

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Icatibant Accord 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte på 3 ml inneholder icatibantacetat tilsvarende 30 mg icatibant.
Hver ml oppløsning inneholder 10 mg icatibant.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Oppløsningen er klar og fargeløs, så godt som fri for fremmede partikler.

pH: 5,0 til 6,0

Osmolalitet: 280 til 340 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Icatibant Accord er indisert for symptomatisk behandling av akutte anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne, ungdom og barn over 2 år med mangel på C1-esteraseinhibitor.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Icatibant Accord er beregnet til bruk under veiledning av helsepersonell.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose for voksne er én enkelt subkutan injeksjon på 30 mg.

I de fleste tilfeller er det tilstrekkelig med én injeksjon Icatibant Accord for å behandle et anfall. Ved utilstrekkelig bedring eller tilbakefall av symptomer, kan ytterligere en injeksjon Icatibant Accord administreres etter 6 timer. Dersom den andre injeksjonen gir utilstrekkelig bedring eller tilbakefall av symptomer kan en tredje injeksjon Icatibant Accord administreres etter ytterligere 6 timer. Maksimalt 3 injeksjoner av Icatibant Accord kan administreres i løpet av 24 timer.

I kliniske studier er maksimalt 8 injeksjoner Icatibant Accord administrert i løpet av en måned.

Pediatrik populasjon

Anbefalt dose av Icatibant Accord basert på kroppsvekt hos barn og ungdom (mellom 2 og 17 år) er oppgitt i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1: Doseringsregime for pediatriske pasienter

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

I den kliniske studien er det ikke administrert mer enn 1 injeksjon Icatibant Accord per HAE-anfall.

Ingen doseanbefaling kan gis hos barn under 2 år eller som veier under 12 kg, da sikkerhet og effekt ikke er påvist i denne pediatriske gruppen.

Eldre

Det er begrenset informasjon for pasienter eldre enn 65 år.

Det er vist at eldre har økt systemisk eksponering for icatibant. Relevansen av dette med hensyn på sikkerhet for Icatibant Accord er ukjent (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Icatibant Accord er beregnet til subkutan administrasjon, fortrinnsvis i mageregionen.

Icatibant Accord injeksjonsvæske, oppløsning bør injiseres sakte på grunn av volumet som skal administreres.

Hver sprøyte med Icatibant Accord er kun beregnet til engangsbruk.

Se pakningsvedlegget for bruksanvisning.

Administrasjon av omsorgsperson/selvadministrasjon

Beslutningen om å igangsette administrasjon av omsorgsperson eller selvadministrasjon av Icatibant Accord bør bare tas av lege med erfaring fra diagnostisering og behandling av hereditært angioødem (se pkt. 4.4).

Voksne

Icatibant Accord kan selvadministreres eller administreres av omsorgsperson etter opplæring i subkutan injeksjonsteknikk fra helsepersonell.

Barn og ungdom fra 2-17 år

Icatibant Accord kan administreres av en omsorgsperson kun etter at vedkommende har fått opplæring i subkutan injeksjonsteknikk av helsepersonell.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Laryngeale anfall

Pasienter med laryngeale anfall bør tas hånd om i en passende medisinsk institusjon etter injeksjon og utskrives først når lege mener det er sikkert.

Iskemisk hjertesykdom

Ved iskemiske tilstander kan det teoretisk forekomme en svekkelse av hjertefunksjonen og reduksjon i den koronare blodstrømmen på grunn av antagonisme av bradykininreseptor 2. Forsiktighet bør derfor utvises ved administrering av Icatibant Accord til pasienter med akutt iskemisk hjertesykdom eller ustabil angina pectoris (se pkt. 5.3).

Slag

Selv om det er vist en gunstig effekt av B2-reseptorblokade rett etter et slag, så er det en teoretisk mulighet for at icatibant kan svekke den positive senfasen av de nevroprotektive effektene av bradykinin. Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av icatibant til slagpasienter i ukene etter et slag.

Administrasjon av omsorgsperson/selvadministrering

Hos pasienter som ikke har fått Icatibant Accord tidligere, bør første behandling gis ved en medisinsk institusjon eller under veiledning av lege.

Ved utilstrekkelig lindring eller tilbakevendende symptomer etter selvadministrering eller administrasjon av omsorgsperson anbefales det at pasienten eller omsorgspersonen oppsøker lege. For voksne bør påfølgende doser, som kan være nødvendige for samme anfall, administreres i en medisinsk institusjon (se pkt. 4.2). Det finnes ingen data om administrasjon av påfølgende doser for samme anfall hos ungdom eller barn.

Pasienter som opplever et laryngealt anfall, må alltid oppsøke lege og observeres ved en medisinsk institusjon, også etter at de har tatt injeksjonen hjemme.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver sprøyte og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrik populasjon

Det er begrensede erfaringer fra behandling av mer enn ett HAE-anfall med Icatibant Accord i den pediatrike populasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner som involverer CYP450 er ikke forventet (se pkt. 5.2).

Samtidig administrering av Icatibant Accord og ACE-hemmere er ikke undersøkt. ACE-hemmere er kontraindisert hos pasienter med HAE på grunn av mulig forhøyede bradykininnivåer.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For icatibant foreligger det ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier har vist effekter på uterin implantasjon og fødsel (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Icatibant Accord bør bare brukes under graviditet dersom den potensielle fordelene oppveier en mulig risiko for fosteret (f.eks. behandling av potensielt livstruende laryngeale anfall).

Amming

Icatibant utskilles i melken til diegivende rotter i konsentrasjoner som ligner de som finnes i maternalt blod. Ingen effekter ble påvist i den postnatale utviklingen til rotteavkom.

Det er ukjent om icatibant blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men det anbefales at ammende kvinner som ønsker å bruke Icatibant Accord, ikke bør amme i 12 timer etter behandlingen.

