvosta 12 tunnin kohdalle	-54,0	-30,3	Muutos lähtöarvosta 12 tunnin kohdalle	-54,2	-42,4
Hoitojen välinen ero (95 % CI, p-arvo)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Hoitojen välinen ero (95 % CI, p-arvo)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	

Mediaaniaika oireiden helpottumisen alkamiseen (tunteina)			Mediaaniaika oireiden helpottumisen alkamiseen (tunteina)		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	2,0	12,0	Kaikki kohtaukset (N = 56)	2,5	4,6
Vastetaso (% , CI) 4 tuntia hoidon aloittamisen jälkeen			Vastetaso (% , CI) 4 tuntia hoidon aloittamisen jälkeen		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Kaikki kohtaukset (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Mediaaniaika oireiden helpottumisen alkamiseen: kaikki oireet (tunteina): Vatsakipu Ihon turpoaminen Ihon kipu	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Mediaaniaika oireiden helpottumisen alkamiseen: kaikki oireet (tunteina): Vatsakipu Ihon turpoaminen Ihon kipu	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Mediaaniaika lähes täydelliseen oireiden helpottumiseen (tunteina)			Mediaaniaika lähes täydelliseen oireiden helpottumiseen (tunteina)		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	10,0	51,0	Kaikki kohtaukset (N = 56)	8,5	19,4
Mediaaniaika oireiden vähenemiseen potilaan mukaan (tunteja)			Mediaaniaika oireiden vähenemiseen potilaan mukaan (tunteja)		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	0,8	7,9	Kaikki kohtaukset (N = 56)	0,8	16,9
Mediaaniaika potilaan tilan yleiseen paranemiseen lääkärin mukaan (tunteina)			Mediaaniaika potilaan tilan yleiseen paranemiseen lääkärin mukaan (tunteina)		
Kaikki kohtaukset (N = 74)	1,5	6,9	Kaikki kohtaukset (N = 56)	1,0	5,7

Taulukko 4. FAST-3-tutkimuksen tehokkuustulokset

Tehokkuustulokset: FAST-3; kontrolloitu vaihe -- ITT-populaatio				
Päätetapahtuma	Tilastollinen arviointi	Ikatibantti	Lumelääke	p-arvo
		(n = 43)	(n=45)	
Primaarinen päätetapahtuma				

Aika oireiden helpottumisen alkamiseen – yhdistetty VAS (tuntia)	mediaani	2,0	19,8	< 0,001
Muut päätetapahtumat				
Aika ensisijaisen oireen helpottumisen alkamiseen (tuntia)	mediaani	1,5	18,5	< 0,001
Yhdistetyn VAS-pisteytyksen muutos 2 tunnin jälkeen hoidosta	keskiarvo	-19,74	-7,49	< 0,001
Yhdistetyn oirepisteytyksen muutos 2 tunnin jälkeen hoidosta (potilaan arvio)	keskiarvo	-0,53	-0,22	< 0,001
Yhdistetyn oirepisteytyksen muutos 2 tunnin jälkeen hoidosta (tutkijan arvio)	keskiarvo	-0,44	-0,19	< 0,001
Aika oireiden lähes täydelliseen helpottumiseen (tuntia)	mediaani	8,0	36,0	0,012
Aika ensimmäiseen oireiden paranemiseen (potilaan arvio)	mediaani	0,8	3,5	< 0,001
Aika ensimmäiseen oireiden paranemiseen (tutkijan visuaalinen arvio)	mediaani	0,8	3,4	< 0,001

Näissä vaiheen III kontrolloiduissa tutkimuksissa hoidettiin kaikkiaan 66 potilasta, joilla oli kurkunpään vaikuttavia HAE-kohtauksia. Tulokset olivat oireiden helpottumiseen kuluneen ajan suhteen samanlaisia kuin potilailla, joilla oli muita kuin kurkunpään vaikuttavia HAE-kohtauksia.

Pediatriset potilaat

Yhteensä 32 potilaalle tehtiin avoin, satunnaistamaton yhden hoitoryhmän tutkimus (HGT-FIR-086). Kaikki potilaat saivat vähintään yhden annoksen ikatibantia (0,4 mg/painokilo 30 mg:n maksimiannokseen asti) ja suurinta osaa potilaista seurattiin vähintään 6 kuukauden ajan. Yksitoista potilasta oli esipuberteetti-iässä ja 21 potilasta oli joko puberteetti-iässä tai sen jälkeisessä iässä.

Tehoa mittaavaan populaatioon kuului 22 potilasta (11 esipuberteetti-ikäistä ja 11 puberteetti-ikäistä tai sitä vanhempaa potilasta), jotka olivat saaneet ikatibanttihoitoa HAE-kohtaukseen.

