

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Icatibant Accord 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia com 3 ml contém acetato de icatibant equivalente a 30 mg de icatibant. Cada ml da solução contém 10 mg de icatibant.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é um líquido transparente e incolor, praticamente isento de partículas estranhas.

pH: 5,0 a 6,0

Osmolalidade: 280 a 340 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Icatibant Accord é indicado para o tratamento sintomático de episódios agudos de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos, adolescentes e crianças com 2 anos ou mais de idade, com deficiência do inibidor da C1-esterase.

4.2 Posologia e modo de administração

Icatibant Accord destina-se a utilização sob orientação de um profissional de saúde.

Posologia

Adultos

A dose recomendada para adultos é uma única injeção subcutânea de Icatibant Accord 30 mg.

Na maioria dos casos, uma única injeção de Icatibant Accord é suficiente para tratar um episódio. Em caso de alívio insuficiente ou de recorrência dos sintomas, pode ser administrada uma segunda injeção de Icatibant Accord passadas 6 horas. Caso a segunda injeção não produza o alívio suficiente, ou se observe uma recorrência dos sintomas, uma terceira injeção de Icatibant Accord pode ser administrada passadas mais 6 horas. Não devem ser administradas mais de 3 injeções de Icatibant Accord num período de 24 horas.

Nos ensaios clínicos, não se administraram mais de 8 injeções de Icatibant Accord por mês.

População pediátrica

A dose recomendada de Icatibant Accord, com base no peso corporal em crianças e adolescentes (2 a 17 anos de idade) é apresentada no quadro 1 abaixo.

Quadro 1: Regime posológico para doentes pediátricos

Peso corporal	Dose (volume de injeção)
----------------------	---------------------------------

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

No ensaio clínico, não foi administrada mais do que 1 injeção de Icatibant Accord por episódio de AEH.

Não pode ser recomendado qualquer regime posológico para crianças com idade inferior a 2 anos ou com 12 kg ou menos de peso corporal, visto que a segurança e eficácia neste grupo pediátrico não foram estabelecidas.

Idosos

A informação sobre a utilização em doentes com mais de 65 anos de idade é limitada.

Os idosos demonstraram uma exposição sistémica ao icatibant mais elevada. Desconhece-se a relevância deste facto relativamente à segurança de Icatibant Accord (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes de posologia em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes de posologia em doentes com compromisso renal.

Modo de administração

Icatibant Accord destina-se a administração subcutânea, preferencialmente na zona abdominal.

Icatibant Accord solução injetável deve ser injetado lentamente devido ao volume a ser administrado.

Cada seringa de Icatibant Accord destina-se a uma utilização única.

Consulte o folheto informativo do doente para instruções de utilização.

Administração por um prestador de cuidados de saúde/autoadministração

A decisão de iniciar a administração de Icatibant Accord por um prestador de cuidados de saúde ou efetuar a autoadministração só deve ser tomada por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário (ver secção 4.4).

Adultos

Icatibant Accord só pode ser autoadministrado ou administrado por um prestador de cuidados de saúde após formação prática na técnica de administração de injeção subcutânea por um profissional de saúde.

Crianças e adolescentes com 2-17 anos de idade

Icatibant Accord pode ser administrado por um prestador de cuidados de saúde apenas após formação prática na técnica de administração de injeção subcutânea por um profissional de saúde.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Episódios laríngeos

Os doentes com episódios laríngeos devem ser tratados numa instituição médica adequada após a injeção, até o médico considerar que é seguro terem alta.

Doença cardíaca isquémica

Em condições de isquemia, poderá ocorrer, em teoria, uma deterioração da função cardíaca e uma redução no fluxo sanguíneo coronário, devido a antagonismo do recetor de bradiquinina do tipo 2. Desta forma, deverão ser tomadas precauções na administração de Icatibant Accord a doentes com doença cardíaca isquémica aguda ou angina *pectoris* instável (ver secção 5.3).

Acidente vascular cerebral

Apesar de existirem evidências que apoiam um efeito benéfico do bloqueio do recetor B2 imediatamente após um acidente vascular cerebral, existe a possibilidade teórica de que o icatibant possa atenuar os efeitos positivos neuroprotetores de fase tardia da bradiquinina. Deste modo, deve ser realizada com precaução a administração de icatibant a doentes nas semanas seguintes a um acidente vascular cerebral.