Fertilitet

Hos både rotter og hunder førte gjentatt bruk av icatibant til effekter på reproduksjonsorganene. Icatibant hadde ingen effekt på fertiliteten til hannmus og -rotter (se pkt. 5.3). En studie hos 39 friske voksne menn og kvinner som ble behandlet med 30 mg hver 6. time, 3 doser hver 3. dag, totalt 9 doser, viste ingen signifikante endringer i konsentrasjonen basale og GnRH-stimulerende kjønns hormoner, sammenlignet med baseline, verken hos kvinner eller hos menn. Det var ingen signifikante effekter av icatibant på konsentrasjonen progesteron i sekresjonsfasen og sekresjonsfunksjon, eller på lengden på menstruasjonssyklusen hos kvinner. Det var heller ingen signifikante effekter av icatibant på antall sædceller, motilitet av sædceller og morfologi av sædceller hos menn. Det er ikke sannsynlig at doseringsskjemaet som ble brukt i denne studien, opprettholdes i en klinisk setting.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Icatibant Accord har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, letargi, tretthet, somnolens og svimmelhet er rapportert etter bruk av Icatibant Accord. Disse symptomene kan opptre ved et anfall av HAE. Pasienter bør instrueres i å ikke kjøre eller bruke maskiner hvis de føler seg trette eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier som ble brukt til registrering, ble til sammen 999 HAE-anfall behandlet med 30 mg icatibant administrert subkutan av helsepersonale. Icatibant 30 mg subkutan er administrert av helsepersonale til 129 friske forsøkspersoner og 236 pasienter med HAE.

Nesten alle pasientene som fikk behandling med subkutan icatibant i kliniske studier utviklet reaksjoner på injeksjonsstedet (karakterisert ved hudirritasjon, hevelse, smerte, kløe, erytem, brennende fornemmelse). Disse reaksjonene var generelt milde til moderate, forbigående og gikk over av seg selv.

Tabulert liste over bivirkninger

Forekomsten av bivirkninger er angitt i tabell 1, og er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$).

Alle bivirkninger rapportert etter markedsføring er *skrevet med kursiv*.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert med icatibant.

Organklasssystem (forekomstkategori)	Foretrukket term
Nevrologiske sykdommer (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Svimmelhet Hodepine
Gastrointestinale sykdommer (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$) <i>(Ikke kjent)</i>	Utslett Erytem Pruritus <i>Urtikaria</i>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet (Svært vanlige, $> 1/10$) (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Reaksjoner på injeksjonsstedet* Pyreksi
Undersøkelser (Vanlige, $\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Økt nivå av transaminaser
* Bloduttredelser på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, svie på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, hypoestesi på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet, nummenhet på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, trykkfølelse på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, hovenhet på injeksjonsstedet, urtikaria på injeksjonsstedet og varme på injeksjonsstedet	

Pediatrik populasjon

Totalt ble 32 pediatriske pasienter (8 barn fra 2-11 år og 24 ungdommer fra 12-17 år) med HAE eksponert for behandling med icatibant i kliniske studier. 31 pasienter fikk en enkeltdose icatibant, og 1 pasient (en ungdom) fikk icatibant for to HAE-anfall (totalt to doser). Icatibant ble administrert ved subkutan injeksjon i en dose på 0,4 mg/kg basert på kroppsvekt, til en maksimal dose på 30 mg.

Flertallet av de pediatriske pasientene som ble behandlet med subkutan icatibant, opplevde

reaksjoner på injeksjonsstedet, som erytem, hevelse, brennende fornemmelse, hudsmertes og kløe/pruritus. Disse ble påvist å ha mild til moderat alvorlighetsgrad og samsvarende med reaksjonene som er rapportert hos voksne. To pediatriske pasienter opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet som ble vurdert som alvorlige, og som gikk helt over i løpet av 6 timer. Disse reaksjonene var erytem, hevelse, brennende fornemmelse og varmefølelse.

Ingen klinisk signifikante endringer ble observert i reproduksjonshormoner i kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenisitet

Ved gjentatte behandlinger hos voksne i de kontrollerte fase III-utprøvingene ble det observert forbigående tilfeller av positivitet for anti-icatibantantistoffer i sjeldne tilfeller. Alle pasientene hadde opprettholdt effekt. En pasient behandlet med Icatibant testet positivt for anti-icatibantantistoffer før og etter behandling med Icatibant. Denne pasienten ble fulgt i 5 måneder og ytterligere prøver var negative for anti-icatibantantistoffer. Ingen overfølsomhetsreaksjoner eller anafylaktiske reaksjoner ble rapportert med Icatibant.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen klinisk informasjon vedrørende overdosering er tilgjengelig.

En intravenøs dose på 3,2 mg/kg (ca. 8 ganger terapeutisk dose) forårsaket forbigående erytem, kløe, rødme eller hypotensjon hos friske personer. Ingen terapeutisk intervensjon var nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, legemidler mot arvelig angioødem, ATC-kode: B06AC02

Virkningsmekanisme

HAE (en autosomal dominant sykdom) er forårsaket av mangel på eller nedsatt funksjon av C1-esteraseinhibitor. HAE-anfall følges av økt utskillelse av bradykinin, som er den sentrale mediatoren ved utvikling av kliniske symptomer.

HAE vises ved intermitterende anfall av subkutane og/eller submukøse ødemer i øvre del av luftveiene, huden og mage/tarmkanalen. Et anfall varer vanligvis i 2-5 dager.

Icatibant er en selektiv kompetitiv antagonist på bradykinin type 2-reseptor (B2). Det er et syntetisk decapeptid med struktur som ligner bradykinin, men med 5 aminosyrer som ikke danner protein. Ved HAE er forhøyede nivåer av bradykinin den sentrale mediatoren for utvikling av kliniske symptomer.