Primaarinen tehon päätetapahtuma oli aika oireiden helpottumisen alkamiseen, joka mitattiin käyttämällä yhdistettyä tutkijan raportoimaa oirepisteytystä. Aika oireiden helpottumiseen määritettiin aikana (tunteina), jonka kuluessa oireet helpottuivat 20 %:a.

Mediaaniaika oireiden parantumisen alkamiseen kaiken kaikkiaan oli 1,0 tuntia (95 %:n luottamusväli, 1,0–1,1 tuntia). Oireiden helpottuminen alkoi tunti hoidon jälkeen noin 50 %:lla potilaista ja kaksi tuntia hoidon jälkeen noin 90 %:lla potilaista.

Kaiken kaikkiaan mediaaniaika siihen kun oireita oli minimaalisen vähän (aikaisintaan hoidon jälkeen kun kaikki oireet olivat joko lieviä tai täysin hävinneet) oli 1,1 tuntia (95 %:n luottamusväli, 1,0–2,0 tuntia).

5.2 Farmakokinetiikka

Ikatibantin farmakokinetiikkaa on karakterisoitu tutkimuksissa, joissa sitä annettiin sekä suonensisäisesti että ihonalaisesti terveille vapaaehtoisille ja potilaille. Ikatibantin farmakokineettinen profiili HAE-potilaissa on samankaltainen kuin terveissä vapaaehtoisissa.

Imeytyminen

Ihon alle annon jälkeen ikatibantin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 97 %. Huippupitoisuus (T_{max}) saavutettiin noin 30 minuutissa.

Jakautuminen

Ikatibantin jakaantumistilavuus (V_{ss}) on noin 20-25. Plasmaproteiineihin sitoutuminen on 44 %.

Biotransformaatio

Ikatibantti metaboloituu enimmäkseen proteolyyttisten entsyymien vaikutuksesta inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi, jotka erittyvät pääasiassa virtsaan.

In vitro -tutkimukset ovat vahvistaneet, että ikatibantti ei hajoa oksidatiivisten metaboliareittien vaikutuksesta eikä se ole tärkeiden sytokromi P450 (CYP) isoentsyymien (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ja 3A4) estäjä eikä CYP 1A2:n ja 3A4:n induktori.

Eliminaatio

Ikatibantti eliminoituu enimmäkseen aineenvaihdunnan vaikutuksesta ja alle 10 % annoksesta eliminoituu virtsassa muuttumattomana lääkeaineena. Poistuma on noin 15–20 l/h ja annoksesta riippumaton. Puoliintumisaika plasmassa on noin 1–2 tuntia.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Tulokset viittaavat ikään liittyvään poistumisen heikentymiseen, jolloin altistuminen on iäkkäillä henkilöillä (75–80-vuotiailla) n. 50–60 prosenttia suurempi kuin 40-vuotiailla potilailla.

Sukupuoli

Tiedot viittaavat siihen, että puhdistumisessa ei ole sukupuolten välisiä eroja kun tulokset on korjattupainon mukaan.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että maksan tai munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta ikatibantillealtistumiseen.

Rotu

Tiedot yksilöllisestä, rodun vaikutuksesta ovat rajalliset. Saatavissa olevat tiedot altistumisesta viittaavat siihen, että puhdistumassa ei ole eroja ei-valkoisten (n=40) ja valkoisten (n=132) välillä.

Pediatriset potilaat

Ikatibantin farmakokinetiikkaa karakterisoitiin pediatriassa HAE-potilailla HGT-FIR-086-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen (0,4 mg/kg ja enintään 30 mg) aika maksimipitoisuuden saavuttamiseksi on noin 30 minuuttia ja lopullinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Altistumiseroja ikatibantille ei ole havaittu sellaisten HAE-

potilaiden välillä, joilla on kohtausja sellaisten, joilla ei ole. Väestön farmakokineettinen mallintaminen käyttämällä sekä aikuisista että pediatriasta potilaista saatuja tietoja osoitti, että ikatibantin puhdistuma on suhteessa kehon painoon japuhdistuma-arvojen todettiin olevan pienempiä pediatrian HAE-väestön alhaisemmillä kehon painoilla. Painoon perustuvassa annostuksen mallintamisessa ennakoitu altistuminen ikatibantille pediatriassa HAE-väestössä (ks. kohta 4.2) on alhaisempi kuin aikuisille HAE-potilaille tehdyissä tutkimuksissa havaittu altistuminen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvia annoksia käyttäviä tutkimuksia on tehty, jotka ovat kestäneet korkeintaan 6 kuukautta rotalla ja 9 kuukautta koiralla. Sukupuolihormonien pitoisuudet verenkierrössä sekä rotalla että koiralla pienuivat annosriippuvaisesti ja ikatibantin toistuva käyttö viivästytti sukupuolista kypsymistä palautuvasti.