Administração por um prestador de cuidados de saúde/autoadministração

Para os doentes que nunca foram tratados com Icatibant Accord, o primeiro tratamento deve ser administrado numa instituição médica ou sob orientação de um médico.

Em caso de alívio insuficiente ou recorrência de sintomas após autotratamento ou administração por um prestador de cuidados de saúde, recomenda-se que o doente ou o prestador de cuidados de saúde procure aconselhamento médico. Para os adultos, as doses subsequentes que podem ser necessárias para o mesmo episódio devem ser administradas numa instituição médica (ver secção 4.2). Não existem dados sobre a administração das doses subsequentes para o mesmo episódio em adolescentes ou crianças.

Os doentes que sofram um episódio laríngeo devem sempre procurar aconselhamento médico e serem observados numa instituição médica, mesmo depois de terem tomado a injeção em casa.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

População pediátrica

Há uma experiência limitada no que toca ao tratamento de mais de um episódio de AEH com Icatibant Accord na população pediátrica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não são previsíveis interações farmacocinéticas envolvendo CYP450 (ver secção 5.2).

A administração concomitante de Icatibant Accord e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) não foi estudada. Os inibidores da ECA são contraindicados em doentes com AEH devido à possibilidade de aumento dos níveis da bradiquinina.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a exposição ao icatibant durante a gravidez. Estudos em animais revelaram efeitos sobre a implantação no útero e sobre o parto (ver secção 5.3), mas o risco potencial para o ser humano é desconhecido.

Icatibant Accord apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto (p. ex. para o tratamento de um episódio laringeo que põe em risco a vida).

Amamentação

O icatibant é eliminado no leite de ratos durante a lactação em concentrações semelhantes às verificadas no sangue materno. Não foram detetados efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal de crias de ratos.

Desconhece-se se o icatibant é excretado no leite humano. Recomenda-se, no entanto, que mulheres a amamentar se abstenham de amamentar nas 12 horas seguintes ao tratamento com Icatibant Accord.

Fertilidade

Em ratos e cães, a utilização repetida de icatibant resultou em efeitos sobre os órgãos reprodutivos. O icatibant não teve efeitos sobre a fertilidade dos ratinhos e ratos machos (ver secção 5.3). Num estudo realizado com 39 adultos saudáveis de ambos os sexos, tratados com 30 mg de 6 em 6 horas, para 3 doses de 3 em 3 dias, num total de 9 doses, não houve quaisquer alterações clinicamente significativas desde o ponto basal na concentração basal e estimulada por GnRH das hormonas reprodutoras nos indivíduos de ambos os sexos. Não houve quaisquer efeitos significativos do icatibant sobre a concentração de progesterona de fase luteal e sobre a função luteal ou na duração do ciclo menstrual nas mulheres, tal como na contagem, motilidade e morfologia dos espermatozoides nos homens. É improvável que o regime posológico utilizado para este estudo seja mantido no cenário clínico.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Icatibant Accord sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram referidos casos de fadiga, letargia, cansaço, sonolência e tonturas na sequência de um tratamento com Icatibant Accord. Estes sintomas podem ocorrer em resultado de um episódio de AEH. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas caso se sintam cansados ou tontos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos utilizados para registo, um total de 999 episódios de AEH foi tratado com 30 mg de Icatibant, administrado subcutaneamente por um profissional de saúde. Icatibant, 30 mg SC, foi administrado por um profissional de saúde a 129 indivíduos saudáveis e 236 doentes com AEH.

Quase todos os indivíduos tratados com uma injeção subcutânea de icatibant nos ensaios clínicos desenvolveram reações no local da injeção (caracterizadas por irritação cutânea, tumefação, dor, prurido, eritema, sensação de ardor). Estas reações foram, em geral, de gravidade ligeira a moderada, temporárias e resolveram-se sem outras intervenções.

Lista de reações adversas

A frequência das reações adversas indicada no Quadro 1 foi definida de acordo com a seguinte convenção:

muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Todas as reações adversas do período pós-comercialização estão *em itálico*.

