

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Icatibant Accord 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml zawiera octan ikatybantu w ilości odpowiadającej 30 mg ikatybantu.

Każdy ml roztworu zawiera 10 mg ikatybantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczystym i bezbarwnym płynem, praktycznie bez ciał obcych.

pH: 5,0–6,0

Osmolalność: 280 do 340 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Icatibant Accord jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Icatibant Accord jest przeznaczony do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dla dorosłych to jedno wstrzyknięcie podskórne produktu Icatibant Accord 30 mg.

W większości przypadków jedno wstrzyknięcie produktu Icatibant Accord jest wystarczające do leczenia napadu. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu Icatibant Accord. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie produktu Icatibant Accord. Nie należy wykonywać więcej niż 3 wstrzyknięcia produktu Icatibant Accord w okresie 24 godzin.

W badaniach klinicznych nie podawano więcej niż 8 wstrzyknięć produktu Icatibant Accord na miesiąc.

Dzieci i młodzież

Zalecaną dawkę produktu Icatibant Accord na podstawie masy ciała dla dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) podano w tabeli 1, poniżej.

Tabela 1: Schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży

Masa ciała	Dawka (objętość roztworu)
12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

W badaniu klinicznym podawano nie więcej niż jedno wstrzyknięcie produktu Icatibant Accord na jeden atak HAE.

Brak zaleceń dotyczących schematu dawkowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub dzieci o masie ciała ≤ 12 kg, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje na temat stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano wzrost ekspozycji systemowej na ikatybant. Znaczenie tej obserwacji dla bezpieczeństwa produktu leczniczego Icatibant Accord jest nieznane (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Icatibant Accord jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w okolicy brzucha.

Icatibant Accord roztwór do wstrzykiwań należy wstrzykiwać powoli ze względu na podawaną objętość.

Każda ampułko-strzykawka z produktem Icatibant Accord jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Więcej informacji dotyczących podawania produktu znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Podanie przez opiekuna lub samodzielne podanie

Decyzję o rozpoczęciu podawania przez opiekuna lub samodzielnego podawania produktu Icatibant Accord powinien podejmować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Dorośli

Icatibant Accord może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat

Icatibant Accord może być podawany przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie. 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Napady w obrębie krtani

Pacjenci z napadami w obrębie krtani, po wstrzyknięciu powinni być leczeni w odpowiedniej placówce służby zdrowia dopóki lekarz prowadzący nie uzna, że wypisanie pacjenta do domu jest bezpieczne.

Choroba niedokrwienna serca

W warunkach niedokrwienia może teoretycznie wystąpić pogorszenie czynności serca i spadek przepływu wieńcowego na skutek antagonistycznego działania produktu leczniczego na receptor bradykininy typu 2. Dlatego należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Icatibant Accord pacjentom z ostrą chorobą niedokrwienną serca lub niestabilną dusznicą bolesną (patrz punkt 5.3).

Udar

Choć istnieją dowody na korzystny wpływ blokady receptora B2 bezpośrednio po udarze, to jednak istnieje teoretyczna możliwość, że ikatybant może osłabiać korzystne w późnej fazie neuroprotektynnej działania bradykininy. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania ikatybantu pacjentom w okresie kilku tygodni po udarze.

Podanie przez opiekuna lub samodzielne podanie

U pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali produktu Icatibant Accord, pierwsze podanie należy wykonać w placówce medycznej lub pod kontrolą lekarza.

W przypadku niedostatecznego złagodzenia lub nawrotu objawów po samodzielnym podaniu lub podaniu przez opiekuna zaleca się, aby pacjent zgłosił się lub opiekun zgłosił pacjenta do lekarza. Osobom dorosłym kolejne dawki, które mogą być konieczne przy tym samym napadzie należy podawać w placówce służby zdrowia (patrz punkt 4.2). Brak danych dotyczących podawania kolejnych dawek w przypadku, gdy napad nie ustąpił po pierwszej dawce u młodzieży lub dzieci.

Pacjenci, u których wystąpił napad w obrębie krtani, powinni zawsze zgłaszać się do lekarza i należy ich obserwować w placówce medycznej także po wstrzyknięciu produktu w domu.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 miligramy) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia więcej niż jednego napadu HAE, produktem Icatibant Accord u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami, dotyczących cytochromu

CYP450 (patrz punkt 5.2).

Nie badano równoczesnego podawania produktu Icatibant Accord i inhibitorów konwertazy angiotensyny(ACE). Inhibitory ACE są przeciwwskazane u pacjentów z HAE ze względu na możliwość zwiększania poziomu bradykininy.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne żadne dane kliniczne na temat stosowania ikatybantu podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na implantację w macicy i poród (patrz punkt 5.3), lecz potencjalne zagrożenia dla ludzi są nieznane.

Icatibant Accord można stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne zagrożenia dla płodu (np. w leczeniu potencjalnie zagrażających życiu napadów w obrębie krtani).

Karmienie piersią

Ikatybant przenika do mleka szczurów podczas laktacji w stężeniach podobnych do stężeń występujących we krwi matki. Nie wykryto działań w rozwoju pourodzeniowym młodych.

Nie wiadomo, czy ikatybant przenika do mleka kobiet karmiących piersią, lecz zaleca się, aby kobiety karmiące piersią, które zamierzają przyjąć produkt Icatibant Accord, powstrzymały się od karmienia piersią przez 12 godzin od przyjęcia produktu leczniczego.

