

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Icatibant Accord 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 3 ml užpildytame švirkšte yra ikatibanto acetato, atitinkančio 30 mg ikatibanto (*icatibantum*).

Kiekviename tirpalo ml yra 10 mg ikatibanto.

Visos pagalbinės medžiagos išvardintos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis skystis, kuriame praktiškai nėra pašalinių dalelių.

pH: nuo 5,0 iki 6,0

Osmolališkumas: nuo 280 iki 340 mOsmol/kg

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Icatibant Accord skirtas paveldimos angioneurozinės edemos (PAE) staigių priepuolių simptominiam gydymui suaugusiesiems, paaugliams ir 2 metų ar vyresniems vaikams, kuriems trūksta C1 esterazės inhibitoriaus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo būdas

Icatibant Accord skirtas vartoti prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems – viena Icatibant Accord 30 mg injekcija po oda.

Daugeliu atveju priepuoliui gydyti pakanka vienos Icatibant Accord injekcijos. Tačiau, jei vaistinio preparato poveikis nepakankamas arba vėl atsiranda priepuolio simptomų, po 6 valandų galima suleisti antrą Icatibant Accord injekciją. Jei antrosios injekcijos poveikis nepakankamas arba vėl pasikartoja priepuolio simptomai, trečią Icatibant Accord injekciją galima skirti dar po 6 valandų. Draudžiama atlikti daugiau nei 3 Icatibant Accord injekcijas per 24 valandų laikotarpį.

Klinikinių tyrimų metu buvo atliekamos ne daugiau kaip 8 Icatibant Accord injekcijos per mėnesį.

Vaikų populiacija

Rekomenduojama Icatibant Accord dozė priklauso nuo vaikų ir paauglių (nuo 2 iki 17 metų) kūno svorio ir yra pateikta 1 lentelėje toliau.

1 lentelė. Dozavimas vaikams

Kūno svoris	Dozė (injekcijos tūris)
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 ar daugiau	30 mg (3,0 ml)

Klinikiniame tyrime nebuvo skirta daugiau nei 1 Icatibant Accord injekcija vienam PAE priepuoliui.

Jaunesniems nei 2 metų arba sveriantiems 12 kg ar mažiau vaikams negalima pateikti dozavimo rekomendacijų, nes saugumas ir veiksmingumas šioje vaikų grupėje neištirti.

Senyvi pacientai

Informacija apie vyresnius nei 65 metų pacientus yra ribota.

Senyviems pacientams pasireiškė didesnis ikatibanto sisteminis poveikis. Ar šis poveikis yra susijęs su Icatibant Accord saugumu, nežinoma (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Icatibant Accord skirtas leisti po oda, pageidautina, į pilvo sritį.

Icatibant Accord injekcinis tirpalas turi būti leidžiamas lėtai dėl skiriamo tūrio.

Kiekvienas Icatibant Accord švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui. Naudojimo instrukcijas žr. paciento informaciniame lapelyje.

Prižiūrintis asmuo / savarankiškas leidimasis

Sprendimą, kad Icatibant Accord gali suleisti prižiūrintis asmuo ar susileisti savarankiškai pats pacientas, turi priimti tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant paveldimą angioneurozinę edemą (žr. 4.4 skyrių).

Suaugusieji

Spręsti, kad galima pradėti savarankiškai leisti Icatibant Accord, gali tik gydytojas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant paveldimą angioneurozinę edemą (žr. 4.4 skyrių).

2–17 metų vaikai ir paaugliai

Icatibant Accord gali suleisti prižiūrintis asmuo tik tada, kai jį sveikatos priežiūros specialistas išmokys atlikti injekcijas po oda.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gerklų priepuoliai

Pacientai, kuriems po injekcijos išsivysto gerklų priepuolis, turi būti prižiūrimi atitinkamoje medicinos įstaigoje, kol gydytojas nuspręs, kad išvykti iš įstaigos yra saugu.

Išeminė širdies liga

Išemine širdies liga sergantiems pacientams dėl teorinio 2-ojo tipo bradikinino receptorių antagonizmo gali pablogėti širdies funkcija ir pablogėti kraujo pritekėjimas į vainikines kraujagysles. Todėl skiriant Icatibant Accord pacientams, sergantiems ūmine išemine širdies liga arba nestabiliąja krūtinės angina, būtina imtis papildomų atsargumo priemonių (žr. 5.3 skyrių).

Insultas

Nors yra duomenų, kad B2 receptorių blokada iš karto po insulto turi teigiamą poveikį, teoriškai įmanoma, kad ikatibantas gali susilpninti teigiamą bradikinino vėlyvosios fazės nervus saugojamąjį poveikį. Todėl kelias savaites po insulto pacientams ikatibanto reikia skirti atsargiai.

Prižiūrintis asmuo / savarankiškas leidimasis

Gydymas pacientams, kuriems Icatibant Accord niekada anksčiau nebuvo skiriama, turi būti pradedamas medicinos įstaigoje arba prižiūrint gydytojui.

Jeigu susileidus arba prižiūrinčiam asmeniui suleidus vaistinio preparato būklė pagerėja nepakankamai arba jeigu simptomų vėl atsiranda, pacientui arba prižiūrinčiam asmeniui patariama kreiptis pagalbos į medikus. Suaugusiesiems kitos dozės, kurių gali prireikti tam pačiam priepuoliui gydyti, turi būti skiriamos medicinos įstaigoje (žr. 4.2 skyrių). Duomenų apie kitų dozių tam pačiam priepuoliui gydyti skyrimą paaugliams arba vaikams nėra.

Išsivysčius gerklų priepuoliui, taip pat po namuose suleistos vaistinio preparato injekcijos pacientai turi kreiptis į gydytoją ir būti stebimi atitinkamoje medicinos įstaigoje.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Vaikų populiacija

Duomenų apie Icatibant Accord vartojimo gydant daugiau nei vieną PAE priepuolį vaikų populiacijoje patirtį yra nedaug.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės vaistinio preparato sąveikos dalyvaujant CYP50 nėra tikėtinos (žr. 5.2 skyrių).

Icatibant Accord skyrimo kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais tyrimų neatlikta.

AKF inhibitoriai yra draudžiami PAE pacientams dėl galimo bradikinino koncentracijos padidėjimo.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie ikatibanto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė poveikį implantacijai gimdoje ir gimdymui (žr. 5.3 skyrių), tačiau potencialus pavojus žmogui nėra žinomas.

Nėštumo metu Icatibant Accord leidžiama vartoti tik tais atvejais, kai galima vaistinio preparato nauda pateisina vaisiui keliamą riziką (pavyzdžiui, jei reikia gydyti gyvybei pavojų keliantį priepuolį gerklose).