Quadro 2: Reações adversas comunicadas relativamente ao icatibant

Classes de sistemas de órgãos (categoria de incidência)	Termo preferido
Doenças do sistema nervoso (Frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Tonturas Cefaleia
Doenças gastrointestinais (Frequentes, $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (Frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Erupção cutânea Eritema Prurido
<i>(Desconhecido)</i>	<i>Urticária</i>
Perturbações gerais e alterações no local de Administração	
(Muito Frequentes: $> 1/10$)	Reações no local da injeção*
(Frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pirexia
Exames complementares de diagnóstico (Frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$)	Aumento do nível das transaminases
* Equimose no local de injeção, Hematoma no local da injeção, Sensação de queimadura no local de injeção, Eritema no local da injeção, Hipoestesia no local de injeção, Irritação no local de injeção, Adormecimento no local de injeção, Edema no local de injeção, Dor no local de injeção, Sensação de pressão no local de injeção, Prurido no local da injeção, Tumefação do local de injeção, Urticária no local de injeção e Calor no local da injeção.	

População pediátrica

Um total de 32 doentes pediátricos (8 crianças com idades compreendidas entre 2 a 11 anos e 24 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos) com AEH foram expostos a tratamento com icatibant durante os estudos clínicos. Trinta e um doentes tratados com uma dose única de icatibant e 1 doente (um adolescente) receberam icatibant para dois episódios de AEH (no total, duas doses). Icatibant Accord foi administrado por injeção subcutânea com uma dose de 0,4 mg/kg, com base no peso corporal, até uma dose máxima de 30 mg.

A maioria dos doentes pediátricos que foram tratados com icatibant subcutâneo teve reações no local da injeção, tais como eritema, edema, sensação de ardor, dor na pele e comichão/prurido; estas foram consideradas ligeiras a moderadas em termos de gravidade e consistentes com reações notificadas nos adultos. Dois doentes pediátricos tiveram reações no local da injeção que foram avaliadas como graves e foram completamente resolvidas em 6 horas. Estas reações foram eritema, edema, ardor e sensação de calor.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas nas hormonas reprodutoras durante os estudos clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

Durante os tratamentos repetidos em adultos em estudos controlados de Fase III, foi observada uma positividade transitória aos anticorpos anti-icatibant em casos raros. Todos os doentes mantiveram a eficácia. Um doente tratado com Icatibant Accord teve um resultado positivo no teste de anticorpos anti-icatibant antes e depois do tratamento com Icatibant Accord. Este doente foi seguido durante 5 meses e as amostras seguintes foram negativas no que toca a anticorpos anti-icatibant. Não foram comunicadas reações de hipersensibilidade ou anafiláticas com Icatibant Accord.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados clínicos relativos à sobredosagem.

Uma dose intravenosa de 3,2 mg/kg (aproximadamente 8 vezes a dose terapêutica) causou eritema temporário, prurido, rubores ou hipotensão em indivíduos saudáveis. Não foi necessária uma intervenção terapêutica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes hematológicos, medicamentos usados para tratar o angioedema hereditário; código ATC: B06AC02.

Mecanismo de ação

A AEH (uma doença autossómica dominante) é causada pela ausência ou pelo funcionamento

inadequado do inibidor da C1-esterase. Os episódios de AEH são acompanhados por um aumento da libertação de bradiquinina, um mediador-chave do desenvolvimento dos sintomas clínicos.

A AEH manifesta-se com episódios intermitentes de edema subcutâneo e/ou submucosa que atingem o trato respiratório superior, a pele e o trato gastrointestinal. Um episódio dura habitualmente entre 2 a 5 dias.

O icatibant é um antagonista seletivo que compete pelo recetor da bradiquinina de tipo 2 (B2). Trata-se de um decapeptido sintético com uma estrutura semelhante à bradiquinina, mas apresentando 5 aminoácidos não proteínogénicos. Na AEH, as concentrações elevadas de bradiquinina são o mediador-chave no desenvolvimento de sintomas clínicos.

Efeitos farmacodinâmicos

Em indivíduos jovens saudáveis, o icatibant administrado em doses de 0,8 mg/kg durante um período de 4 horas; 1,5 mg/kg/dia ou 0,15 mg/kg/dia durante 3 dias, evitou o desenvolvimento de hipotensão induzida pela bradiquinina, vasodilatação e taquicardia reflexa. O icatibant demonstrou ser um antagonista competitivo quando a dose de carga de bradiquinina foi aumentada 4 vezes.

Eficácia e segurança clínicas

Os dados de eficácia foram obtidos a partir de um estudo aberto inicial de Fase II e três estudos controlados de Fase III.