Farmakodynamiske effekter

Hos unge, friske personer førte administrering av icatibant 0,8 mg/kg i løpet av 4 timer; 1,5 mg/kg/dag eller 0,15 mg/kg/dag i 3 dager til at utvikling av bradykininindusert hypotensjon, vasodilatasjon og reflekstakykardi ble unngått. Det er vist at icatibant er en kompetitiv antagonist når testdosen med bradykinin ble økt til det firedobbelte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effektdata ble hentet fra en initiell åpen fase II-studie og fra tre kontrollerte fase III-studier.

Kliniske fase III-studier (FAST-1 og FAST-2) var randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte utprøvningsstudier og hadde identisk design, bortsett fra komparatoren (én med oral traneksamsyre som sammenligningspreparat og én placebokontrollert). Totalt 130 pasienter ble randomisert til enten å få 30 mg icatibant (63 pasienter) eller et sammenligningspreparat (enten traneksamsyre (38 pasienter) eller placebo (29 pasienter)). Senere episoder med HAE ble behandlet i en åpen forlengelse av studien. Pasienter med symptomer på laryngealt angioødem fikk åpen behandling med icatibant. Primært endepunkt for effekt i fase III-studiene var tiden fram til symptombedring, ved bruk av en visuell analog skala (VAS). Tabell 3 viser effektresultatene for disse studiene.

FAST-3 var en randomisert, placebokontrollert, studie med parallelle grupper av 98 voksne pasienter med en median alder på 36 år. Pasientene ble randomisert til å få enten icatibant 30 mg eller placebo ved subkutan injeksjon. Et delsett av pasientene i denne studien opplevde akutte HAE-anfall, mens de fikk androgener, antifibrinolytiske stoffer eller C1-hemmere. Det primære endepunktet var tiden før start på symptomlindring, som ble vurdert med en 3-punkts sammensatt visuell analog skår (VAS-3), som besto av vurderinger av hovenhet i hud, hudmerter og abdominalsmerter. Tabell 4 viser effektresultatene for FAST-3.

I disse studiene hadde pasienter som fikk icatibant, kortere median tid til bedring (henholdsvis 2,0; 2,5 og 2,0 timer) sammenlignet med traneksamsyre (12,0 timer) og placebo (4,6 og 19,8 timer).

Behandlingseffekten av icatibant ble bekreftet ved sekundære endepunkter for effekt.

Ved en integrert analyse av disse kontrollerte fase III-studiene var tiden før start på symptomlindring og tiden før start på primær symptomlindring tilsvarende, uansett aldersgruppe, kjønn, rase, vekt eller om pasienten brukte androgener eller antifibrinolytiske midler.

Responser var også konsistent på tvers av gjentatte anfall i de kontrollerte fase III-utprøvningsstudiene. Til sammen ble 237 pasienter behandlet med 1386 doser av 30 mg icatibant for 1278 anfall av akutt HAE. Hos de første 15 icatibant-behandlede anfallene (1114 doser for 1030 anfall) var mediantiden før start på symptomlindring lignende på tvers av anfallene (2,0 til 2,5 timer). 92,4 % av disse anfallene ble behandlet med en enkeltdose icatibant.

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

Kontrollert klinisk studie med icatibant vs traneksamsyre eller placebo: Effektresultater					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Traneksamsyre		icatibant	Placebo
Antall personer i ITT-populasjon	36	38	Antall personer i ITT-populasjon	27	29
Baseline VAS (mm)	63,7	61,5	Baseline VAS (mm)	69,3	67,7
Endring fra baseline til 4 timer	-41,6	-14,6	Endring fra baseline til 4 timer	-44,8	-23,5
Forskjell mellom behandlingene (95 % KI, p-verdi)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Forskjell mellom behandlingene (95 % KI, p-verdi)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	

Endring fra baseline til 12 timer	-54,0	-30,3	Endring fra baseline til 12 timer	-54,2	-42,4
Forskjell mellom behandlingene (95 % KI, p-verdi)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Forskjell mellom behandlingene (95 % KI, p-verdi)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	
Kontrollert klinisk studie med icatibant vs traneksamsyre eller placebo: Effektrresultater					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Traneksamsyre		icatibant	Placebo
Median tid til bedring av symptomer startet (timer)			Median tid til bedring av symptomer startet (timer)		
Alle episoder (N = 74)	2,0	12,0	Alle episoder (N = 56)	2,5	4,6
Responstrate (% KI) ved 4 timer etter behandlingsstart			Responstrate (% KI) ved 4 timer etter behandlingsstart		
Alle episoder (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Alle episoder (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Median tid til bedring av symptomer starter: alle symptomer (timer):			Median tid til bedring av symptomer starter: alle symptomer (timer):		
Magesmerter	1,6	3,5	Magesmerter	2,0	3,3
Hevelse i huden	2,6	18,1	Hevelse i huden	3,1	10,2
Smerter i huden	1,5	12,0	Smerter i huden	1,6	9,0
Median tid til nesten fullstendig bedring av symptomer (timer)			Median tid til nesten fullstendig bedring av symptomer (timer)		
Alle episoder (N = 74)	10,0	51,0	Alle episoder (N = 56)	8,5	19,4
Median tid til tilbakefall av symptomer, ved pasienten (timer)			Median tid til tilbakefall av symptomer, ved pasienten (timer)		
Alle episoder (N = 74)	0,8	7,9	Alle episoder (N = 56)	0,8	16,9
Median tid til pasient bedring, ved legen (timer)			Median tid til pasient bedring, ved legen (timer)		
Alle episoder (N = 74)	1,5	6,9	Alle episoder (N = 56)	1,0	5,7

Tabell 4. Effektrresultater for FAST-3

Effektrresultater: FAST-3; kontrollert fase -- ITT-populasjon				
Endepunkt	Statistisk	Icatiba nt	Placebo	p-verdi