Maksimipäiväaltistukset pitoisuus-pinta-alan (AUC) mukaan määriteltynä määrinä, jotka eivät aiheuttaneet havaittavia haittavaikutuksia (NOAEL), olivat 9 kuukauden pituisessa tutkimuksessa koiralla 2,3-kertaiset verrattuna aikuisen ihmisen AUC:hen 30 mg:n ihonalaisen annoksen jälkeen. Ei-havaittavissa olevaa haittavaikutustasoa (NOAEL) ei voitu mitata rotilla tehdyssä kokeessa, mutta kaikki löydökset siinä kokeessa osoittivat joko täydellisesti tai osaksi palautuvia vaikutuksia hoidetuissa rotissa. Lisämunuaisen liikakasvua havaittiin kaikilla testatuilla annostasoilla rotissa. Lisämunuaisen liikakasvun todettiin palautuvan, kun ikatibanttihoito lopetettiin. Lisämunuaisesta koskevien löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Ikatibantilla ei ollut mitään vaikutusta urospuolisten hiirten (suurimman annoksen ollessa 80,8 mg/kg/vuorokausi) tai rottien (suurimman annoksen ollessa 10 mg/kg/vuorokausi) hedelmällisyyteen.

Ikatibantin mahdollista karsinogeenista vaikutusta rotille arvioitiin 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa. Siinä ei todettu vaikutusta tuumorien esiintyvyyteen tai morfologiaan käytettäessä vuorokausiannoksia, jotka aikaan saavat noin kaksinkertaisen altistustason verrattuna ihmisten terapeuttiseen annokseen. Tulokset eivät viittaa siihen, että ikatibantti on mahdollisesti karsinogeeninen.

Käytettäessä tavanomaisia in vitro ja in vivo -testejä ikatibantti ei ollut genotoksista.

Ikatibantti ei ollut teratogeenista, kun sitä annettiin ihonalaisena injektiona varhaisen alkion- ja sikiönkehityksen aikana rotalle (huippuannos 25 mg/kg/päivä) ja kanille (huippuannos 10 mg/kg/päivä). Ikatibantti on voimakas bradykiniinin antagonisti, joten suurina annoksina annettu hoito voi vaikuttaa implantaatioprosessiin kohdussa ja sitä seuraavaan kohdun stabiiliuteen tiineyden alkuvaiheessa. Nämä kohtuun kohdistuvat vaikutukset ilmenevät myös myöhäisvaiheen tiineydessä, jolloin ikatibantilla on tokolyyttistä vaikutusta, mikä johtaa viivästyneeseen synnytykseen rotilla. Tähän liittyvät lisääntyneet sikiön ahdinkotilanteet ja perinataaliset kuolemat suurilla annoksilla (10 mg/kg/päivä).

Kaksiviikkoisessa ihon alle annettavan annoksen annosväliä määrittävässä nuorille rotille tehdyssä tutkimuksessa todettiin 25 mg/painokilo/vuorokausi olevan suurin siedetty annos. Kivesten ja lisäkivesten surkastumista havaittiin keskeisessä toksisuustutkimuksessa, jossa seksuaalisesti epäkypsille nuorille rotille annettiin seitsemän viikon ajan ikatibanttia 3 mg/kg/vrk. Todetut mikroskooppiset löydökset olivat osaksi palautuvia. Samanlaista ikatibantin vaikutusta sukupuolielinkudokseen havaittiin seksuaalisesti kypsillä rotilla ja koirilla. Nämä kudoslöydökset olivat yhdenmukaisia raportoitujen gonadotropiineihin kohdistuvien vaikutusten kanssa, ja ne näyttävät palautuvan myöhemmin, kun hoito keskeytetään.

Ikatibantti ei saanut aikaan mitään sydämen johtumisen muutoksia in vitro (hERG-kanava) tai in vivo normaaleissa koirissa tai eri koirakoemalleissa (kammiotahdistus, fyysinen rasitus ja sepelisuonen ligaatio), joissa ei havaittu siihen liittyviä hemodynaamisia muutoksia. Ikatibantin on osoitettu

pahentavan indusoitua sydänlihaksen iskemiaa monissa ei-kliinisissä malleissa, vaikkakaan haitallista vaikutusta ei ole johdonmukaisesti havaittu akuutissa iskemiassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Väkevä etikkahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

3 ml liuosta 3 ml:n esitäytetyssä ruiskussa (tyyppi I lasi), jossa on männän pysäytin (hiilifluoridipolymeerillä päällystetty bromibutyyli). Injektioneula (25 G; 16 mm) sisältyy pakkaukseen.

