

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Icatibant Accord 30 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 3 ml pilnšļirce satur icatibanta acetātu, kas atbilst 30 mg icatibanta (*icatibant*). Katrs šķīduma mililitrs satur 10 mg icatibanta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains šķidrums, bez redzamām daļiņām.

pH: 5,0 līdz 6,0

Osmolalitāte: 280 līdz 340 mOsmol/kg

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Icatibant Accord ir indicēts akūtu iedzimtas angioedēmas (*hereditary angioedema-HAE*) lēkmju simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 2 gadiem ar C1 esterāzes inhibitora nepietiekamību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Icatibant Accord ir paredzēts izmantot veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir viena Icatibant Accord 30 mg zemādas injekcija.

Lielākajā daļā gadījumu lēkmes ārstēšanai pietiek ar vienu Icatibant Accord injekciju. Ja atvieglojums nav pietiekams, vai arī simptomi atjaunojas, pēc 6 stundām var veikt vēl vienu Icatibant Accord injekciju. Ja otras injekcijas sniegtais atvieglojums nav pietiekams, vai arī simptomi atjaunojas, pēc 6 stundām var ievadīt trešo Icatibant Accord injekciju. 24 stundu laikā drīkst ievadīt ne vairāk kā 3 Icatibant Accord injekcijas.

Klīniskajos pētījumos tika ievadītas ne vairāk kā 8 Icatibant Accord injekcijas mēnesī.

Pediātriskā populācija

Ieteicamā Icatibant Accord deva, pamatojoties uz ķermeņa masu bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem), ir sniegta tālāk esošajā 1. tabulā.

1. tabula. Devu režīms pediatriskiem pacientiem

Ķermeņa masa	Deva (injekcijas tilpums)
12 kg līdz 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg līdz 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg līdz 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg līdz 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

Klīniskajā pētījumā uz vienu HAE lēkmi tika ievadīta ne vairāk kā 1 Icatibant Accord injekcija.

Nevar ieteikt devu režīmu bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem vai kuri sver mazāk par 12 kg, jo drošums un efektivitāte šajā pediatriskajā grupā nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki

Informācija par pacientiem, kas ir vecāki par 65 gadiem, ir ierobežota.

Gados vecākiem cilvēkiem novērota pastiprināta icatibanta sistēmiskā iedarbība. Nav zināms kā tas ietekmē Icatibant Accord drošumu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devu koriģēt nav nepieciešams.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devu koriģēt nav nepieciešams.

Lietošanas veids

Icatibant Accord ir paredzēts ievadīšanai zem ādas, vēlams, vēdera apvidū. Icatibant Accord šķīdums injekcijām ir jāievada lēni ievadāmā zāļu tilpuma dēļ. Icatibant Accord šļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanas norādījumus skatīt pacienta lietošanas instrukcijā.

Aprūpētāja veikta ievadīšana/patstāvīga ievadīšana

Lēmumu par to, ka Icatibant Accord var sākt ievadīt aprūpētājs vai pacients, drīkst pieņemt tikai ārsts, kuram ir pieredze iedzimitas angioedēmas diagnosticēšanā un ārstēšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušie

Pacients vai aprūpētājs Icatibant Accord drīkst ievadīt tikai pēc veselības aprūpes speciālista sniegtas subkutānas injicēšanas tehnikas apmācības.

Bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 17 gadiem

Aprūpētājs Icatibant Accord drīkst ievadīt tikai pēc veselības aprūpes speciālista sniegtas subkutānas injicēšanas tehnikas apmācības.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Balsenes lēkmes

Pacienti ar balsenes lēkmēm pēc injekcijas ir jānovēro atbilstošā medicīnas iestādē, līdz ārsts uzskata, ka pacientu drīkst izrakstīt.

Išēmiskā sirds slimība

Išēmijas gadījumā sirdsdarbības pavājināšanās un mazāka asins plūsma vainagartērijās teorētiski varētu rasties bradikinīna 2. tipa receptoru antagonisma rezultātā. Tādēļ, ievadot Icatibant Accord pacientiem ar akūtu sirds išēmisko slimību vai arī nestabilu stenokardiju, ir jāievēro piesardzība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Insults

Lai gan pastāv pierādījumi par to, ka B2 receptoru blokāde tieši pēc insulta ir ļoti noderīga, ikatibants teorētiski var nomākt bradikinīna pozitīvo vēlino nervu sistēmu aizsargājošo iedarbību. Līdz ar to, ievadot ikatibantu divas nedēļas pēc insulta, ir jāievēro piesardzība.

Aprūpētāja veikta ievadīšana/patstāvīga ievadīšana

Pacientiem, kuri iepriekš Icatibant Accord nav saņēmuši, pirmā injekcija jāveic medicīnas iestādē vai ārsta uzraudzībā.

Ja pēc pašārstēšanās vai aprūpētāja ievadītās injekcijas atvieglojums nav pietiekams, vai arī simptomi atjaunojas, pacientam vai aprūpētājam nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Pieaugušajiem, kuriem var būt nepieciešamas turpmākas devas tai pašai lēkmei, tās jāsaņem medicīnas iestādē (skatīt 4.2. apakšpunktu). Attiecībā uz pusaudžiem vai bērniem nav datu par turpmāku devu ievadīšanu tai pašai lēkmei.

Pacientiem ar balsenes lēkmēm vienmēr jākonsultējas ar ārstu un arī pēc injekcijas veikšanas mājās jābūt uzraudzībā medicīnas iestādē.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā šļircē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pediatriskā populācija

Pieredze, lietojot Icatibant Accord vairāk nekā vienas HAE lēkmes ārstēšanā pediatriiskajā populācijā, ir ierobežota.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā zāļu mijiedarbība ar CYP450 līdzdalību nav sagaidāma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga Icatibant Accord lietošana ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem nav pētīta. AKE inhibitori ir kontrindicēti iedzimtas angioedēmas slimniekiem, jo, iespējams, var paaugstināt bradikinīna līmeni.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīnisku datu par ikatibanta ietekmi grūtniecības laikā nav. Pētījumi ar dzīvniekiem atklāja ietekmi uz implantāciju dzemdē un dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu), taču iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Icatibant Accord grūtniecības laikā vajadzētu lietot tikai tādā gadījumā, ja iespējamais ieguvums attaisno potenciālo risku auglim (piemēram, ārstējot, iespējams, dzīvību apdraudošas balsenes lēkmes).

Barošana ar krūti

Ikatibants izdalās laktējošu žurku pienā koncentrācijā, kas atbilst mātes asinīs konstatētajām. Ietekme uz žurku mazuļu attīstību pēc dzimšanas netika konstatēta.

Nav zināms, vai ikatibants izdalās cilvēka pienā, taču sievietēm, kas baro bērnus ar krūti un vēlas lietot Icatibant Accord, nevajadzētu barot bērnus 12 stundas pēc zāļu ievadīšanas.

