

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Icatibant Accord 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka od 3 ml sadrži ikatibantacetat koji odgovara količini od 30 mg ikatibanta. Jedan ml otopine sadrži 10 mg ikatibanta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna tekućina, praktično bez stranih čestica.

pH: od 5,0 do 6,0

Osmolalnost: od 280 do 340 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Icatibant Accord je indiciran za simptomatsko liječenje akutnih napadaja nasljednog (hereditarnog) angioedema (HAE) kod odraslih osoba, adolescenata i djece od navršene 2. godine, koji imaju nedostatak inhibitora C1-esteraze.

4.2 Doziranje i način primjene

Icatibant Accord je namijenjen primjeni pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Doziranje

Odrasle osobe

Preporučena doza u odraslih je jedna supkutana injekcija lijeka Icatibant Accord od 30 mg.

U većini slučajeva za liječenje napadaja dovoljna je jedna injekcija lijeka Icatibant Accord. U slučaju nedovoljnog povlačenja simptoma ili povratka simptoma, nakon 6 sati može se dati druga injekcija lijeka Icatibant Accord. Ako nakon druge injekcije i dalje postoji nedovoljno povlačenje simptoma ili povratak simptoma, nakon još 6 sati može se dati treća injekcija lijeka Icatibant Accord. U razdoblju od 24 sata ne bi trebalo dati više od 3 injekcije lijeka Icatibant Accord.

U kliničkim ispitivanjima nije dano više od 8 injekcija lijeka Icatibant Accord u jednom mjesecu.

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza lijeka Icatibant Accord na temelju tjelesne težine u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) navedena je u tablici 1 u nastavku.

Tablica 1: Shema doziranja za pedijatrijske bolesnike

Tjelesna težina	Doza (volumen injekcije)
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)

U kliničkom ispitivanju nije primijenjeno više od 1 injekcije lijeka Icatibant Accord po napadaju angioedema.

U djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 12 kg ne može se preporučiti shema doziranja jer sigurnost i djelotvornost u toj pedijatrijskoj skupini nije još ustanovljena.

Starije osobe

Podaci o bolesnicima starijim od 65 godina su ograničeni.

Pokazalo se da je kod starijih osoba povećana sistemska izloženost ikatibantu. Nije poznato koliko je to značajno za sigurnost primjene lijeka Icatibant Accord (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

Icatibant Accord je namijenjen supkutanoj primjeni, po mogućnosti u području abdomena.

Icatibant Accord otopinu za injekciju je potrebno ubrizgavati polako zbog volumena koji treba primijeniti. Svaka štrcaljka lijeka Icatibant Accord namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Za upute o uporabi pogledajte uputu o lijeku.

Samostalna primjena lijeka od strane bolesnika / primjena od strane njegovatelja

Odluku da bolesnik može samostalno početi primjenjivati lijek Icatibant Accord ili da mu ga počne primjenjivati njegovatelj smije donijeti samo liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju nasljednog angioedema (vidjeti dio 4.4).

Odrasle osobe

Icatibant Accord si bolesnik može davati samostalno ili mu ga može davati njegovatelj, ali samo nakon što je podučan pravilnoj tehnici davanja supkutanih injekcija od strane zdravstvenog radnika.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina

Njegovatelj smije primjenjivati Icatibant Accord samo nakon što ga je zdravstveni radnik podučio supkutanoj tehnici ubrizgavanja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laringealni napadaji

Bolesnike s laringealnim napadajima treba nakon davanja injekcije liječiti u odgovarajućoj zdravstvenoj ustanovi sve dok liječnik ne procijeni da ih je sigurno otpustiti.

Ishemijska bolest srca

U ishemijskim uvjetima, propadanje srčane funkcije i smanjenje koronarnog protoka krvi mogli bi se teoretski javiti kao posljedica antagoniziranja bradikininskog receptora tipa 2. Stoga je potreban oprez pri davanju lijeka Icatibant Accord bolesnicima s akutnom ishemijskom bolesti srca ili nestabilnom anginom pectoris (vidjeti dio 5.3).

Moždani udar

Iako nema dokaza koji bi poduprli koristan učinak blokade B2 receptora neposredno nakon moždanog udara, postoji teoretska mogućnost da ikatibant može umanjiti pozitivne neuroprotektivne učinke bradikinina u kasnoj fazi. Shodno tomu, potreban je oprez pri davanju ikatibanta bolesnicima u tjednima nakon moždanog udara.

Samostalna primjena lijeka od strane bolesnika/primjena od strane njegovatelja

Za bolesnike koji nikad prije nisu primali Icatibant Accord, prvo liječenje treba provesti u zdravstvenoj ustanovi ili pod nadzorom liječnika.

U slučaju nedovoljnog povlačenja simptoma ili povratka simptoma nakon samostalne primjene lijeka od strane bolesnika ili primjene od strane njegovatelja, preporučuje se da bolesnik ili njegovatelj potraži liječnički savjet. U odraslih, sljedeće doze koje će možda biti potrebne za isti napadaj smiju se primijeniti samo unutar zdravstvene ustanove (vidjeti dio 4.2). Nema podataka o primjeni sljedećih doza za isti napadaj u adolescenata ili djece.

Bolesnici koji dožive laringealni napadaj trebaju uvijek potražiti liječnički savjet i otići na promatranje u zdravstvenu ustanovu i nakon primjene injekcije kod kuće.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 miligrama) natrija po štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Pedijatrijska populacija

Ograničeno je iskustvo s primjenom lijeka Icatibant Accord u liječenju više od jednog napadaja nasljednog angioedema u pedijatrijskoj populaciji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne očekuju se farmakokinetičke interakcije koje uključuju CYP450 (vidjeti dio 5.2).

Nije proučavana istodobna primjena lijeka Icatibant Accord s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE). ACE inhibitori su kontraindicirani kod bolesnika s nasljednim angioedemom (HAE) zbog povećanja razina bradikinina.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci za izloženost ikatibantu tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na implantaciju u maternici i porod (vidjeti dio 5.3), no mogući rizik za ljude nije poznat.

Icatibant Accord treba primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za fetus (npr. za liječenje potencijalno po život opasnih laringealnih napadaja).

Dojenje

Ikatibant se izlučuje u mlijeko ženki štakora koje doje u koncentracijama sličnim onima u majčinoj krvi. Nisu uočeni nikakvi učinci na postnatalni razvoj mladunaca štakora.