Płodność

Zarówno u szczurów jak i u psów wielokrotne zastosowanie ikatybantu skutkowało wpływem na narządy płciowe. Ikatybant nie wykazuje wpływu na płodność samców myszy i szczurów (patrz punkt 5.3). W badaniu z udziałem 39 zdrowych mężczyzn i kobiet otrzymujących 30 mg co 6 godzin, 3 dawki co 3 dni, łącznie 9 dawek, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w porównaniu do pomiaru początkowego w zakresie podstawowych stężeń hormonów układu rozrodczego i ich stężeń po stymulacji przez hormon uwalniający gonadotropinę. Nie obserwowano istotnego działania ikatybantu na stężenie progesteronu w fazie lutealnej i na funkcję lutealną oraz na długość cyklu miesięczkowego u kobiet oraz nie obserwowano istotnego działania ikatybantu na liczbę, ruchliwość i morfologię plemników u mężczyzn. Jest mało prawdopodobne, aby schemat dawkowania zastosowany w tym badaniu był utrzymany w warunkach klinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Icatibant Accord wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu produktu Icatibant Accord obserwowano zmęczenie, letarg, senność i zawroty głowy. Objawy te mogą wystąpić w wyniku napadu HAE. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli odczuwają zmęczenie lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych prowadzonych w celu rejestracji produktu 999 napadów HAE leczono

produktem Icatibant Accord w dawce 30 mg podawanym podskórnym przez pracownika służby zdrowia. Pracownik służby zdrowia podawał podskórnym Icatibant Accord 129 zdrowym ochotnikom i 236 pacjentom z HAE.

Niemal u wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni ikatybantem podawanym podskórnym w badaniach klinicznych, wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obejmujące podrażnienie skóry, obrzęk, ból, świąd, rumień, uczucie pieczenia). Reakcje te były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, przemijające i ustępowały bez dodatkowych interwencji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli 1 zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Wszystkie działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu zapisane są kursywą.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu ikatybantu

Klasyfikacja układów i narządów (kategoria częstości występowania)	Zalecany termin
Zaburzenia układu nerwowego (Często, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zawroty głowy Bóle głowy
Zaburzenia żołądka i jelit (Często, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (Często, $\geq 1/100$ do $< 1/10$) (Częstość nieznana)	Wysypka Rumień Świąd <i>Pokrzywka</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (Bardzo często, $\geq 1/10$) (Często, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia* Gorączka*
Badania diagnostyczne (Często, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
* Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwaki w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, drętwienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia oraz uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia.	

Dzieci i młodzież

Łącznie 32 pacjentów z tej populacji (8 dzieci w wieku od 2 do 11 lat i 24 pacjentów dorastających w wieku od 12 do 17 lat) z HAE włączono do leczenia ikatybantem w badaniach klinicznych.

Trzydziestu jeden pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę ikatybantu, a jeden z pacjentów (pacjent dorastający) otrzymał ikatybant na dwa napady (łącznie dwie dawki). Icatibant podano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 0,4 mg na kg masy ciała i nie więcej niż 30 mg w dawce.

U większości pacjentów tej populacji leczonych ikatybantem podawanym podskórnym wystąpiły reakcje w miejscu podania, takie jak: rumień, obrzęk, pieczenie, ból i świąd skóry. Reakcje te były łagodne lub umiarkowane ciężkie oraz odpowiadały reakcjom obserwowanym u dorosłych. U dwóch pacjentów z tej populacji wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu podania, które całkowicie ustąpiły w ciągu 6 godzin. Reakcje te to rumień, obrzęk, pieczenie i uczucie ciepła.

Podczas badań klinicznych nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w hormonach płciowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

W rzadkich wypadkach obserwowano przejściową obecność przeciwciał przeciwko ikatybantowi w kontrolowanych badaniach fazy III po wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego u dorosłych. U wszystkich pacjentów utrzymywała się skuteczność leczenia. U jednego pacjenta leczonego produktem Icatibant stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko ikatybantowi przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu. Pacjenta poddawano obserwacji przez 5 miesięcy, a w kolejnych próbkach nie wykazano obecności przeciwciał przeciw ikatybantowi. Nie zgłaszano przypadków nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych podczas leczenia produktem Icatibant

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji klinicznych na temat przedawkowania.

Podana dożylnie dawka 3,2 mg/kg (około 8-krotnie przekraczająca dawkę terapeutyczną) powodowała przemijający rumień, świąd, uderzenia gorąca lub hipotonię u zdrowych osób. Interwencja terapeutyczna nie była konieczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki hematologiczne; leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym; kod ATC: B06AC02.

Mechanizm działania

HAE (choroba autosomalna dominująca) jest wywołany przez brak lub zaburzenia czynności inhibitora esterazy C1. Napadom HAE towarzyszy wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.

HAE przejawia się w postaci przemijających napadów obrzęku podskórnego i (lub) podśluzówkowego, obejmującego górne drogi oddechowe, skórę i przewód pokarmowy. Napad zwykle trwa 2 do 5 dni.

Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.

Działanie farmakodynamiczne

U zdrowych, młodych osób ikatybant podawany w dawkach 0,8 mg/kg przez 4 godziny, 1,5 mg/kg/dobę lub 0,15 mg/kg/dobę przez 3 dni zapobiegał indukowanej bradykininą hipotonii, rozszerzeniu naczyń i odruchowej tachykardii. Wykazano, że ikatybant jest kompetycyjnym antagonistą w warunkach, gdy dawkę bradykininy w teście prowokacji zwiększono 4-krotnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane na temat skuteczności uzyskano we wstępnym, otwartym badaniu fazy II oraz w trzech kontrolowanych, badaniach fazy III.

Badania kliniczne FAST-1 i FAST-2 były randomizowanymi kontrolowanymi badaniami fazy III, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby przy użyciu identycznego schematu badania, z wyjątkiem porównawczego produktu leczniczego (w jednym z badań stosowano kwas traneksamowy podawany doustnie, jako porównawczy produkt leczniczy i w jednym z badań grupa kontrolna otrzymywała placebo). Łącznie 130 pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących dawkę 30 mg ikatybantu (63 pacjentów) lub porównawczy produkt leczniczy (kwas traneksamowy – 38 pacjentów albo placebo – 29 pacjentów). Kolejne epizody HAE leczono w badaniu dodatkowym prowadzonym metodą otwartą. Pacjenci z objawami obrzęku naczynioruchowego krtani otrzymywali ikatybant w sposób niezaślepiony. W badaniach fazy III pierwszorzędownym kryterium oceny skuteczności był czas do zmniejszenia nasilenia objawów ocenianego na wizualnej skali analogowej (VAS). Wyniki dotyczące skuteczności tych badań przedstawiono w tabeli 3.