Fertilitāte

Gan žurkām, gan suņiem ilgstoša ikatibanta lietošana ietekmē reproduktīvos orgānus. Ikatibants neietekmēja peļu un žurku tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumā, kurā piedalījās 39 veseli pieauguši vīrieši un sievietes, kuri ārstēšanas kursā saņēma 30 mg zāļu ik pēc 6 stundām 3 devās ik pēc 3 dienām, kopumā saņemot 9 devas, ne vīriešiem, ne sievietēm netika novērotas klīniski nozīmīgas reproduktīvo hormonu bazālās vai GnRH stimulētās koncentrācijas izmaiņas no izejas stāvokļa. Netika arī novērots, ka ikatibants nozīmīgi ietekmētu luteālās fāzes progesterona koncentrāciju un luteālo funkciju vai menstruālā cikla ilgumu sievietēm, kā arī netika konstatēts, ka ikatibants nozīmīgi ietekmētu spermatozoīdu skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju vīriešiem. Maz ticams, ka šajā pētījumā lietotais dozēšanas režīms varētu tikt izmantots klīniskajā praksē.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Icatibant Accord maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Icatibant Accord lietošanas novēroja nespēku, letarģiju, nogurumu, miegainību un reiboni. Šie simptomi var attīstīties iedzimtas angioedēmas lēkmes rezultātā. Pacienti ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņi jūtas noguruši, vai reibst galva.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos pirms reģistrācijas kopumā 999 iedzimas angioedēmas lēkmju gadījumi tika ārstēti ar Icatibant Accord 30 mg, ko veselības aprūpes speciālists ievadīja subkutāni. Veselības aprūpes speciālisti subkutāni ievadīja Icatibant Accord 30 mg 129 veselām pētāmām personām un 236 pacientiem ar HAE.

Gandrīz visiem pacientiem, kas saņēma ikatibantu subkutāni klīniskajos pētījumos, novēroja reakcijas injekcijas vietā (raksturīgas ar ādas kairinājumu, pietūkumu, sāpēm, niezi, eritēmu, dedzināšanas sajūtu). Šīs reakcijas parasti bija vieglas līdz vidēji smagas, pārejošas un izzuda bez papildus iejaukšanās.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā.

1. tabulā uzskaitīto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir noteikts saskaņā ar šādu principu:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Visas pēcreģistrācijas laikā konstatētās nevēlamās blakusparādības ir norādītas *slīprakstā*.

2. tabula. Konstatētās ikatibanta nevēlamās blakusparādības.

Orgānu sistēmu klasifikācija (incidences kategorija)	Ieteiktais termins
Nervu sistēmas traucējumi (Bieži, no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Reibonis Galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi (Bieži, no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi (Bieži, no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi Eritēma Nieze <i>(Nav zināmi)</i> Nātrene
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā (Ļoti bieži, $\geq 1/10$)	Reakcijas injekcijas vietā*
(Bieži, no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Drudzis
Izmeklējumi (Bieži, no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Paaugstināts transamināžu līmenis
* Zilumu veidošanās, hematoma, dedzinoša sajūta, eritēma, hipoestēzija, kairinājums, nejutīgums, tūska, sāpes, spiediena sajūta, nieze, nātrene un siltuma sajūta injekcijas vietā un injekcijas vietas pietūkums.	

Pediātriskā populācija

Klīnisko pētījumu laikā ārstēšana ar ikatibantu kopumā tika veikta 32 pediātriskiem pacientiem (8 bērniem vecumā no 2 līdz 11 gadiem un 24 pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar HAE. Trīsdesmit viens pacients saņēma vienu ikatibanta devu, un 1 pacients (pusaudzis) saņēma ikatibantu divām HAE lēkmēm (kopā divas devas). Icatibant tika ievadīts subkutānas injekcijas veidā devā 0,4 mg/kg, pamatojoties uz ķermeņa masu, līdz maksimālajai devai 30

mg.

Vairumam pediatriko pacientu, kuri tika ārstēti ar subkutāni ievadītu ikatibantu, novēroja reakcijas injekcijas vietā, piemēram, eritēmu, pietūkumu, dedzināšanas sajūtu, ādas sāpes un niezi; šīs blakusparādības bija vieglas līdz vidēji smagas un atbilda reakcijām, par kurām tika ziņots pieaugušajiem. Diviem pediatrikiem pacientiem novēroja reakcijas injekcijas vietā, kas tika novērtētas kā smagas, un kas pilnībā izzuda 6 stundu laikā. Šīs reakcijas bija eritēma, pietūkums, dedzināšanas un siltuma sajūta.

Klīnisko pētījumu laikā netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas reproduktīvajiem hormoniem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imunogenitāte

Kontrolētos III fāzes pētījumos pieaugušajiem visās atkārtotas terapijas grupās retos gadījumos novēroja pārejošu pozitīvu reakciju uz antivielām pret ikatibantu. Visiem pacientiem tika saglabāta iedarbības efektivitāte. Vienam, ar Icatibant ārstētam, pacientam pārbaudē tika noteikta pozitīva reakcija uz antivielām pret ikatibantu pirms un pēc Icatibant terapijas. Šis pacients tika novērots 5 mēnešus, un turpmākie paraugi bija negatīvi pret antivielām pret ikatibantu. Saistībā ar Icatibant lietošanu netika saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības vai anafilaktiskām reakcijām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīniskās informācijas par pārdozēšanu nav.

Deva 3,2 mg/kg intravenozi (apmēram astoņas reizes lielāka par terapeitisko devu) veseliem cilvēkiem izraisīja pārejošu eritēmu, niezi, pietūkumu vai hipotensiju. Terapeitiska iejaukšanās nebija nepieciešama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiskie līdzekļi, zāles iedzimtas angioedēmas ārstēšanai, ATĶ kods: B06AC02.

Darbības mehānisms

Iedzimtu angioedēmu (autosomāli dominantu slimību) izraisa C1 esterāzes inhibitora trūkums vai disfunkcija. Iedzimtas angioedēmas lēkmes izraisa pastiprināta bradikinīna izdalīšanās. Bradikinīns ir galvenais klīnisko simptomu attīstības mediators.

Iedzimta angioedēma izpaužas kā pārejošas subkutānas un/vai submukozālas tūskas lēkmes, kas ietver augšējos elpošanas ceļus, ādu un gremošanas traktu. Lēkme parasti ilgst 2–5 dienas.