Pakkauskoko on joko yksi esitäytetty ruisku ja yksi injektioneula tai kolme esitäytettyä ruiskua ja kolme injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut

käsittelyohjeet

Liuoksen tulee olla kirkas ja väritön eikä siinä saa näkyä hiukkasia.

Käyttö pediatriisille potilaille

Asianmukainen annettava annos perustuu kehon painoon (ks. kohta 4.2).

Kun vaadittava annos on alle 30 mg (3 ml), tarvitaan seuraavat välineet oikean annoksen vetämiseen ruiskusta ja annoksen antamiseen potilaalle:

- Liitin (proksimaalinen ja/tai distaalinen Luer Lock -naarasliitin/liitososa)
- 3 ml:n (suositeltu) säädettävä annosruisku

Esitäytetty ikatibantti-ruisku ja kaikki muut komponentit ovat vain kertakäyttöä varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kaikki neulat ja ruiskut on hävitettävä laittamalla ne terävien välineiden jätesäiliöön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVATVALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT
EHDOTTAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA
TEHOKASTAKÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEENTURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaahyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA
PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Icatibant Accord 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
ikatibantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty 3 ml: n ruisku sisältää ikatibantiasetaattia, joka vastaa 30 mg ikatibanttia.
Yksi ml liuosta sisältää 10 mg ikatibanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: natriumkloridia, väkevää etikkahappoa, natriumhydroksidia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku
3 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ainoastaan kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Icatibant Accord 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Icatibant Accord 30 mg injektioneste
ikatibantti
ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml = 30 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Icatibant Accord 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku ikatibantti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskeemyös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Icatibant Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Icatibant Accord -valmistetta
3. Miten Icatibant Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Icatibant Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Icatibant Accord on ja mihin sitä käytetään

Icatibant Accord sisältää vaikuttavaa ainetta, ikatibanttia.

Icatibant Accord -valmistetta käytetään perinnöllisen angioedeeman (HAE) oireiden hoitoon aikuisille, nuorille jävähintään 2-vuotiaille lapsille.

HAE-kohtauksen aikana veressä olevan bradykiniini-nimisen aineen määrä on koholla, ja tämä aiheuttaa oireita, kuten turvotusta, kipua, pahoinvointia tai ripulia.

Icatibant Accord estää bradykiniinin vaikutusta ja lopettaa täten HAE-kohtauksen oireiden etenemisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Icatibant Accord -valmistetta

Älä käytä Icatibant Accord -valmistetta

- jos olet allerginen ikatibantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Icatibant Accord -valmistetta.

- jos kärsit sydänlihaksen hapenpuutteesta (vähentyneestä verenkierrosta sydänlihakseen)
- jos sinulla on ollut hiljattain aivohalvaus.

Icatibant Accord -valmisteen haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin oman sairautesi oireet. Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset että kohtausoireesi pahenevat Icatibant Accord -valmisteen saamisen jälkeen.

Lisäksi:

- sinulle tai omaishoitajallesi täytyy opettaa ihon alle pistämisen tapa ennen kuin annat itsellesi tai omaishoitajasi antaa sinulle Icatibant Accord -pistoksen (injektion).
- jos annat itsellesi tai jos omaishoitajasi antaa sinulle Icatibant Accord -pistoksen samalla, kun sinulla onkurkunpäähän liittyvä kohta (ylähengitystietukos), sinun on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon sairaanhoitolaitokseen.
- jos oireesi eivät ole parantuneet sen jälkeen kun olet antanut itsellesi tai hoitajasi on antanutsinulle Icatibant Accord -pistoksen, sinun on keskusteltava lääkärin kanssa Icatibant Accord -valmisteen lisäannoksista. Aikuisille potilaille voidaan antaa korkeintaan 2 lisäpistosta 24 tunnin kuluessa.

Lapset ja nuoret

Icatibant Accordia ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille tai alle 12 kg painaville lapsille, koska sitä ei oletukittu näissä potilasryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja Icatibant Accord

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Icatibant Accord -valmisteen ei tiedetä vaikuttavan muihin lääkkeisiin. Jos otat verenpaineesi alentamiseksi tai jostain muusta syystä jotain sellaista lääkettä, joka tunnetaan nimellä angiotensiiniä konvertoivan entsyymin(ACE:n) estäjä (näitä ovat esimerkiksi kaptopriili, enalapriili, ramipriili, kinapriili, lisinopriili), sinun on kerrottava siitä lääkärillesi ennen Icatibant Accord -valmisteen saamista.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Icatibant Accord -valmisteen käyttöä.