Nije poznato izlučuje li se ikatibant u majčino mlijeko kod ljudi, no preporučuje se da žene koje žele uzeti Icatibant Accord ne bi trebale dojiti 12 sati nakon uzimanja lijeka.

Plodnost

Opetovana primjena ikatibanta kod štakora i pasa imala je za posljedicu učinke na reproduktivne organe. Ikatibant nije imao nikakav učinak na plodnost mužjaka miševa i štakora (vidjeti dio 5.3). U ispitivanju provedenom na 39 zdravih odraslih muškaraca i žena koji su dobivali 30 mg lijeka svakih 6 sati, i to 3 doze svaka 3 dana, što je ukupno 9 doza, nije bilo klinički značajnih promjena u odnosu na početnu vrijednost bazalne i GnRh-om stimulirane koncentracije reproduktivnih hormona ni kod žena ni kod muškaraca. Nije bilo značajnih učinaka ikatibanta na koncentraciju progesterona lutealne faze i lutealnu funkciju, ili na duljinu menstrualnog ciklusa kod žena, a nije bilo ni značajnih učinaka ikatibanta na broj, motilitet i morfologiju spermija kod muškaraca. Nije vjerojatno da će se režim doziranja upotrijebljen za ovo ispitivanje održati u kliničkom kontekstu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Icatibant Accord malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iscrpljenost, letargija, umor, pospanost i omaglica zabilježeni su nakon primjene lijeka Icatibant Accord. Ovi simptomi mogu se pojaviti kao posljedica napadaja nasljednog angioedema. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako osjećaju umor ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima korištenim za registraciju, ukupno 999 napadaja nasljednog angioedema (HAE) liječeno je s 30 mg lijeka Icatibant Accord koji je potkožno primijenio zdravstveni radnik. Zdravstveni radnik primijenio je Icatibant Accord od 30 mg s.c. u 129 zdravih ispitanika i 236 bolesnika s nasljednim angioedemom (HAE).

Gotovo svi ispitanici koji su supkutano primili ikatibant u kliničkim ispitivanjima razvili su reakcije na mjestu primjene injekcije (karakteriziraju ih iritacija kože, oticanje, bol, svrbež, eritem, osjećaj žarenja). Te su reakcije uglavnom bile blage do umjerene jakosti, prolazne i riješene bez dodatne intervencije.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava navedenih u tablici 1 definirana je pomoću sljedećih razreda: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Sve nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u *kurzivu*.

Tablica 2: Nuspojave zabilježene kod primjene ikatibanta

Klasifikacija organskih sustava (kategorija incidencije)	Preferirani pojam
Poremećaji živčanog sustava (Često, $\geq 1/100$ i $< 1/10$)	omaglica glavobolja
Poremećaji probavnog sustava (Često, $\geq 1/100$ i $< 1/10$)	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva (Često, $\geq 1/100$ i $< 1/10$) <i>(Nepoznato)</i>	osip eritem pruritus <i>koprivnjača</i>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (Vrlo često, $\geq 1/10$) (Često, $\geq 1/100$ i $< 1/10$)	reakcije na mjestu injiciranja * pireksija
Pretrage (Često, $\geq 1/100$ i $< 1/10$)	povećane transaminaze
* Modrice na mjestu injiciranja, hematomi na mjestu injiciranja, osjećaj žarenja na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, hipoestezija na mjestu injiciranja, iritacija na mjestu injiciranja, obamrlost na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, osjećaj pritiska na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja, urtikarija na mjestu injiciranja i osjećaj topline na mjestu injiciranja.	

Pedijatrijska populacija

Ukupno 32 pedijatrijska bolesnika (8 djece u dobi od 2 do 11 godina i 24 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina) s nasljednim angioedemom izloženo je liječenju s ikatibantom tijekom kliničkih ispitivanja. Trideset i jedan bolesnik dobio je jednu dozu ikatibanta i 1 bolesnik (adolescent) primio je ikatibant za dva napadaja nasljednog angioedema (ukupno dvije doze). Ikatibant je primijenjen supkutano injekcijom pri dozi od 0,4 mg/kg na temelju tjelesne težine do maksimalne doze od 30 mg.

Većina pedijatrijskih bolesnika liječenih supkutano primijenjenim ikatibantom imali su reakcije na mjestu injiciranja kao što su eritem, oticanje, osjećaj pečenja, bol na koži i svrbež/pruritus; ustanovilo se da su te reakcije bile blage do umjerene po težini i da su odgovarale reakcijama koje su prijavljivane u odraslih bolesnika. U dva pedijatrijska bolesnika pojavile su se reakcije na mjestu injekcije koje su ocijenjene kao teške i koje su se potpuno povukle u roku od 6 sati. Te su reakcije bile eritem, oticanje, osjećaj pečenja i topline.

Tijekom kliničkih ispitivanja nisu zapažene klinički značajne promjene u reproduktivnim hormonima.

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

Tijekom opetovanog liječenja odraslih osoba u kontroliranim ispitivanjima faze III u rijetkim je

slučajevima primijećena prolazna pozitivnost na anti-ikatibant protutijela. Djelotvornost je bila zadržana kod svih bolesnika. Jedan bolesnik liječen ikatibantom na testu je bio pozitivan na anti-ikatibant protutijela prije i nakon liječenja ikatibantom. Taj je bolesnik praćen 5 mjeseci i kasniji su uzorci bili negativni na anti-ikatibant protutijela. Kod primjene ikatibanta nisu zabilježene reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih kliničkih podataka o predoziranju.

Doza od 3,2 mg/kg primijenjena intravenski (otprilike 8 puta terapijska doza) uzrokovala je prolazni eritem, svrbež, navale crvenila ili hipotenziju kod zdravih ispitanika. Nije bila potrebna nikakva terapijska intervencija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali hematološki pripravci, lijekovi koji se koriste za liječenje nasljednog angioedema; ATK oznaka: B06AC02.

Mehanizam djelovanja

Nasljedni (hereditarni) angioedem ili HAE je autosomno dominantna bolest koju uzrokuje nedostatak ili disfunkcija inhibitora C1-esteraze. Napadaji nasljednog angioedema (HAE) popraćeni su povećanim oslobađanjem bradikinina koji je ključni posrednik u razvoju kliničkih simptoma.