Os estudos clínicos de Fase III (FAST-1 e FAST 2) foram estudos aleatorizados, controlados em dupla ocultação e tiveram desenhos idênticos, exceto para a comparação (um controlado com ácido tranexâmico oral como comparação e um controlado por placebo). Um número total de 130 doentes foi aleatorizado para receber uma dose de 30 mg de icatibant (63 doentes) ou um medicamento comparador (ácido tranexâmico 38 doentes ou placebo 29 doentes). Os episódios subsequentes de AEH foram tratados numa extensão aberta do estudo. Os doentes com sintomas de angioedema laríngeo receberam tratamento em regime aberto com icatibant. Nos ensaios de Fase III, o objetivo primário de eficácia foi o tempo até à manifestação do alívio dos sintomas, utilizando-se uma escala visual análoga (EVA). O Quadro 3 mostra os resultados de eficácia destes estudos.

FAST-3 foi um estudo de grupo paralelo, aleatorizado e controlado por placebo, com 98 doentes adultos com uma idade mediana de 36 anos. Os doentes foram aleatorizados para receber 30 mg de icatibant ou placebo por injeção subcutânea. Neste estudo, um subgrupo de doentes teve episódios agudos de EAH quando recebiam andrógenos, agentes antifibrinolíticos ou inibidores de Cl. O objetivo primário de eficácia foi o tempo até à manifestação do alívio dos sintomas, utilizando-se uma escala visual análoga (EVA-3) composta de 3 elementos, constituída por avaliações da tumefação da pele, dor na pele e dor abdominal. O Quadro 4 mostra os resultados de eficácia de FAST-3.

Nestes estudos, os doentes tratados com icatibant apresentaram um tempo mediano de manifestação de alívio dos sintomas mais rápido (2,0; 2,5 e 2,0 horas, respetivamente) em comparação com o ácido tranexâmico (12,0 horas) e com o placebo (4,6 e 19,8 horas). O efeito do tratamento com icatibant foi confirmado por objetivos de eficácia secundários.

Numa análise integrada destes estudos controlados de Fase III, o tempo até à manifestação do alívio dos sintomas e o tempo até à manifestação do alívio do sintoma primário foram similares, independentemente do grupo etário, sexo, raça, peso ou se o doente utilizou ou não andrógenos ou agentes antifibrinolíticos,

A resposta também foi compatível nos episódios repetidos nos estudos controlados de Fase III.

Foi tratado um total de 237 doentes com 1.386 doses de 30 mg de icaltiban para 1.278 episódios de EAH aguda. Nos primeiros 15 episódios tratados com Icatibant (1.114 doses para 1.030 episódios), os tempos médios até ao início do alívio dos sintomas foram similares nos episódios (2,0 a 2,5 horas). 92,4% destes episódios de EAH foram tratados com uma dose única de Icatibant.

Quadro 3. Resultados de eficácia para FAST-1 e FAST-2

Estudo clínico controlado de icaltiban vs ácido tranexâmico ou placebo: resultados da eficácia					
FAST-2			FAST-1		
	icaltiban	Ácido tranexâmico		icaltiban	Placebo
Número de indivíduos na população ITT	36	38	Número de indivíduos na população ITT	27	29
EVA de referência (mm)	63,7	61,5	EVA de referência (mm)	69,3	67,7
Alteração após 4 horas em relação aos valores de referência	-41,6	-14,6	Alteração após 4 horas em relação aos valores de referência	-44,8	-23,5
Diferença entre os tratamentos (IC 95%, valor p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Diferença entre os tratamentos (IC 95%, valor p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Alteração após 12 horas em relação aos valores de referência	-54,0	-30,3	Alteração após 12 horas em relação aos valores de referência	-54,2	-42,4
Diferença entre os tratamentos (IC 95%, valor p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Diferença entre os tratamentos (IC 95%, valor p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Tempo mediano até à manifestação do alívio dos sintomas (horas)			Tempo mediano até à manifestação do alívio dos sintomas (horas)		
Todos os episódios (N = 74)	2,0	12,0	Todos os episódios (N = 56)	2,5	4,6
Taxa de resposta (% , IC) 4 horas após o início do tratamento			Taxa de resposta (% , IC) 4 horas após o início do tratamento		
Todos os episódios (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Todos os episódios (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Tempo mediano até à manifestação do alívio dos sintomas: todos os sintomas (h):	1,6	3,5	Tempo mediano até à manifestação do alívio dos sintomas: todos os sintomas (h):	2,0	3,3
Dor abdominal	2,6	18,1	Dor abdominal	3,1	10,2
Tumefação da pele	1,5	12,0	Tumefação da pele	1,6	9,0
Dor na pele			Dor na pele		