Jos imetät lasta, sinun ei pidä imettää 12 tuntiin Icatibant Accord -valmisteen viimeksi saamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet olosi väsyneeksi tai sinua huimaa HAE-kohtauksen vaikutuksesta tai Icatibant Accord -valmisteen käytön jälkeen.

Icatibant Accord sisältää natriumia

Injektiooliuos sisältää ruiskua kohden alle 1 mmol (23 milligrammaa) natriumia, joten se on käytännössä ”natriumitonta”.

3. Miten Icatibant Accord -valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Jos et ole koskaan aikaisemmin saanut Icatibant Accord -valmistettä, ensimmäisen Icatibant Accord -annoksesi antaa aina lääkärisitai sairaanhoitaja. Lääkäri kertoo sinulle, milloin voit lähteä turvallisesti kotiin.

Keskusteltuasi lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ja sen jälkeen kun sinulle on opetettu ihonalainen pistämistapa, saatat kyetä antamaan itsellesi Icatibant Accord -pistoksen tai hoitajasi voi antaa sinulle Icatibant Accord -pistoksen kun sinulla on HAE-kohta. On tärkeätä, että Icatibant Accord annetaan pistoksena ihon alle heti kunhuomaat että sinulla on angioedeeman kohta. Terveystenhoitohenkilöstö opettaa sinulle ja omalle hoitajallesi Icatibant Accord -

pistoksen turvallisen antamistavan pakkausselosteessa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Koska ja kuinka usein Icatibant Accord -valmistetta on käytettävä?

Lääkärisi on määrittänyt Icatibant Accord -valmisteen tarkan annoksen ja kertoo sinulle, kuinka usein sitä on käytettävä.

Aikuiset

- Icatibant Accord -valmisteen suositusannos on yksi injektio (3 ml, 30 mg), joka injisoidaan ihon alle niin pian kuin huomaat, että sinulla on angioedeeman kohta (oireita ovat esimerkiksi lisääntynyt ihonturvotus, erityisesti jos se vaikuttaa kasvoihin ja kaulaan, tai paheneva mahakipu).
- Jos oireet eivät lieydy 6 tunnissa, sinun tulee keskustella lääkärin kanssa Icatibant Accord -valmisteen lisäinjektioista. Aikuisille voidaan antaa korkeintaan 2 lisäinjektiota 24 tunnin kuluessa.
- **Sinulle ei saa antaa yli kolmea injektiota 24 tunnin kuluessa ja jos tarvitset yli 8 injektiota kuukaudessa, sinun tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.**

Lapset ja nuoret (iältään 2-17-vuotiaat)

- Suositeltu annos Icatibant Accord -valmistetta on yksi 1 ml:n ja enintään 3 ml:n injektio painon mukaan ihon alleinjisoituna heti kun sinulle kehittyy angioedeemakohtauksen oireita (esim. lisääntynyt ihon turvotus, erityisesti kasvoilla ja kaulalla, lisääntynyt mahakipu).
- Ks. kohta, jossa annetaan annoksen injisoinnin käyttöohjeet.
- Jos olet epävarma injisoitavasta annoksesta, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.
- **Jos oireesi pahenevat tai ne eivät parane, sinun on hakeuduttava välittömästi lääkärinhoitoon.**

Kuinka Icatibant Accord on annettava?

Icatibant Accord on tarkoitettu annettavaksi pistoksena ihon alle. Jokaista ruisketta saa käyttää vain yhden kerran.

Icatibant Accord pistetään lyhyellä neulalla rasvakudokseen vatsan (mahan) ihon alle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Seuraavat yksityiskohtaiset ohjeet on tarkoitettu noudatettaviksi silloin, kun:

- **annat pistoksen itse (aikuiset)**
- **omaishoitaja tai terveydenhuollon ammattilainen antaa pistoksen aikuisille, nuorille tai yli 2-vuotiaille lapsille (joiden paino on vähintään 12 kg).**

Ohjeet sisältävät seuraavat päävaiheet:

- 1) Yleistietoa
- 2a) Ruiskun valmisteleminen lapsille ja nuorille (iältään 2–17 vuotta), joiden paino on enintään 65 kg
- 2b) Ruiskun ja neulan valmisteleminen pistosta varten (kaikki potilaat)