Nasljedni angioedem (HAE) manifestira se kao sporadični napadaji supkutanog i/ili submukoznog edema koji zahvaćaju gornje dišne puteve, kožu i probavni trakt. Napadaj obično traje između 2 i 5 dana.

Ikatibant je selektivni kompetitivni antagonist bradikininskog receptora tipa 2 (B2). To je sintetski dekaeptid sa strukturom koja je slična bradikininu, ali s 5 neproteinogenih aminokiselina. Kod HAE, povećane koncentracije bradikinina ključni su posrednik u razvoju kliničkih simptoma.

Farmakodinamički učinci

Kod zdravih mladih ispitanika, u slučaju primjene ikatibanta u dozama od 0,8 mg/kg kroz 4 sata, 1,5 mg/kg/dan ili 0,15 mg/kg/dan u razdoblju od 3 dana, spriječen je razvoj hipotenzije inducirane bradikininom, vazodilatacije i refleksne tahikardije. Pokazalo se da je ikatibant kompetitivni antagonist kad je testna doza bradikinina četverostruko povećana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o djelotvornosti dobiveni su iz početnog otvorenog ispitivanja faze II i iz tri kontrolirana ispitivanja faze III.

Klinička ispitivanja faze III (FAST-1 i FAST-2) bila su randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana ispitivanja s identičnim dizajnom, osim u slučaju komparatora (jedno je kao komparator imalo

peroralno primijenjenu traneksamatnu kiselinu, a drugo je bilo kontrolirano placebom). Ukupno 130 bolesnika slučajnim je odabirom primilo dozu od 30 mg ikatibanta (63 bolesnika) ili komparator (traneksamatnu kiselinu, - 38 ili placebo - 29 bolesnika). Kasnije epizode HAE liječene su u otvorenom produžetku ispitivanja. Bolesnici sa simptomima laringalnog angioedema primili su otvorenu terapiju ikatibantom. Primarni ishod djelotvornosti bilo je vrijeme do početka ublažavanja simptoma uz korištenje vizualne analogne skale (VAS). U tablici 3 prikazani su rezultati djelotvornosti za ta ispitivanja.

FAST-3 bilo je randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama od 98 odraslih bolesnika prosječne dobi od 36 godina. Bolesnici su randomizirani za primanje 30 mg ikatibanta ili placebo supkutanom injekcijom. Podskupina bolesnika u ovom ispitivanju imala je akutne napadaje HAE dok je primala androgene, antifibrinolitička sredstva ili inhibitore C1. Primarni ishod bilo je vrijeme do početka ublažavanja simptoma procijenjeno pomoću kompozitne vizualne analogne skale s tri stavke (VAS-3) koja se sastoji od procjene oticanja kože, bolova na koži i bolovau trbuhu. U tablici 4 prikazani su rezultati djelotvornosti za FAST-3.

U ovim ispitivanjima kod bolesnika koji su primili ikatibant zabilježeno je prosječno brže vrijeme do početka ublažavanja simptoma (2,0, 2,5 i 2,0 sati, tim redoslijedom), u usporedbi s traneksamatnom kiselinom (12,0 sati) i placebom (4,6 i 19,8 sati). Terapijski učinak ikatibanta potvrđen je sekundarnim ishodima djelotvornosti.

U integriranoj analizi ovih kontroliranih ispitivanja faze III vrijeme do početka ublažavanja simptoma i vrijeme do početka ublažavanja primarnog simptoma bilo je slično neovisno o dobnoj skupini, spolu, rasi, tjelesnoj težini ili tome je li bolesnik koristio androgene ili antifibrinolitička sredstva.

Odgovor je također bio dosljedan kod svih ponavljanih napadaja u kontroliranim ispitivanjima faze III. Ukupno 237 bolesnika primilo je 1386 doza od 30 mg ikatibanta u slučaju 1278 napadaja akutnog HAE. U prvih 15 napadaja liječenih ikatibantom (1114 doza za 1030 napadaja), medijan vremena do početka ublažavanja simptoma bio je sličan u svim napadajima (2,0 do 2,5 sata). 92,4% tih napadaja nasljednog angioedema (HAE) liječeno je jednom dozom ikatibanta.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti za FAST-1 i FAST-2

Kontrolirano kliničko ispitivanje ikatibanta nasuprot traneksamatnoj kiselinu ili placebo: rezultati djelotvornosti					
	FAST-2			FAST-1	
	ikatibant	traneksamatna kiselina		ikatibant	Placebo
Broj ispitanika u ITT populaciji (predviđenoj za liječenje)	36	38	Broj ispitanika u ITT populaciji (predviđenoj za liječenje)	27	29
Početna vrijednost VAS (mm)	63,7	61,5	Početna vrijednost VAS (mm)	69,3	67,7
Promjena od početne vrijednosti do 4 sata	-41,6	-14,6	Promjena od početne vrijednosti do 4 sata	-44,8	-23,5
Razlika između liječenja (95% CI, p-vrijednost)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Razlika između liječenja (95% CI, p-vrijednost)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	
Promjena od početne	-54,0	-30,3	Promjena od početne	-54,2	-42,4

Kontrolirano kliničko ispitivanje ikatibanta nasuprot traneksamatnoj kiselini ili placebo: rezultati djelotvornosti					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibant	traneksamatna kiselina		ikatibant	Placebo
vrijednosti do 12 sati			vrijednosti do 12 sati		
Razlika između liječenja (95% CI, p-vrijednost)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Razlika između liječenja (95% CI, p-vrijednost)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	
Medijan vremena do početka ublažavanja simptoma (sati)			Medijan vremena do početka ublažavanja simptoma (sati)		
Sve epizode (N = 74)	2,0	12,0	Sve epizode (N = 56)	2,5	4,6
Stopa odgovora (% CI) 4 sata nakon početka liječenja			Stopa odgovora (% CI) 4 sata nakon početka liječenja		
Sve epizode (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Sve epizode (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Medijan vremena do početka ublažavanja simptoma: svi simptomi (sati): Bol u trbuhu Oticanje kože Bol na koži	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Medijan vremena do početka ublažavanja simptoma: svi simptomi (sati): Bol u trbuhu Oticanje kože bol u koži	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Medijan do gotovo potpunog ublažavanja simptoma (sati)			Medijan do gotovo potpunog ublažavanja simptoma (sati)		
Sve epizode (N = 74)	10,0	51,0	Sve epizode (N = 56)	8,5	19,4
Medijan vremena do regresije simptoma, procjena bolesnika (sati)			Medijan vremena do regresije simptoma, procjena bolesnika (sati)		
Sve epizode (N = 74)	0,8	7,9	Sve epizode (N = 56)	0,8	16,9