Žindymas

Į žindančių žiurkių pieną išsiskiria panašiai tiek pat ikatibanto kaip į motinų kraują. Nebuvo nustatyta jokio poveikio žiurkių jauniklių postnataliniam vystymuisi.

Nežinoma, ar ikatibantas išsiskiria į krūtimi maitinančių moterų pieną, todėl rekomenduojama, kad krūtimi maitinančios moterys, kurioms buvo skirta Icatibant Accord, nemaitintų krūtimi bent 12 valandų po gydymo šiuo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

Daugkartinis ikatibanto skyrimas turėjo poveikį ir žiurkių, ir šunų reprodukcijos organams. Ikatibantas neturėjo poveikio pelių ir žiurkių patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Atlikus tyrimą, kuriame dalyvavo 39 sveiki suaugę vyrai ir moterys, ir paskyrus jiems 30 mg ikatibanto kas 6 valandas 3 dozes, taip vartojant kas tris dienas iš viso 9 dozes, nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų pokyčių, palyginti su pradiniu lygiu, tarp bazinės ir gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (angl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) stimuliuojamos lytinių hormonų koncentracijos tiek vyrų, tiek moterų organizmuose. Ikatibantas nedarė reikšmingos įtakos progesterono koncentracijai liuteininės fazės metu ir liuteininėi funkcijai arba mėnesinių ciklo trukmei moterims, taip pat ikatibantas nedarė reikšmingos įtakos vyrų spermatozoidų skaičiui, jų judrumui ir morfologijai. Mažai tikėtina, kad šiame tyrime taikomas dozavimo režimas būtų taikomas klinikinėje praktikoje.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Icatibant Accord gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po Icatibant Accord vartojimo buvo pastebėti nuovargio, mieguistumo, pavargimo, apsnūdimo ir svaigulio atvejai. Šie simptomai gali pasireikšti kaip PAE priepuolio padarinys. Pacientams rekomenduojama nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, jei jie jaučiasi pavardę ar apsvaigę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų, atliekamų vaistinių preparatų registravimo tikslais, metu 999 PAE priepuoliai buvo gydyti vartojant ikatibanto 30 mg, gydytojo skiriamą leisti po oda. Ikatibanto 30 mg poodinė injekcija buvo gydytojo paskirta 129 sveikiems pacientams ir 236 pacientams, kuriems buvo PAE.

Beveik visiems pacientams, kuriems klinikinių tyrimų metu ikatibanto suleista po oda, injekcijos vietoje atsirado reakcija (su būdingu odos sudirgimu, tinimu, skausmu, niežuliu, eritema, deginimopojūčiu). Šios reakcijos buvo silpnos, trumpalaikės, joms gydyti ar slopinti nereikėjo papildomo gydymo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijos dažnis nurodytas 2 lentelėje ir suskirstytas į tokias grupes: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

Visos nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos vaistinių preparatą pateikus į rinką, pateiktos *kursyvu*.

2 lentelė. Vartojant ikatibanto užregistruotos nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė (paplitimo kategorija)	Tinkamiausias terminas
Nervų sistemos sutrikimai (Dažnas, nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Svaigulys Galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai (Dažnas, nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Pykinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai (Dažnas, nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) (Dažnis nežinomas)	Išbėrimas Eritema Niežulys Dilgėlinė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai (Labai dažnas, $\geq 1/10$) (Dažnas, nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Reakcijos injekcijos vietoje* Karščiavimas*
Tyrimai (Dažnas, nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje
* Mėlynė (kraujosruva) injekcijos vietoje, hematoma injekcijos vietoje, deginimas injekcijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, sumažėjęs jautrumas injekcijos vietoje, dirginimas injekcijos vietoje, nutirpimas injekcijos vietoje, edemos atsiradimas injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, spaudimo jausmas injekcijos vietoje, niežulys injekcijos vietoje, injekcijos vietos patinimas, dilgėlinė injekcijos vietoje ir šilumos pojūtis injekcijos vietoje.	

Vaikų populiacija

Iš viso 32 pacientai vaikai (8 vaikai nuo 2 iki 11 metų ir 24 paaugliai nuo 12 iki 17 metų), sergantys PAE, vartojo ikatibantą klinikinių tyrimų metu. Trisdešimt vienas pacientas vartojo vieną ikatibanto dozę ir 1 pacientas (paauglys) vartojo ikatibantą dviem PAE priepuoliams gydyti (iš viso dvi dozes). Ikatibantas buvo skirtas injekcija po oda, 0,4 mg/kg doze, priklausomai nuo kūno svorio; didžiausia dozė buvo 30 mg.

Daugumai pacientų vaikų, kurie buvo gydyti po oda leidžiamu ikatibantu, pasireiškė tokios injekcijos vietos reakcijos kaip eritema, patinimas, deginimo jausmas, odos skausmas ir niežulys / niežėjimas; jos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo bei atitiko reakcijas, apie kurias panešta suaugusiesiems. Dviem pacientams vaikams pasireiškė injekcijos vietos reakcijos, kurios buvo įvertintos kaip sunkios ir kurios visiškai pranyko per 6 valandas. Šios reakcijos buvo eritema, patinimas, deginimo ir šilumos jausmas.

Kliniškai reikšmingų lytinių hormonų pokyčių klinikinių tyrimų metu stebėta nebuvo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imunogeniškumas

Atlikus kartoninius kontroliuojamus III fazės tyrimus su suaugusiaisiais, retais atvejais organizme laikinai susidarė anti-ikatibanto antikūnai. Gydytas buvo veiksmingas visiems pacientams. Tik vieno ikatibantu gydyto paciento organizme susidarė anti-ikatibanto antikūnų prieš ir po minėto gydymo ikatibantu. Pacientas buvo sekamas 5 mėnesius ir tuo metu gauti mėginio antikūnams nustatyti rezultatai buvo neigiami. Gydant ikatibantu, nebuvo pastebėta jokių padidėjusio jautrumo arba anafilaksinio reakcijų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinės informacijos apie perdozavimą nėra.

Intraveninė 3,2 mg/kg dozė (beveik 8 kartus didesnė už terapinę dozę) sveikiems asmenims sukėlė laikiną eritemą, niežėjimą, veido ir kaklo paraudimą arba hipotenziją. Šių simptomų papildomai gydyti nereikėjo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti hematologiniai vaistiniai preparatai, vartojami paveldimos angioneurozinės edemos gydymui; ATC kodas – B06AC02.

Veikimo mechanizmas

PAE (autosominę dominantinę ligą) sukelia C1 esterazės inhibitoriaus nebuvimas arba disfunkcija. PAE priepuolius lydi padidėjęs bradikinino, kuris yra pagrindinis klinikinių simptomų vystymosi mediatorius, išsiskyrimas.