- 3) Pistoskohdan valmistelu
- 4) Liuoksen pistäminen (injektoiminen)
- 5) Injektiopakkauksen hävittäminen

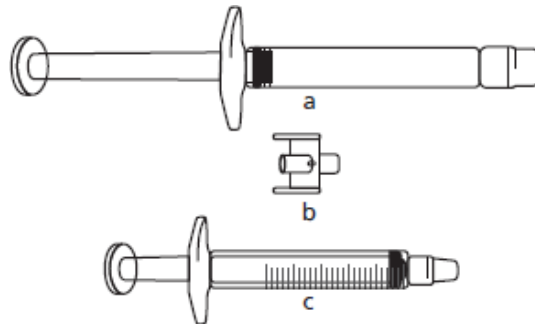
Yksityiskohtaiset ohjeet pistosta varten

1) Yleistietoa
<ul style="list-style-type: none">• Puhdista käytettävä työalue (työpinta) ennen toimenpiteeseen ryhtymistä.• Pese kätesi vedellä ja saippualla.• Avaa ruiskupakkauksen kaukalo vetämällä suojakalvo pois.• Tartu esitäytettyyn ruiskuun ja poista se ruiskupakkauksen kaukalosta.• Poista korkki esitäytetyn ruiskun päästä kiertämällä korkkia.• Kun olet kiertänyt esitäytetyn ruiskun korkin pois, aseta ruisku tasaiselle pinnalle.
2a) Ruiskun valmisteleminen lapsille ja nuorille (iältään 2–17 vuotta), joiden paino on enintään 65 kg:

Tärkeitä tietoja terveydenhuollon ammattilaisille ja omaishoitajille:

Kun annos on alle 30 mg (3 ml), seuraavat välineet tarvitaan oikean annoksen vetämiseksi (ks.alla):

- a) Icatibant Accord esitäytetty ruisku (sisältäen ikatibanttiliuoksen)
- b) Liitin (sovitin)
- c) 3 ml:n säädettävä ruisku



Tarvittava injektionesteen määrä millilitroissa on vedettävä tyhjän 3 ml:n säädettävään ruiskuun (ks. taulukko alla).

Taulukko 1: Annos lapsille ja nuorille

Kehon paino	Injektion määrä
12 kg – 25 kg	1,0 ml
26 kg – 40 kg	1,5 ml
41 kg – 50 kg	2,0 ml
51 kg – 65 kg	2,5 ml

Yli 65 kg painavat potilaat käyttävät esitäytetyn ruiskun sisältämän kokonaismäärän (3 ml)



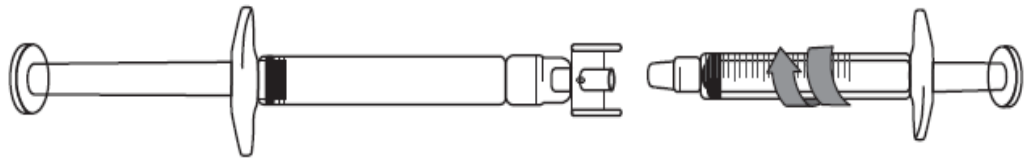
Jos et ole varma vedettävän liuoksen määrästä, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta

- 1) Poista korkit liittimen molemmista päistä.



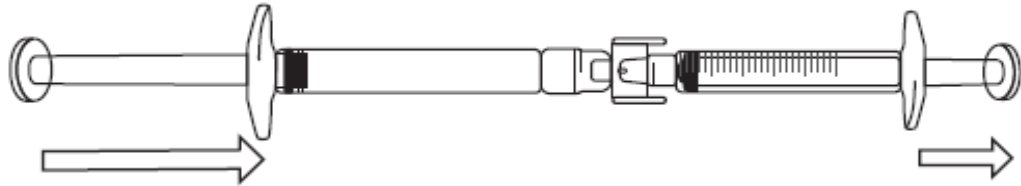
Vältä koskettamasta liittimen päitä ja ruiskun kärkeä kontaminaation estämiseksi

- 2) Kierrä liitin esitäytettyyn ruiskuun.
- 3) Liitä säädettävä ruisku liittimen toiseen päähän varmistaen, että molemmat liittimet ovat tiiviisti kiinni.

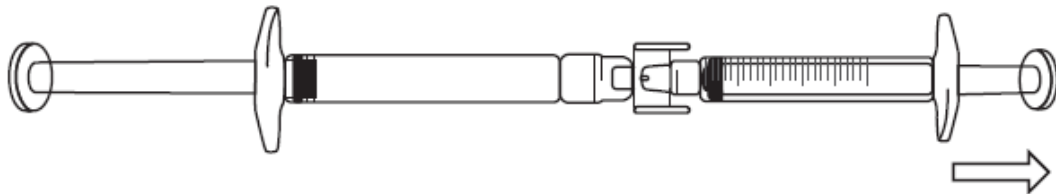


Ikatibanttiliuoksen siirtäminen säädettävään ruiskuun:

- 1) Ikatibanttiliuoksen siirron aloittamiseksi paina esitäytetyn ruiskun mäntää (alla olevan kuvan vasemmassa laidassa).



