

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Icatibant Accord 30 mg oplossing voor injectie, in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit van 3 ml bevat een hoeveelheid icatibantacetaat die equivalent is aan 30 mg icatibant.

Elke ml van de oplossing bevat 10 mg icatibant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is een heldere en kleurloze vloeistof, praktisch vrij van vreemde deeltjes.

pH: 5,0 tot 6,0

Osmolaliteit: 280 tot 340 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Icatibant Accord is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder met C1- esterase-inhibitordeficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Icatibant Accord is bestemd voor gebruik onder begeleiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis voor volwassenen is een eenmalige subcutane injectie van Icatibant Accord 30 mg.

In de meeste gevallen is een enkele injectie Icatibant Accord voldoende om een aanval te behandelen. In geval van onvoldoende verlichting of van recidief van de verschijnselen, kan na 6 uur een tweede injectie Icatibant Accord worden toegediend. Als de tweede injectie onvoldoende verlichting geeft of als een recidief van de verschijnselen wordt waargenomen, kan na nog eens 6 uur een derde injectie Icatibant Accord worden toegediend. Per 24 uur mogen niet meer dan 3 injecties Icatibant Accord worden toegediend.

In de klinische onderzoeken werden per maand niet meer dan 8 injecties Icatibant Accord toegediend.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosis Icatibant Accord op basis van het lichaamsgewicht voor kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 2 tot 17 jaar) wordt weergegeven in tabel 1 hieronder.

Tabel 1: Dosisschema voor pediatrische patiënten

Lichaamsgewicht	Dosis (injectievolume)
12 kg tot 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg tot 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg tot 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg tot 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

In het klinisch onderzoek werd niet meer dan 1 injectie van Icatibant Accord per HAE-aanval toegediend.

Er kan geen dosisschema worden aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 jaar of voor kinderen die minder dan 12 kg wegen aangezien de veiligheid en werkzaamheid bij deze pediatrische groep niet zijn vastgesteld.

Ouderen

Er is beperkte informatie beschikbaar over patiënten ouder dan 65 jaar.

Gebleken is dat bij ouderen de systemische blootstelling aan icatibant hoger is. De relevantie hiervan met betrekking tot de veiligheid van Icatibant Accord is onbekend (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Icatibant Accord is bestemd voor subcutane toediening bij voorkeur in de buikstreek.

Icatibant Accord oplossing voor injectie moet langzaam worden geïnjecteerd vanwege de toe te dienen hoeveelheid.

Elke injectiespuit met Icatibant Accord is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Zie de bijsluiter voor instructies voor gebruik.

Zorgverlener/zelftoediening

De beslissing om met toediening van Icatibant Accord door een zorgverlener of zelftoediening te starten, mag enkel genomen worden door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van erfelijk angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

Icatibant Accord mag alleen door de patiënt zelf of door een zorgverlener worden toegediend nadat men een training in subcutane injectietechniek heeft gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 – 17 jaar

Icatibant Accord mag alleen door een zorgverlener worden toegediend nadat men een training in subcutane- injectietechniek heeft gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aanvallen van laryngeaal oedeem

Patiënten met een aanval van laryngeaal oedeem moeten na de injectie onder toezicht worden gesteld in een daarvoor geschikt ziekenhuis, tot de arts oordeelt dat ontslag veilig is.

Ischemische hartziekte

Onder ischemische omstandigheden zou zich door antagonisme van de bradykininereceptor type 2 in theorie een verslechtering van de hartfunctie en een afname van de coronaire bloedstroom kunnen voordoen. Daarom is bij de toediening van Icatibant Accord aan patiënten met acute ischemische hartziekte of instabiele angina pectoris voorzichtigheid geboden (zie rubriek 5.3).

Beroerte

Hoewel er bewijs is voor een gunstig effect van een blokkade van de B2-receptor onmiddellijk na een beroerte, bestaat er een theoretische mogelijkheid dat icatibant de positieve, neuroprotectieve latefase- effecten van bradykinine afzwakt. In de weken na een beroerte is dan ook voorzichtigheid geboden bij de toediening van icatibant aan patiënten.

Zorgverlener/zelftoediening

Bij patiënten die nooit eerder Icatibant Accord hebben gekregen, moet de eerste behandeling in een ziekenhuis of onder begeleiding van een arts worden gegeven.

Indien na zelfbehandeling of toediening door een zorgverlener onvoldoende effect wordt bereikt of de symptomen terugkeren, wordt het aanbevolen dat de patiënt of zorgverlener medische hulp zoekt.

Voor volwassenen moeten opeenvolgende doses die mogelijk noodzakelijk zijn voor dezelfde aanval in een medische instelling worden toegediend (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens over de toediening van opeenvolgende doses voor dezelfde aanval bij adolescenten of kinderen.

Patiënten met een aanval van laryngeaal oedeem moeten altijd medische hulp zoeken en moeten geobserveerd worden in een ziekenhuis, ook nadat zij de injectie thuis bij zichzelf hebben toegediend.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per spuit, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met het behandelen van meer dan een HAE-aanval met Icatibant Accord bij pediatrische patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische geneesmiddelinteracties waarbij CYP450 betrokken is, worden niet verwacht (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van Icatibant Accord en ‘angiotensin convertering enzyme’-remmers (ACE-remmers) is niet onderzocht. ACE-remmers zijn gecontra-indiceerd bij HAE-patiënten in verband met mogelijke toename van de bradykinineconcentratie.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over blootstelling aan icatibant bij zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren zijn effecten gebleken op de innesteling in de baarmoeder en op de bevalling (zie rubriek 5.3), maar het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Icatibant Accord mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het potentiële voordeel het risico voor de foetus rechtvaardigt (bijv. voor behandeling van potentieel levensbedreigende aanvallen van laryngeaal oedeem).

Borstvoeding

Icatibant wordt in de melk van lacterende ratten uitgescheiden in concentraties die overeenkomen met die in matернаal bloed. Er werden geen effecten aangetoond op de postnatale ontwikkeling van rattenpups.