PAE pasireiškia poodiniais ir (arba) submukoziniais edemos priepuoliais, kurie apima viršutinius kvėpavimo takus, odą ir virškinimo traktą. Tokie priepuoliai paprastai trunka nuo 2 iki 5 dienų.

Ikatibantas yra selektyvusis konkuruojantis bradikinino 2-ojo tipo (B2) receptoriaus antagonistas. Tai sintetinis dekapeptidas, kurio struktūra panaši į bradikinino, tačiau jį sudaro 5 ne proteinogeninės amino rūgštys. PAE atveju padidėjusios bradikinino koncentracijos didžiąja dalimi nulemia klinikinius simptomus.

Farmakodinaminis poveikis

Skiriant ikatibantą sveikiems jauniems asmenims 0,8 mg/kg dozėmis per 4 valandas; 1,5 mg/kg/per parą arba po 0,15 mg/kg/per parą 3 paras, buvo išvengta bradikinino sukeltos hipotenzijos, vazodilatacijos ir refleksinės tachikardijos. Nustatyta, kad bandomąją bradikinino dozę padidinus 4kartus, ikatibantas vis dar veikia kaip konkuruojantis antagonistas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumo duomenys buvo gauti atlikus pirminį atvirąjį II fazės tyrimą ir atlikus tris kontroliuojamus III fazės tyrimus.

III fazės klinikiniai tyrimai (FAST-1 ir FAST-2) buvo randomizuoti, kontroliuojami ir atliekami dvigubai aklu būdu, ir jie buvo identiški savo struktūra, skyrėsi tik tyrimo palyginamasis preparatas (vienas tyrimas buvo atliktas, naudojant geriamąjį traneksamo rūgštį kaip palyginamąjį vaistą, o kitastyrimas buvo kontroliuotas placebo). Iš viso 130 pacientų atsitiktine tvarka buvo skirta arba 30 mg ikatibanto (63 pacientams), arba palyginamojo preparato (t. y. traneksamo rūgšties 38 pacientams, arba placebo 29 pacientams). Paskesni PAE epizodai buvo gydomi atvirojo tyrimo tęsinio metu. Pacientai su gerklų angioneurozinės edemos simptomais buvo gydomi ikatibantu atvirojo gydymo kursu. III fazės tyrimuose, pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo laikas, kada simptomai ėmė nykti – tai buvo nustatoma vizualine analogine skale (VAS). 3 lentelėje parodyti šių tyrimų veiksmingumo rezultatai.

FAST-3 randomizuotame, placebo kontroliuojamame, paralelinių grupių tyrime dalyvavo 98 pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 36 metai. Pacientai buvo randomizuoti į tuos, kuriems buvo paskirtas 30 mg ikatibantas, ir į tuos, kuriems buvo leidžiama poodinė placebo injekcija. Į šį tyrimą įtraukti pacientai patyrė ūminius PAE priepuolius, pasireiškiančius androgenų, antifibrinolizinių preparatų arba komplemento (C1) inhibitorių vartojimo metu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas, kada simptomai ėmė nykti – tai buvo nustatoma triguba vizualine analogine skale (VAS-3), individualiai vertinant odos patinimą ir skausmą bei pilvo skausmą. 4 lentelėje parodyti FAST-3 tyrimo veiksmingumo rezultatai.

Šių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo skiriamas ikatibantas, simptomai palengvėjo greičiau (atitinkamai per 2, 2,5 ir 2 val.), lyginant su pacientais, kuriems buvo skiriama traneksamo rūgštis (per 12,0 val.) ir placebo (per 4,6 ir 19,8 val.). Gydomąjį ikatibanto poveikį patvirtino antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys.

Šių kontroliuotų III fazės tyrimų integruota analizė parodė, kad simptomų nykimą ir pradinio simptomo nykimą pažymintys laikai buvo labai panašios trukmės, nepriklausomai nuo tiriamųjų amžiaus grupės, jų lyties, rasės, svorio arba nepriklausomai nuo to, ar pacientai tyrimo metu buvovartoję androgenus ar antifibrinolizinius preparatus.

III fazės tyrimų metu buvo gautas nuoseklus atsakas į gydymą ir kartotinių priepuolių atžvilgiu. 237 tyrime dalyvavusiems pacientams buvo paskirtos 30 mg ikatibanto 1 386 dozės, skirtos gydyti 1 278 PAE priepuolius. Pirmųjų 15 ikatibantu gydytų priepuolių (1 114 dozės, skirtos 1 030 priepuolių gydyti) laiko, kada simptomai ėmė nykti, mediana buvo panaši (2–2,5 val.). 92,4 % šių PAE priepuolių buvo pagydyti vienkartinė ikatibanto doze.

3 lentelė. FAST-1 ir FAST-2 tyrimų veiksmingumo rezultatai

Kontroliuojami klinikiniai ikatibanto lyginimo su traneksamo rūgštimi arba placebo tyrimai: veiksmingumo rezultatai					
	FAST-2		FAST-1		
	ikatibantas	traneksamo rūgštis		ikatibantas	placebas
Asmenų skaičius ITT populiacijoje	36	38	Asmenų skaičius ITT populiacijoje	27	29
Išėities taškas VAS (mm)	63,7	61,5	Išėities taškas VAS (mm)	69,3	67,7
Pokytis nuo išėities taško iki 4 valandų	-41,6	-14,6	Pokytis nuo išėities taško iki 4 valandų	-44,8	-23,5
Skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI, p reikšmė)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI, p reikšmė)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	
Pokytis nuo išėities taško iki 12 val.	-54,0	-30,3	Pokytis nuo išėities taško iki 12 val.	-54,2	-42,4
Skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI, p reikšmė)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI, p reikšmė)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	
Laiko iki simptomų palengvėjimo pradžios mediana (valandomis)			Laiko iki simptomų palengvėjimo pradžios mediana (valandomis)		
Visi priepuoliai (N = 74)	2,0	12,0	Visi priepuoliai (N = 56)	2,5	4,6

Atsako greitis (% PI) praėjus 4 val. nuo gydymo pradžios			Atsako greitis (% PI) praėjus 4 val. nuo gydymo pradžios		
Visi priepuoliai (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Visi priepuoliai (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Laiko iki simptomų palengvėjimo pradžios mediana: visi simptomai (val.)			Laiko iki simptomų palengvėjimo pradžios mediana: visi simptomai (val.)		
Pilvo skausmas	1,6	3,5	Pilvo skausmas	2,0	3,3
Odos patinimas	2,6	18,1	Odos patinimas	3,1	10,2
Odos skausmas	1,5	12,0	Odos skausmas	1,6	9,0
Laiko iki beveik visiško simptomų išnykimo mediana (valandomis)			Laiko iki beveik visiško simptomų išnykimo mediana (valandomis)		
Visi priepuoliai (N = 74)	10,0	51,0	Visi priepuoliai (N = 56)	8,5	19,4
Laiko iki simptomų regresijos mediana, pagal pacientą (valandomis)			Laiko iki simptomų regresijos mediana, pagal pacientą (valandomis)		
Visi priepuoliai (N = 74)	0,8	7,9	Visi priepuoliai (N = 56)	0,8	16,9
Laiko iki galutinio pacientų sveikatos pagerėjimo mediana, pagal gydytoją (valandomis)			Laiko iki galutinio pacientų sveikatos pagerėjimo mediana, pagal gydytoją (valandomis)		
Visi priepuoliai (N = 74)	1,5	6,9	Visi priepuoliai (N = 56)	1,0	5,7