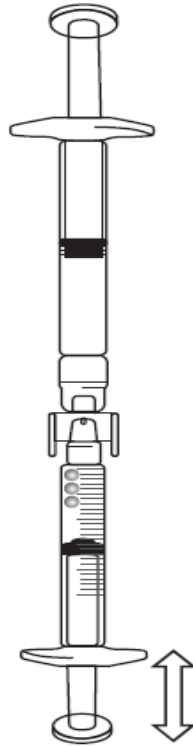
- 2) Jos ikatibanttiliuos ei ala siirtyä säädettävään ruiskuun, vedä hieman säädettävän ruiskun männästä kunnes ikatibanttiliuos alkaa valua säädettävään ruiskuun (ks. alla oleva kuva).



- 3) Jatka esitäytetyn ruiskun männän painamista kunnes vaadittava injektiomäärä (annos) on siirtynyt säädettävään ruiskuun. Ks. annostustietoja taulukosta 1.

Jos säädettävässä ruiskussa on ilmaa:

- Käännä liitetyt ruiskut siten, että esitäytetty ruisku on päällimmäisenä (ks. kuva alla).

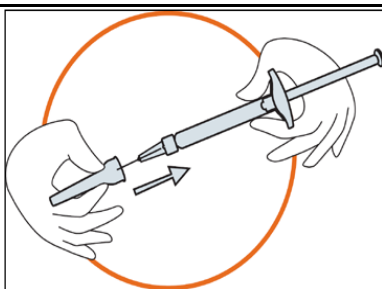


- Paina esitäytetyn ruiskun mäntää niin, että kaikki ilma siirtyy takaisin esitäytettyyn ruiskuun (tämä vaihe voi olla tarpeen toistaa useita kertoja).
- Vedä tarvittava määrä ikatibanttiliuosta.
- 4) Poista esitäytetty ruisku ja liitin säädettävästä ruiskusta.
- 5) Hävitä esitäytetty ruisku ja liitin laittamalla ne terävien välineiden jätessäiliöön.

**2b) Ruiskun ja neulan valmisteleminen pistosta varten:
Kaikki potilaat (aikuiset, nuoret ja lapset)**

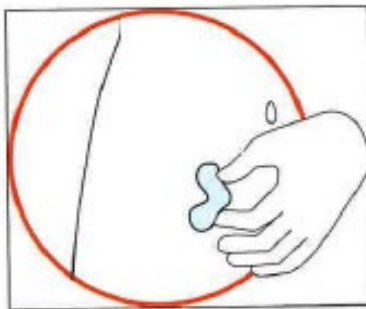


- Poista neulan korkki läpipainopakkauksesta.
- Poista neulan korkin suljin (neulan on vielä oltava korkin sisällä).



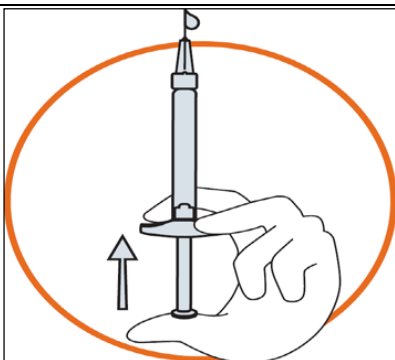
- Tartu ruiskuun napakasti. Kiinnitä neula varovasti esitäytettyyn ruiskuun, joka sisältää väritöntä liuosta.
- Kierrä esitäytetty ruisku neulaan kiinni, kun neulan korkki on vielä paikoillaan.
- Poista neula neulan korkista vetämällä ruiskun runko-osasta. Älä vedä männästä.
- Ruisku on nyt valmis pistosta varten.