Ikatibants ir selektīvs konkurējošs bradikinīna 2. tipa (2B) receptora antagonists. Tas ir sintētisks

dekapeptīds ar bradikinīnam līdzīgu uzbūvi, bet ar 5 neproteīnogēnām aminoskābēm. Iedzītas angioedēmas gadījumā galvenais klīnisko simptomu attīstību noteicošais faktors ir paaugstināta bradikinīna koncentrācija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Veseliem jauniem cilvēkiem 0,8 mg/kg ikatibanta deva 4 stundu laikā; 1,5 mg/kg/dienā vai 0,15 mg/kg/dienā trīs dienas neļāva attīstīties bradikinīna inducētai hipotensijai, vazodilatācijai un reflektorai tahikardijai. Ja atkārtoto bradikinīna devu paaugstināja 4 reizes, ikatibants iedarbojās kā konkurējošs antagonists.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dati par preparāta efektivitāti tika iegūti sākotnējā atklātā II fāzes pētījumā un trīs kontrolētos III fāzes pētījumos.

III fāzes klīniskie pētījumi (FAST-1 un FAST-2) bija randomizēti, dubultmaskēti, kontrolēti pētījumi ar identisku dizainu, izņemot lietoto salīdzinājuma preparātu (vienā salīdzināšanai tika izmantota traneksamīnskābe, otrs pētījums bija placebo kontrolēts). Kopumā 130 pacienti tika randomizēti vainu 30 mg ikatibanta (63 pacienti), vai salīdzinošo zāļu (traneksamīnskābi – 38 pacienti, vai placebo – 29 pacienti) saņemšanai. Turpmākās iedzītas angioedēmas lēkmes tika ārstētas atklātā pētījuma pagarinājumā. Pacienti ar balsenes angioedēmas simptomiem tika ārstēti ar ikatibantu atklātā pētījuma posmā. III fāzes klīniskajos pētījumos primārais efektivitātes kritērijs bija laiks līdz simptomu mazināšanās brīdim, ko noteica, izmantojot vizuālo analoģu skalu (VAS). Šo pētījumu efektivitātes rādītāji ir apkopoti 3. tabulā.

FAST-3 bija randomizēts, ar placebo kontrolēts, paralēlu grupu pētījums, kurā piedalījās 98 pieauguši pacienti ar vidējo vecumu 36 gadi. Pacienti tika randomizēti, lai subkutānas injekcijas veidā saņemtu ikatibantu 30 mg vai placebo. Pacientiem apakšgrupā, kurā lietoja androgēnus, antifibrinolītiskos līdzekļus vai CI inhibitorus, tika novērotas akūtas HAE lēkmes. Primārais efektivitātes kritērijs bija laiks, kādā tika panākta simptomu mazināšanās, izmantojot 3 vienību vizuālo analoģu skalu (VAS-3), kurā ietilpst ādas pietūkums, ādas sāpīgums un sāpēs vēderā. Pētījuma FAST-3 efektivitātes rādītāji ir apkopoti 4. tabulā.

Šajos pētījumos ikatibanta lietotājiem simptomi sāka mazināties vidēji īsākā laikā (attiecīgi 2,0, 2,5 un 2,0 stundas) nekā traneksamīnskābes (12,0 stundas) un placebo grupā (4,6 un 19,8 stundas). Ikatibantaterapeitisko efektu apstiprināja sekundārie efektivitātes kritēriji.

Šo kontrolēto III fāzes pētījumu integrētā analizē laiks līdz simptomu mazināšanās brīdim un laiks līdz primāro simptomu mazināšanās brīdim bija vienāds neatkarīgi no pacientu vecuma grupas, dzimuma, rases, ķermeņa masas vai no tā, vai pacienti bija vai nebija lietojuši androgēnus vai antifibrinolītiskos līdzekļus.

Kontrolētos III fāzes pētījumos bija arī pastāvīga atbildes reakcija atkārtotu lēkmju gadījumos. Kopumā 237 pacienti tika ārstēti ar 30 mg ikatibanta 1386 devām akūtu HAE 1278 lēkmju gadījumos. Pirmajos 15 ar Icatibant Accord ārstētos lēkmju gadījumos (1114 devas 1030 lēkmju gadījumos) laika mediāna līdz simptomu mazināšanās brīdim visos lēkmju gadījumos bija vienāda (no 2,0 līdz 2,5 stundām). Šīs HAE lēkmes 92,4% gadījumos tika ārstētas ar vienu Icatibant Accord devu.

3. tabula. Pētījumu FAST-1 un FAST-2 efektivitātes rezultāti.

Kontrolēts klīniskais pētījums par ikatibanta iedarbību, salīdzinot ar traneksamīnskābi vai placebo: efektivitātes rezultāti					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibants	Traneksamīnskābe		ikatibants	Placebo

Cilvēku skaits ārstēt paredzēto pacientu (<i>intention-to-treat</i> ; ITT) populācijā	36	38	Cilvēku skaits ITT populācijā	27	29
Izejas līmeņa VAS (mm)	63,7	61,5	Izejas līmeņa VAS (mm)	69,3	67,7

Kontrolēts klīniskais pētījums par <i>ICATIBANT ACCORD</i> iedarbību, salīdzinot ar traneksamīnskābi/placebo: efektivitātes rezultāti					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibants	Traneksamīnskābe		ikatibants	Placebo
Izmaiņas no izejas līmeņa līdz 4 stundām	-41,6	-14,6	Izmaiņas no izejas līmeņa līdz 4 stundām	-44,8	-23,5
Starpība starp grupām (95% TI, p vērtība)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Starpība starp grupām (95% TI, p vērtība)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	
Izmaiņas no izejas līmeņa līdz 12 stundām	-54,0	-30,3	Izmaiņas no izejas līmeņa līdz 12 stundām	-54,2	-42,4
Starpība starp grupām (95% TI, p-vērtība)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Starpība starp grupām (95% TI, p-vērtība)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	
Laika mediāna līdz simptomu mazināšanās sākumam (stundās)			Laika mediāna līdz simptomu mazināšanās sākumam (stundās)		
Visas epizodes (N = 74)	2,0	12,0	Visas epizodes (N = 56)	2,5	4,6
Atbildreakcija (% , TI) 4 stundas pēc terapijas sākuma			Atbildreakcija (% , TI) 4 stundas pēc terapijas sākuma		
Visas epizodes (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Visas epizodes (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Laika mediāna līdz simptomu mazināšanās sākumam: visi simptomi (stundās):			Laika mediāna līdz simptomu mazināšanās sākumam: visi simptomi (stundās):		
sāpes vēderā	1,6	3,5	sāpes vēderā	2,0	3,3
ādas pietūkums	2,6	18,1	ādas pietūkums	3,1	10,2
sāpes ādā	1,5	12,0	sāpes ādā	1,6	9,0
Laika mediāna līdz gandrīz pilnīgai simptomu izzušanai (stundās)			Laika mediāna līdz gandrīz pilnīgai simptomu izzušanai (stundās)		
Visas epizodes (N = 74)	10,0	51,0	Visas epizodes (N = 56)	8,5	19,4