Het is niet bekend of icatibant in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar aanbevolen wordt dat vrouwen die borstvoeding geven, en die Icatibant Accord willen gebruiken, gedurende 12 uur na de behandeling geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Bij zowel ratten als honden resulteerde herhaald gebruik van icatibant in effecten op de geslachtsorganen. Icatibant had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke muizen en ratten (zie rubriek 5.3). In een onderzoek waarbij 39 gezonde volwassen mannen en vrouwen behandeld werden met 30 mg om de 6 uur (3 doses om de 3 dagen met in totaal 9 doses), werden geen klinisch significante veranderingen vastgesteld ten opzichte van de uitgangswaarden wat betreft de basale en GnRH-gestimuleerde spiegels van geslachtshormonen bij zowel de vrouwen als de mannen. Er waren geen significante effecten van icatibant op de progesteronconcentratie in de luteale fase en op de luteale functie, of op de duur van de menstruele cyclus bij de vrouwen, en er waren geen significante effecten van icatibant op de hoeveelheid, de motiliteit en de morfologie van het sperma bij de mannen. Het is onwaarschijnlijk dat het doseringsschema dat in dit onderzoek werd gebruikt in de klinische praktijk wordt toegepast.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Icatibant Accord heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na het gebruik van Icatibant Accord is melding gemaakt van vermoeidheid, lethargie, slaperigheid en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen optreden als gevolg van een HAE-aanval. Patiënten moet worden geadviseerd niet aan het verkeer deel te nemen en geen machines te bedienen als ze moe of duizelig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek dat gebruikt is voor registratie werden in totaal 999 HAE-aanvallen behandeld met 30 mg icatibant via subcutane weg, toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Icatibant 30 mg werd door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg via subcutane weg toegediend aan 129 gezonde proefpersonen en 236 patiënten met HAE.

Bijna alle proefpersonen die werden behandeld met subcutaan toegediende icatibant in klinische onderzoeken, ontwikkelden reacties op de injectieplaats (gekenmerkt door huidirritatie, zwelling, pijn, jeuk, erytheem, branderig gevoel). Deze reacties waren over het algemeen licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard, en ze verdwenen vanzelf zonder verdere interventie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De frequentie van de in tabel 1 vermelde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Alle bijwerkingen uit post-marketingervaring worden *cursief* weergegeven.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld met icatibant

Systeem/orgaanklassen (incidentiecategorie)	Voorkeursterm
Zenuwstelselaandoeningen (Vaak, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Duizeligheid Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen (Vaak, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen (Vaak, $\geq 1/100$, $< 1/10$) (Niet bekend)	Rash Erytheem Pruritus Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen (Zeer vaak, $\geq 1/10$) (Vaak, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Injectieplaatsreacties* Pyrexie
Onderzoeken (Vaak, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Transaminasen verhoogd
* Injectieplaatskneuzing, injectieplaatshematoom, injectieplaatsgloeien, injectieplaatserytheem, injectieplaatshypesthesie, injectieplaatsirritatie, injectieplaatsdoofheid, injectieplaatsoedeem, injectieplaatspijn, injectieplaatsdrukgevoel, injectieplaatspruritus, zwelling van injectieplaats, injectieplaatsurticaria en injectieplaatswarmte.	

Pediatrische patiënten

Tijdens klinisch onderzoek kregen in totaal 32 pediatrische patiënten (8 kinderen in de leeftijd van

2 tot 11 jaar en 24 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar) met HAE een behandeling met icatibant. Eenendertig patiënten kregen een eenmalige dosis icatibant en 1 patiënt (een adolescent) kreeg icatibant voor twee HAE-aanvallen (twee doses in totaal). Icatibant werd via subcutane injectie toegediend in een dosis van 0,4 mg/kg op basis van het lichaamsgewicht met een maximale dosis van 30 mg.

De meeste pediatrie patiënten die met subcutaan icatibant werden behandeld, kregen injectieplaatsreacties zoals erytheem, zwelling, branderig gevoel, pijn van de huid en jeuk/pruritus. Deze reacties bleken van lichte tot matige ernst te zijn en kwamen overeen met de reacties die bij volwassenen zijn gemeld. Twee pediatrie patiënten kregen injectieplaatsreacties die als ernstig werden beoordeeld en die volledig waren verdwenen binnen de 6 uur. Deze reacties waren erytheem, zwelling, branderig en warm gevoel.

Tijdens klinisch onderzoek werden geen klinisch significante veranderingen in de geslachtshormonen waargenomen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Bij herhaalde behandeling van volwassenen in de gecontroleerde fase III-onderzoeken werd in zeldzame gevallen positiviteit voor anti-icatibant-antistoffen waargenomen. Bij alle patiënten bleef de werkzaamheid behouden. Eén patiënt die met Icatibant werd behandeld, testte positief voor anti-icatibant-antistoffen vóór en na de behandeling met Icatibant. Deze patiënt werd gedurende 5 maanden gevolgd en verdere stalen waren negatief voor anti-icatibant-antistoffen. Er werden geen overgevoeligheids- of anafylactische reacties gemeld met Icatibant.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen klinische informatie over overdosering beschikbaar.

Een dosis van 3,2 mg/kg intraveneus (ongeveer 8 maal de therapeutische dosis) veroorzaakte bij gezonde proefpersonen tijdelijk erytheem, jeuk, overmatig blozen of hypotensie. Therapeutische interventie was niet noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hematologische middelen, geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van erfelijke angio-oedeem, ATC-code: B06AC02.

Werkingsmechanisme

HAE (een autosomale, dominante aandoening) wordt veroorzaakt door het ontbreken of de disfunctie van C1-esteraseremmer. HAE-aanvallen gaan gepaard met een verhoogde afgifte van bradykinine, de hoofdmediator bij het optreden van de klinische verschijnselen.

HAE manifesteert zich als intermitterende aanvallen van subcutaan en/of submucosaal oedeem met

betrokkenheid van de bovenste luchtwegen, de huid en het maag-darmkanaal. Een aanval duurt doorgaans 2 tot 5 dagen.

Icatibant is een selectieve competitieve bradykinine-type-2-receptorantagonist (B2-receptorantagonist). Het is een synthetische decapeptide met een structuur die lijkt op die van bradykinine, maar met 5 niet-proteïenogene aminozuren. Bij HAE zijn verhoogde bradykinineconcentraties de hoofdmediator bij het optreden van de klinische verschijnselen.