Badanie FAST-3 było randomizowanym kontrolowanym badaniem, prowadzonym w grupach równoległych z udziałem 98 dorosłych pacjentów z medianą wieku wynoszącą 36 lat. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących 30 mg ikatybantu lub placebo, podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. W podgrupie pacjentów w tym badaniu wystąpiły ostre napady HAE podczas przyjmowania androgenów, leków przeciwfibrinolitycznych lub inhibitorów C1. Pierwszorzędownym kryterium oceny był czas do zmniejszenia nasilenia objawów oceniany przy użyciu 3-stopniowej złożonej wizualnej skali analogowej (VAS-3), składającej się z oceny obrzęku skóry, bólu skóry i bólu brzucha. Wyniki dotyczące skuteczności badania FAST-3 przedstawiono w tabeli 4.

W tych badaniach u pacjentów otrzymujących ikatybant odnotowano krótszą medianę czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (odpowiednio 2,0, 2,5 i 2,0 godziny) w porównaniu z kwasem traneksamowym (12,0 godzin) i placebo (4,6 i 19,8 godziny). Efekt leczenia ikatybantem potwierdzono w drugorzędowych kryteriach oceny skuteczności.

W zintegrowanej analizie powyższych kontrolowanych badań fazy III czas do zmniejszenia nasilenia objawów i czas do zmniejszenia nasilenia głównego objawu był podobny niezależnie od grupy wiekowej, płci, rasy, masy ciała lub stosowania androgenów czy leków przeciwfibrinolitycznych przez pacjentów.

Odpowiedź na leczenie utrzymywała się na stałym poziomie również w przypadku powtarzających się napadów w kontrolowanych badaniach fazy III. Łącznie 237 pacjentów leczono 1386 dawkami ikatybantu 30 mg z powodu 1278 napadów ostrego HAE. W pierwszych 15 napadach leczonych ikatybantem (1114 dawek dla 1030 napadów) średni czas do zmniejszenia nasilenia objawów był podobny we wszystkich napadach (od 2,0 do 2,5 godziny). W 92,4% takich napadów podawano jedną dawkę ikatybantu.

Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności badań FAST-1 i FAST-2

Kontrolowane badanie kliniczne ikatybantu w porównaniu z kwasem traneksamowym/placebo: wyniki dotyczące skuteczności					
FAST-2			FAST-1		
	ikatybant	kwas traneksamowy		ikatybant	placebo
Liczba pacjentów w populacji ITT	36	38	Liczba pacjentów w populacji ITT	27	29
Poziom wyjściowy – skala VAS (mm)	63,7	61,5	Poziom wyjściowy – skala VAS (mm)	69,3	67,7

Kontrolowane badanie kliniczne ikatybantu w porównaniu z kwasem traneksamowym/placebo: wyniki dotyczące skuteczności					
FAST-2			FAST-1		
	ikatybant	kwas traneksamowy		ikatybant	placebo
Zmiana z poziomu wyjściowego w ciągu 4 godzin	-41,6	-14,6	Zmiana z poziomu wyjściowego w ciągu 4 godzin	-44,8	-23,5
Różnica między metodami leczenia (95% CI, wartość p)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Różnica między metodami leczenia (95% CI, wartość p)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	
Zmiana z poziomu wyjściowego w ciągu 12 godzin	-54,0	-30,3	Zmiana z poziomu wyjściowego w ciągu 12 godzin	-54,2	-42,4
Różnica między metodami leczenia (95% CI, wartość p)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Różnica między metodami leczenia (95% CI, wartość p)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	
Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (godziny)			Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (godziny)		
Wszystkie epizody (N = 74)	2,0	12,0	Wszystkie epizody (N = 56)	2,5	4,6
Częstość odpowiedzi (%; CI) po 4 godzinach od rozpoczęcia leczenia			Częstość odpowiedzi (%; CI) po 4 godzinach od rozpoczęcia leczenia		
Wszystkie epizody (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Wszystkie epizody (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów: wszystkie objawy (h): Bóle brzucha Obrzęk skóry Bóle skóry	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów: wszystkie objawy (h): Bóle brzucha Obrzęk skóry Bóle skóry	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Mediana czasu do niemal całkowitego ustąpienia objawów (godziny)			Mediana czasu do niemal całkowitego ustąpienia objawów (godziny)		
Wszystkie epizody (N = 74)	10,0	51,0	Wszystkie epizody (N = 56)	8,5	19,4
Mediana czasu do ustąpienia objawów, według pacjenta (godziny)			Mediana czasu do ustąpienia objawów, według pacjenta (godziny)		
Wszystkie epizody (N = 74)	0,8	7,9	Wszystkie epizody (N = 56)	0,8	16,9
Mediana czasu do ogólnej poprawy stanu pacjenta, według lekarza (godziny)			Mediana czasu do ogólnej poprawy stanu pacjenta, według lekarza (godziny)		

Kontrolowane badanie kliniczne ikatybantu w porównaniu z kwasem traneksamowym/placebo: wyniki dotyczące skuteczności					
FAST-2			FAST-1		
	ikatybant	kwas traneksamowy		ikatybant	placebo
Wszystkie epizody (N = 74)	1,5	6,9	Wszystkie epizody (N = 56)	1,0	5,7

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności badania FAST-3

Wyniki dotyczące skuteczności: FAST-3; faza kontrolowana – populacja ITT				
Kryterium	Statystyka	ikatybant (n = 43)	Placebo (n=45)	Wartość <i>p</i>
Pierwszorządowe kryterium				
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów -- złożona VAS (h)	Mediana	2,0	19,8	< 0,001
Inne kryteria				
Czas do zmniejszenia nasilenia pierwotnych objawów (h)	Mediana	1,5	18,5	< 0,001
Zmiana wyniku w złożonej skali VAS 2 h po podaniu produktu leczniczego	Średnia	-19,74	-7,49	< 0,001
Zmiana złożonego wskaźnika nasilenia objawów po 2 godzinach w ocenie pacjenta	Średnia	-0,53	-0,22	< 0,001
Zmiana złożonego wskaźnika nasilenia objawów po 2 godzinach w ocenie badacza	Średnia	-0,44	-0,19	< 0,001
Czas do niemal całkowitego ustąpienia objawów (h)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Czas do początkowej poprawy objawów w ocenie pacjenta (h)	Mediana	0,8	3,5	< 0,001
Czas do początkowej widocznej poprawy objawów w ocenie badacza (h)	Mediana	0,8	3,4	< 0,001