Kontrolirano kliničko ispitivanje ikatibanta nasuprot traneksamatnoj kiselini ili placebo: rezultati djelotvornosti					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibant	traneksamatna kiselina		ikatibant	Placebo
Medijan vremena do sveukupnog poboljšanja stanja bolesnika, procjena liječnika (sati)			Medijan vremena do sveukupnog poboljšanja stanja bolesnika, procjena liječnika (sati)		
Sve epizode (N = 74)	1,5	6,9	Sve epizode (N = 56)	1,0	5,7

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti za FAST-3

Rezultati djelotvornosti: FAST-3; kontrolirana faza -- Populacija s namjerom liječenja (ITT)				
Ishod	Statistika	Ikatibant	Placebo	p-vrijednost
		(n = 43)	(n=45)	
Primarni ishod				
Vrijeme do početka ublažavanja simptoma - kompozitna vizualna analogna skala (VAS) (sati)	Medijan	2,0	19,8	<0,001
Drugi ishodi				
Vrijeme do početka ublažavanja primarnog simptoma (sati)	Medijan	1,5	18,5	<0,001
Promjena u rezultatu kompozitne vizualne analogne skale (VAS) 2 sata nakon liječenja	Srednja vrijednost	-19,74	-7,49	<0,001
Promjena u rezultatu kompozitne procjene simptoma od strane ispitanika nakon 2 sata	Srednja vrijednost	-0,53	-0,22	<0,001
Promjena u rezultatu kompozitne procjene simptoma od strane ispitivača nakon 2 sata	Srednja vrijednost	-0,44	-0,19	<0,001
Vrijeme do gotovo potpunog ublažavanja simptoma (sati)	Medijan	8,0	36,0	0,012
Vrijeme do poboljšanja početnog simptoma procijenjeno od strane ispitanika (sati)	Medijan	0,8	3,5	<0,001
Vrijeme do poboljšanja početnog vizualnog simptoma procijenjeno od strane ispitivača (sati)	Medijan	0,8	3,4	<0,001

Ukupno 66 bolesnika s napadajima nasljednog angioedema (HAE) koji je zahvatio grkljan liječeno je u ovim kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III. Rezultati su bili slični onima kod bolesnika s nelaringealnim napadajima HAE kad je riječ o vremenu do početka ublažavanja simptoma.

Pedijatrijska populacija

Nerandomizirano, otvoreno ispitivanje jedne skupine (HGT-FIR-086) provedeno je s ukupno 32 bolesnika. Svi su bolesnici dobili najmanje jednu dozu ikatibanta (0,4 mg/kg tjelesne težine do najviše doze od 30 mg) i većina bolesnika praćena je najmanje 6 mjeseci. Jedanaest bolesnika bilo je u

predpubertetu, a 21 bolesnik bio je u pubertetu ili u postpubertetu.

Populacija u procjeni djelotvornosti sastojala se od 22 bolesnika liječena ikatibantom (11 u predpubertetu i 11 u pubertetu/postpubertetu) kod napadaja nasljednog angioedema.

Primarna mjera ishoda bila je vrijeme do početka ublažavanja simptoma (engl. *time to onset of symptom relief*, TOSR) mjerena kompozitnim rezultatom simptoma koje je prijavljivao ispitivač. Vrijeme do ublažavanja simptoma definirano je kao vrijeme trajanja (u satima) do poboljšanja simptoma za 20%.

Ukupno medijan vremena do početka ublažavanja simptoma bio je 1,0 sati (95%-tni interval pouzdanosti, 1,0-1,1 sat). Početak ublažavanja simptoma nastupio je 1 i 2 sata nakon liječenja u približno 50%, odnosno 90% bolesnika.

Ukupno, medijan vremena do minimalnih simptoma (najranije vrijeme nakon liječenja kada su svi simptomi bili blagi ili odsutni) bio je 1,1 sat (95%-tni interval pouzdanosti, 1,0-2,0 sata).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ikatibanta opisana je u ispitivanjima u kojima je ikatibant primijenjen intravenski i supkutano na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima. Farmakokinetički profil ikatibanta kod bolesnika s nasljednim angioedemom (HAE) sličan je onomu kod zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost ikatibanta iznosi 97%. Vrijeme do maksimalne koncentracije iznosi otprilike 30 minuta.

Distribucija

Volumen distribucije ikatibanta (V_{ss}) iznosi oko 20-25 L. Vezanje za proteine plazme iznosi 44%.

Biotransformacija

Ikatibant se u velikoj mjeri metabolizira pomoću proteolitičkih enzima u neaktivne metabolite koji se prvenstveno izlučuju putem urina.

Ispitivanja *in vitro* potvrdila su da se ikatibant ne razgrađuje oksidativnim metaboličkim putevima i da nije inhibitor glavnih izoenzima citokroma (CYP) P450 (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) te da ne inducira CYP 1A2 i 3A4.

Eliminacija

Ikatibant se uglavnom eliminira metabolizmom uz manje od 10% doze koja se eliminira u urinu kao nepromijenjen lijek. Klirens iznosi oko 15-20 l/sat i neovisan je o dozi. Poluvijek u plazmi iznosi oko 1-2 sata.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Podaci ukazuju na smanjenje klirensa povezano s dobi koje ima za posljedicu oko 50-60% višu izloženost kod starijih osoba (75-80 godina) u usporedbi s bolesnicima u dobi od 40 godina.

Spol

Podaci ukazuju da nema razlike u klirensu između ženskog i muškog spola nakon korekcije za tjelesnu

težinu.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Ograničeni podaci ukazuju na to da oštećenja funkcije jetre ili bubrega ne utječu na izloženost ikatibantu.