4 lentelė. FAST-3 tyrimo veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo rezultatai: FAST-3; Kontroluojama fazė -- ITT populiacija				
Pirminė vertinamoji baigtis	Statistika	Ikatibantas (n = 43)	Placebas (n = 45)	p vertė
Pirminė vertinamoji baigtis				
Laikas, kada simptomai ėmė nykti – sudėtinė VAS (val.)	Mediana	2,0	19,8	< 0,001
Kitos vertinamosios baigtys				
Laikas, kada pagrindinis simptomas ėmė nykti (val.)	Mediana	1,5	18,5	< 0,001
Sudėtinės VAS rodiklių pokyčiai po 2 valandų nuo gydymo pradžios	Vidurkis	-19,74	-7,49	< 0,001
Sudėtinio paciento vertinamo simptomų rodiklio pokyčiai po 2 valandų	Vidurkis	-0,53	-0,22	< 0,001
Sudėtinio tyrėjo vertinamo simptomų rodiklio pokyčiai po 2 valandų	Vidurkis	-0,44	-0,19	< 0,001
Laikas, kada simptomai beveik visiškai išnyksta (val.)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Laikas, kada pagerėja pirminis simptomas pagal paciento įvertinimą (val.)	Mediana	0,8	3,5	< 0,001
Laikas, kada pagerėja pirminis aiškiai matomas simptomas pagal tyrėjo įvertinimą (val.)	Mediana	0,8	3,4	< 0,001

Šiuose kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose iš viso gydyta 66 pacientų, patiriančių PAE gerklų priepuolius. Rezultatai buvo panašūs į rezultatus, kada buvo gydomi pacientai su nelaringiniais PAE priepuoliais lyginant laiką, pažymintį simptomų nykimo pradžią.

Vaikų populiacija

Atvirame, nerandomizuotame, vienos grupės tyrime (HGT-FIR-086) iš viso dalyvavo 32 pacientai. Visi pacientai vartojo ne mažiau kaip vieną ikatibanto dozę (0,4 mg/kg kūno svorio, iki didžiausios 30 mg dozės), o dauguma pacientų buvo stebimi mažiausiai 6 mėnesius. Vienuolikai pacientų lytinis brendimas dar nebuvo prasidėjęs, o 21 pacientui lytinis brendimas buvo jau prasidėjęs arba jie buvo jau lytiškai subrendę.

Vertinamąją grupę sudarė 22 pacientai, kurie buvo gydyti ikatibantu (11 pacientų, kuriems lytinis brendimas dar nebuvo prasidėjęs ir 11 pacientų, kuriems lytinis brendimas buvo jau prasidėjęs arba kurie buvo jau lytiškai subrendę) PAE priepuolio metu.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki simptomų palengvėjimo pradžios (angl. *time to onset of symptom relief*, TOSR), matuojama naudojant suvestinį tyrėjo praneštų simptomų įvertinimo rezultata. Laikas iki simptomo palengvėjimo buvo apibrėžtas kaip laiko trukmė (valandomis), kurios prirėkė simptomams palengvėti 20 %.

Visų tiriamųjų laiko iki simptomų palengvėjimo pradžios mediana buvo 1,0 valanda (95 % pasikliautinis intervalas, 1,0–1,1 valandos). Praėjus 1 ir 2 valandoms po gydymo atitinkamai maždaug 50 % ir 90 % pacientų pasireiškė simptomų palengvėjimo pradžia.

Apskritai laiko iki mažiausių simptomų mediana (anksčiausias laikas po gydymo, kai visi simptomai buvo arba nesunkūs, arba jų visai nebuvo) buvo 1,1 valandos (95 % pasikliautinis intervalas, 1,0–2,0 valandos).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės ikatibanto savybės buvo iširtos tyrimuose atliekant tiek intravenines, tiek poodines injekcijas ir sveikiems savanoriams, ir pacientams. Farmakokinetinis ikatibanto profilis pacientams su PAE yra panašus į sveikų savanorių.

Absorbicija

Po poodinės injekcijos absoliutusias ikatibanto bioprieinamumas yra 97 %. Maksimalios koncentracijos laikas yra apie 30 minučių.

Pasiskirstymas

Ikatibanto pasiskirstymo tūris (V_{ss}) yra apie 20–25 l. Jungimasis prie plazmos baltymų yra 44 %.

Biotransformacija

Proteoliziniai fermentai ikatibantą ekstensyviai metabolizuoja į neaktyvius metabolitus, kurie pirmiausiai pašalinami per šlapimą.

In vitro tyrimų metu buvo patvirtinta, kad ikatibantas nėra degraduojamas oksidaciniais mechanizmais ir nėra pagrindinių citochromo P450 (CYP) izofermentų (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ir 3A4) inhibitorius bei nėra CYP 1A2 ir 3A4 induktorius.

Eliminacija

Didžiausias ikatibanto kiekis metabolizuojamas, o mažiau nei 10 % dozės pašalinama per šlapimą kaip nepakitęs vaistinis preparatas. Klirensas yra apie 15–20 l/val. nepriklausomai nuo dozės. Pusinės eliminacijos laikas plazmoje yra maždaug 1–2 valandos.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Duomenys rodo su amžiumi susijusį klirenso sumažėjimą, todėl ikatibanto ekspozicija pagyvenusiems pacientams (75–80 metų) yra 50–60 % didesnė, lyginant su 40-čiais pacientais.

Lytis

Duomenys rodo, kad nėra skirtumo tarp klirenso vyrams ir moterims atitinkamai pakoregavus kūno svorį.

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Riboti duomenys rodo, jog inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimai neturi įtakos ikatibanto ekspozicijai.

Rasė

Informacijos apie atskiras rases yra nedaug. Turimi ekspozicijos duomenys rodo, kad nėra klirenso skirtumo tarp nebaltaodžių ($n = 40$) ir baltaodžių ($n = 132$) tiriamųjų.