Farmacodynamische effecten

Bij gezonde jonge proefpersonen voorkwam toediening van icatibant in doses van 0,8 mg/kg over 4 uur, 1,5 mg/kg/dag of 0,15 mg/kg/dag gedurende 3 dagen de ontwikkeling van door bradykinine geïnduceerde hypotensie, vasodilatatie en reflex tachycardie. Icatibant bleek een competitieve antagonist wanneer de provocatiedosis bradykinine met een factor 4 werd verhoogd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gegevens betreffende de werkzaamheid werden verkregen uit een eerste open-label fase II-onderzoek en drie gecontroleerde fase III-onderzoeken.

Klinische fase III-onderzoeken (FAST-1 en FAST-2) waren gerandomiseerde, dubbelblinde gecontroleerde onderzoeken en waren identiek van opzet met uitzondering van de comparator (één met oraal tranexaminezuur als vergelijkingsmiddel en één placebogecontroleerd). In totaal werden 130 patiënten willekeurig ingedeeld in een groep met 30 mg icatibant (63 patiënten) of met een vergelijkingsmiddel (tranexaminezuur (38 patiënten) of placebo (29 patiënten)). Daaropvolgende episoden van HAE werden behandeld in een open-labelverlengingsfase. Patiënten met verschijnselen van laryngeaal angio-oedeem ontvingen open-labelbehandeling met icatibant. In de fase III-onderzoeken was het primaire eindpunt voor de werkzaamheid de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting zoals bepaald aan de hand van een visuele analoge schaal (VAS). Tabel 3 toont de resultaten m.b.t. de werkzaamheid voor deze onderzoeken.

FAST-3 was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek in parallele groepen bij 98 volwassen patiënten met een mediane leeftijd van 36 jaar. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel icatibant 30 mg ofwel placebo via subcutane injectie. Een subgroep van de patiënten in dit onderzoek ontwikkelde acute HAE-aanvallen tijdens het gebruik van androgenen, antifibrinolytische middelen of CI-remmers. Het primaire eindpunt was de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting zoals bepaald aan de hand van een visuele analoge score op basis van 3 items (VAS-3) bestaande uit de evaluatie van zwelling van de huid, pijn van de huid, en buikpijn. Tabel 4 toont de resultaten m.b.t. de werkzaamheid voor het FAST-3 onderzoek.

In deze onderzoeken was bij patiënten met icatibant de mediane tijd tot de aanvang van symptoomverlichting korter (respectievelijk 2,0, 2,5 en 2,0 uur) dan met tranexaminezuur (12,0 uur) en placebo (4,6 en 19,8 uur). Het behandelingseffect van icatibant werd bevestigd door secundaire eindpunten voor de werkzaamheid.

Een geïntegreerde analyse van deze gecontroleerde fase III-onderzoeken, de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting en de tijd tot de aanvang van primaire symptoomverlichting waren vergelijkbaar, ongeacht leeftijdsgroep, geslacht, ras, gewicht, en ongeacht of de patiënt androgenen of antifibrinolytische middelen gebruikte.

Bij herhaalde aanvallen was de respons eveneens vergelijkbaar in de gecontroleerde fase III-onderzoeken. In totaal werden 237 patiënten behandeld met 1.386 doses van 30 mg icatibant voor 1.278 acute HAE-aanvallen. Bij de eerste 15 aanvallen die met icatibant werden behandeld (1.114 doses voor 1.030 aanvallen) was de mediane tijd tot de aanvang van symptoomverlichting vergelijkbaar bij de verschillende aanvallen (2,0 tot 2,5 uur). 92,4% van deze HAE-aanvallen werden behandeld met een enkelvoudige dosis icatibant.

Tabel 3. Resultaten m.b.t. de werkzaamheid voor FAST-1 en FAST-2

Gecontroleerd klinisch onderzoek van icatibant vs. tranexaminezuur/placebo: werkzaamheidsresultaten					
	FAST-2			FAST-1	
	icatibant	tranexaminezuur		icatibant	placebo
Aantal proefpersonen in ITT-populatie	36	38	Aantal proefpersonen in ITT-populatie	27	29
Uitgangs-VAS (mm)	63,7	61,5	Uitgangs-VAS (mm)	69,3	67,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde na 4 uur	-41,6	-14,6	Verandering t.o.v. uitgangswaarde na 4 uur	-44,8	-23,5
Vershil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Vershil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Verandering t.o.v. uitgangswaarde na 12 uur	-54,0	-30,3	Verandering t.o.v. uitgangswaarde na 12 uur	-54,2	-42,4
Vershil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Vershil tussen behandelingen (95% BI, p-waarde)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting (uren)			Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	2,0	12,0	Alle voorvallen (N = 56)	2,5	4,6
Responspercentage (%; BI) 4 uur na start van behandeling			Responspercentage (%; BI) 4 uur na start van behandeling		
Alle voorvallen (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Alle voorvallen (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting: alle verschijnselen (u): Buikpijn Zwelling van de huid Huidpijn	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting: alle verschijnselen (u): Buikpijn Zwelling van de huid Huidpijn	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Mediane tijd tot bijna volledige symptoomverlichting (uren)			Mediane tijd tot bijna volledige symptoomverlichting (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	10,0	51,0	Alle voorvallen (N = 56)	8,5	19,4

Gecontroleerd klinisch onderzoek van icatibant vs. tranexaminezuur/placebo: werkzaamheidsresultaten					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	tranexamine- zuur		icatibant	placebo
Mediane tijd tot regressie van verschijnselen, door patiënt (uren)			Mediane tijd tot regressie van verschijnselen, door patiënt (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	0,8	7,9	Alle voorvallen (N = 56)	0,8	16,9
Mediane tijd tot algehele verbetering van de patiënt, door arts (uren)			Mediane tijd tot algehele verbetering van de patiënt, door arts (uren)		
Alle voorvallen (N = 74)	1,5	6,9	Alle voorvallen (N = 56)	1,0	5,7