Łącznie w powyższych kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III leczono 66 pacjentów z napadami HAE dotyczącymi krtani. Wyniki były podobne jak u pacjentów z niekrtaniowymi napadami HAE pod względem czasu do zmniejszenia nasilenia objawów.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne z jedną grupą pacjentów (HGT-FIR-086), do którego włączono 32 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu (0,4 mg/ kg masy ciała do maksymalnie 30 mg w dawce) i większość z nich była monitorowana przez co najmniej 6 miesięcy. Jedenastu pacjentów było w fazie prepubertalnej a 21 pacjentów było w fazie pubertalnej lub postpubertalnej.

Skuteczność produktu leczniczego obserwowano w grupie 22 pacjentów leczonych ikatybantem (11 pacjentów w fazie prepubertalnej i 11 w fazie pubertalnej lub postpubertalnej) podczas ataku HAE.

Pierwszorzędownym kryterium skuteczności był czas do zmniejszenia nasilenia objawów (ang. *time to onset of symptom relief*, TOSR) mierzony przy użyciu złożonego wskaźnika nasilenia objawów w ocenie badacza. Czas zmniejszenia nasilenia objawów określano jako czas (w godzinach) w jakim nastąpiła poprawa objawów o 20%.

Ogółem mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów wynosiła 1 godzinę (przedział ufności 95%, 1,0–1,1 godziny). W pierwszej godzinie po leczeniu nasilenie objawów zmniejszyło się u około 50% pacjentów a w drugiej godzinie po leczeniu u około 90% pacjentów.

Ogółem mediana czasu do minimalnych objawów (najwcześniejszy czas po leczeniu, w którym objawy były łagodne lub nieobecne) wynosiła 1,1 godziny (przedział ufności 95%, 1,0–2,0 godzin).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka ikatybantu została określona w badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom i pacjentom zarówno dożylnie, jak i podskórnie. Profil farmakokinetyczny ikatybantu u pacjentów z HAE jest podobny jak u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym bezwzględna biodostępność ikatybantu wynosi 97%. Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia wynosi około 30 minut.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji ikatybantu (V_{ss}) wynosi około 20-25 l. Substancja wiąże się z białkami osocza w 44%.

Metabolizm

Ikatybant jest intensywnie metabolizowany przez enzymy proteolityczne do nieaktywnych metabolitów, które są wydalane głównie z moczem.

Badania *in vitro* potwierdziły, że ikatybant nie jest rozkładany w oksydacyjnych szlakach metabolicznych i nie jest inhibitorem głównych izoenzymów cytochromu P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) oraz nie indukuje CYP 1A2 ani 3A4.

Eliminacja

Ikatybant jest eliminowany głównie przez metabolizm, przy czym mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionego produktu leczniczego. Klirens wynosi około 15-20 l/h i jest niezależny od dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji końcowej w osoczu wynosi około 1-2 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane sugerują występowanie związanego z wiekiem spadku klirensu prowadzącego do około 50-60% większej ekspozycji w grupie pacjentów w podeszłym wieku (75-80 lat) w porównaniu z pacjentami w wieku 40 lat.

Płeć

Dane sugerują, że nie ma różnicy w klirensie między kobietami a mężczyznami po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Ograniczone dane sugerują, że ekspozycja na ikatybant nie jest uzależniona od zaburzeń czynności wątroby lub nerek.

Rasa

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego dla danej rasy. Dostępne dane dotyczące ekspozycji nie wykazują różnic pomiędzy rasą inną niż biała (n=40) i białą (n=132).

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne ikatybantu określono u dzieci i młodzieży z HAE w badaniu HGT-FIR-086 (patrz punkt 5.1). Po pojedynczym podaniu podskórnym (0,4 mg/kg do maksymalnie 30 mg) czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia produktu leczniczego wynosi około 30 minut a pozorny okres półtrwania około 2 godzin. Nie obserwowano różnic w ekspozycji na ikatybant między pacjentami z HAE, u których wystąpił atak a pacjentami z HAE, u których atak nie wystąpił. Populacyjne modelowanie farmakokinetyczne przy użyciu danych dotyczących dorosłych oraz dzieci i młodzieży wykazało, że klirens ikatybantu związany jest z masą ciała. U dzieci i młodzieży z HAE odnotowano mniejsze wartości dla klirensu przy mniejszej masie ciała. Na podstawie modelowania w zakresie grupy wagowej przewidywana ekspozycja na ikatybant u dzieci i młodzieży z HAE (patrz punkt 4.2) jest niższa niż ekspozycja obserwowana w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z HAE.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania z podaniem wielokrotnych dawek trwające do 6 miesięcy u szczurów i do 9 miesięcy u psów. Zarówno u szczurów jak i u psów występowało zależne od dawki zmniejszenie stężeń krążących hormonów płciowych a wielokrotne podawanie ikatybantu powodowało odwracalne opóźnienie dojrzewania.

W trwającym 9 miesięcy badaniu na psach maksymalna ekspozycja dobowa (AUC) przy poziomie bez widocznych działań niepożądanych (ang. NOAEL) wynosiła 2,3 raza więcej niż AUC u dorosłych ludzi po podaniu dawki podskórnej 30 mg. Wartość NOAEL nie była mierzalna w badaniu na szczurach, jednak wszystkie wyniki z tego badania wykazywały albo całkowicie, albo częściowo odwracalne działania u szczurów otrzymujących produkt leczniczy. W przypadku wszystkich dawek badanych u szczurów obserwowano przerost nadnerczy. Po przerwaniu podawania ikatybantu obserwowano cofnięcie przerostu nadnerczy. Kliniczne znaczenie działania na nadnercza nie jest znane.