Laika mediāna līdz simptomu regresijai (stundās), pacienta vērtējums			Laika mediāna līdz simptomu regresijai (stundās), pacienta vērtējums		
Visas epizodes (N = 74)	0,8	7,9	Visas epizodes (N = 56)	0,8	16,9

Kontrolēts klīniskais pētījums par <i>ICATIBANT ACCORD</i> iedarbību, salīdzinot ar traneksamīnskābi/placebo: efektivitātes rezultāti					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibants	Traneksamīnskābe		ikatibants	Placebo
Laika mediāna līdz pacienta vispārējā veselības stāvokļa uzlabošanās brīdim (stundās), ārsta vērtējums			Laika mediāna līdz pacienta vispārējā veselības stāvokļa uzlabošanās brīdim (stundās), ārsta vērtējums		
Visas epizodes (N = 74)	1,5	6,9	Visas epizodes (N = 56)	1,0	5,7

4. tabula. Pētījuma FAST-3 efektivitātes rezultāti.

Efektivitātes rezultāti: FAST-3; kontrolētā fāze – ITT populācija				
Efektivitātes mērķa kritērijs	Statistiska	Ikatibants	Placebo	p vērtība
		(n = 43)	(n=45)	
Primārais mērķa kritērijs				
Laiks līdz simptomu mazināšanās brīdim – kombinēts VAS (stundas)	Mediāna	2,0	19,8	< 0,001
Citi mērķa kritēriji				
Laiks līdz primāro simptomu mazināšanās brīdim (stundas)	Mediāna	1,5	18,5	< 0,001
Kombinētā VAS rādītāja izmaiņas 2 stundas pēc ārstēšanas	Vidējais	-19,74	-7,49	< 0,001
Pacienta novērtēto simptomu kombinētā rādītāja izmaiņas pēc 2 stundām	Vidējais	-0,53	-0,22	< 0,001
Pētnieka novērtēto simptomu kombinētā rādītāja izmaiņas pēc 2 stundām	Vidējais	-0,44	-0,19	< 0,001
Laiks līdz praktiski pilnīgam simptomu samazinājumam (stundas)	Mediāna	8,0	36,0	0,012
Laiks līdz pacienta novērtētam sākotnējam simptomu samazinājumam (stundas)	Mediāna	0,8	3,5	< 0,001

Laiks līdz pētnieka vizuāli novērtētam sākotnējam simptomu mazināšanās brīdim (stundas)	Mediāna	0,8	3,4	< 0,001
---	---------	-----	-----	---------

Kopumā 66 pacientiem kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos tika ārstētas angioedēmas balsenes lēkmes. Rezultāti šajā gadījumā bija līdzīgi tiem, ko ieguva, ārstējot pacientus ar citām (ne balsenes) iedzītas angioedēmas lēkmēm, saistībā ar laiku līdz simptomu mazināšanās brīdim.

Pediātriskā populācija

Atklāts, nerandomizēts, vienas grupas pētījums (HGT-FIR-086) tika veikts kopumā 32 pacientiem. Visi pacienti saņēma vismaz vienu ikatibanta devu (0,4 mg/kg ķermeņa masas līdz maksimālajai devai 30 mg) un vairums pacientu tika apsekoti vismaz 6 mēnešus. Vienpadsmit pacienti bija pirmspubertātes periodā, un 21 pacients bija pubertātes vai pēcpubertātes periodā.

Efektivitātes populācija ietvēra 22 pacientus (11 pirmspubertātes un 11 pubertātes/pēcpubertātes), kuriem ar ikatibantu tika ārstēta HAE lēkme.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija laiks līdz simptomu mazināšanās brīdim (*time to onset of symptom relief*, TOSR), kas tika izmērīts, izmantojot saliktu pētnieku ziņoto simptomu punktu skaitu. Laiks līdz simptomu mazināšanās brīdim tika definēts kā laika ilgums (stundās), kas bija nepieciešams, lai simptomi uzlabotos par 20%.

Kopumā mediānais laiks, līdz tika sasniegta simptomu mazināšanās, bija 1,0 stunda (95% ticamības intervāls, 1,0–1,1 stunda). 1 un 2 stundas pēc ārstēšanas attiecīgi aptuveni 50% un 90% pacientu novēroja simptomu mazināšanos.

Kopumā mediānais laiks līdz minimāliem simptomiem (agrākais laiks pēc ārstēšanas, kad visi simptomi bija viegli vai izzuduši) bija 1,1 stunda (95% ticamības intervāls, 1,0–2,0 stundas).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ikatibanta farmakokinētika tika pārbaudīta pētījumos, kuros preparātu intravenozi un subkutāni ievadīja veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem. Ikatibanta farmakokinētiskais profils iedzītas angioedēmas slimniekiem ir līdzīgs kā veseliem brīvprātīgajiem.

Uzsūkšanās

Subkutāni ievadīta ikatibanta absolūtā bioloģiskā pieejamība bija 97%. Maksimālā koncentrācija tika sasniegta pēc apmēram 30 minūtēm.

Izkliede

Ikatibanta izklijes tilpums (V_{ss}) ir apmēram 20–25 l. Ar plazmas proteīniem saistās apmēram 44%.

Biotransformācija

Ikatibantu plaši metabolizē proteolītiskie enzīmi. Rezultātā iegūtie neaktīvie metabolīti tiek izdalīti galvenokārt ar urīnu.

In vitro pētījumi apstiprināja, ka ikatibants netiek pakļauts oksidatīvajam metabolismam un tas neinhībē svarīgākos citohroma P450(CYP) izoenzīmus (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4) un neinducē CYP 1A2 un 3A4.

Eliminācija

Ikatibants tiek eliminēts galvenokārt metabolisma gaitā. Urīnā neizmainītā veidā izdalās mazāk nekā 10% devas. Klīrenss ir apmēram 15-20 l/h neatkarīgi no devas. Galīgais plazmas pusperiods ir apmēram 1–2 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Dati liecina par izvadīšanas intensitātes samazināšanos saistībā ar vecumu, kas izraisa par 50–60% augstāku iedarbību vecākiem cilvēkiem (75–80 gadi) salīdzinājumā ar četrdesmitgadīgiem pacientiem.

Dzimums

Dati liecina, ka nepastāv klīrensa atšķirības starp sievietēm un vīriešiem pēc ķermeņa masas koriģēšanas.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Ierobežoti dati liecina, ka ikatibanta iedarbību neietekmē aknu vai nieru darbības traucējumi.

Rase

Informācija par personas rases ietekmi ir ierobežota. Pieejamie iedarbības dati liecina, ka nepastāv atšķirības starp baltās rases (n=132) un citu rasu (n=40) pārstāvjiem.