Vaikų populiacija

Ikatibanto farmakokinetika buvo apibūdinta PAE sergantiems pacientams vaikams HGT-FIR-086 tyrime (žr. 5.1 skyrių). Suleidus vieną vaistinio preparato dozę po oda (0,4 mg/kg, bet ne daugiau kaip

30 mg), laikas iki didžiausios koncentracijos yra maždaug 30 minučių, o galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 valandos. Nebuvo stebėta ekspozicijos ikatibantu skirtumo tarp pacientų, kuriems buvo PAE priepuolis, ir tų, kuriems jo nebuvo. Farmakokinetinis populiacijos modeliavimas naudojant ir suaugusiųjų, ir vaikų duomenis parodė, kad ikatibanto klirensas yra susijęs su kūno svoriu, kai mažesnės klirenso vertės pastebimos mažesnio kūno svorio vaikų, sergančių PAE, populiacijai. Remiantis nuo svorio priklausomu dozės modeliavimu vaikų, sergančių PAE, populiacijos tikėtina ekspozicija ikatibantu (žr. 4.2 skyrių) yra mažesnė nei klinikinių tyrimų metu stebėta suaugusių pacientų, sergančių PAE, ekspozicija.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo atlikti kartotinių dozių iki 6 mėnesių trukmės tyrimai su žiurkėmis ir 9 mėnesių trukmės tyrimai su šunimis. Tiek žiurkėms, tiek šunims stebėtas nuo dozės priklausomas cirkuliuojančių lytinių hormonų kiekio sumažėjimas, o daugkartinis ikatibanto skyrimas grįžtamai sulėtino lytinę brandą.

Maksimali dienos ekspozicinė dozė, nustatyta remiantis plotu po koncentracijos kitimo laike kreive (AUC) ties šalutinio poveikio nebuvimo riba (angl. NOAEL) 9 mėnesių tyrime su šunimis buvo 2,3 karto didesnė, lyginant su suaugusių žmonių AUC po 30 mg injekcijos po oda. NOAEL tyrimuose su žiurkėmis matuojamas nebuvo, tačiau visi to tyrimo rezultatai rodo, kad poveikis tiriamosioms žiurkėms buvo visiškai arba dalinai grįžtamas. Visų su žiurkėmis tirtų dozių atvejais stebėta antinksčių hipertrofija. Nutraukus gydymą ikatibantu, antinksčių hipertrofija išnyko. Klinikinė šių pokyčių antinksčiuose reikšmė yra nežinoma.

Ikatibantas neturėjo poveikio pelių (didžiausia dozė – 80,8 mg/kg/parą) ir žiurkių (didžiausia dozė – 10 mg/kg/parą) patinų vaisingumui.

Per 2 metų trukmės tyrimą, kuriuo buvo siekiama įvertinti ikatibanto kancerogeninį potencialą žiurkėms, kiekvieną dieną skiriant dozes, sukeliančias iki maždaug 2 kartų didesnę ekspoziciją negu terapinės dozės sukeliama ekspozicija žmonėms, poveikio auglių dažnumui ir morfologijai nenustatyta. Rezultatai nerodo kancerogeninio potencialo ikatibantui.

Standartiniais *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, ikatibantas nebuvo genotoksiškas.

Ikatibantas nebuvo teratogeniškas skiriant poodinės injekcijos būdu žiurkėms ankstyvojo embriono vystymosi ir vaisiaus vystymosi metu (didžiausia dozė 25 mg/kg/per parą) ir triušiams (didžiausia dozė 10 mg/kg/per parą). Ikatibantas yra stipriai veikiantis bradikinino antagonistas, todėl, esant dideliems dozės lygiams, gydymas gali paveikti implantacijos gimdoje procesą ir, atitinkamai, paveikti gimdos stabilumą ankstyvojo nėštumo laikotarpiu. Šis poveikis gimdai taip pat išryškėja vėlyvojoje nėštumo stadijoje, kai pasireiškia tokolitinis ikatibanto poveikis, dėl kurio žiurkės jauniklius atsiveda vėliau, padaugėja vaisiaus išsekimo ir perinatalinės mirties atvejų esant didelėms dozėms (10 mg/kg/per parą).

Pagrindinio toksiškumo tyrimo eigoje su jaunikliais, kai lytiškai nesubrendusios žiurkės buvo gydomos 3 mg/kg per parą doze septynias savaites, buvo pastebėta sėklidžių ir sėklidžių prielipų atrofija; stebėti mikroskopiniai pakitimai buvo iš dalies grįžtami. Panašus ikatibanto poveikis reprodukciniam audiniams buvo stebimas lytiškai subrendusioms žiurkėms ir šunims. Šie audinių pokyčių duomenys atitinka žinomą poveikį gonadotropinams, kuris yra laikinas ir, tam tikrą laiką nevartojant vaistinio preparato, praeina.

Ikatibantas nesukėlė jokių širdies laidumo pokyčių atlikus *in vitro* (hERG kanalo) bei *in vivo* tyrimus su sveikais šunimis ar įvairiais šunų modeliais (skilvelio darbo ritmas, fizinis įsitempimas ir koronarinė ligatūra), ir jiems nenustatyta susijusių hemodinaminių pokyčių. Keliais ikiklinikiniais modeliais nustatyta, kad ikatibantas gali apsunkinti sukeltą širdies išemiją, tačiau didelis poveikis nebuvo nuoseklus ūmios išemijos atvejais.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Ledinė acto rūgštis (pH reguliavimui)
Natrio hidroksidas (pH reguliavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

3 ml tirpalo 3 ml talpos užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su plunžeriniu kamščiu (fluoro-anglies polimeru padengto bromobutilo). Pakuotėje taip pat yra hipoderminė adata (25 G; 16 mm).

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas ir viena adata arba trys užpildyti švirkštai ir trys adatos.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jame neturi būti jokių matomų dalelių.

Vartojimas vaikų populiacijai

Tinkama skiriama dozė priklauso nuo kūno svorio (žr. 4.2 skyrių).

Kai reikalinga dozė yra mažesnė nei 30 mg (3 ml), reikės tokios įrangos ištraukti ir suleisti atitinkamą dozę:

- adapterio (proksimalinio ir (arba) distalinio *Luer* jungties lizdo jungiklio / jungiamosios movos);
- 3 ml (rekomenduojama) graduoto švirkšto.

Užpildytas ikatibanto švirkštas ir kitos sudėtinės dalys skirtos tik vienkartiniam naudojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Visas adatas ir švirkštus reikia išmesti į aštrių atliekų talpyklę.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
ul. Lutomińska 50
95-200, Pabianice
Lenkija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

PRIEDAS III
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Icatibant Accord 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
icatibantum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 3 ml užpildytame švirkšte yra ikatibanto acetato, atitinkančio 30 mg ikatibanto.
Kiekviename tirpalo ml yra 10 mg ikatibanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio chlorido, ledinės acto rūgšties, natrio hidroksido, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas
3 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Icatibant Accord 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Icatibant Accord 30 mg injekcija

icatibantum

Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 mg/3 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Icatibant Accord 30 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ikatibantas (*icatibantum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbios informacijos.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodyta), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Icatibant Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Icatibant Accord
3. Kaip vartoti Icatibant Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Icatibant Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Icatibant Accord ir kam jis vartojamas

Icatibant Accord sudėtyje yra veiklioji medžiaga ikatibantas.