Ikatybant nie ma wpływu na płodność samców myszy (największa dawka 80,8 mg/kg/dobę) ani szczurów (największa dawka 10 mg/kg/dobę).

W 2-letnim badaniu mającym na celu ocenę działań rakotwórczych ikatybantu u szczurów dobowe dawki dające poziom ekspozycji około dwukrotnie wyższy niż uzyskiwany po dawce terapeutycznej

u ludzi nie miały wpływu na częstość występowania ani morfologię guzów. Wyniki nie wskazują na rakotwórcze działanie ikatybantu.

Ikatybant nie wykazywał genotoksyczności w standardowym zestawie testów *in vitro* oraz *in vivo*.

Ikatybant nie wykazywał działania teratogennego po podaniu we wstrzyknięciu podskórnym we wczesnej fazie rozwoju zarodkowego lub płodowego u szczurów (największa dawka 25 mg/kg/dobę) i u królików (największa dawka 10 mg/kg/dobę). Ikatybant jest silnym antagonistą bradykininy, w związku z czym leczenie z zastosowaniem dużych dawek tego produktu leczniczego może mieć wpływ na proces implantacji w macicy oraz późniejszą stabilność macicy we wczesnej fazie ciąży. Te działania dotyczące macicy przejawiają się także w późnej fazie ciąży, gdzie ikatybant wykazuje działanie tokolityczne, powodując opóźnienie porodu u szczurów, zwiększenie częstości zaburzeń u płodów oraz zgony okołoporodowe po zastosowaniu dużych dawek (10 mg/kg/dobę).

W trwającym 2 tygodnie badaniu dotyczącym zakresu dawek podawanych podskórnym u młodych szczurów określono 25 mg/kg/dobę, jako dawkę maksymalnie tolerowaną. W kluczowym badaniu toksyczności na młodych osobnikach szczurów przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, którym podawano 3 mg/kg masy ciała na dobę przez 7 tygodni, obserwowano atrofię jąder i najądrzy; obserwowane wyniki badania mikroskopowego były częściowo odwracalne. Podobne działania ikatybantu na tkankę narządów płciowych obserwowano u dojrzałych płciowo szczurów i psów. Obserwowane działania na tkankę były zgodne ze zgłoszonym działaniem na gonadotropiny i okazały się odwracalne podczas następującego okresu wolnego od podawania.

Ikatybant nie powoduje żadnych zmian przewodzenia sercowego w warunkach *in vitro* (kanał hERG) ani *in vivo* u zdrowych psów oraz w różnych modelach psich (stymulacja komór, wysiłek fizyczny i podwiązanie naczyń wieńcowych), przy czym nie zaobserwowano żadnych zmian hemodynamicznych. W kilku modelach nieklinicznych wykazano, że ikatybant nasila indukowane niedokrwienie serca, choć nie wykazano w sposób spójny szkodliwego działania w przebiegu ostrego niedokrwienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) o pojemności 3 ml z tłoczkiem (bromobutyl powlekany polimerem fluorowęglowym). Do opakowania dołączona jest igła podskórna (25G; 16 mm).

Opakowanie zawierające jedną ampułko-strzykawkę z jedną igłą lub trzy ampułko-strzykawki z trzema igłami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny oraz nie powinien zawierać widocznych cząstek.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecaną do podania dawkę otrzymuje się na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2).

Jeśli wymagana dawka nie przekracza 30 mg (3 ml), należy użyć niżej podanego sprzętu do uzyskania i podania odpowiedniej dawki:

- adapter (bliskie i (lub) dalsze złącze/połączenie żeńskie luer lock),
- strzykawka 3 ml z podziałką (zalecana).

Ampułko-strzykawka z ikatybantem i wszystkie inne części są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszystkie igły i strzykawki należy umieścić w specjalnym pojemniku na ostre odpady medyczne.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Polska

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Icatibant Accord 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ikatybant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml zawiera octan ikatybantu w ilości odpowiadającej 30 mg ikatybantu.
Każdy ml roztworu zawiera 10 mg ikatybantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek i wodę do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
3 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Icatibant Accord 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Icatibant Accord 30 mg płyn do wstrzykiwań
ikatybant
podanie *sc.*

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 mg/3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Icatibant Accord 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce ikatybant

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Icatibant Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Icatibant Accord
3. Jak stosować lek Icatibant Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Icatibant Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Icatibant Accord i w jakim celu się go stosuje

Icatibant Accord zawiera substancję czynną ikatybant.

Icatibant Accord jest przeznaczony do leczenia objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u pacjentów dorosłych oraz młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

W przebiegu HAE dochodzi do zwiększenia stężenia we krwi substancji o nazwie bradykinina, co prowadzi do wystąpienia objawów takich jak obrzęk, ból, nudności i biegunka.

Icatibant Accord blokuje aktywność bradykininy, w związku z czym przerywa rozwój objawów napadu HAE.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Icatibant Accord

Kiedy nie stosować leku Icatibant Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na ikatybant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Icatibant Accord należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występuje dusznica bolesna (zmniejszony dopływ krwi do mięśnia sercowego);
- jeśli u pacjenta niedawno wystąpił udar.

Niektóre z działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Icatibant Accord są podobne do objawów choroby.

W przypadku zauważenia nasilenia objawów napadu po otrzymaniu leku Icatibant Accord, należy natychmiast powiadomić lekarza:

Ponadto:

- Przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Icatibant Accord lub przed podaniem leku Icatibant Accord przez opiekuna, pacjent lub opiekun powinien być przeszkolony w wykonywaniu wstrzyknięć podskórnych.
- Pacjent z napaden w obrębie krtani (nieδροżność górnych dróg oddechowych), który sam wstrzykuje sobie Icatibant Accord lub któremu opiekun wstrzykuje Icatibant Accord, powinien niezwłocznie zgłosić się po pomoc lekarską w placówce ochrony zdrowia.
- Jeśli po jednorazowym samodzielnym wstrzyknięciu leku Icatibant Accord lub jednorazowym podaniu leku Icatibant Accord przez opiekuna objawy nie ustąpiły, pacjent powinien zgłosić się lub opiekun powinien zgłosić pacjenta do lekarza celem wykonania następnego wstrzyknięcia leku Icatibant Accord. Dorosłym pacjentom nie należy podawać więcej niż dwa dodatkowe wstrzyknięcia w okresie 24 godzin.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Icatibant Accord u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub ważących mniej niż 12 kg, ponieważ nie przebadano go w tej grupie wiekowej.