Pediātriskā populācija

Ikatibanta farmakokinētika tika raksturota pediātriskajiem pacientiem ar HAE pētījumā HGT-FIR-086 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pēc vienas subkutānas devas ievadīšanas (0,4 mg/kg līdz maksimāli 30 mg) laiks līdz maksimālajai koncentrācijai ir aptuveni 30 minūtes un terminālais pusperiods ir aptuveni 2 stundas. Netika novērotas atšķirības ikatibanta iedarbībā HAE pacientiem ar un bez lēkmes. Populācijas farmakokinētiskā modelēšana, izmantojot gan pieaugušo, gan pediātriskos datus, parādīja, ka ikatibanta klīrenss ir saistīts ar ķermeņa masu ar zemākiem klīrensa rādītājiem, kādi noteikti mazākām ķermeņa masām pediātriskajā HAE populācijā. Pamatojoties uz modelējošo ar ķermeņa masu saistīto devu, paredzamā ikatibanta iedarbība pediātriskajā HAE populācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu) ir zemāka nekā novērotā iedarbība pētījumos ar pieaugušiem HAE pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Veikti līdz pat 6 mēnešus ilgi atkārtotu devu pētījumi ar žurkām un 9 mēnešus ilgi pētījumi ar suņiem. Gan žurkām, gan suņiem dzimumhormona līmenis asinīs devas dēļ bija samazināts, un ilgstoša ikatibanta lietošana atgriezeniski aizkavēja dzimumbriedumu.

9 mēnešu laikā suņiem konstatētā maksimālā dienas iedarbība, kas definēta ar laukumu zem līknes (AUC), lietojot devas, kas neizraisa acīmredzamas blakusparādības (NOAEL), bija 2,3 reizes spēcīgāka nekā AUC pieaugušiem cilvēkiem, kas bija saņēmuši 30 mg subkutāni. NOAEL pētījumā ar žurkām netika ņemts vērā, taču visas šī pētījuma atradnes parādīja vai nu pilnībā, vai daļēji atgriezeniskas blakusparādības pētījumā iesaistītajām žurkām. Visās devās, kas tika pārbaudītas uz žurkām, novēroja virsnieru dziedzera hipertrofiju. Virsnieru dziedzera hipertrofija samazinājās pēc ikatibanta terapijas pārtraukšanas. Virsnieru dziedzera atradņu klīniskā nozīmība nav zināma.

Ikatibants neietekmēja peļu (maksimālā deva 80,8 mg/kg/dienā) un žurku (maksimālā deva 10 mg/kg/dienā) tēviņu auglību.

2 gadus ilgā pētījumā, kurā izvērtēja ikatibanta iespējamu kancerogenitāti žurkām, dienas devas, kuru iedarbība ne vairāk kā apmēram 2 reizes pārsniedza koncentrāciju, kādu sasniedz ar terapeitisko devu cilvēkiem, neietekmēja audzēju rašanās biežumu vai morfoloģiju. Pētījuma rezultāti neliecina par ikatibanta kancerogenitāti.

Standarta *in vitro* un *in vivo* testu kopā ikatibanta genotoksiskais potenciāls netika konstatēts.

Agrīnajā embrija un augļa attīstības fāzē subkutāni injicēts (žurkām maksimālā deva: 25 mg/kg/dienā, trušiem maksimālā deva: 10 mg/kg/dienā) ikatibants nebija teratogēns. Ikatibants ir spēcīgs bradikinīna antagonists, un līdz ar to lielas preparāta devas var ietekmēt olšūnas implantāciju dzemdē, kā arī uterīno stabilitāti grūtniecības sākumposmā. Ietekme uz dzemdi tika konstatēta arī grūsnības beigu posmā, kad ikatibants iedarbojās toksolītiski, izraisot dzemdību aizkavēšanos žurkām, kā sekas bija augļa distress un perinatāla nāve, lietojot 10 mg/kg/dienā.

2 nedēļu ilgā subkutāno devu diapazona noteikšanas pētījumā ar juvenilām žurkām kā maksimālā panesamā deva tika noteikta 25 mg/kg/dienā. Pivotalā juvenīlas toksicitātes pētījumā ar dzimumbriedumu nesasnējušām žurkām, ārstējot tās ar devu 3 mg/kg/dienā 7 nedēļas, tika novērota sēklinieku un sēklinieku piedēkļu atrofija; novērotās mikroskopiskās atrades bija daļēji atgriezeniskas. Līdzīga ikatibanta iedarbība uz reproduktīvajiem audiem tika novērota dzimumbriedumu sasniegušām žurkām un suņiem. Šie novērojumi par audiem atbilst novērotajai ietekmei uz gonadotropīnu, kas var būt atgriezenisks turpmākajā periodā bez terapijas.

Ikatibants neizraisīja izmaiņas impulsu vadīšanā sirdī *in vitro* ((hERG kanāls) vai *in vivo* normāliem suņiem un dažādos modeļos ar suņiem (kambaru ritms, fiziska slodze un vainagartēriju nosiešana) bez atbilstošām izmaiņām hemodinamikā. Ikatibants ir pastiprinājis sirds išēmiju vairākos neklīniskos modeļos, lai gan akūtas išēmijas gadījumā ietekme ne vienmēr ir bijusi kaitīga.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Ledus etiķskābe (pH
koriģēšanai) Nātrijs
hidroksīds (pH koriģēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Nesasadēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

3 ml šķīduma 3 ml pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuļa tipa aizbāzni (brombutils, kas

pārklāts ar fluorogļūdeņraža polimēru). Iepakojumā ir hipodermiska adata (25 G; 16 mm).

Iepakojums, kurā ir viena pilnšļirce ar vienu adatu, vai trīs pilnšļirces ar trim adatām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam, un tas nedrīkst saturēt redzamas daļiņas.

Lietošana pediatriskā populācijā

Atbilstošā ievadāmā deva atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja nepieciešamā deva ir mazāka par 30 mg (3 ml), atbilstošās devas ieguvei un ievadīšanai nepieciešams šāds aprīkojums:

- adapteris (proksimāls un/vai distāls Luer-Lock ligzdas tipa savienotājs/savienojums);
- 3 ml (ieteicams) graduēta šļirce.

Ikatibanta pilnšļirce un visas pārējās sastāvdaļas paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Visas adatas un šļirces jāizmet asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZDROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos sarakstaatjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilancesvai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS
INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Icatibant Accord 30 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
icatibant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 3 ml pilnšļirce satur ikatibanta acetātu, kas atbilst 30 mg ikatibanta. Katrs šķīduma mililitrs satur 10 mg ikatibanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur: nātrija hlorīdu, ledus etiķskābi, nātrija hidroksīdu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijai
1 pilnšļirce
3 pilnšļircēs

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Icatibant Accord 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Icatibant Accord 30 mg injekcija
icatibant
s.c. lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 mg/3 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Icatibant Accord 30 mg injekciju šķīdums pilnšļircē ikatibants (*icatibant*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Icatibant Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Icatibant Accord lietošanas
3. Kā lietot Icatibant Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Icatibant Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Icatibant Accord un kādam nolūkam tās lieto

Icatibant Accord satur aktīvo vielu ikatibantu.