		(n = 43)	(n=45)	
Primært endepunkt				
Tid før start av symptomlindring - kombinert VAS (timer)	Median	2,0	19,8	< 0,001
Andre endepunkter				
Effektresultater: FAST-3; kontrollert fase -- ITT-populasjon				
Endepunkt	Statistisk	Icatibant	Placebo	p-verdi
		(n = 43)	(n=45)	
Tid før start på primær symptomlindring (timer)	Median	1,5	18,5	< 0,001
Endring i kombinert VAS-skår 2 timer etter behandling	Gjennomsnitt	-19,74	-7,49	< 0,001
Endring i sammensatt forsøkspersonvurdert symptomskår ved 2 timer	Gjennomsnitt	-0,53	-0,22	< 0,001
Endring i sammensatt utprøvervurdert symptomskår ved 2 timer	Gjennomsnitt	-0,44	-0,19	< 0,001
Tid for nesten komplett symptomlindring (timer)	Median	8,0	36,0	0,012
Tid før forsøkspersonvurdert initial symptomforbedring (timer)	Median	0,8	3,5	< 0,001
Tid før utprøvervurdert initial visuell symptomforbedring (timer)	Median	0,8	3,4	< 0,001

Totalt 66 pasienter med HAE-anfall som påvirket larynks, ble behandlet i disse klinisk kontrollerte fase III-studiene. Resultatene var de samme som for pasienter med ikke-laryngeale anfall av HAE, med tanke på tid før start på symptomlindring.

Pediatrik populasjon

En åpen, ikke-randomisert enkeltarmstudie (HGT-FIR-086) ble gjennomført med totalt 32 pasienter. Alle pasientene fikk minst én dose icatibant (0,4 mg/kg kroppsvekt opptil en maksimumsdose på 30 mg), og flertallet av pasientene ble fulgt opp i minst 6 måneder. 11 pasienter hadde prepubertal status, og 21 pasienter var enten pubertale eller postpubertale.

Effektpopulasjonen besto av 22 pasienter som hadde vært behandlet med icatibant (11 prepubertale og 11 pubertale/postpubertale) for HAE-anfall.

Primært effektendepunkt var tiden før start på symptomlindring (TOSR) målt ved bruk av en sammensatt undersøkerrapportert symptomskår. Tid før symptomlindring ble definert som varighet (i timer) for symptomforbedring i en størrelsesorden på 20 %.

Generelt sett var gjennomsnittlig tid før start på symptomlindring 1,0 timer (95 %

konfidensintervall; 1,0–1,1 time). 1 og 2 timer etter behandling opplevde henholdsvis omtrent 50 % og 90 % av pasientene start på symptomlindring.

Gjennomsnittlig total tid før minimale symptomer (tidligste tid etter behandling da alle symptomene var enten milde eller fraværende) var 1,1 time (95 % konfidensintervall; 1,0–2,0 timer).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til icatibant er karakterisert i studier med både intravenøs og subkutan administrering til friske frivillige og pasienter. Den farmakokinetiske profilen til icatibant hos pasienter med HAE ligner den hos friske frivillige.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering er den absolutte biotilgjengeligheten av icatibant 97 %. Maksimal konsentrasjon oppnås i løpet av ca. 30 minutter.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (V_{ss}) til icatibant er ca. 20-25 liter. Plasmaproteinbindingsgrad er 44 %.

Biotransformasjon

Icatibant gjennomgår en omfattende metabolisme ved proteolytiske enzymer til inaktive metabolitter som utskilles primært i urinen.

In vitro-studier har vist at icatibant ikke degraderes via oksidative metabolske veier og hemmer ikke de viktigste cytokrom P450 (CYP)-isoenzymene (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) og induserer ikke CYP 1A2 og 3A4.

Eliminasjon

Icatibant elimineres hovedsakelig ved metabolisme og mindre enn 10 % av dosen elimineres i urin som uforandret legemiddel. Clearance er ca. 15-20 liter/time uavhengig av dose. Terminal plasmahalveringstid er ca. 1-2 timer.

Spesielle populasjoner

Eldre

Data indikerer en aldersrelatert reduksjon i clearance som fører til ca. 50-60 % høyere eksponering hos eldre personer (75-80 år) sammenlignet med pasienter på 40 år.

Kjønn

Data indikerer ingen forskjell i clearance mellom kvinner og menn etter korreksjon for kroppsvekt.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Begrensede data indikerer at eksponering for icatibant ikke påvirkes av nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Rase

Det foreligger begrenset informasjon om individuelle raseeffekter. Tilgjengelige eksponeringsdata indikerer ingen forskjell i clearance mellom ikke-hvite (n=40) og hvite

(n=132) forsøkspersoner.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til icatibant ble karakterisert hos pediatrike HAE-pasienter i studien HGT-FIR-086 (se pkt. 5.1). Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose (0,4 mg/kg opp til maksimalt 30 mg) er tiden til maksimal konsentrasjon omtrent 30 minutter, og terminal halveringstid er omtrent 2 timer. Det finnes ingen observert forskjell i eksponeringen for icatibant mellom HAE-pasienter med og uten anfall. Farmakokinetisk populasjonsmodellering ved bruk av data fra både voksne og pediatrike pasienter viste at clearance av icatibant er relatert til kroppsvekt, og lavere clearanceverdier ble registrert for lavere kroppsvekt i den pediatrike HAE-populasjonen. Basert på modellering for vektrelatert dosering er den forutsette eksponeringen for icatibant i den pediatrike HAE-populasjonen (se 4.2) lavere enn den observerte eksponeringen i studier utført med voksne HAE-pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er utført studier med gjentatt dosering med varighet opptil 6 måneder hos rotte og 9 måneder hos hund. Hos både rotte og hund var det en doserelatert reduksjon i sirkulerende kjønnshormonnivåer, og gjentatt bruk av icatibant forsinket den seksuelle modningen reversibelt.