Rasa

Informacije o utjecaju koji ima pripadnost pojedinoj rasi su ograničene. Dostupni podaci o izloženosti ukazuju da nema razlike u klirensu između ispitanika koji nisu bijelci (n=40) i bijelaca (n=132).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ikatibanta bila je karakterizirana u pedijatrijskih bolesnika s nasljednim angioedemom u ispitivanju HGT-FIR-086 (vidjeti dio 5.1). Nakon jedne supkutane primjene (0,4 mg/kg do najviše 30 mg), vrijeme do maksimalne koncentracije približno je 30 minuta, a terminalni poluvijek je približno 2 sata. Nema zapaženih razlika u izloženosti ikatibantu između bolesnika s nasljednim angioedemom sa ili bez napadaja. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje, koristeći podatke iz odrasle i pedijatrijske populacije, pokazalo je da je klirens ikatibanta povezan s tjelesnom težinom, a niže vrijednosti klirensa zabilježene su kod niže tjelesne težine u pedijatrijskoj populaciji s nasljednim angioedemom. Na temelju modeliranja za doziranje prema skupinama tjelesne težine, predviđena izloženost ikatibantu u pedijatrijskoj populaciji s nasljednim angioedemom (vidjeti dio 4.2) niža je od opažene izloženosti u ispitivanjima koja su provedena u odraslih bolesnika s nasljednim angioedemom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su ispitivanja s ponovljenim dozama u trajanju do 6 mjeseci kod štakora, odnosno 9 mjeseci kod pasa. I kod štakora i kod pasa došlo je do smanjenja razina spolnih hormona u cirkulaciji povezanog s dozom, a ponavljana primjena ikatibanta reverzibilno je odgodila spolno sazrijevanje.

Najveće dnevne izloženosti definirane područjem ispod krivulje (AUC) pri dozama bez uočenog štetnog učinka (NOAEL) u 9-mjesečnom ispitivanju na psima bile su 2,3 puta veće od područja ispod krivulje (AUC) kod odraslih osoba nakon supkutane primjene doze od 30 mg. Doza bez uočenog štetnog učinka (NOAEL) nije se mogla izmjeriti u ispitivanju na štakorima, međutim svi nalazi iz tog ispitivanja pokazali su potpuno ili djelomično reverzibilne učinke kod liječenih štakora. Hipertrofija nadbubrežnih žlijezdi primijećena je kod svih doza ispitanih na štakorima. Uočeno je da je hipertrofija nadbubrežnih žlijezda reverzibilna nakon prekida terapije ikatibantom. Nije poznata klinička važnost nalaza na nadbubrežnim žlijezdama.

Ikatibant nije imao nikakav učinak na plodnost mužjaka miševa (najveća doza 80,8 mg/dan) i štakora (najveća doza 10 mg/kg/dan).

U dvogodišnjem ispitivanju procjene kancerogenog potencijala ikatibanta u štakora, dnevne doze s približno dvostrukim razinama izloženosti koje su postignute nakon terapijske doze u ljudi nisu utjecale na incidenciju ili morfologiju tumora. Rezultati ne upućuju na kancerogeni potencijal ikatibanta.

U standardnom nizu *in vitro* i *in vivo* testova ikatibant nije bio genotoksičan.

Ikatibant nije imao teratogeni učinak pri primjeni putem s.c. injekcije tijekom ranog embrionalnog i fetalnog razvoja kod štakora (najveća doza 25 mg/kg/dan) i kunića (najveća doza 10 mg/kg/dan). Ikatibant je učinkovit antagonist bradikininu i zbog toga, visoke doze lijeka mogu utjecati na proces implantacije u maternici i kasniju stabilnost maternice u ranoj trudnoći. Ti utjecaji na maternicu manifestiraju se i u kasnom stadiju trudnoće gdje ikatibant ima tokolitički učinak, što dovodi do odgođenog okota kod štakora uz povećani fetalni distress i perinatalnu smrt pri visokim dozama (10

mg/kg/dan).

U dvotjednom ispitivanju za utvrđivanje raspona supkutane doze u juvenilnih štakora, doza od 25 mg/kg/dan utvrđena je kao maksimalna podnošljiva doza. U pivotalnom ispitivanju toksičnosti kod mladunaca u kojima su spolno nezreli štakori dnevno primali 3 mg/kg/dan u razdoblju od 7 tjedana, primijećena je atrofija sjemenika i pasjemenika; primijećeni mikroskopski rezultati bili su djelomično reverzibilni. Slični učinci ikatibanta na reproduktivno tkivo uočeni su kod spolno zrelih štakora i pasa. Ti tkivni nalazi bili su u skladu s prijavljenim učincima gonadotropina, a tijekom kasnijeg razdoblja bez terapije pokazali su se reverzibilnima.

Ikatibant nije izazvao promjene srčanog provođenja *in vitro* (hERG kanal) ili *in vivo* kod normalnih pasa ili kod različitih modela pasa (ventrikularni ritam, fizički napor i koronarna ligacija) ondje gdje nisu primijećene nikakve povezane hemodinamičke promjene. Pokazalo se da ikatibant pogoršava induciranu ishemiju srca u nekoliko nekliničkih modela, iako nije uvijek uočen štetan utjecaj kod akutne ishemije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od 3 ml (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutil obložen polimerom fluorougljika). Igla za potkožnu primjenu (25 G; 16 mm) uključena je u pakiranje.

Veličina pakiranja: jedna napunjena štrcaljka s jednom iglom ili tri napunjene štrcaljke s tri igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina treba biti bistra i bezbojna i bez vidljivih čestica.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Odgovarajuća doza koju treba primijeniti temelji se na tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2).

Kada je potrebna doza niža od 30 mg (3 ml), potrebna je sljedeća oprema za izvlačenje i primjenu odgovarajuće doze:

- Adapter (proksimalni i/ili distalni ženski luer lock konektor/spojnik)
- Graduirana štrcaljka od 3 ml (preporučena)

Napunjena štrcaljka i katibanta i sve druge komponente namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Sve igle i štrcaljke trebaju biti odložene u spremnik za oštre predmete.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. srpnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grčka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Icatibant Accord 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ikatibant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 3 ml sadrži ikatibantacetat koji odgovara količini od 30 mg ikatibanta.
Jedan ml otopine sadrži 10 mg ikatibanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: natrijev klorid, ledenu acetatnu kiselinu, natrijev hidroksid i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
3 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Icatibant Accord 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Icatibant Accord 30 mg injekcija
ikatibant
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 mg/3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Icatibant Accord 30 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki ikatibant

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Touključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Icatibant Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Icatibant Accord
3. Kako primjenjivati Icatibant Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Icatibant Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Icatibant Accord i za što se koristi

Icatibant Accord sadrži djelatnu tvar ikatibant.