Icatibant Accord lieto, lai ārstētu iedzimtas angioedēmas simptomus pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 2 gadiem un vecākiem.

Iedzimtas angioedēmas gadījumā jūsu asinīs ir paaugstināts tā dēvētā bradikinīna līmenis, un tas izraisa tādus simptomus kā tūsku, sāpes, nelabumu un caureju.

Icatibant Accord bloķē bradikinīna iedarbību un līdz ar to pārtrauc iedzimtas angioedēmas lēkmes simptomu attīstību.

2. Kas Jums jāzina pirms Icatibant Accord lietošanas

Nelietojiet Icatibant Accord šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret ikatibantu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Icatibant Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- ja Jums ir stenokardija (samazināta asins pieplūde sirds muskulim).
- ja Jums nesen ir bijis insults.

Dažas Icatibant Accord nevēlamās blakusparādības ir līdzīgas Jūsu slimības simptomiem. Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja ievērojat, ka lēkmes simptomi saasinās pēc Icatibant Accord lietošanas.

Turklāt:

- Pirms patstāvīgas Icatibant Accord injicēšanas Jums vai Jūsu aprūpētājam jābūt apmācītam par subkutānu (zem ādas) zāļu ievadīšanas veidu.
- Tūlīt pēc tam, kad savas balsenes lēkmes (augšējo elpceļu nosprostojums) laikā Jūs Icatibant Accordesat esat ievadījis pats vai to injicējis Jūsu aprūpētājs, Jums jāmeklē medicīniskā palīdzība medicīnas iestādē.
- Ja pēc vienas pašam sev veiktas vai aprūpētāja ievadītas Icatibant Accord injekcijas simptomi neizzūd, Jums jāmeklē medicīniskā palīdzība, lai saņemtu papildu Icatibant Accord injekcijas. Pieauguši pacienti 24 stundu laikā drīkst saņemt ne vairāk par 2 papildu injekcijām.

Bērni un pusaudži

Icatibant Accord nav ieteicams lietot bērniem, kas ir jaunāki par 2 gadiem vai sver mazāk par 12 kg, jo šiem pacientiem tās nav pētītas.

Citas zāles un Icatibant Accord

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Datu par to, ka Icatibant Accord reaģē ar citām zālēm, nav. Ja lietojat zāles, kas inhibē angiotenzīna konvertāzes enzīmu (AKE) (piemēram, kaptoprilu, enalaprilu, ramiprilu, kvinaprilu, lizinoprilu), ko lieto asinsspiediena pazemināšanai vai cita iemesla dēļ – pirms Icatibant Accord lietošanas informējiet savu ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja barojat bērnu ar krūti, Jūs nedrīkstat to darīt 12 stundas pēc tam, kad pēdējo reizi saņēmat Icatibant Accord.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja jūtaties noguris vai arī Jums reibst galva iedzītas angioedēmas lēkmes dēļ vai pēc Icatibant Accord lietošanas.

Icatibant Accord satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā šļircē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Icatibant Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ja nekad neesat lietojis Icatibant Accord iepriekš, pirmo Icatibant Accord devu injicēs Jūsu ārsts vai medicīnas māsa. Jūsu ārsts pateiks, kad Jūs droši varēsiet doties mājās.

Pēc pārrunām ar ārstu vai medicīnas māsu un pēc apmācības par subkutānu (zem ādas) zāļu ievadīšanu varēsiet Icatibant Accord injicēt pats, vai to varēs izdarīt Jūsu aprūpētājs, kad Jums būs iedzītas angioedēmas lēkme. Svarīgi Icatibant Accord injicēt subkutāni (zem ādas), tiklīdz konstatējat angioedēmas lēkmes simptomus. Veselības aprūpes speciālists apmācīs Jūs un Jūsu aprūpētāju, kā droši injicēt Icatibant Accord, izpildot lietošanas instrukcijas norādījumus

Kad un cik bieži Jums ir jālieto Icatibant Accord?

Ārsts ir noteicis precīzu Icatibant Accord devu un izstāstīs, cik bieži to var lietot.

Pieaugušie

- Icatibant Accord ieteicamā deva ir viena subkutāni (zem ādas) injicēta injekcija (3 ml, 30 mg) tiklīdz esat konstatējis angioedēmas lēkmes simptomus (piemēram, pastiprinās ādas pietūkums, īpaši uz sejas vai kakla, arvien spēcīgākas sāpes vēderā).
- Ja pēc 6 stundām simptomi nav mazinājušies, Jums jāmeklē medicīniskā palīdzība, lai saņemtu papildu Icatibant Accord injekcijas. Pieaugušie 24 stundu laikā drīkst saņemt ne vairāk par 2 papildu injekcijām.
- **24 stundu laikā nedrīkst saņemt vairāk par 3 injekcijām; ja mēnesī Jums nepieciešams vairāk par 8 injekcijām, Jums jāmeklē medicīniskā palīdzība.**

Bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 17 gadiem

- Icatibant Accord ieteicamā deva ir viena injekcija, no 1 ml līdz ne vairāk kā 3 ml, pamatojoties uz ķermeņa masu, kas injicēta subkutāni (zem ādas), tiklīdz rodas angioedēmas lēkmes simptomi (piemēram, pastiprinās ādas pietūkums, īpaši uz sejas vai kakla, arvien spēcīgākas sāpes vēderā).
- Skatīt lietošanas instrukcijas sadaļu par injicējamo devu.
- Ja neesat pārliecināts, kādu devu injicēt, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- **Ja simptomi pasliktinās vai nejūtat to mazināšanos, Jums nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības.**

Kā Icatibant Accord ir jāievada?

Icatibant Accord ir jāievada subkutāni (zem ādas). Katru šļirci drīkst izmantot tikai vienu reizi.

Icatibant Accord tiek injicēts ar īsu adatu taukaudos zem ādas vēdera apvidū.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Turpmākās detalizētās instrukcijas ir paredzētas:

- patstāvīgai zāļu ievadīšanai (pieaugušajiem),
- zāļu ievadīšanai, ko veic aprūpētājs vai veselības aprūpes speciālists pieaugušajiem, pusaudžiem vai bērniem, kas vecāki par 2 gadiem (un sver vismaz 12 kg), injicēšanai.