Maksimal daglig eksponering definert ved område under kurven (AUC) ved nivåer hvor ingen bivirkninger ble observert (NOAE-nivåer) i 9-månedersstudien hos hunder var 2,3 ganger AUC hos voksne mennesker etter en subkutan dose på 30 mg. Et NOAE-nivå var ikke målbart i rottestudien, men alle funn fra studien viste enten fullstendig eller delvis reversible effekter på behandlede rotter. Det ble observert hypertrofi i binyrene ved alle testede doser hos rotter. Hypertrofien i binyrene var reversibel etter at icatibantbehandlingen opphørte. Den kliniske relevansen av funnene om binyrene er ukjent.

Icatibant hadde ingen effekt på fertiliteten til hannmus (maksimal dose 80,8 mg/kg/dag) og rotter (maksimal dose 10 mg/kg/dag).

I en 2-årsstudie for å bestemme icatibants karsinogene potensiale hos rotter hadde daglige doser som ga eksponeringsnivåer opptil ca. 2 ganger det som ble oppnådd etter en terapeutisk dose hos mennesker, ingen virkning på forekomsten eller morfologien til tumorer. Resultatene indikerer ikke et karsinogent potensiale for icatibant.

I et standardbatteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester var ikke icatibant gentoksiske.

Ved administrasjon av en subkutan injeksjon ved tidlig embryo- og fosterutvikling hos rotter (maksimal dose 25 mg/kg/dag) og kaniner (maksimal dose 10 mg/kg/dag) viste icatibant ingen teratogene effekter. Icatibant er en potent antagonist på bradykinin og derfor kan behandling ved høye doser påvirke uterin implantasjonsprosess og dermed uterin stabilitet tidlig i drektighetsperioden. Disse uterine effektene kan også vises sent i drektighetsperioden hvor icatibant har en tokolytisk effekt som fører til forsinket fødsel hos rotter, med økt stress hos fostre og perinatal død ved høye doser (10 mg/kg/dag).

En subkutan 2-ukers dosepåvisningsstudie hos juvenile rotter identifiserte 25 mg/kg/dag som maksimalt tolerert dose. I den pivotale toksisitetsstudien hos juvenile, hvor rotter som ikke var kjønnsmodne fikk daglig behandling med 3 mg/kg/dag i 7 uker, forekom atrofi av testikler og bitestikler. De observerte mikroskopifunnene var delvis reversible. Lignende effekter av icatibant på kjønnsorganer ble sett hos kjønnsmodne rotter og hunder. Disse funnene var konsistente med rapporterte effekter på gonadotropiner og viste seg reversible i den påfølgende behandlingsfrie perioden.

Icatibant førte ikke til endringer i hjertets ledningssystem *in vitro* (hERG-kanalen) eller *in vivo* hos normale hunder eller i ulike hundemodeller (ventrikulær stimulering, fysisk anstrengelse

eller koronar ligasjon) hvor ingen assosierte hemodynamiske endringer ble observert. Det er vist at icatibant forsterker induisert kardial iskemi i flere prekliniske modeller selv om en alvorlig effekt ikke er konsistent påvist ved akutt iskemi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Eddiksyre, konsentrert (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

3 ml oppløsning i en 3 ml ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stempelstopper (brombutyl dekket med fluorkarbonpolymer). En hypoderm kanyle (25 G; 16 mm) er inkludert i pakningen.

Pakningsstørrelse med en ferdigfylt sprøyte og en kanyle eller tre ferdigfylte sprøyter og tre kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen skal være klar og fargeløs og uten synlige partikler.

Bruk i den pediatriske populasjonen.

Egnet dose for administrasjon er basert på kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Når den nødvendige dosen er under 30 mg (3 ml), er følgende utstyr nødvendig for å trekke ut og administrere egnet dose:

- Adapter (proksimal og/eller distal hunn-luerlock-kobling)
- 3 ml (anbefalt) sprøyte med gradering

Den ferdigfylte icatibantsprøyten og alle andre komponenter er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Alle nåler og sprøyter må kastes i beholder for skarpt avfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Icatibant Accord 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
icatibant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte på 3 ml inneholder icatibantacetat tilsvarende 30 mg icatibant.
Hver ml oppløsning inneholder 10 mg icatibant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: natriumklorid, konsentrert eddiksyre, natriumhydroksid, og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 stk ferdigfylt sprøyte

3 stk ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Icatibant Accord 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
FERDIGFYLT SPRØYTE, ETIKETT**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Icatibant Accord 30 mg injeksjon

icatibant

s.c. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml = 30 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Icatibant Accord 30 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte icatibant

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Icatibant Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Icatibant Accord
3. Hvordan du bruker Icatibant Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Icatibant Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Icatibant Accord er og hva det brukes mot

Icatibant Accord inneholder virkestoffet icatibant.

Icatibant Accord brukes for å behandle symptomer ved arvet angioødem (HAE) hos voksne, ungdom og barn over 2 år.

Ved HAE har man for store mengder i blodet av en forbindelse som kalles bradykinin, og dette kan føre til symptomer som hevelse, smerte, kvalme og diaré.

Icatibant Accord blokkerer aktiviteten til bradykinin og hemmer på den måten videre utvikling av symptomene ved et HAE-anfall.

2. Hva du må vite før du bruker Icatibant Accord

Bruk ikke Icatibant Accord

- dersom du er allergisk overfor icatibant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Icatibant Accord:

- dersom du har hjertekrampe (angina pectoris, nedsatt blodstrøm til hjertemuskelen)
- dersom du nylig har hatt slag

Noen av bivirkningene forbundet med bruk av Icatibant Accord ligner symptomene på sykdommen din. Fortell det til legen din umiddelbart dersom du opplever at symptomene ved et anfall forverres etter at du har fått Icatibant Accord.