Icatibant Accord se koristi za liječenje simptoma nasljednog (hereditarnog) angioedema (HAE) kod odraslih, adolescenata i djece od navršene 2. godine nadalje.

Kod nasljednog angioedema (HAE) u Vašem su krvotoku povećane razine tvari koja se naziva bradikinin, što dovodi do simptoma kao što su oticanje, bol, mučnina i proljev.

Icatibant Accord blokira djelovanje bradikinina i tako prekida daljnje napredovanje simptoma napadaja nasljednog angioedema.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Icatibant Accord

Nemojte primjenjivati Icatibant Accord

- **ako ste alergični na ikatibant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Icatibant Accord:

- ako bolujete od angine (smanjeni dotok krvi u srčani mišić)
- ako ste nedavno imali moždani udar

Neke nuspojave povezane s lijekom Icatibant Accord slične su simptomima Vaše bolesti. Odmah obavijestite liječnika ako primijetite da se simptomi napadaja bolesti pogoršavaju nakon primanja lijeka Icatibant Accord.

Osim toga:

- Vi ili Vaš njegovatelj morate proći obuku iz tehnike davanja supkutane (potkožne) injekcije prije nego što samostalno ubrizgate ili primite od njegovatelja Icatibant Accord.
- Odmah nakon što samostalno ubrizgate Icatibant Accord ili Vam njegovatelj da injekciju lijeka Icatibant Accord u trenutku kad imate laringealni napadaj (opstrukciju gornjih dišnih puteva), morate potražiti liječničku pomoć u zdravstvenoj ustanovi.
- Ako se simptomi ne smire nakon samostalne ili njegovateljeve primjene jedne injekcije lijeka Icatibant Accord, trebate potražiti liječnički savjet u vezi s dodatnim injekcijama lijeka Icatibant Accord. U odraslih bolesnika, unutar 24 sata mogu se dati najviše 2 dodatne injekcije.

Djeca i adolescenti

Icatibant Accord se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 12 kg jer nije ispitan u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Icatibant Accord

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nisu poznate interakcije lijeka Icatibant Accord s drugim lijekovima. Ako uzimate lijek poznat kao inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) (na primjer: kaptopril, enalapril, ramipril, kvinapril, lizinopril) koji se koristi za snižavanje krvnog tlaka ili iz bilo kojeg drugog razloga, trebate obavijestiti svog liječnika prije primanja lijeka Icatibant Accord.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što počnete primjenjivati Icatibant Accord.

Ako dojite, ne biste trebali dojit 12 sati nakon posljednjeg primanja lijeka Icatibant Accord.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ili raditi na strojevima ako osjećate umor ili omaglicu kao posljedicu napadaja nasljednog angioedema (HAE) ili nakon primjene lijeka Icatibant Accord.

Icatibant Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 miligrama) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Icatibant Accord

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Ako nikad prije niste primali Icatibant Accord, prvu dozu lijeka Icatibant Accord uvijek će Vam dati liječnik ili medicinska sestra. Liječnik će Vam reći kad je sigurno da odete kući. Nakon razgovora s liječnikom ili medicinskom sestrom i nakon obuke iz tehnike davanja supkutane (potkožne) injekcije, moći ćete samostalno ubrizgati Icatibant Accord ili to može učiniti Vaš njegovatelj kad imate napadaj nasljednog angioedema (HAE). Važno je da Icatibant Accord ubrizgate supkutano (pod kožu) čim primijetite napadaj angioedema. Liječnik će podučiti Vas ili Vašeg njegovatelja kako sigurno ubrizgati Icatibant Accord pridržavajući se uputa o lijeku.

Kada i koliko često trebate primjenjivati Icatibant Accord?

Vaš je liječnik odredio točnu dozu lijeka Icatibant Accord i on će Vam reći koliko ga često treba primjenjivati.

Odrasle osobe

- Preporučena doza lijeka Icatibant Accord je jedna injekcija (3 ml, 30 mg) koja se ubrizgava supkutano (pod kožu) čim primijetite napadaj angioedema (na primjer, povećano oticanje kože, osobito na licu i vratu ili sve jača bol u trbuhu).
- Ako ne dođe do ublažavanja simptoma nakon 6 sati, trebate potražiti liječnički savjet u vezi s dodatnim injekcijama lijeka Icatibant Accord. U odraslih, unutar 24 sata mogu se dati najviše 2 dodatne injekcije.
- **Ne biste trebali uzeti više od 3 injekcije u razdoblju od 24 sata, a ako trebate više od 8 injekcija na mjesec, trebate potražiti liječnički savjet.**

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do 17 godina

- Preporučena doza lijeka Icatibant Accord je jedna injekcija od 1 ml do najviše 3 ml na temelju tjelesne težine, ubrizgana supkutano (pod kožu) čim razvijete simptome napadaja angioedema (na primjer pojačano oticanje kože, naročito na licu i vratu, pojačana bol u trbuhu).
- Vidjeti dio o uputama za uporabu za informacije o dozi koju je potrebno ubrizgati.
- Ako niste sigurni koju dozu trebate ubrizgati, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- **Ako Vam se simptomi pogoršavaju ili se ne poboljšavaju, morate odmah zatražiti medicinsku pomoć.**

Kako treba primjenjivati Icatibant Accord?

Icatibant Accord je namijenjen za supkutanu injekciju (pod kožu). Svaku štrcaljku treba upotrijebiti samo jedanput.