Instrukcijās ir aprakstītas šādas galvenās darbības:

- 1) Vispārīgā informācija
- 2a) Šļirces sagatavošana bērniem un pusaudžiem (2–17 gadi), kuri sver 65 kg vai mazāk
- 2b) Šļirces un adatas sagatavošana injekcijai (visi pacienti)
- 3) Injekcijas vietas sagatavošana
- 4) Šķīduma injicēšana
- 5) Atbrīvošanās no injekcijas materiāliem

Detalizētas zāļu injicēšanas instrukcijas

1) Vispārīgā informācija

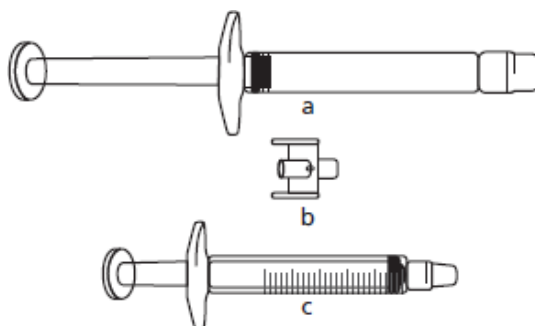
- Pirms darbību uzsākšanas notīriet darba zonu (virsmu).
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Atveriet iepakojumu, noplēšot aizsargnodrošinājumu pirms pirmās atvēršanas.
- Izņemiet pilnšļirci no iepakojuma.
- Noskrūvējiet uzskrūvējamo vāciņu no pilnšļirces gala.
- Pēc uzskrūvējamā vāciņa noskrūvēšanas novietojiet pilnšļirci uz līdzenas virsmas.

2a) Šļirces sagatavošana bērniem un pusaudžiem (2–17 gadi), kuri sver 65 kg vai mazāk

Svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem

Ja nepieciešamā deva ir mazāka par 30 mg (3 ml), atbilstošās devas ieguvei nepieciešams šāds aprīkojums (skatīt zemāk):

- a) Icatibant Accord pilnšļirce (satur ikatibanta šķīdumu)
- b) Savienotājs (adapteris)
- c) 3 ml graduēta šļirce



Nepieciešamais injekcijas tilpums ml jāievelk tukšā 3 ml graduētā šļircē (skatīt tabulu zemāk).

1. tabula. Devu režīms bērniem un pusaudžiem

Ķermeņa masa	Injekcijas tilpums
12 kg līdz 25 kg	1,0 ml
26 kg līdz 40 kg	1,5 ml
41 kg līdz 50 kg	2,0 ml
51 kg līdz 65 kg	2,5 ml

Pacientiem, kuri sver **vairāk nekā 65 kg**, jālieto pilns pilnšļirces saturs (3 ml).



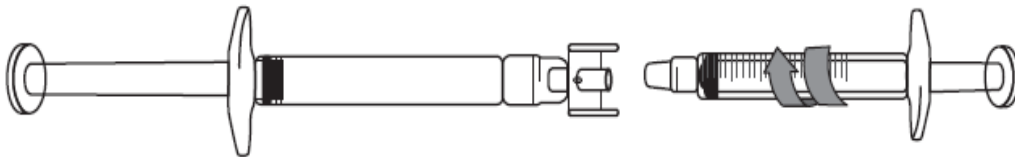
Ja Jūs neesat pārliecināts, kāds šķīduma tilpums jāiegūst, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai

- 1) Noņemiet uzskrūvējamus vāciņus no katra savienotāja gala.



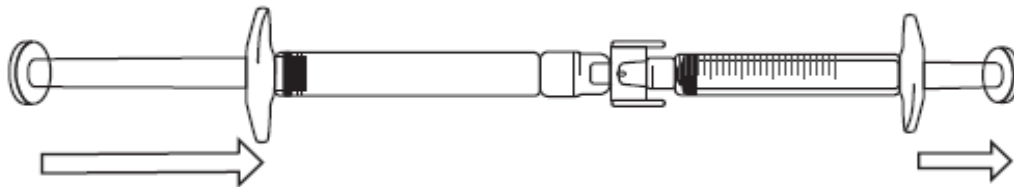
Nepieskarieties savienotāja un šļirces galiem, lai izvairītos no piesārņojuma

- 2) Uzskrūvējiet savienotāju pilnšļircei.
- 3) Pievienojiet graduēto šļirci savienotāja otram galam, nodrošinot, ka abi savienojumi ir droši.

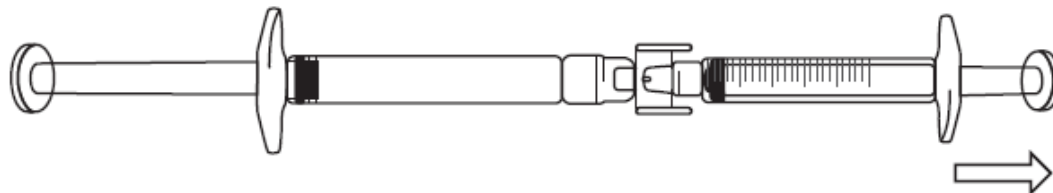


Ikatibanta šķīduma pārņemšana graduētajā šļircē:

- 1) Lai pārņemtu ikatibanta šķīdumu, piespiediet pilnšļirces virzuli (atrodas kreisajā pusē zemākesošajā attēlā).



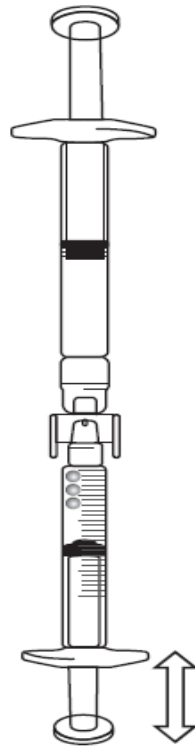
- 2) Ja ikatibanta šķīdumu neizdodas pārņemt graduētajā šļircē, nedaudz pavelciet graduētās šļirces virzuli, līdz ikatibanta šķīdums sāk plūst graduētajā šļircē (skatīt attēlu zemāk).



- 3) Turpiniet spiest pilnšļirces virzuli, līdz nepieciešamais injekcijas tilpums (deva) ir pārņemts graduētajā šļircē. Informāciju par devām skatīt 1. tabulā.

Ja graduētajā šļircē ir gaiss:

- Pagrieziet savienotās šļirces tā, lai pilnšļirce atrastos augšpusē (skatīt attēlu zemāk).

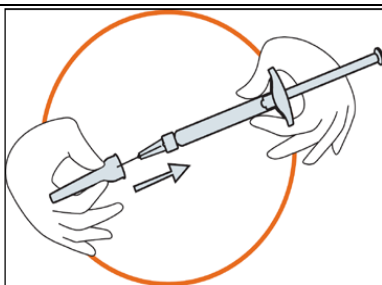


- Iespiediet graduētās šļirces virzuli, lai jebkāds esošais gaiss tiktu iespiests atpakaļ pilnšļircē (iespējams, šī darbība jāatkārto vairākas reizes).
 - Ievelciet nepieciešamo ikatibanta šķīdumu.
- 4) Noņemiet pilnšļirci un savienotāju no graduētās šļirces.
 - 5) Izmetiet pilnšļirci un savienotāju asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.