I tillegg:

- du eller omsorgspersonen din må få opplæring i subkutan (under huden) injeksjonsteknikk før du selvadministrerer eller omsorgspersonen din gir deg en injeksjon med Icatibant Accord.
- hvis du selvadministrerer Icatibant Accord, eller hvis en omsorgsperson injiserer legemidlet for deg og du opplever et laryngealt anfall (obstruksjon/tilstopping av øvre luftveier) umiddelbart etterpå, må du oppsøke lege ved en medisinsk institusjon umiddelbart.
- hvis symptomene dine ikke går tilbake når du selv eller omsorgspersonen har gitt deg en injeksjon med Icatibant Accord, skal du oppsøke lege for ytterligere injeksjoner med Icatibant Accord. Voksne pasienter kan gis opp til 2 tilleggsinjeksjoner i løpet av 24 timer.

Barn og ungdom

Icatibant Accord anbefales ikke til barn under 2 år eller som veier mindre enn 12 kg fordi det ikke er studert hos disse pasientene.

Andre legemidler og Icatibant Accord

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er ikke kjent om Icatibant Accord påvirker eller påvirkes av andre legemidler. Hvis du bruker en såkalt ACE-hemmer (f.eks. kaptopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) for å redusere blodtrykket ditt eller av en annen grunn, bør du informere legen om dette før bruk av Icatibant Accord.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du ammer, bør du ikke amme i 12 timer etter at du har fått injeksjon av Icatibant Accord.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du føler deg trett eller svimmel som følge av et arvet angioødemfall eller etter bruk av Icatibant Accord.

Icatibant Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver sprøyte, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Icatibant Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvis du ikke har fått Icatibant Accord tidligere, vil den første dosen alltid bli injisert av din lege eller sykepleier. Legen din vil informere deg om når det er trygt for deg å reise hjem.

Etter diskusjon med lege eller sykepleier og etter opplæring i subkutan (under huden) injeksjonsteknikk, kan det hende at du kan selvinjisere Icatibant Accord, eller at en

omsorgsperson kan injisere Icatibant Accord for deg når du har et HAE-anfall. Det er viktig at Icatibant Accord injiseres subkutant (under huden) så snart du merker et anfall av angioødem. Helsepersonell lærer opp deg og omsorgspersonen din i sikker injeksjon av Icatibant Accord i henhold til instruksjonene i pakningsvedlegget.

Når og hvor ofte skal du bruke Icatibant Accord?

Legen din bestemmer eksakt dose Icatibant Accord og vil fortelle deg hvor ofte du skal få Icatibant Accord.

Voksne

- Anbefalt dose Icatibant Accord er én injeksjon (3 ml, 30 mg) injisert subkutant (under huden) så snart du merker et angioødemfall (f.eks. økt hevelse i huden, spesielt i ansiktet og halsen, eller forverrede magesmerter).
- Dersom du ikke opplever bedring innen 6 timer, bør du oppsøke lege for ytterligere injeksjoner med Icatibant Accord. Voksne kan gis opp til 2 tilleggsinjeksjoner i løpet av 24 timer.
- **Du bør ikke få flere enn 3 injeksjoner i løpet av 24 timer, og hvis det er nødvendig med mer enn 8 injeksjoner i løpet av én måned skal du oppsøke lege.**

Barn og ungdom mellom 2 og 17 år

- Anbefalt dose Icatibant Accord er én injeksjon på 1 ml til maksimalt 3 ml basert på kroppsvekt, injisert subkutant (under huden), så snart du utvikler symptomer på angioødemfall (f.eks. økt hevelse i huden, spesielt i ansiktet og halsen, eller forverrede magesmerter).
- Se punktet i bruksanvisningen angående dosen som skal injiseres.
- Hvis du ikke er sikker på hvilken dose du skal injisere, spør legen din, apotek eller sykepleier.
- **Hvis du ikke føler deg bedre eller hvis du føler deg verre, må du oppsøke lege umiddelbart.**

Hvordan skal Icatibant Accord gis?

Icatibant Accord er til subkutan injeksjon (under huden). Hver sprøyte skal kun brukes én gang.

Icatibant Accord injiseres med en kort kanyle inn i fettvevet under huden på magen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Følgende trinnvise instruksjoner er beregnet på:

- **selvadministrasjon (voksne)**
- **administrasjon av omsorgsperson eller helsepersonell til voksne, ungdom eller barn over 2 år (som veier minst 12 kg).**

Instruksjonene omfatter følgende hovedtrinn:

- 1) Generell informasjon
- 2a) Klargjøre sprøyten for barn og ungdom (2–17 år) som veier 65 kg eller mindre
- 2b) Klargjøre sprøyten og nålen til injeksjon (alle pasienter)
- 3) Klargjøre injeksjonsstedet
- 4) Injisere oppløsningen
- 5) Kast injeksjonsmateriellet

Trinnvise injeksjonsinstruksjoner

1) Generell informasjon

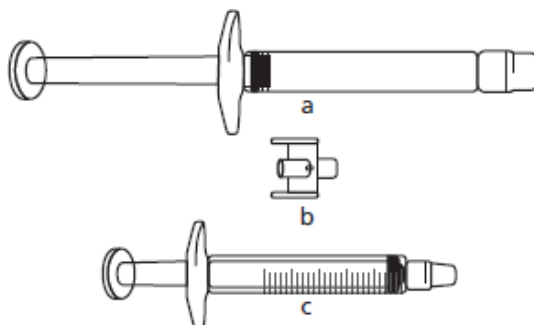
- Rengjør arbeidsområdet (overflaten) som skal brukes, før prosessen starter.
- Vask hendene dine med såpe og vann.
- Åpne brettet ved å dra av forseglingen.
- Ta ut den ferdigfylte sprøyten fra brettet.
- Ta av hetten i enden av den ferdigfylte sprøyten ved å skru den av.
- Legg fra deg den ferdigfylte sprøyten etter at du har skrudd av hetten.