Icatibant Accord se ubrizgava kratkom iglom u potkožno masno tkivo abdomena (trbuha).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Sljedeće upute po koracima namijenjene su:

- **Samostalnoj primjeni lijeka (odrasli)**
- **Primjeni od strane njegovatelja ili zdravstvenog radnika u odraslih, adolescenata ili djece od navršene 2. godine nadalje (s tjelesnom težinom od najmanje 12 kg).**

Upute uključuju sljedeće glavne korake:

- 1) Opće informacije
- 2a) Priprema štrcaljke za djecu i adolescente (2 -17 godina) s tjelesnom težinom do najviše 65 kg
- 2b) Priprema štrcaljke i igle za injekciju (svi bolesnici)
- 3) Priprema mjesta primjene injekcije
- 4) Ubrizgavanje otopine
- 5) Zbrinjavanje otpadnog materijala nakon injekcije

Upute po koracima za injekciju

1) Opće informacije

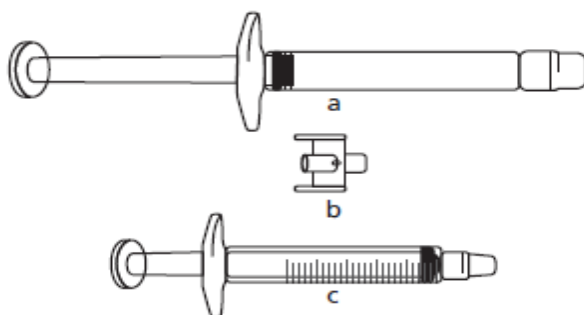
- Očistite predviđeno radno područje (radnu površinu) prije početka postupka.
- Operite ruke sapunom i vodom.
- Otvorite pakiranje odvajanjem zaštitne folije.
- Izvadite napunjenu štrcaljku iz pakiranja.
- Odvrnite i uklonite navojnu kapicu na kraju napunjene štrcaljke.
- Odložite napunjenu štrcaljku nakon što ste odvrnuli navojnu kapicu.

2a) Priprema štrcaljke za djecu i adolescente (2-17 godina) s tjelesnom težinom do najviše 65 kg:

Važne informacije za zdravstvene radnike i njegovatelje:

Kada je doza manja od 30 mg (3 ml), potreban je sljedeći pribor za uzimanje odgovarajuće doze (vidjeti u nastavku):

- Icatibant Accord napunjena štrcaljka (koja sadrži otopinu ikatibanta)
- konektor (adapter)
- graduirana štrcaljka od 3 ml



Potreban volumen za injekciju, u ml, treba uvući u praznu graduiranu štrcaljku od 3 ml (vidjeti tablicu u nastavku).

Tablica 1: Shema doziranja za djecu i adolescente

Tjelesna težina	Volumen injekcije
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

Bolesnici s tjelesnom težinom **većom od 65 kg** koristit će cijeli sadržaj napunjene štrcaljke (3 ml).



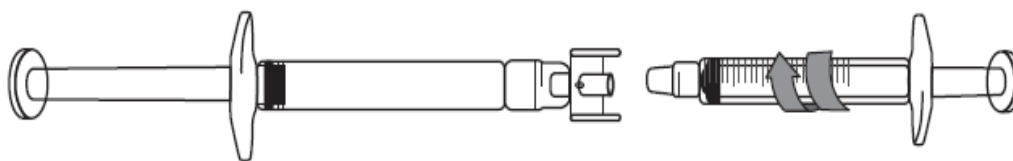
Ako niste sigurni koji volumen otopine izvući, pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru

- 1) Uklonite navojne kapice s oba kraja adaptera.



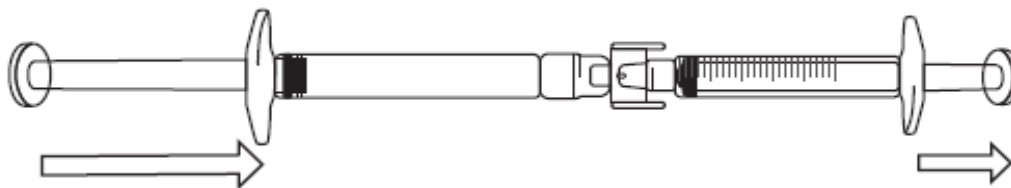
Izbjegavajte dirati krajeve adaptera i vrhove štrcaljki, kako biste spriječili kontaminaciju

- 2) Zavijte adapter na napunjenu štrcaljku.
- 3) Spojite graduiranu štrcaljku na drugi kraj adaptera pritom pazeći da su oba spoja dobro pričvršćena.

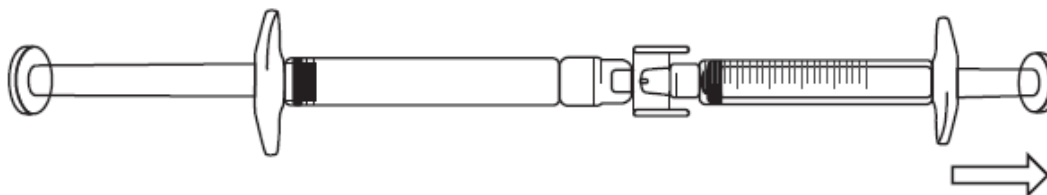


Prebacivanje otopine ikatibanta u graduiranu štrcaljku:

- 1) Za početak prebacivanja otopine ikatibanta, gurnite klip napunjene štrcaljke (krajnje lijevo na slici u nastavku).



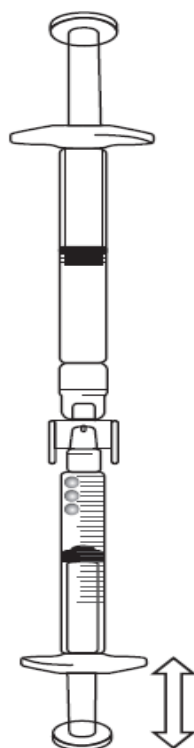
- 2) Ako otopina ikatibanta ne počinje prelaziti u graduiranu štrcaljku, nježno povucite klip graduirane štrcaljke dok otopina ikatibanta ne počne ulaziti u graduiranu štrcaljku (vidjeti sliku u nastavku).



- 3) Nastavite gurati klip napunjene štrcaljke dok potreban volumen injekcije (doza) ne pređe u graduiranu štrcaljku. Vidjeti tablicu 1 za informacije o doziranju.

Ako je prisutan zrak u graduiranoj štrcaljki:

Okrenite spojene štrcaljke tako da je napunjena štrcaljka na vrhu (vidjeti sliku u nastavku).