Tempo mediano até ao alívio quase completo dos sintomas (horas)			Tempo mediano até ao alívio quase completo dos sintomas (horas)		
Todos os episódios (N = 74)	10,0	51,0	Todos os episódios (N = 56)	8,5	19,4
Tempo mediano até à regressão dos sintomas, pelo doente (horas)			Tempo mediano até à regressão dos sintomas, pelo doente (horas)		
Todos os episódios (N = 74)	0,8	7,9	Todos os episódios (N = 56)	0,8	16,9
Tempo mediano até à melhoria geral do doente, pelo médico (horas)			Tempo mediano até à melhoria geral do doente, pelo médico (horas)		
Todos os episódios (N = 74)	1,5	6,9	Todos os episódios (N = 56)	1,0	5,7

Quadro 4. Resultados de eficácia para FAST-3

Resultados de Eficácia: FAST-3; Fase Controlada – População ITT				
Objetivo	Estatística	Icatibant	Placebo	Valor-p
		(n = 43)	(n=45)	
Objetivo primário				
Tempo até à manifestação do alívio dos sintomas – EVA composta (horas)	Mediana	2,0	19,8	<0,001
Outros objetivos				
Tempo até à manifestação do alívio de sintoma primário (horas)	Mediana	1,5	18,5	<0,001
Alteração na escala EVA composta, 2 horas depois do tratamento	Média	-19,74	-7,49	<0,001
Alteração na escala composta de sintomas avaliados pelo indivíduo às 2 horas	Média	-0,53	-0,22	<0,001
Alteração na escala composta de sintomas, avaliada pelo investigador às 2 horas	Média	-0,44	-0,19	<0,001
Tempo até à manifestação do alívio quase completo dos sintomas (horas)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Tempo até à melhoria inicial dos sintomas avaliada pelo indivíduo (horas)	Mediana	0,8	3,5	<0,001

Tempo até à melhoria visual inicial dos sintomas avaliada pelo investigador (horas)	Mediana	0,8	3,4	<0,001
---	---------	-----	-----	--------

Um número total de 66 doentes com episódios de AEH afetando a laringe foi tratado nestes estudos clínicos controlados de Fase III. Os resultados foram semelhantes aos observados em doentes com episódios de AEH que não afetaram a laringe, relativamente ao tempo até à manifestação do alívio dos sintomas.

População pediátrica

Foi realizado um estudo aberto, não randomizado de braço único (HGT-FIR-086) com um total de 32 doentes. Todos os doentes receberam, pelo menos, uma dose de icatibant (0,4 mg/kg de peso corporal até uma dose máxima de 30 mg) e a maioria dos doentes foi seguida durante um período mínimo de 6 meses. Onze doentes estavam em estado pré-púbere e 21 doentes eram púberes ou pós-púberes.

A população da eficácia foi constituída por 22 doentes que tinham sido tratados com icatibant (11 pré-púberes e 11 púberes/pós-púberes) por causa de um episódio de AEH.

O objetivo de eficácia primário foi o tempo para o início do alívio dos sintomas (TIAS) medido usando uma avaliação composta de sintomas notificados pelo investigador. O tempo para o alívio dos sintomas foi definido como a duração de tempo (em horas) despendido até a melhoria dos sintomas ocorrer numa magnitude de 20%.

Em termos globais, o tempo mediano para o início do alívio dos sintomas foi de 1,0 hora (intervalo de confiança de 95%, 1,0-1,1 hora). Uma e duas horas depois do tratamento, aproximadamente 50% e 90% dos doentes registaram o início do alívio dos sintomas, respetivamente.

Globalmente, o tempo mediano para sintomas mínimos (tempo mais cedo pós-tratamento quando todos os sintomas foram ligeiros ou ausentes) foi de 1,1 hora (intervalo de confiança de 95%, 1,0-2,0 horas).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do icatibant foi caracterizada em estudos que utilizaram tanto a administração intravenosa como subcutânea em voluntários saudáveis e em doentes. O perfil farmacocinético do icatibant em doentes com AEH é semelhante ao de voluntários saudáveis.

Absorção

Na sequência da administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta de icatibant é de 97%. O tempo até à concentração máxima é de aproximadamente 30 minutos.

Distribuição

O volume de distribuição (Vss) do icatibant é de cerca de 20-25 L. A ligação às proteínas plasmáticas é de 44%.