2a) Klargjøre sprøyten for barn og ungdom (2–17 år) som veier 65 kg eller mindre:

Viktig informasjon til helsepersonell og omsorgspersoner:

Når dosen er mindre enn 30 mg (3 ml) trengs følgende utstyr for å trekke opp egnet dose (se nedenfor):

- a) Ferdigfylt sprøyte med Icatibant Accord (som inneholder icatibantoppløsning)
- b) Adapter (kobling)
- c) Gradert sprøyte på 3 ml



Nødvendig injeksjonsvolum i ml trekkes opp i en tom, gradert sprøyte på 3 ml (se tabellen nedenfor).

Tabell 1: Doseringsregime for barn og ungdom

Kroppsvekt	Injeksjonsvolum
t	
12 kg til 25 kg	1,0 ml
26 kg til 40 kg	1,5 ml
41 kg til 50 kg	2,0 ml
51 kg til 65 kg	2,5 ml

Pasienter som veier **over 65 kg** trenger alt innholdet i den ferdigfylte sprøyten (3 ml).



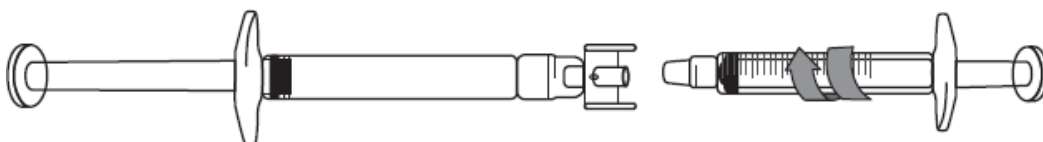
Hvis du ikke er sikker på hvor stort oppløsningsvolum du skal trekke opp, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

- 1) Ta av hettene på hver side av adapteren.



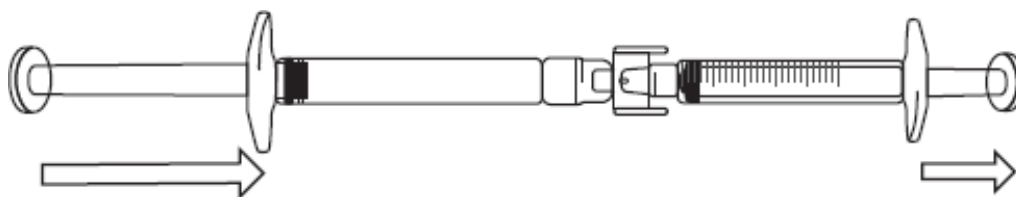
Ikke berør endene på adapteren eller sprøytespissen, dette for å unngå kontaminasjon

- 2) Skru adapteren på den ferdigfylte sprøyten.
- 3) Fest den graderte sprøyten på den andre enden av adapteren, og pass på at begge koblingene sitter trygt.

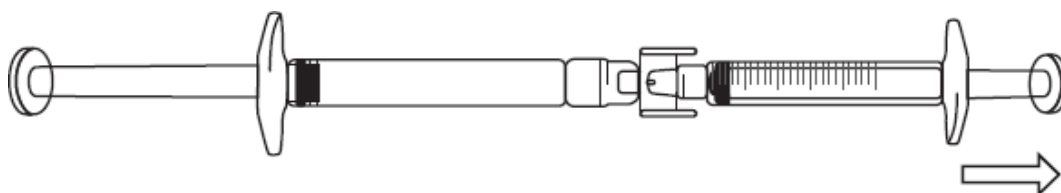


Overføre icatibantoppløsningen til den graderte sprøyten:

- 1) Begynn å overføre icatibantoppløsningen ved å skyve inn stemplet på den ferdigfylte sprøyten (helt til venstre på illustrasjonen nedenfor).



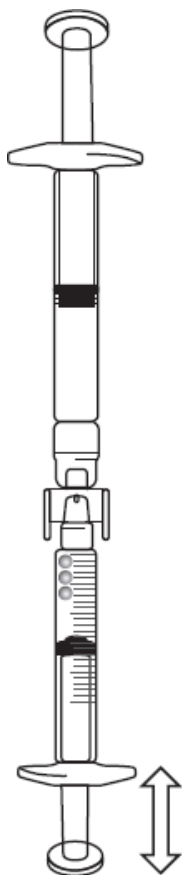
- 2) Hvis icatibantoppløsningen ikke overføres til den graderte sprøyten, trekker du forsiktig i sprøytestemplet på den graderte sprøyten til icatibantoppløsningen begynner å strømme inn i den graderte sprøyten (se illustrasjonen nedenfor).



- 3) Fortsett å presse ned på stemplet til den ferdigfylte sprøyten til nødvendig injeksjonsvolum (dose) er overført til den graderte sprøyten. Se tabell 1 for doseringsinformasjon.

Hvis det er luft i den graderte sprøyten:

- Drei på de sammenkoblede sprøytene, slik at den ferdigfylte sprøyten kommer øverst (se illustrasjonen nedenfor).

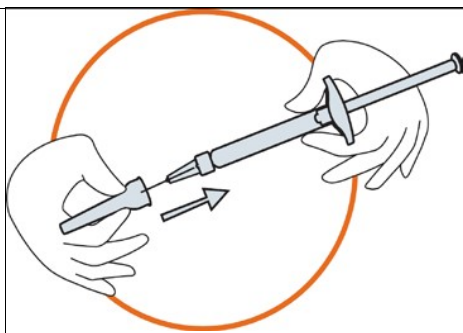


- Skyv stemplet på den graderte sprøyten slik at eventuell luft føres tilbake til den ferdigfylte sprøyten (det kan være nødvendig å gjenta dette trinnet flere ganger).
 - Trekk opp nødvendig mengde icatibantoppløsning.
- 4) Fjern den ferdigfylte sprøyten og adapteren fra den graderte sprøyten.
- 5) Kast den ferdigfylte sprøyten og adapteren i beholder for skarpt avfall.