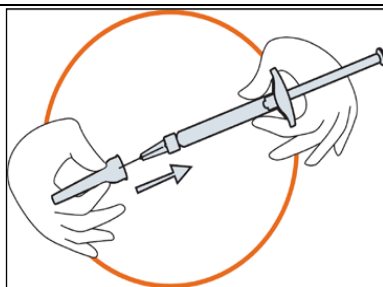


- Gurnite klip graduirane štrcaljke tako da se sav zrak prebaci natrag u napunjenu štrcaljku (ovaj korak možda treba ponoviti nekoliko puta).
 - Izvucite potreban volumen otopine ikatibanta.
- 4) Odvojite napunjenu štrcaljku i adapter od graduirane štrcaljke.
 - 5) Bacite iskorištenu napunjenu štrcaljku i adapter u spremnik za oštre predmete.

**2b) Priprema štrcaljke i igle za injekciju:
svi bolesnici (odrasli, adolescenti i djeca)**



- Izvadite kapicu igle iz blistera.
- Uklonite zaštitnu foliju s kapice igle (igla i dalje treba biti u kapici igle).



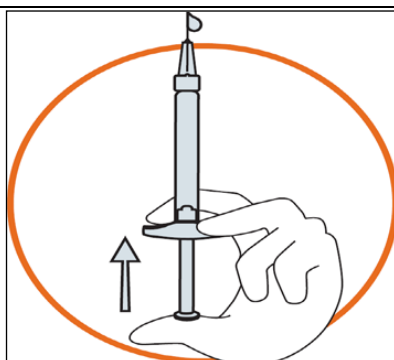
- Čvrsto držite štrcaljku. Pažljivo pričvrstite iglu na štrcaljku s bezbojnom otopinom.
- Zavrnite štrcaljku na iglu koja je i dalje fiksirana u kapici igle.
- Izvadite iglu iz kapice igle povlačenjem štrcaljke. Nemojte povlačiti potisni klip.
- Štrcaljka je sada spremna za injekciju.

3) Priprema mjesta primjene injekcije



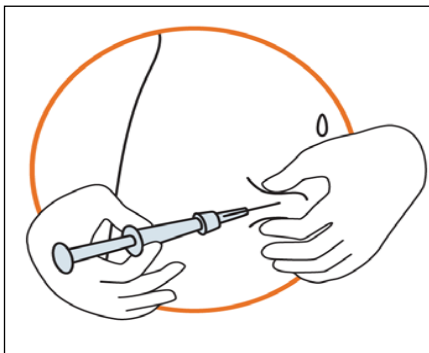
- Odaberite mjesto primjene injekcije. Mjesto primjene injekcije treba biti nabor kože na trbuhu otprilike 5-10 cm ispod pupka na bilo kojoj strani. To bi područje trebalo biti najmanje 5 cm udaljeno od bilo kakvog ožiljka. Nemojte odabrati područje na kojem su modrice, koje je natečeno ili bolno.
- Očistite mjesto primjene injekcije blazinicom natopljenom alkoholom i pustite da se osuši.

4) Ubrizgavanje otopine



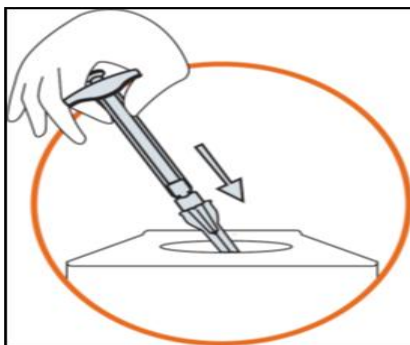
- Držite štrcaljku u jednoj ruci između dva prsta, a palac postavite na donji dio potisnog klipa.

- Pobrinite se da u štrcaljki ne bude mjehurića zraka tako što ćete pritiskati potisni klip sve dok se na vrhu igle ne pojavi prva kap.



- Držite štrcaljku pod kutom od 45-90 stupnjeva u odnosu na kožu s iglom usmjerenom prema koži.
- Držeći štrcaljku u jednoj ruci, upotrijebite drugu ruku kako biste lagano primili nabor kože između palca i prstiju na prethodno dezinficiranom mjestu primjene injekcije.
- Držite nabor kože, prinesite štrcaljku koži i brzo uvedite iglu u nabor kože.
- Mirnom rukom polako gurajte potisni klip štrcaljke sve dok sva tekućina ne bude ubrizgana pod kožu i štrcaljka ne ostane prazna.
- Polako pritišćite tako da cijeli postupak potraje otprilike 30 sekundi.
- Otpustite nabor kože i lagano izvucite iglu.

5) Zbrinjavanje otpadnog materijala nakon injekcije



- Bacite štrcaljku, iglu i kapicu igle u posudu za oštre predmete predviđenu za otpadni materijal koji bi mogao ozlijediti druge ako se ne zbrine na odgovarajući način.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Gotovo svi bolesnici koji prime Icatibant Accord imat će reakcije na mjestu uboda injekcije (kao što je iritacija kože, oticanje, bol, svrbež, crvenilo kože i osjećaj žarenja). Te nuspojave obično su blage i nestaju bez potrebe za dodatnim liječenjem.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Dodatne reakcije na mjestu uboda injekcije (osjećaj pritiska, modrice, smanjeni osjet i/ili obamrlost, ispušćeni svrbljivi kožni osip i osjećaj topline).

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Mučnina

Glavobolja

Omaglica

Vrućica

Svrbež

Osip

Crvenilo kože

Abnormalni nalazi testova procjene funkcije jetre

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Koprivnjača (urtikarija)

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite da se simptomi napadaja bolesti pogoršavaju nakon primanja lijeka Icatibant Accord.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obavijestite liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Icatibant Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Ne zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje štrcaljke ili igle oštećeno ili ako postoje vidljivi znakovi propadanja, na primjer, ako je otopina zamućena, ako u njoj plutaju čestice ili ako je promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Icatibant Accord sadrži

Djelatna tvar je ikatibant. Jedna napunjena štrcaljka od 3 ml sadrži ikatibantacetat, što je jednako 30 mg ikatibanta. Jedan ml otopine sadrži 10 mg ikatibanta. Drugi sastojci su natrijev klorid, ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekciju.

Kako Icatibant Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Icatibant Accord se isporučuje kao bistra, bezbojna otopina, praktično bez stranih čestica, u napunjenoj staklenoj štrcaljki od 3 ml. Igla za potkožnu primjenu uključena je u pakiranje.

Icatibant Accord je dostupan kao jednostruko pakiranje koje sadrži jednu napunjenu štrcaljku s jednom iglom ili tri napunjene štrcaljke s tri igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

III

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grčka

<Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.