Icatibant Accord vartojamas paveldimos angioneurozinės edemos (PAE) simptomų gydymui suaugusiesiems, paaugliams ir 2 metų ar vyresniems vaikams.

Jei sergate PAE, Jūsų kraujyje padidėja bradikininu vadinamos medžiagos koncentracija ir todėl atsiranda simptomų, pavyzdžiui, patinimas, skausmas, pykinimas ir viduriavimas.

Icatibant Accord blokuoja bradikinino veikimą ir taip sustabdo PAE priepuolio simptomų stiprėjimo procesą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Icatibant Accord

Icatibant Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija ikatibantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Icatibant Accord:

- jeigu Jūs sergate krūtinės angina (sumažėjusiu kraujo tekėjimu į širdies raumenis);
- jeigu neseniai patyrėte insultą.

Su Icatibant Accord vartojimu susiję šalutiniai reiškiniai yra labai panašūs į Jūsų ligos simptomus. Jei pastebėjote, kad priepuolio simptomai sunkėja pavartojus Icatibant Accord, nedelsiant apie tai praneškite gydytojui.

Be to:

- prieš Icatibant Accord suleidimą Jūs arba Jus prižiūrintis asmuo turite išmokti poodinių injekcijų (suleidimo po oda) atlikimo metodikos.
- Jei susileidžiate Icatibant Accord ar jį Jums suleidžia Jus prižiūrintis asmuo tada, kai pasireiškia priepuolis gerklose (viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija), turite nedelsdami kreiptis pagalbos į medikus.
- Jei simptomai nepraeina po Icatibant Accord dozės suleidimo arba po to, kai Icatibant Accord suleidžia Jus prižiūrintis asmuo, reikia kreiptis į medikus dėl papildomų Icatibant Accord injekcijų. Suaugusiems pacientams per 24 val. galima suleisti ne daugiau kaip 2 papildomas injekcijas.

Vaikams ir paaugliams

Icatibant Accord nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų arba sveriantiems mažiau kaip 12 kg vaikams, nes šiems pacientams vaistas nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Icatibant Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nebuvo nustatyta, kad Icatibant Accord sąveikauja su kitais vaistais. Jei geriate vaistus, kurie yra angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai (pavyzdžiui, kaptoprilį, enalaprilį, ramiprilį, kvinaprilį, lizinoprilį), kurie vartojami kraujo spaudimui sumažinti ar bet koku kitu tikslu, pasakykite tai gydytojui prieš vartodami Icatibant Accord.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Icatibant Accord pasitarkite su gydytoju.

Jei žindote, rekomenduojama nemaitinti krūtimi 12 valandų po paskutinės Icatibant Accord dozės suvartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei jaučiatės pavargę ar apsvaigę po PAE priepuolio arba po Icatibant Accord vartojimo.

Icatibant Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Icatibant Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Jei anksčiau niekada Jums nebuvo skiriamas Icatibant Accord, pirmąją vaisto dozę Jums turi suleisti gydytojas arba bendrosios praktikos slaugytojas. Jūsų gydytojas pasakys, kada saugu Jus išleisti namo. Po pokalbio su gydytoju arba slaugytoju ir po to, kai išmoksite poodinių injekcijų (suleidimo po oda) atlikimo metodikos, kai Jums pasireikš PAE priepuolis, Jūs galėsite patys susileisti Icatibant Accord arba šį vaistą Jums galės suleisti Jus prižiūrintis asmuo. Svarbu, kad Icatibant Accord būtų leidžiamas po oda (poodinė injekcija) iškart, kai tik pastebėsite angioneurozinės edemos priepuolį. Jus prižiūrintis sveikatos priežiūros specialistas pamokys Jus ir Jus prižiūrintį asmenį, kaip saugiai suleisti Icatibant Accord pagal pakuotės lapelio nurodymus.

Kada ir kaip dažnai vartojamas Icatibant Accord?

Jūsų gydytojas nustatys tikslią Icatibant Accord dozę ir pasakys Jums, kaip dažnai ji turi būti suleidžiama.

Suaugusieji

- Rekomenduojama Icatibant Accord dozė yra viena injekcija (3 ml, 30 mg), kuri suleidžiama į poodinį paviršių (po oda), kai pasireiškia angioneurozinės edemos priepuolis (pavyzdžiui, padidėjęs odos patinimas, ypač veido ir kaklo srityje, arba stiprus ir stiprėjantis pilvo skausmas).
- Jei simptomai po 6 valandų nepraeina, pasiteiraukite gydytojo dėl papildomų Icatibant Accord injekcijų. Suaugusiesiems per 24 val. galimos ne daugiau kaip dvi papildomos Icatibant Accord injekcijos.
- **Per 24 val. laikotarpį negalima suleisti daugiau kaip 3 injekcijų; be to, jei manote, kad Jums reikia daugiau kaip 8 injekcijų per mėnesį, kreipkitės patarimo į gydytoją.**

Vaikai ir paaugliai nuo 2 iki 17 metų

- Rekomenduojama Icatibant Accord dozė yra viena nuo 1 ml iki daugiausia 3 ml (priklausomai nuo kūnos svorio) injekcija, kuri suleidžiama po oda, kai pasireiškia angioneurozinės edemos priepuolio simptomai (pavyzdžiui, padidėjęs odos patinimas, ypač veido ir kaklo srityje, arba stiprus ir stiprėjantis pilvo skausmas).
- Žr. naudojimo instrukcijų skyrių dėl tinkamos injekcijos dozės.
- Jeigu nesate tikri, kokią dozę susileisti, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.
- **Jeigu simptomai pablogėja arba nepalengvėja, privalote nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos.**

Kaip Icatibant Accord turi būti leidžiamas?

Icatibant Accord skirtas vartoti po oda. Kiekvieną švirkštą galima vartoti tik vieną kartą.

Icatibant Accord leidžiamas trumpa adata į riebalinį sluoksnį po oda pilvo srityje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šios nuoseklios instrukcijos skirtos:

- savarankiškai atliekantiems injekciją (suaugusiesiems);
- kai injekciją suaugusiesiems, paaugliams arba vyresniems nei 2 metų (sveriantiems ne mažiau kaip 12 kg) vaikams atlieka juos prižiūrintis asmuo arba sveikatos priežiūros specialistas.