Tabel 4. Resultaten m.b.t. de werkzaamheid voor FAST-3

Resultaten m.b.t. de werkzaamheid: FAST-3; Gecontroleerde Fase – ITT-populatie				
Eindpunt	Statistiek	Icatibant	Placebo	p-waarde
		(n = 43)	(n=45)	
Primair eindpunt				
Tijd tot de aanvang van symptoomverlichting-- Samengestelde VAS (u)	Mediaan	2,0	19,8	< 0,001
Andere eindpunten				
Tijd tot de aanvang van primaire symptoomverlichting (u)	Mediaan	1,5	18,5	< 0,001
Verandering in de samengestelde VAS-score 2 u na behandeling	Gemiddelde	-19,74	-7,49	< 0,001
Verandering in de samengestelde symptoomscore geëvalueerd door de proefpersoon na 2 uur	Gemiddelde	-0,53	-0,22	< 0,001
Verandering in de samengestelde symptoomscore geëvalueerd door de onderzoeker na 2 uur	Gemiddelde	-0,44	-0,19	< 0,001
Tijd tot bijna volledige symptoomverlichting (u)	Mediaan	8,0	36,0	0,012
Tijd tot de eerste symptoomverlichting geëvalueerd door de proefpersoon (u)	Mediaan	0,8	3,5	< 0,001
Tijd tot de eerste zichtbare symptoomverlichting geëvalueerd door de onderzoeker (u)	Mediaan	0,8	3,4	< 0,001

Er werden in totaal 66 patiënten behandeld voor laryngeale HAE-aanvallen in deze klinische

gecontroleerde fase III-onderzoeken. De resultaten waren gelijk aan die bij patiënten met niet-laryngeale HAE-aanvallen, wat betreft de tijd tot de aanvang van symptoomverlichting.

Pediatrische patiënten

Er is een open-label, niet-gerandomiseerd enkelarmig onderzoek (HGT-FIR-086) uitgevoerd met in totaal 32 patiënten. Alle patiënten kregen ten minste één dosis icatibant (0,4 mg/kg lichaamsgewicht, met een maximale dosis van 30 mg) en de meeste patiënten werden gedurende minimaal 6 maanden gevolgd. Elf patiënten waren in de prepuberteit en 21 patiënten waren in de puberteit of postpuberteit.

De populatie ter beoordeling van de werkzaamheid bestond uit 22 patiënten die voor een HAE-aanval met icatibant waren behandeld (11 in prepuberteit en 11 in puberteit/postpuberteit).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot aanvang van symptoomverlichting (*Time to Onset of Symptom Relief*, TOSR), gemeten met behulp van een samengestelde, door de onderzoeker gemelde symptoomscore. De tijd tot symptoomverlichting werd gedefinieerd als de tijdsduur (in uren) die nodig was voor verbetering van de symptomen met een ordegrootte van 20%.

De globale, mediane tijd tot aanvang van symptoomverlichting bedroeg 1,0 uur (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,0 – 1,1 uur). Een en twee uur na de behandeling ondervond respectievelijk ongeveer 50% en 90% van de patiënten aanvang van symptoomverlichting.

De globale, mediane tijd tot minimale symptomen (vroegste tijdstip na de behandeling waarop alle symptomen ofwel van lichte aard ofwel verdwenen waren) bedroeg 1,1 uur (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,0 – 2,0 uur).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van icatibant is beschreven in onderzoeken met zowel intraveneuze als subcutane toediening aan gezonde vrijwilligers en patiënten. Het farmacokinetisch profiel van icatibant bij patiënten met HAE komt overeen met dat bij gezonde vrijwilligers.

Absorptie

Na subcutane toediening is de biologische beschikbaarheid van icatibant 97 %. De tijd tot maximumconcentratie bedraagt ongeveer 30 minuten.

Distributie

Het distributievolume (Vss) van icatibant bedraagt ongeveer 20-25 l. De plasma-eiwitbinding is 44 %.

Biotransformatie

Icatibant wordt door proteolytische enzymen in sterke mate omgezet in inactieve metabolieten die voornamelijk in de urine worden uitgescheiden.

In-vitro-onderzoeken hebben bevestigd dat icatibant niet via oxidatieve metabole routes wordt afgebroken en geen remmer van belangrijke iso-enzymen van cytochroom P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4) en geen inductor van CYP 1A2 en 3A4 is.

Eliminatie

Icatibant wordt voornamelijk door omzetting geëlimineerd, waarbij minder dan 10 % van de dosis als onveranderd geneesmiddel in de urine wordt geëlimineerd. De klaring bedraagt ongeveer 15-20 l/u en is onafhankelijk van de dosis. De terminale plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 1-2 uur.

Speciale populaties

Ouderen

De gegevens duiden op een verminderde klaring naargelang de leeftijd, wat ertoe leidt dat ouderen (75-80 jaar) ongeveer 50-60% meer worden blootgesteld dan patiënten van 40 jaar.

Geslacht

De gegevens duiden erop dat er geen verschil in de klaring is tussen vrouwen en mannen na correctie voor lichaamsgewicht.

Lever- en nierfunctiestoornis

Beperkte gegevens duiden erop dat blootstelling aan icatibant niet wordt beïnvloed door lever- of nierfunctiestoornis.

Ras

Er is beperkte informatie over het effect op afzonderlijke rassen. Beschikbare gegevens over het gebruik duiden erop dat er geen verschil in de klaring is tussen niet-blanke (n=40) en blanke (n=132) proefpersonen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van icatibant werd onderzocht bij pediatrische patiënten met HAE in onderzoek HGT-FIR-086 (zie rubriek 5.1). Na een enkelvoudige subcutane toediening (0,4 mg/kg tot maximaal 30 mg) bedraagt de tijd tot maximale concentratie ongeveer 30 minuten en de terminale halfwaardetijd is ongeveer 2 uur. Er zijn geen verschillen in gebruik van icatibant waargenomen tussen HAE- patiënten met en zonder een aanval. Het farmacokinetische populatiemodel waarin gebruik werd gemaakt van gegevens afkomstig van zowel volwassenen als pediatrische patiënten toonde aan dat de klaring van icatibant verband houdt met het lichaamsgewicht, waarbij lagere klaringswaarden werden vastgesteld bij een lager lichaamsgewicht in de pediatrische populatie met HAE. Op basis van een model voor dosering op basis van lichaamsgewicht is de verwachte voorgeschreven dosis icatibant bij de pediatrische populatie met HAE (zie rubriek 4.2) lager dan die in onderzoeken met volwassen HAE-patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken naar herhaalde toediening van maximaal 6 maanden bij ratten en 9 maanden bij honden werden uitgevoerd. Zowel bij ratten als bij honden was er een dosisgerelateerde daling van circulerende geslachtshormonen en bij herhaald gebruik van icatibant werd de geslachtsrijping omkeerbaar vertraagd.