Lek Icatibant Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie są znane interakcje leku Icatibant Accord z innymi lekami. Jeżeli pacjent przyjmuje lek określany jako inhibitor konwertazy (inhibitor ACE) (na przykład: kaptopril, enalapril, ramipril, chinapril, lizynopril), stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego lub z jakiegokolwiek innego powodu, przed zastosowaniem leku Icatibant Accord należy poinformować o tym lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Pacjentka nie powinna karmić piersią przez 12 godzin po przyjęciu leku Icatibant Accord.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli pacjent, odczuwa zmęczenia lub zawroty głowy w wyniku napadu HAE lub po zastosowaniu leku Icatibant Accord.

Icatibant Accord zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Icatibant Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjent otrzymuje Icatibant Accord po raz pierwszy, pierwsza dawka leku jest zawsze wstrzykiwana przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz powie pacjentowi, kiedy może on bezpiecznie udać się do domu. Po rozmowie z lekarzem lub pielęgniarką i przeszkoleniu w wykonywaniu wstrzyknięć podskórnych pacjent może sam wstrzykiwać sobie Icatibant Accord lub opiekun może wstrzykiwać pacjentowi Icatibant Accord, jeśli u pacjenta wystąpi napad dziedzicznego obrzęku

naczynioruchowego (HAE). Ważne jest wstrzyknięcie podskórne leku Icatibant Accord jak najszybciej po zauważeniu napadu obrzęku naczynioruchowego. Lekarz prowadzący nauczy pacjenta i jego opiekuna, jak bezpiecznie wstrzykiwać Icatibant Accord zgodnie z instrukcjami podanymi w „Ulotce dla pacjenta”.

Kiedy i jak często należy stosować lek Icatibant Accord.

Lekarz określi dokładną dawkę leku Icatibant Accord i powie pacjentowi, jak często należy go stosować.

Dorośli

- Zalecana dawka leku Icatibant Accord to jedno wstrzyknięcie (3 ml, 30 mg), podawane podskórnie niezwłocznie po zauważeniu napadu obrzęku naczyniowego (na przykład nasilony obrzęk skóry, szczególnie w obrębie twarzy i szyi, bądź nasilenie bólu brzucha).
- Jeżeli po 6 godzinach objawy nie ustępują, należy zwrócić się o poradę lekarską w sprawie wykonania następnego wstrzyknięcia leku Icatibant Accord. Dorosłym pacjentom nie należy podawać więcej niż dwa wstrzyknięcia w okresie 24 godzin.
- **Nie należy przyjmować więcej niż 3 wstrzyknięcia w okresie 24 godzin. Jeśli pacjent wymaga więcej niż 8 wstrzyknięć w miesiącu, należy porozumieć się z lekarzem.**

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat

- Zalecana dawka leku Icatibant Accord to jedno wstrzyknięcie 1 ml do maksymalnie 3 ml, w zależności od masy ciała, podawane podskórnie niezwłocznie po zauważeniu objawów napadu obrzęku naczyniowego (na przykład nasilony obrzęk skóry, szczególnie w obrębie twarzy i szyi, bądź nasilenie bólu brzucha).
- Więcej informacji dotyczących podawania dawki, patrz „Szczegółowa instrukcja wstrzykiwania”.
- Jeżeli pacjent nie wie, jaką dawkę należy podać, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- **Jeśli objawy nasilą się lub nie ustąpią, należy bezzwłocznie zasięgnąć pomocy lekarskiej.**

Jak podawać lek Icatibant Accord.

Icatibant Accord jest przeznaczony do podawania podskórnego. Każdą strzykawkę należy użyć wyłącznie jeden raz.

Icatibant Accord wstrzykuje się za pomocą krótkiej igły do tkanki tłuszczowej pod skórą brzucha.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Poniższa szczegółowa instrukcja dotyczy:

- **podawania samodzielnego (dorośli)**
- **podawania przez opiekuna lub pracownika służby zdrowia dorosłym, młodzieży i dzieciom w wieku powyżej 2 lat (o masie ciała nie mniejszej niż 12 kg).**

Instrukcja obejmuje następujące główne kroki:

- 1) Informacje ogólne
- 2a) Przygotowanie ampułko-strzykawkę dla dzieci i młodzieży (2-17 lat) o masie ciała 65 kg lub mniej
- 2b) Przygotowanie ampułko-strzykawkę i igły do wstrzyknięcia (wszyscy pacjenci)
- 3) Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia
- 4) Wstrzyknięcie roztworu
- 5) Usuwanie sprzętu do wstrzykiwań

Szczegółowa instrukcja wstrzykiwania

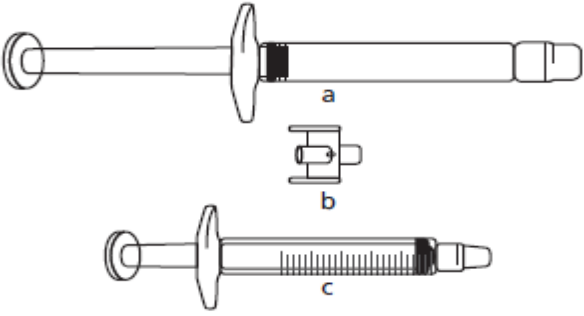
1) Informacje ogólne
<ul style="list-style-type: none">- Przed rozpoczęciem pracy należy oczyścić używaną powierzchnię.- Umyć ręce wodą i mydłem.- Otworzyć opakowanie, odrywając warstwę uszczelniającą.- Wyjąć ampułko-strzykawkę z opakowania.- Odkręcić i zdjąć zakrętkę z końcówki ampułko-strzykawkę.- Po odkręceniu zakrętki odłożyć ampułko-strzykawkę.
2a) Przygotowanie ampułko-strzykawkę dla dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) o masie ciała 65 kg lub mniejszej:
<p style="text-align: center;">Ważne informacje dla pracowników służby zdrowia i opiekunów:</p> <p>W przypadku gdy dawka jest mniejsza niż 30 mg (3 ml), do uzyskania poprawnej dawki z ampułko-strzykawkę potrzebne będą (patrz poniżej):</p> <ol style="list-style-type: none">a) Ampułko-strzykawkę z lekiem Icatibant Accord (zawierającym roztwór ikatybantu)b) adapterc) strzykawkę 3 ml z podziałką <div style="text-align: center;"></div> <p>Potrzebną objętość dawki w mililitrach należy pobrać do pustej strzykawkę 3 ml z podziałką (patrz tabela poniżej).</p>