Instrukcijoje yra šie etapai:

- 1) bendroji informacija;
- 2a) švirkšto paruošimas vaikams ir paaugliams (2–17 metų), sveriantiems 65 kg ar mažiau;
- 2b) švirkšto ir adatos paruošimas injekcijai (visiems pacientams);
- 3) injekcijos vietos paruošimas;
- 4) tirpalo suleidimas;
- 5) švirkšto, adatos ir adatos dangtelio atliekų tvarkymas.

Nuosekli injekcijos atlikimo instrukcija

1) Bendroji informacija

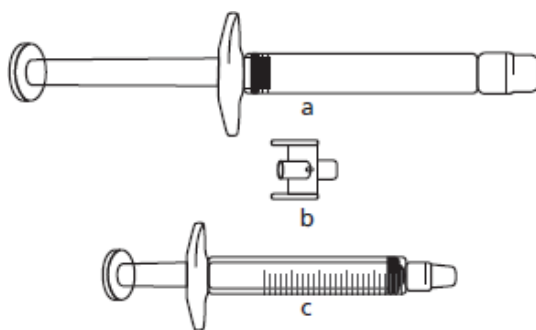
- Prieš pradėdami procesą, nuvalykite darbo vietą (paviršių), kurią naudosite.
- Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.
- Atidarykite dėklą, nuplėsdami apsauginį sluoksnį.
- Išimkite užpildytą švirkštą iš dėklo.
- Nuimkite ant užpildyto švirkšto galo esantį užsukamą dangtelį, jį atsukdami.
- Atsukę užsukamą dangtelį, padėkite užpildytą švirkštą.

2a) Švirkšto paruošimas vaikams ir paaugliams (2–17 metų), sveriantiems mažiau kaip 65 kg

Svarbi informacija sveikatos priežiūros specialistams ir prižiūrintiems asmenims

Kai dozė yra mažesnė kaip 30 mg (3 ml), reikės tokios įrangos tinkamai dozei ištraukti (žr. toliau):

- a) Icatibant Accord užpildyto švirkšto (su ikatibanto tirpalu);
- b) sujungėjo (adapterio);
- c) 3 ml graduoto švirkšto.



Injekcijai reikalingą tūrį mililitrais reikia ištraukti į tuščią 3 ml graduotą švirkštą (žr. lentelę toliau).

1 lentelė. Dozavimas vaikams ir paaugliams

Kūno svoris	Injekcijos tūris
12–25 kg	1,0 ml
26–40 kg	1,5 ml
41–50 kg	2,0 ml
51–65 kg	2,5 ml

Daugiau nei 65 kg sveriantys pacientai naudos visą užpildyto švirkšto turinį (3 ml).



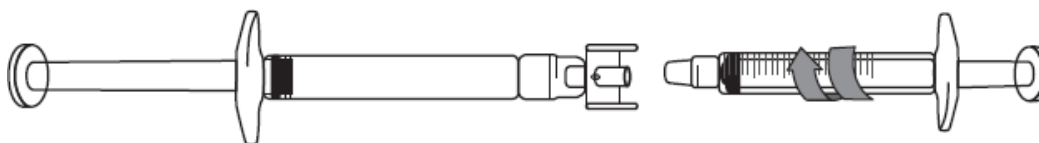
Jei nesate tikri, kokį tirpalo tūrį ištraukti, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo

- 1) Nuimkite užsukamus dangtelius nuo kiekvieno sujungėjo galo.



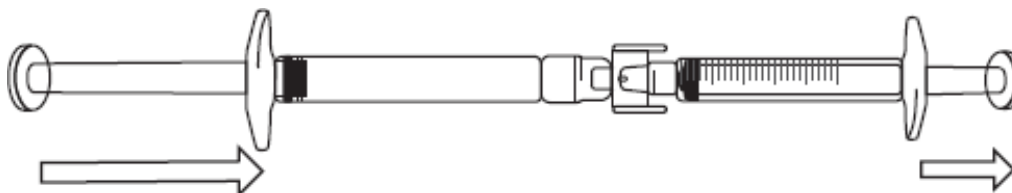
Stenkitės nepaliesti sujungėjo galų ir švirkštų smaigalių, kad jų neužterštumėte

- 2) Užsukite sujungėją ant užpildyto švirkšto.
- 3) Uždėkite graduotą švirkštą ant kito sujungėjo galo ir įsitikinkite, kad abi jungtys saugiai pritvirtintos.

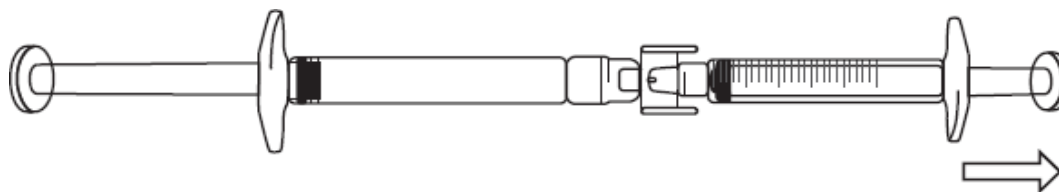


Ikatibanto tirpalo perkėlimas į graduotą švirkštą:

- 1) norėdami pradėti ikatibanto tirpalo perkėlimą, pastumkite užpildyto švirkšto stūmoklį (pačioje toliau esančio paveiksluko kairėje);



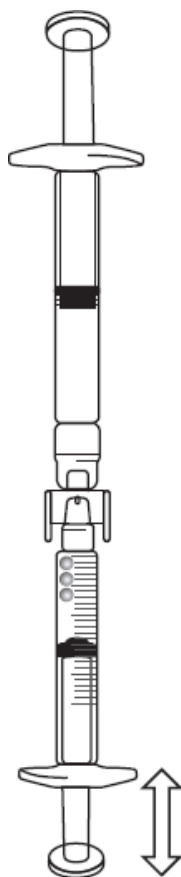
- 2) jei ikatibanto tirpalas nepradedą persikėlinėti į graduotą švirkštą, lengvai patraukite graduoto švirkšto stūmoklį, kol ikatibanto tirpalas pradės tekėti į graduotą švirkštą (žr. paveiksluką toliau);



- 3) toliau stumkite užpildyto švirkšto stūmoklį, kol injekcijai reikiamas tūris (dozė) bus perkeltas į graduotą švirkštą. Informaciją apie dozavimą žr. 1 lentelėje.