**2b) Klargjøre sprøyten og nålen til injeksjon:
Alle pasienter (voksne, ungdommer og barn)**



- Fjern nålehetten fra blisteret.
- Fjern forseglingen fra nålehetten (nålen skal fortsatt være i nålehetten).



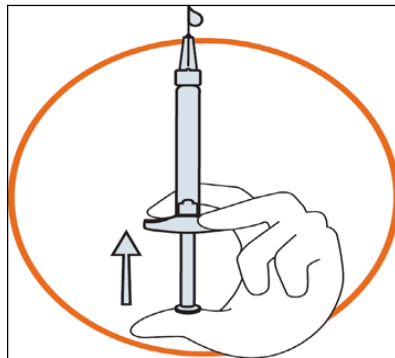
- Ta et fast tak i sprøyten. Fest nålen forsiktig til den ferdigfylte sprøyten med den fargeløse oppløsningen.
- Skru den ferdigfylte sprøyten på nålen, mens nålen ennå sitter i nålehetten.
- Fjern nålen fra nålehetten ved å trekke i sprøyten. Ikke trekk i stemplet.
- Sprøyten er nå klar til injeksjon.

3) Klargjøre injeksjonsstedet

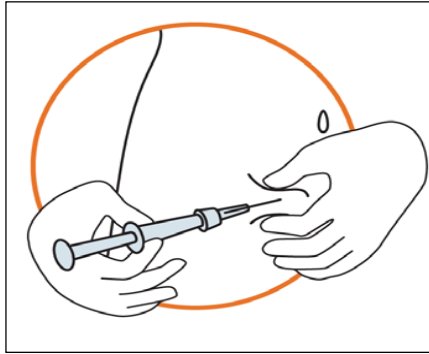


- Velg injeksjonssted. Injeksjonsstedet bør være en hudfold på magen, omtrent 5-10 cm under navlen på den ene siden. Dette området må ha en avstand på minst 5 cm fra eventuelle arr. Ikke velg et område som har blåmerker, er hovent eller smertefullt.
- Rens injeksjonsstedet ved å tørke med en bomullsdott med alkohol, og la tørke.

4) Injisere oppløsningen

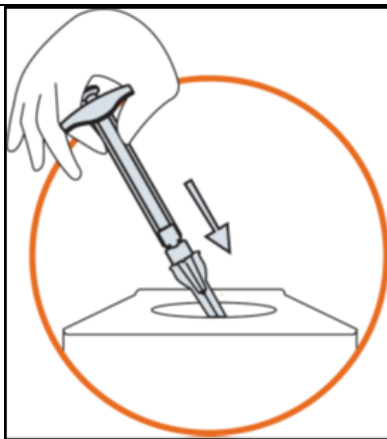


- Hold sprøyten i den ene hånden mellom to fingre, med tommelen din på stemplet.
- Pass på at det ikke er luftbobler i sprøyten, ved å presse på stemplet til første dråpe kommer ut av nålespissen.



- Hold sprøyten i en vinkel på 45-90 grader til huden, med nålen mot huden.
- Hold sprøyten i den ene hånden, og bruk den andre til å holde hudfolden forsiktig mellom tommelen din og de andre fingrene på det stedet du har klargjort ved å desinfisere.
- Hold i hudfolden, sett sprøyten mot huden og stikk nålen raskt inn i hudfolden.
- Skyv stemplet sakte inn med en stødig hånd til all væsken er injisert under huden og det ikke er væske igjen i sprøyten.
- Press sakte, slik at dette tar omtrent 30 sekunder.
- Slipp hudfolden og trekk nålen forsiktig ut.

5) Kast injeksjonsmateriellet



- Kast sprøyte, nål og nålehetten i beholder for skarpe gjenstander og avfall. Kastes det i vanlig husholdningsavfall, kan det skade andre.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Nesten alle pasienter som får Icatibant Accord vil få en reaksjon på injeksjonsstedet (som hudirritasjon, hevelse, smerter, kløe, rød hud og brennende fornemmelse). Disse reaksjonene er vanligvis milde og går over uten behov for tilleggsbehandling.

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 pasienter):

Ytterligere reaksjoner på injeksjonsstedet (trykkfølelse, blåmerker, redusert sansefornemmelse og/eller nummenhet, opphevet hudutslett som klør, og varm hud).

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter):

Kvalme
Hodepine
Svimmelhet
Feber
Kløe
Utslett
Rødlig hud
Unormale leverfunksjonsprøver

Ikke kjent (kan ikke anslås fra tilgjengelige data):

Elveblest (urtikaria)

Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever at symptomene ved et anfall forverres etter at du har fått Icatibant Accord.

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Icatibant Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Skal ikke fryses.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen med sprøyten eller kanylen er skadet eller det er synlige tegn på forringelse, f.eks. at oppløsningen er uklær, dersom den inneholder flytende partikler eller hvis fargen på oppløsningen er endret.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Icatibant Accord

Virkestoffet er icatibant. Hver ferdigfylte sprøyte på 3 ml inneholder icatibantacetat tilsvarende 30 mg icatibant. Hver ml av oppløsning inneholder 10 mg icatibant. Andre innholdsstoffer er natriumklorid, konsentrert eddiksyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Icatibant Accord ser ut og innholdet i pakningen

Icatibant Accord er en klar, fargeløs oppløsning, så godt som fri for fremmede partikler, i en 3 ml ferdigfylt glassprøyte. En kanyle er også inkludert i pakningen.

Icatibant Accord er tilgjengelig som en enkeltpakning som inneholder en ferdigfylt sprøyte med en kanyle eller tre ferdigfylte sprøyter med tre kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

Eller:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no/. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.