Tabela 1: Schemat podawania dla dzieci i młodzieży

Masa ciała	Objętość roztworu
12 kg do 25 kg	1,0 ml
26 kg do 40 kg	1,5 ml
41 kg do 50 kg	2,0 ml
51 kg do 65 kg	2,5 ml

Pacjentom o masie ciała **powyżej 65 kg** podaje się całą zawartość ampułko-strzykawkki (3 ml).



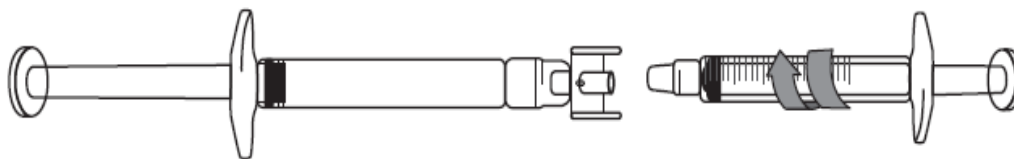
Jeśli pacjent nie ma pewności, jaką objętość roztworu pobrać, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

- 1) Zdjąć zakrętki po obydwu stronach adaptera.



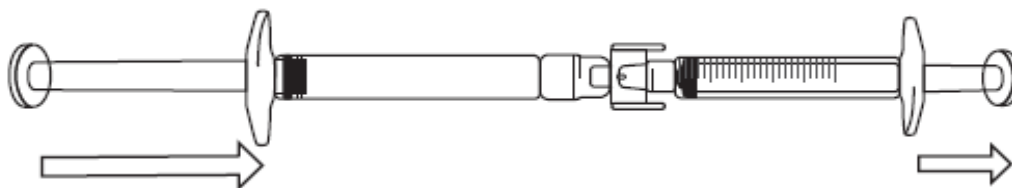
Należy unikać dotykania końcówki i czubka adaptera oraz strzykawkki, by zapobiec skażeniu.

- 2) Przykręcić adapter do ampułko-strzykawkki.
- 3) Przymocować strzykawkę z podziałką do drugiego końca adaptera tak, by obydwie końcówki były ściśle połączone.

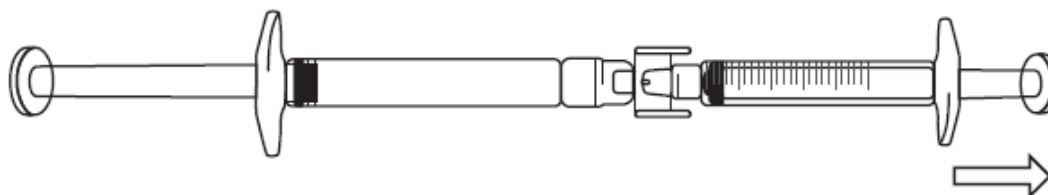


Pobieranie roztworu ikatybantu do strzykawkki z podziałką:

- 1) Aby pobrać dawkę roztworu ikatybantu, należy wcisnąć tłok ampułko-strzykawkki (po lewej na ilustracji poniżej).



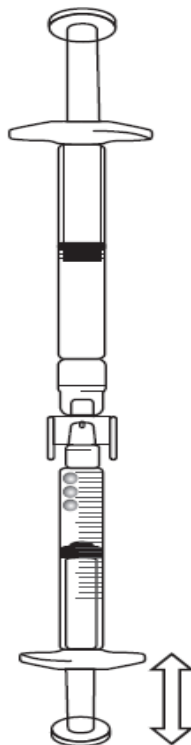
- 2) Jeżeli roztwór ikatybantu nie zaczął przepływać do strzykawkki z podziałką, należy delikatnie ciągnąć tłok strzykawkki, aż roztwór ikatybantu zacznie do niej napływać (patrz ilustracja poniżej).



- 3) Należy kontynuować wciskanie tłoka ampułko-strzykawki, aż wymagana objętość roztworu (dawka) przepłynie do strzykawki z podziałką. Informacje dotyczące dawkowania znajdują się w tabeli 1.

Jeżeli w strzykawce z podziałką znajduje się powietrze, należy:

- obrócić połączone ze sobą strzykawki tak, aby ampułko-strzykawką znalazła się na górze (patrz ilustracja poniżej);



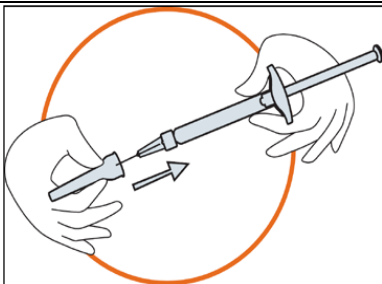
- wcisnąć tłok strzykawki z podziałką tak, aby powietrze wróciło do ampułko-strzykawki (może być konieczne powtórzenie tego kroku kilka razy);
 - pobrać potrzebną objętość roztworu ikatybantu;
- 4) odłączyć ampułko-strzykawkę z adapterem od strzykawki z podziałką;
- 5) umieścić ampułko-strzykawkę z adapterem w specjalnym pojemniku na ostre narzędzia

**2b) Przygotowanie ampułko-strzykawki i igły do wstrzyknięcia:
Wszyscy pacjenci (dorośli, dzieci i młodzież)**



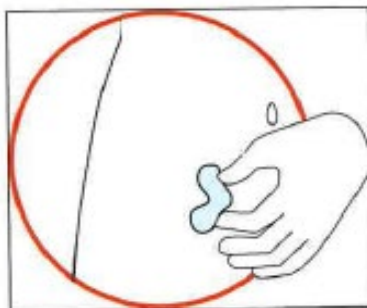
- Wyjąć z opakowania osłonkę z igłą.