Jei graduotame švirkšte yra oro:

- pasukite sujungtus švirkštus taip, kad užpildytas švirkštas būtų viršuje (žr. paveiksluką toliau);



- pastumkite graduoto švirkšto stūmoklį, kad oras būtų perduotas atgal į užpildytą švirkštą (ši žingsnį gali prireikti keletą kartų pakartoti);
- ištraukite reikalingą ikatibanto tirpalo tūrį;

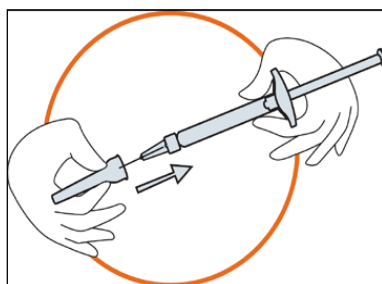
- 4) nuimkite užpildytą švirkštą ir sujungėją nuo graduoto švirkšto;

5) išmeskite užpildytą švirkštą ir sujungėją į aštrių atliekų talpyklę.

2b) Švirkšto ir adatos paruošimas injekcijai visiems pacientams (suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams)

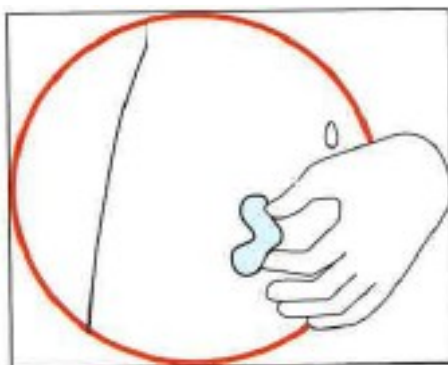


- Išimkite adatos dangtelį iš lizdinės plokštelės.
- Nuimkite adatos dangtelio apsaugą (adata turi likti adatos dangtelyje).



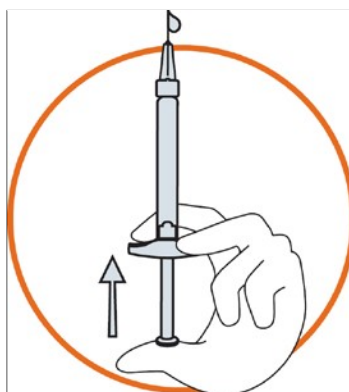
- Tvirtai suimkite švirkštą. Atsargiai prijunkite adatą prie bespalviu tirpalu užpildyto švirkšto.
- Prisukite užpildytą švirkštą prie adatos, kol ji tebėra adatos dangtelyje.
- Ištraukite adatą iš adatos dangtelio patraukdami švirkštą. Netraukite stūmoklio.
- Dabar švirkštas paruoštas injekcijai.

3) Injekcijos vietos paruošimas



- Pasirinkite injekcijos vietą. Injekcijos vieta turi būti odos raukšlė bet kurioje pilvo pusėje, apie 5–10 cm (2–4 coliai) žemiau bambos. Atstumas nuo šios srities iki bet kokio rando turi būti ne mažesnis kaip 5 cm (2 coliai). Nesirinkite vietos, kuri yra sumušta, patinusi ar skausminga.
- Nušluostykite injekcijos vietą drėgnu tamponėliu su spiritu ir palaukite, kol išdžius.

4) Tirpalo suleidimas



- Laikykite švirkštą viena ranka, suėmę dviem pirštais, nykštį laikykite ant stūmoklio pagrindo.
- Užtikrinkite, kad švirkšte nebūtų oro burbuliukų, stumdami stūmoklį, kol ant adatos galo pasirodys pirmasis lašas.

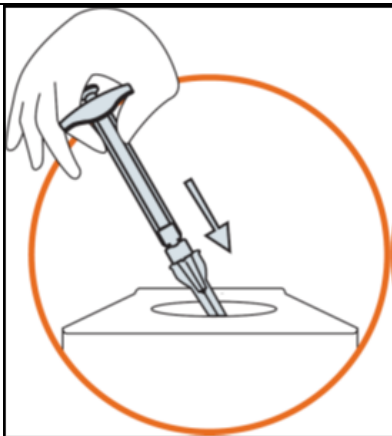


- Laikykite švirkštą 45–90 laipsnių kampu, adatą pasukę odos paviršiaus kryptimi.
- Laikydami švirkštą vienoje rankoje, kitos rankos nykščiu ir pirštais švelniai suimkite odą

anksčiau dezinfekuotoje injekcijos vietoje.

- Laikykite odos raukšlę, priartinkite švirkštą prie odos ir greitai durkite adatą į odos raukšlę.
- Lėtai stumkite švirkšto stūmoklį, ranką laikykite vienoje vietoje, kol visas tirpalas bus suleistas po oda ir švirkšte nebeliks jokie skysčio.
- Stumkite stūmoklį lėtai, kad tai truktų apie 30 sekundžių.
- Atleiskite odos raukšlę ir švelniai ištraukite adatą.

5) Švirkšto, adatos ir adatos dangtelio atliekų tvarkymas



- Švirkštą, adatą ir adatos dangtelį meskite į aštrių atliekų talpyklę, kuri skirta atliekoms, galinčioms sužeisti kitus asmenis, jei nebus tinkamai sutvarkytos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Beveik visiems pacientams, kuriems skiriamas Icatibant Accord, būna injekcijos vietos reakcija (pvz., odos sudirgimas, patinimas, skausmas, niežulys, odos paraudimas ir deginimo pojūtis). Šis poveikis nėra stiprus ir dažniausiai greitai praeina be papildomo gydymo.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

Papildomos reakcijos injekcijos vietoje (spaudimo pojūtis, mėlynės, susilpnėję jutimai ir (arba) tirpulis, iškilus niežinis bėrimas ir šilumos pojūtis).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Pykinimas
Galvos skausmas
Galvos svaigimas
Karščiavimas
Niežėjimas
Išbėrimas
Odos paraudimas
Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rodmenys

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Dilgėlinė

Jei priepuolio simptomai po Icatibant Accord injekcijos pasunkėjo, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Icatibant Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaistovartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Negalima užšaldyti.

Pastebėjus vaisto ar švirkšto pakuotės pažeidimų, kokių nors kitų matomų apgadinimo požymių, pavyzdžiui, tirpalas yra drumzlinas, jame yra plaukiojančių dalelių, pasikeitusi tirpalo spalva, vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Icatibant Accord sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ikatibantas. Kiekviename užpildytame 3 ml švirkšte yra ikatibanto acetato, atitinkančio 30 mg ikatibanto. Kiekviename tirpalo mililitre yra 10 mg ikatibanto. Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Icatibant Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Icatibant Accord yra skaidrus, bespalvis tirpalas, kuriame praktiškai nėra pašalinių dalelių, užpildytame stikliniame 3 ml švirkšte. Pakuotėje taip pat yra hipoderminė adata.

Icatibant Accord tiekiamas pakuotėje, kurioje yra vienas užpildytas švirkštas ir viena adata, arba trys užpildyti švirkštai ir trys adatos.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomińska 50

95-200 Pabianice
Lenkija

arba
Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pa rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.