De maximale dagelijkse blootstellingen gedefinieerd aan de hand van de oppervlakte onder de curve (AUC) in No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL's) in het 9 maanden durende onderzoek met honden waren 2,3 maal de AUC bij volwassen mensen na een subcutane toediening van 30 mg. In het onderzoek met ratten kon geen NOAEL bepaald worden. Toch toonden alle bevindingen van dat onderzoek ofwel volledig ofwel gedeeltelijk omkeerbare effecten bij behandelde ratten. Hypertrofie van de bijnier werd waargenomen bij alle doseringen die bij ratten werden onderzocht. Men stelde vast dat deze hypertrofie van de bijnier na stopzetting van de behandeling met icatibant verdween. De klinische relevantie van deze bevindingen betreffende de bijnier is niet bekend.

Icatibant had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke muizen (hoogste dosis 80,8 mg/kg/dag) en ratten (hoogste dosis 10 mg/kg/dag).

In een 2 jaar durend onderzoek ter beoordeling van het carcinogene potentieel van icatibant bij ratten, hadden dagdoses die leidden tot blootstellingsniveaus tot ongeveer tweemaal zo hoog als die worden bereikt na een therapeutische dosis bij de mens, geen effect op de incidentie of morfologie

van tumoren. De resultaten wijzen niet op een carcinogeen potentieel voor icatibant.

In een standaardreeks *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken was icatibant niet genotoxisch.

Icatibant was bij toediening als subcutane injectie niet teratogeen tijdens de vroege ontwikkeling van embryo en foetus bij ratten (hoogste dosis 25 mg/kg/dag) en konijnen (hoogste dosis 10 mg/kg/dag). Icatibant is een krachtige antagonist van bradykinine. Hierdoor kan behandeling met hoge doses effecten hebben op het innestelingsproces in de baarmoeder en de verdere stabiliteit van de baarmoeder tijdens de vroege zwangerschap. Deze effecten op de baarmoeder manifesteren zich ook in een laat stadium van de zwangerschap, wanneer icatibant een tocolytisch effect heeft dat leidt tot vertraging van de bevalling bij ratten en een toename van foetale nood en perinatale sterfte bij hoge doses (10 mg/kg/dag).

Een onderzoek van 2 weken naar de parameters voor het subcutane-dosisbereik bij jonge ratten liet een maximaal getolereerde dosis van 25 mg/kg/dag zien. In het hoofdonderzoek met betrekking tot juveniele toxiciteit waarbij niet-geslachtsrijpe ratten dagelijks met 3 mg/kg/dag gedurende 7 weken werden behandeld, werd atrofie van de testes en epididymides waargenomen. De microscopische bevindingen die werden waargenomen, waren gedeeltelijk omkeerbaar. Bij geslachtsrijpe ratten en honden werden vergelijkbare effecten van icatibant op het geslachtswefsel waargenomen. Deze bevindingen wat betreft het weefsel kwamen overeen met de gerapporteerde effecten op gonadotrofinen en blijken reversibel te zijn in de daaropvolgende behandelingsvrije periode.

Icatibant veroorzaakte geen verandering in cardiale geleiding *in vitro* (hERG-kanaal) of *in vivo* bij gewone honden of in verschillende diermodellen met honden (ventriculaire pacing, lichamelijke inspanning en coronaire ligatie) waarin geen gerelateerde hemodynamische veranderingen werden waargenomen. Icatibant bleek in een aantal niet-klinische modellen cardiale ischemie te verergeren, hoewel een schadelijk effect bij acute ischemie niet consistent is aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
IJsazijnzuur (voor pH-stelling)
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml oplossing in een voorgevulde spuit van 3 ml (glas type I) met plunjerstop (bromobutyl omhuld met fluorkoolstofpolymeer). Een naald voor hypodermale injectie (25 G, 16 mm) wordt meegeleverd in de verpakking.

Verpakkingsgrootte met een voorgevulde spuit en een injectienaald met drie voorgevulde spuiten en drie injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing moet helder en kleurloos zijn en vrij van vaste deeltjes.

Gebruik bij pediatrische patiënten

De geschikte dosis die moet worden toegediend, is gebaseerd op het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

Wanneer de vereiste dosis lager dan 30 mg (3 ml) is, is het volgende materiaal nodig om de geschikte dosis op te trekken en toe te dienen:

- Adapter (proximale en/of distale vrouwelijke luer-lockconnector/-verbindingsstuk)
- Gegradueerde injectiespuit van 3 ml (aanbevolen)

De voorgevulde spuit met icatibant en alle andere onderdelen zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle naalden en spuiten moeten worden verwijderd in een container voor scherpe voorwerpen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning 16 juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN
DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Icatibant Accord 30 mg oplossing voor injectie, in voorgevulde spuit
icatibant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit van 3 ml bevat icatibantacetaat dat equivalent is aan 30 mg icatibant.
Elke ml oplossing bevat 10 mg icatibant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: natriumchloride, ijsazijnzuur, natriumhydroxide en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

3 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE

AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Icatibant Accord 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEKE IDENTIFICATIECODE – DOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Icatibant Accord 30 mg injectie

icatibant

Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 mg / 3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Icatibant Accord 30 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit icatibant

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Icatibant Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Icatibant Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Icatibant Accord bevat de werkzame stof icatibant.

Icatibant Accord wordt gebruikt voor de behandeling van de verschijnselen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder.