3) Pistoskohdan valmistelu



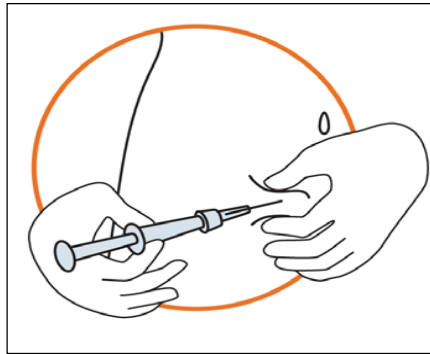
- Valitse pistoskohta. Pistoskohdan on oltava ihon poimu mahasi jommalla kummalla sivulla noin 5-10 cm navan alapuolella. Kohdan on oltava vähintään 5 cm:n päässä mahdollisista arpialueista. Älä valitse sellaista kohtaa, jossa on mustelmia, turvotusta tai kipua.
- Puhdista pistoskohta hieromalla sitä alkoholiin kostutetulla vanutupolla ja anna kuivua.

4) Liuoksen pistäminen



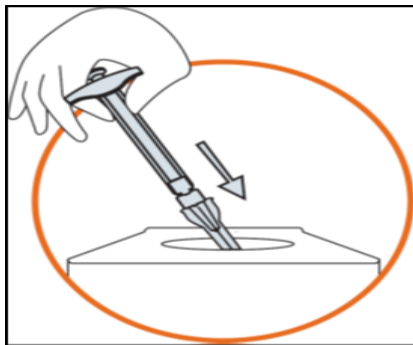
- Pitele ruiskua yhdellä kädellä kahden sormen ja peukalon välissä, peukalon ollessa männän päässä.

- Huolehdi siitä, ettei ruiskussa ole ilmakuplia työntämällä mäntää, kunnes ensimmäinen tippa näkyy neulan päässä.



- Pitele ruiskua 45–90 asteen kulmassa ihoa vasten neulan osoittaessa ihoa kohti.
- Pitele ruiskua yhdellä kädellä ja nipistä varovasti ihoa kasaan toisen käden peukalon ja sormien välissä aikaisemmin desinfioidusta pistoskohdasta.
- Pitele ihon poimua sormiesi välissä, vie ruisku iholle ja pistä neula nopeasti ihon läpi.
- Työnnä hitaasti ruiskun mäntää rauhallisella käden liikkeellä, kunnes kaikki neste on pistetty ihoon eikä ruiskussa ole nestettä jäljellä.
- Työnnä mäntää hitaasti noin 30 sekunnin ajan.
- Päästä irti ihopoimusta ja vedä neula varovasti pois.

5) Injektiopakkauksen hävittäminen



- Hävitä ruisku, neula ja neulan korkki laittamalla ne terävien välineiden jätessäiliöön, jotta ne eivät aiheuta vahinkoa asiattoman käsittelyn vuoksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lähes kaikki Icatibant Accord -valmistetta saavat potilaat saavat reaktion pistoskohdassa (esim. ihon ärsytys, turvotus, kipu, kutina, ihon punoitus ja polttava tunne). Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä ja häviävät itsestään ilman lisähoidon tarvetta.

Hyvin yleisiä (voivat vaikuttaa useampaan kuin 1 henkilöön 10:stä):

Injektiokohdan lisäreaktiot (paineen tunne, kipu, mustelmat, vähentynyt tuntoaistimus ja/taitunnottomuus, kohollaan oleva kutiseva ihottuma ja lämmön tunne).

Yleisiä (voivat vaikuttaa korkeintaan 1 henkilöön 10:stä):

Pahoinvo

inti

Päänsärk

y

Huimaus

Kuume

Kutina

Ihottuma

Ihon

punoitus

Epänormaali maksan toimintakoe

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Nokkosihottuma (urtikaria)

Kerro lääkärille heti, jos huomaat että kohtauksesi oireet pahenevat Icatibant Accord -valmisteen saamisen jälkeen.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Icatibant Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ('EXP') jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos ruisku tai neulan pakkaus on vaurioitunut tai jos on havaittavissa näkyviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos liuos on samea, siinä on kelluvia hiukkasia tai liuoksen väri on muuttunut.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy

käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta

tietoa Mitä Icatibant Accord sisältää

Vaikuttavana aineena on ikatibantti. Jokainen esitötetty ruisku sisältää 3 ml ikatibanttiasetaattia, joka vastaa 30 mg ikatibanttia. Yksi ml liuosta sisältää 10 mg ikatibanttia. Muut ainesosat ovat natriumkloridi, väkevä etikka, natriumhydroksidi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Icatibant Accord on kirkas, väritön injektioneeste, liuos, jossa ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan vieraita hiukkasia ja joka on esitötetyssä lasista valmistetussa 3 ml:n ruiskussa. Injektioneula sisältyy pakkaukseen.

Icatibant Accord on saatavissa yksittäispakkauksessa, joka sisältää yhden esitötetyn ruiskun ja yhden injektioneulan tai kolme esitötettyä ruiskua ja kolme injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Tai

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitojakäsittelyille verkkosivuille.