- Zdjąć warstwę uszczelniającą z osłonki igły (igła nadal powinna pozostawać w osłonce).



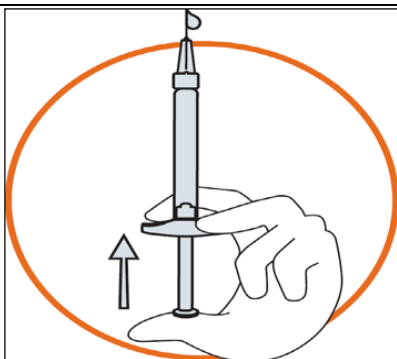
- Chwycić pewnie ampułko-strzykawkę. Ostrożnie założyć igłę na ampułko-strzykawkę zawierającą bezbarwny roztwór.
- Przykręcić ampułko-strzykawkę do igły nadal umocowanej w osłonce.
- Wyjąć igłę z osłonki, pociągając za korpus ampułko-strzykawki. Nie ciągnąć za tłok ampułko-strzykawki.
- Ampułko-strzykawka jest już gotowa do wstrzyknięcia.

3) Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

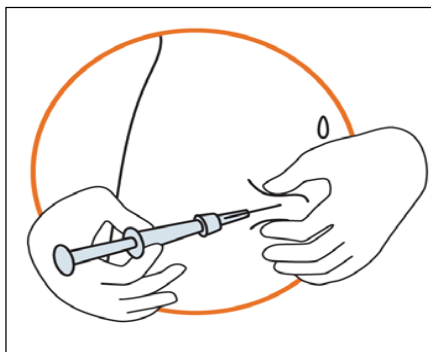


- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Miejscem wstrzyknięcia powinien być fałd skóry na brzuchu, około 5-10 cm poniżej pępka, po dowolnej stronie. Ten obszar skóry powinien znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od jakichkolwiek blizn. Nie wybierać do wstrzyknięcia powierzchni skóry z wybroczynami, obrzękami lub bolesnej.
- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia, przecierając je płatkami gazy nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.

4) Wstrzyknięcie roztworu

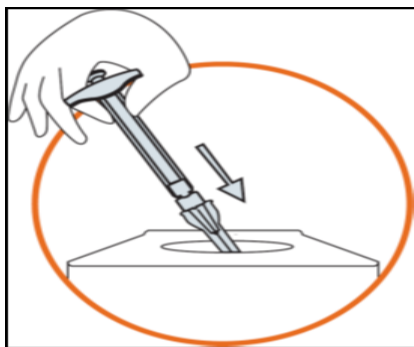


- Ampułko-strzykawkę należy trzymać jedną ręką, pomiędzy dwoma palcami, z kciukiem na końcówce tłoka.
- Upewnić się, że w ampułko-strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza, poprzez naciśnięcie tłoka do pojawienia się pierwszej kropli na końcu igły.



- Trzymać ampułko-strzykawkę pod kątem 45-90 stopni do skóry, z igłą skierowaną do skóry.
- Trzymając ampułko-strzykawkę jedną ręką, drugą ręką chwycić delikatnie fałd skóry pomiędzy kciuk i palec w miejscu, które zostało wcześniej zdezynfekowane.
- Przytrzymać fałd skóry, zbliżyć ampułko-strzykawkę do skóry i szybko wkluć igłę w fałd skóry.
- Powoli wciskać tłok ampułko-strzykawki trzymając rękę nieruchomo, aż do wstrzyknięcia całego płynu do skóry i całkowitego opróżnienia ampułko-strzykawki.
- Tłok wciskać powoli, przez około 30 sekund.
- Puścić fałd skóry i delikatnie wyciągnąć igłę.

5) Usuwanie sprzętu do wstrzykiwań



- Umieścić ampułko-strzykawkę, igłę i osłonkę igły w pojemniku na ostre przedmioty, przeznaczonym do usuwania odpadów, które mogą powodować skaleczenia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niemal u wszystkich pacjentów otrzymujących lek Icatibant Accord występuje reakcja w miejscu wstrzyknięcia (podrażnienie, obrzęk, ból, świąd, zaczerwienienie skóry i uczucie pieczenia). Działania te są zazwyczaj łagodne i ustępują bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):
Dodatkowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (uczucie ucisku, zasinienie, upośledzenie czucia i (lub) drętwienie, swędząca wysypka uniesiona ponad powierzchnię otaczającej skóry oraz uczucie ciepła).

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

Nudności
Bóle głowy
Zawroty głowy
Gorączka
Świąd
Wysypka
Zaczerwienienie skóry
Nieprawidłowy wynik testów wątrobowych

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Pokrzywka

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli pacjent zauważy nasilenie objawów lub zaostrzenie napadu choroby po zastosowaniu leku Icatibant Accord.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Icatibant Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu. Nie zamrażać.

Nie stosować tego leku, jeśli strzykawka lub opakowanie igły są uszkodzone lub gdy występują jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, na przykład jeżeli roztwór jest mętny, występują w nim cząstki stałe lub gdy jego zabarwienie ulegnie zmianie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje Co zawiera lek Icatibant Accord

Substancją czynną jest ikatybant. Każda ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml zawiera octan ikatybantu w ilości odpowiadającej 30 mg ikatybantu. Każdy ml roztworu zawiera 10 mg ikatybantu. Pozostałe składniki to: chlorek sodu, kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Icatibant Accord i co zawiera opakowanie

Icatibant Accord ma postać przezroczystego, bezbarwnego roztworu, praktycznie bez ciał obcych, do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce ze szkła o pojemności 3 ml. Do opakowania dołączona jest igła podskórna.

Icatibant Accord jest dostępny w pojedynczym opakowaniu zawierającym jedną ampułko-strzykawkę z jedną igłą lub trzy ampułko-strzykawki z trzema igłami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Polska

lub

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.