Bij HAE is de hoeveelheid van de stof bradykinine in uw bloed verhoogd, en dit leidt tot verschijnselen als zwelling, pijn, misselijkheid en diarree.

Icatibant Accord blokkeert de werking van bradykinine en voorkomt daardoor een verdere verergering van de verschijnselen van een HAE-aanval.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u lijdt aan angina pectoris (verminderde bloedstroom naar de hartspier)
- als u onlangs een beroerte heeft gehad

sommige van de bijwerkingen die met Icatibant Accord worden geassocieerd, lijken op de symptomen van uw aandoening. Als u merkt dat de symptomen van de aanval verergeren nadat u Icatibant Accord kreeg toegediend, zeg dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Ook geldt dat:

- u of uw zorgverlener getraind moet zijn in subcutane (onderhuidse) injectietechniek voordat u Icatibant Accord bij uzelf injecteert of uw zorgverlener u met Icatibant Accord injecteert;
- onmiddellijk nadat u Icatibant Accord bij uzelf injecteert of uw zorgverlener Icatibant Accord bij u injecteert wanneer u een laryngeale aanval heeft (belemmering van de doorgang naar de bovenste luchtwegen), u medische hulp in een ziekenhuis moet zoeken;
- als uw symptomen niet verdwenen zijn na één door uzelf of uw zorgverlener toegediende injectie van Icatibant Accord, u medische hulp moet zoeken voor extra injecties Icatibant Accord. Bij volwassenen kunnen per 24 uur maximaal 2 extra injecties worden toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Icatibant Accord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar of kinderen die minder dan 12 kg wegen, omdat het niet bij deze patiënten is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Icatibant Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Van Icatibant Accord is niet bekend dat het een wisselwerking vertoont met andere geneesmiddelen. Als u om uw bloeddruk te verlagen of om een andere reden een angiotensineconverterendenzymremmer (ACE-remmer) gebruikt (bijvoorbeeld captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril), moet u uw arts hierover informeren voor u Icatibant Accord krijgt toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u Icatibant Accord gebruikt.

Als u borstvoeding geeft, mag u tot 12 uur na de laatste toediening van Icatibant Accord geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Neem niet deel aan het verkeer en bedien geen machines als u moe of duizelig bent als gevolg van uw HAE-aanval of na toediening van Icatibant Accord.

Icatibant Accord bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 milligram) en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Als u nooit eerder Icatibant Accord heeft gekregen, dan zal uw eerste dosis Icatibant Accord altijd door uw arts of verpleegkundige worden geïnjecteerd. Uw arts zal u zeggen wanneer u veilig naar huis kunt gaan. Nadat u dit besproken heeft met uw arts of verpleegkundige en nadat u een training heeft gekregen in subcutane (onderhuidse) injectietechniek, kunt u Icatibant Accord bij uzelf injecteren of kan uw zorgverlener Icatibant Accord bij u injecteren wanneer u een HAE-aanval

heeft. Het is belangrijk dat Icatibant Accord subcutaan (onderhuids) wordt geïnjecteerd zodra u merkt dat u een aanval van angio-oedeem krijgt. Uw behandelend arts zal u en uw zorgverlener leren hoe u Icatibant Accord veilig injecteert op basis van de instructies in de bijsluiter.

Wanneer en hoe vaak moet dit middel worden toegediend?

Uw arts heeft de exacte dosis Icatibant Accord vastgesteld en hij/zij zal u zeggen hoe vaak deze dosis moet worden toegediend.

Volwassenen

- De aanbevolen dosis Icatibant Accord is één injectie (3 ml, 30 mg) die subcutaan (onder de huid) wordt geïnjecteerd zodra u de aanval van angio-oedeem opmerkt (bijvoorbeeld sterkere zwelling van de huid, met name van gezicht en hals, of verergering van buikpijn).
- Als na 6 uur geen verlichting van de verschijnselen optreedt, moet u medische hulp zoeken voor extra injecties Icatibant Accord. Bij volwassenen kunnen per 24 uur maximaal 2 extra injecties worden toegediend.
- **U mag binnen een periode van 24 uur niet meer dan 3 injecties krijgen en als u per maand meer dan 8 injecties Icatibant Accord nodig heeft, moet u medische hulp zoeken.**

Kinderen en jongeren van 2 tot 17 jaar

- De aanbevolen dosis Icatibant Accord is één injectie van 1 ml tot maximaal 3 ml op basis van het lichaamsgewicht die subcutaan (onder de huid) wordt geïnjecteerd zodra u verschijnselen van een aanval van angio-oedeem ontwikkelt (bijvoorbeeld sterkere zwelling van de huid, met name van gezicht en hals, verergerende van buikpijn).
- Zie de rubriek over instructies voor gebruik voor de dosis die moet worden geïnjecteerd.
- Twijfelt u over de dosis die moet worden geïnjecteerd? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- **Als uw symptomen verergeren of als ze niet verbeteren, moet u onmiddellijk medische hulp zoeken.**

Hoe wordt dit middel toegediend?

Icatibant Accord is bedoeld voor subcutane injectie (onder de huid). Elke naald mag slechts eenmaal worden gebruikt.

Icatibant Accord wordt met een korte naald in het vetweefsel onder de huid van de buik geïnjecteerd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De volgende stapsgewijze instructies zijn bedoeld voor:

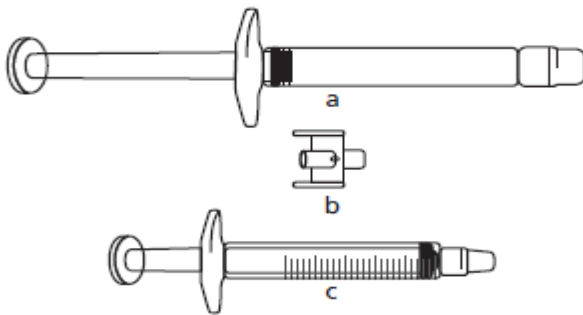
- **zelftoediening (volwassenen)**
- **toediening door een zorgverlener of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bij volwassenen, jongeren of kinderen ouder dan 2 jaar (die ten minste 12 kg wegen).**

De instructies omvatten de volgende hoofdstappen:

- 1) Algemene informatie

- 2a) Klaarmaken van de spuit voor kinderen en jongeren (2 - 17 jaar) die 65 kg of minder wegen
- 2b) Klaarmaken van de spuit en injectienaald voor injectie (alle patiënten)
- 3) Klaarmaken van de injectieplaats
- 4) Injecteren van de oplossing
- 5) Verwijderen van het injectiemateriaal

Stapsgewijze instructies voor injectie

1) Algemene informatie	
- Maak voordat u begint het werkgebied (oppervlak) dat u zult gebruiken schoon. - Was uw handen met water en zeep. - Open de voorgevormde verpakking door de folie naar achteren te trekken. - Neem de voorgevulde spuit uit de voorgevormde verpakking. - Verwijder het schroefdoopje van het uiteinde van de voorgevulde spuit door het los te draaien. - Nadat het schroefdoopje is verwijderd, leg de voorgevulde spuit neer.	
2a) Klaarmaken van de spuit voor kinderen en jongeren (2 - 17 jaar) die 65 kg of minder wegen:	
Belangrijke informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en zorgverleners: Wanneer de dosis lager dan 30 mg (3 ml) is, is het volgende materiaal nodig om de geschikte dosis op te trekken (zie hieronder): - Voorgevulde spuit met Icatibant Accord (met icatibant-oplossing) - Verbindingsstuk (adapter) - Gegradueerde injectiespuit van 3 ml	
	
Het vereiste injectievolume in ml moet worden opgetrokken in een lege gegradueerde injectiespuit van 3 ml (zie tabel hieronder).	
Tabel 1: Doseringsschema voor kinderen en jongeren	
Lichaamsgewicht	Injectievolume
12 kg tot 25 kg	1,0 ml
26 kg tot 40 kg	1,5 ml
41 kg tot 50 kg	2,0 ml

Patiënten die **meer dan 65 kg** wegen, gebruiken de volledige inhoud van de voorgevulde spuit (3 ml).



Als u niet zeker weet hoeveel oplossing u moet optrekken, vraag dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige

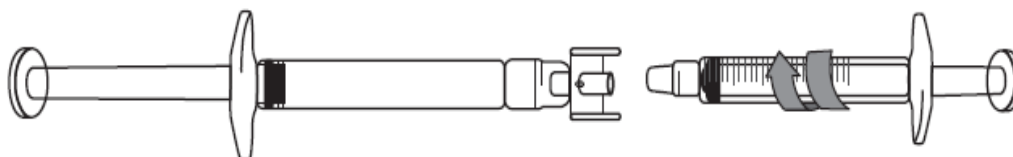
1) Verwijder de schroefdoppen op beide uiteinden van het verbindingstuk.



Vermijd contact met de uiteinden van het verbindingstuk en de spuiten om vervuiling te voorkomen

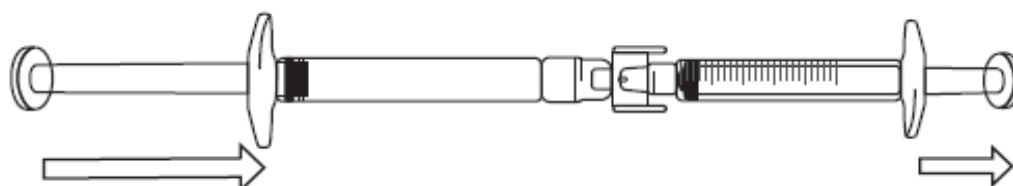
2) Schroef het verbindingstuk op de voorgevulde spuit.

3) Bevestig de gegradueerde spuit op het andere uiteinde van het verbindingstuk en zorg ervoor dat beide verbindingen stevig vastzitten.

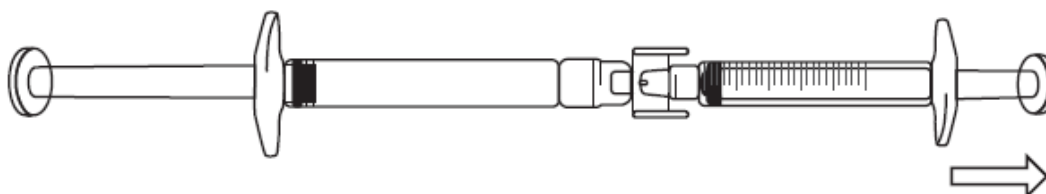


De icatibant-oplossing naar de gegradueerde spuit overbrengen:

1) Om de overdracht van de icatibant-oplossing te starten, drukt u de zuiger van de voorgevulde spuit in (zie uiterst links op de afbeelding hieronder).



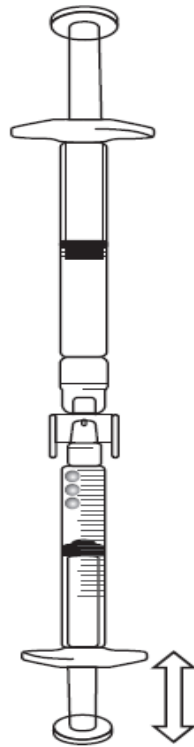
2) Als de overdracht van de icatibant-oplossing naar de gegradueerde spuit niet start, trek dan voorzichtig aan de zuiger van de gegradueerde spuit totdat de icatibant-oplossing in de gegradueerde spuit begint te stromen (zie afbeelding hieronder).



3) Blijf de zuiger van de voorgevulde spuit indrukken totdat het vereiste injectievolume (de dosis) is overgegaan in de gegradueerde spuit. Zie tabel 1 voor informatie over dosis.

Als er lucht zit in de gegradueerde injectiespuit:

- Draai de aan elkaar bevestigde spuitën zodat de voorgevulde spuit zich bovenaan bevindt (zie afbeelding hieronder).