**2b) Šļirces un adatas sagatavošana injekcijai:
Visiem pacientiem (pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem)**

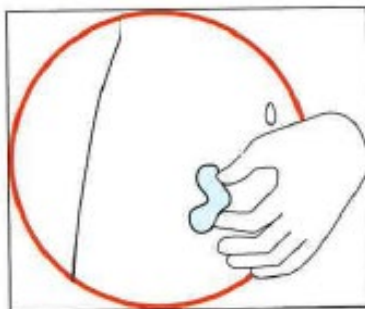


- Izņemiet adatas vāciņu no blistera.
- Noņemiet aizsargnodrošinājumu pirms pirmās atvēršanas no adatas vāciņa (adatai jāpaliek adatas vāciņā).



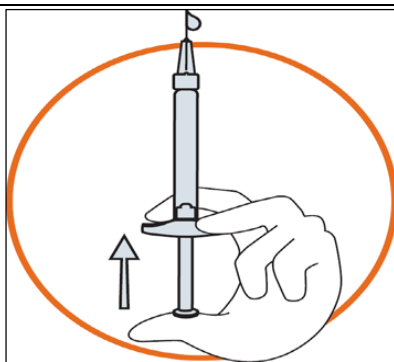
- Stingri satveriet šļirci. Uzmanīgi pievienojiet adatu pilnšļircei, kurā ir bezkrāsains šķīdums.
- Uzskrūvējiet adatu uz pilnšļirces, kamēr adata joprojām ir fiksēta adatas vāciņā.
- Izņemiet adatu no adatas vāciņa, pavelkot pilnšļirci. Nevelciet uz augšu virzuli.
- Šļirce tagad ir gatava injekcijai.

3) Injekcijas vietas sagatavošana

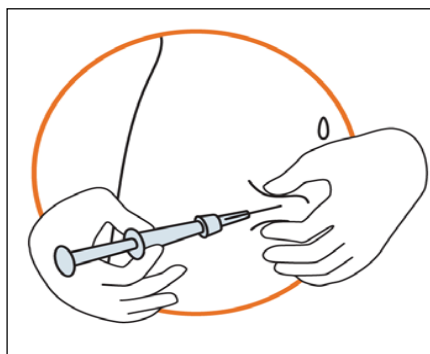


- Izvēlieties injekcijas vietu. Injekcijas vietai jāatrodas ādas krokā uz Jūsu vēdera, aptuveni 5–10 cm pa labi vai pa kreisi no nabas. Injekcijas vietai jāatrodas vismaz 5 cm no jebkāda veida rētām. Neizvēlieties tādu injekcijas vietu, kurā ir zilumi, kas ir pietūkusi vai sāpīga.
- Notīriet injekcijas vietu, to noberzējot ar spirtā samitrinātu saleveti, un ļaujiet injekcijas vietai nožūt.

4) Šķīduma injicēšana

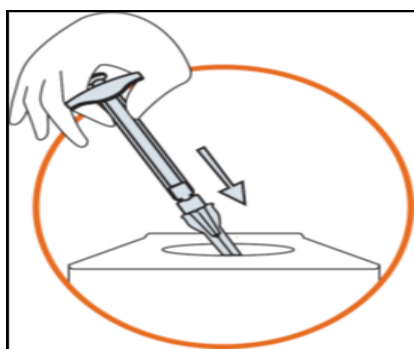


- Turiet šļirci vienā rokā starp diviem pirkstiem, īkšķim jāatrodas uz virzuļa gala.
- Nodrošiniet, lai šļircē nebūtu gaisa burbuļu, bīdot virzuli, kamēr adatas galā parādās pirmais šķīduma piliens.



- Turiet šļirci 45–90 grādu leņķī pret ādu; adatas galam jābūt vērstam pret ādu.
- Turot šļirci vienā rokā, ar otru roku dezinficētajā injekcijas vietā starp īkšķi un citiem pirkstiem uzmanīgi turiet ādas kroku.
- Turot ādas kroku, tuviniet šļirci ādai un ātri ieduriet adatu ādas krokā.
- Lēni spiediet šļirces virzuli, vienlaikus stingri turot roku, kamēr viss šķidrums ir injicēts ādā un tā vairs nav šļircē.
- Spiediet virzuli lēni, lai injekcija ilgtu apmēram 30 sekundes.
- Atbrīvojiet ādas kroku un uzmanīgi izņemiet adatu.

5) Atbrīvošanās no injekcijas materiāliem



- Izmetiet šļirci, adatu un adatas vāciņu asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Ja ar šiem asajiem priekšmetiem atbilstoši nerīkojas, citas personas var gūt ievainojumus.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Gandrīz visiem Icatibant Accord saņēmušajiem pacientiem injekcijas vietā attīstīsies reakcija (piemēram, ādas kairinājums, pietūkums, sāpes, nieze, ādas apsārtums un dedzināšanas sajūta). Šīs parādības parasti ir mērenas un pāriet, bez papildu ārstēšanas.

Ļoti bieži (var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Papildu reakcijas injekcijas vietā (spiediena sajūta, zilumu veidošanās, samazināts jutīgums un/vai nejutīgums, piepalcēti un niezoši izsitumi uz ādas un siltuma sajūta).

Bieži (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

Nelabuma sajūta
Galvassāpes
Reibonis
Drudzis
Nieze
Izsitumi
Ādas
apsārtums
Patoloģiski aknu darbības analīžu rezultāti

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem
datiem)
Nātrene

Nekavējoties informējiet ārstu, ja konstatējat, ka lēkmes simptomi pēc Icatibant Accord saņemšanas ir kļuvuši smagāki.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Icatibant Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “EXP”.
Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Nesasaldēt.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šļircēs vai adatas iepakojums ir bojāts vai arī ja preparāts ir acīmredzami sabojājies, piemēram, šķīdums ir duļķains, tajā peld daļiņas vai arī ir mainījusies šķīduma krāsa.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Icatibant Accord satur

Aktīvā viela ir ikatibants. Katrā 3 ml pilnšļircē ir ikatibanta acetāts, kas ir līdzvērtīgs 30 mg ikatibanta. Katrs ml šķīduma satur 10 mg ikatibanta. Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, ledus etiķskābe, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Icatibant Accord ārējais izskats un iepakojums

Icatibant Accord ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, bez redzamām daļiņām, 3 ml stikla pilnšļircē. Iepakojumā ir hipodermiska adata.

Icatibant Accord ir pieejams atsevišķā iepakojumā, kas satur vienu pilnšļirci ar vienu adatu, vai trīs pilnšļirces ar trim adatām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs

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

vai

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.