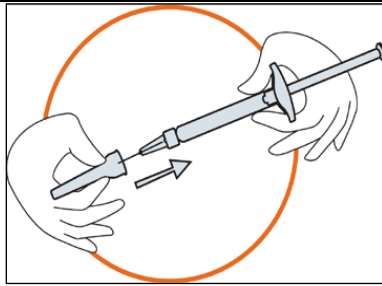


- Druk de zuiger van de gegradueerde injectiespuit in zodat de lucht terug in de voorgevulde spuit wordt gedrukt (deze stap moet mogelijk verschillende keren worden herhaald).
 - Trek de vereiste hoeveelheid icatibant-oplossing op.
- 4) Verwijder de voorgevulde spuit en het verbindingsstuk van de gegradueerde injectiespuit.
- 5) Werp de voorgevulde spuit en het verbindingsstuk weg in de container voor scherpe voorwerpen.

**2b) Klaarmaken van de spuit en injectienaald voor injectie:
Alle patiënten (volwassenen, jongeren en kinderen)**



- Verwijder de naald in de beschermhuls uit de blisterverpakking.
- Verwijder de folie van de beschermhuls (de naald moet in de beschermhuls blijven).



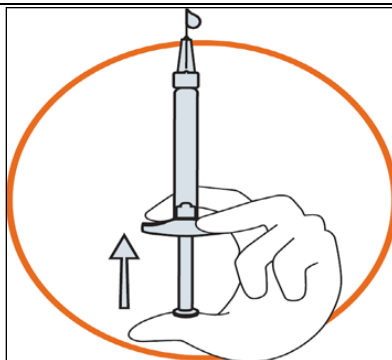
- Houd de spuit stevig vast. Bevestig de naald voorzichtig op de voorgevulde spuit met de kleurloze oplossing.
- Schroef de voorgevulde spuit op de naald, terwijl de naald nog in de beschermhuls zit.
- Verwijder de naald uit de beschermhuls door aan de spuit te trekken. Trek niet aan de zuiger van de spuit.
- De spuit is nu klaar voor injectie.

3) Klaarmaken van de injectieplaats



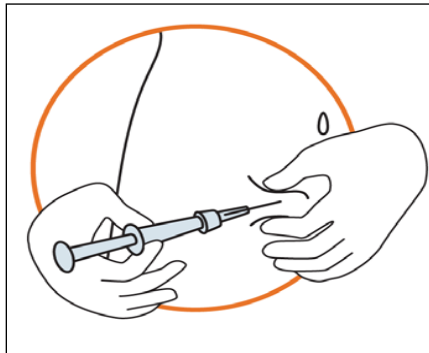
- Kies de injectieplaats. De injectieplaats moet een huidplooi zijn aan de zijkant van de buik, ongeveer 5-10 cm onder uw navel. Deze plaats moet minstens 5 cm verwijderd zijn van littekens. Kies geen plaats die gekwetst, gezwollen of pijnlijk is.
- Maak de injectieplaats schoon door er met een alcoholdoekje over te wrijven en laat drogen.

4) Injecteren van de oplossing



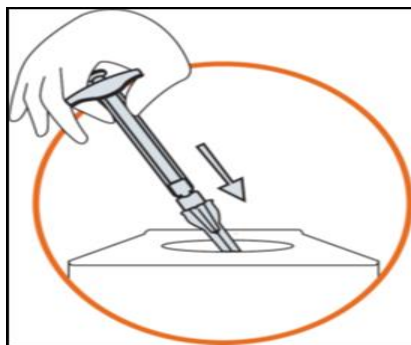
- Houd de spuit tussen twee vingers van één hand, met uw duim aan de onderzijde van de zuiger.

- Zorg ervoor dat er geen luchtbel in de spuit zit, door de zuiger in te drukken totdat de eerste druppel vloeistof op de punt van de naald verschijnt.



- Houd de spuit in een hoek van 45 tot 90 graden tegen de huid aan, waarbij de naald naar de huid is gericht.
- Houd de spuit in één hand en gebruik uw andere hand om voorzichtig een huidplooi op te nemen tussen uw duim en vingers op de reeds gedesinfecteerde injectieplaats.
- Houd de huidplooi vast, breng de spuit tegen de huid en breng de naald met een snelle beweging in de huidplooi.
- Druk de zuiger van de spuit met vaste hand langzaam in, totdat al de oplossing in de huid is geïnjecteerd en er geen oplossing meer in de spuit over is.
- Druk langzaam, zodat dit ongeveer 30 seconden duurt.
- Laat de huidplooi los en trek de naald voorzichtig terug.

5) Verwijderen van het injectiemateriaal



- Gooi de spuit, de naald en de beschermhuls weg in de container voor scherpe voorwerpen, bestemd voor het verwijderen van afval dat schade kan berokkenen indien het niet correct wordt verwerkt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij vrijwel alle patiënten die Icatibant Accord toegediend krijgen, is sprake van een reactie op de plaats van de injectie (zoals huidirritatie, zwelling, pijn, jeuk, roodheid van de

huid en een branderig gevoel). Deze effecten zijn doorgaans licht van aard en gaan zonder aanvullende behandeling over.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

Extra reacties op de injectieplaats (gevoel van druk, blauwe plekken, minder gevoel en/of doof gevoel, huiduitslag met jeukende bultjes en een warm gevoel).

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

Misselijkheid

Hoofdpijn

Duizeligheid

Koorts

Jeuk

Huiduitslag

Roodheid van de huid

Abnormale leverfunctietest

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Netelroos (urticaria)

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u merkt dat de symptomen van uw aanval verergeren nadat u Icatibant Accord heeft toegediend gekregen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking van de injectiespuit of de naald beschadigd is, of als er sprake is van zichtbare tekenen van bederf, bijvoorbeeld als de oplossing troebel is, als er vaste deeltjes in rondzweven of als de kleur van de oplossing is veranderd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is icatibant. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 3 ml icatibantacetaat, wat overeenkomt met 30 milligram icatibant. Elke ml van de oplossing bevat 10 milligram icatibant.

- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, ijsazijnzuur, natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet Icatibant Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Icatibant Accord wordt gepresenteerd als een heldere, kleurloze oplossing, praktisch vrij van vreemde deeltjes, in een voorgevulde glazen spuit van 3 ml. Een naald voor hypodermale injectie is meegeleverd in de verpakking.

Icatibant Accord is beschikbaar als eenheidsverpakking met een voorgevulde spuit en een injectienaald met drie voorgevulde spuiten en drie injectienaalden. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.