Biotransformação

O icatibant é extensivamente metabolizado por enzimas proteolíticas que o transformam em metabolitos inativos que são principalmente excretados na urina.

Estudos *in vitro* confirmaram que o icatibant não é degradado pelas vias metabólicas oxidativas, não é um inibidor das principais isoenzimas do citocromo P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) e não é indutor de CYP 1A2 e 3A4.

Eliminação

O icatibant é eliminado principalmente pelo metabolismo, sendo menos de 10% da dose eliminada na urina na forma não modificada. A depuração é de cerca de 15-20 l/h e é independente da dose. A semivida plasmática terminal é de cerca de 1-2 horas.

Populações especiais

Idosos

Os dados sugerem um declínio da depuração (*clearance*) relacionado com a idade que se traduz numa exposição mais elevada (em cerca de 50-60%) em idosos (75-80 anos de idade) em comparação com doentes de 40 anos.

Género

Os dados sugerem que não há diferença na depuração entre homens e mulheres, após correção por causa do peso corporal.

Compromisso hepático e renal

Os dados limitados disponíveis sugerem que a exposição ao icatibant não é influenciada por compromisso hepático ou renal.

Raça

A informação sobre o efeito individual da raça é limitada. Os dados de exposição disponíveis sugerem que não existe diferença na depuração entre indivíduos não-caucasianos (n=40) e caucasianos (n=132).

População pediátrica

A farmacocinética do icatibant foi caracterizada nos doentes pediátricos com AEH no estudo HGT-FIR-086 (ver secção 5.1). Após uma única administração subcutânea (0,4 mg/kg até uma dose máxima de 30 mg), o tempo para a concentração máxima é aproximadamente de 30 minutos e a semivida terminal é cerca de 2 horas. Não foram observadas diferenças na exposição ao icatibant entre doentes com AEH com e sem um episódio. O modelo farmacocinético da população, usando tanto dados de doentes adultos como pediátricos, demonstrou que a depuração de icatibant está relacionada com o peso corporal, visto que valores de depuração menores foram observados com pesos corporais mais baixos na população pediátrica com AEH. Com base no modelo de posologia consoante o peso, a exposição prevista ao icatibant na população pediátrica com AEH (ver secção 4.2) é menor que a exposição observada nos estudos realizados com doentes adultos com AEH.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de dose repetida durante 6 meses em ratos e durante 9 meses em cães. Tanto nos ratos como nos cães, houve uma redução relacionada com a dose nos níveis de hormonas sexuais em circulação e a utilização repetida de icatibant atrasou reversivelmente a maturação sexual.

As exposições diárias máximas definidas pela área sob a curva (AUC) nos níveis Sem Efeitos

Adversos Observados (*No Observed Adverse Effect Levels - NOAEL*) no estudo de 9 meses realizado em cães foram 2,3 vezes a AUC em seres humanos adultos após uma dose subcutânea de 30 mg. Um nível NOAEL não foi mensurável no estudo realizado em ratos, contudo, todos os resultados desse estudo demonstraram efeitos reversíveis quer completa ou parcialmente nos ratos tratados. Foi observada hipertrofia da glândula adrenal em todas as doses testadas em ratos. Observou-se uma reversão da hipertrofia da glândula adrenal, após a cessação do tratamento com icatibant. Desconhece-se a relevância clínica dos resultados a nível da glândula adrenal.

O icatibant não teve qualquer efeito sobre a fertilidade dos ratinhos (dose máxima de 80,8 mg/kg/dia) e dos ratos (dose máxima 10 mg/kg/dia) machos.

Num estudo de 2 anos para avaliar o potencial carcinogénico do icatibant em ratos, as doses diárias que proporcionam níveis de exposição até aproximadamente o dobro dos níveis atingidos após uma dose terapêutica nos seres humanos não tiveram qualquer efeito sobre a incidência ou a morfologia dos tumores. Os resultados não indicam que o icatibant tenha um potencial carcinogénico.

O icatibant não demonstrou ser genotóxico numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

O icatibant não demonstrou ser teratogénico quando administrado por injeção SC durante o desenvolvimento embrionário precoce e fetal do rato (dose máxima de 25 mg/kg/dia) e do coelho (dose máxima 10 mg/kg/dia). O icatibant é um antagonista potente da bradiquinina e, desta forma, em doses elevadas, o tratamento pode ter efeito sobre o processo de implantação no útero e a estabilidade uterina subsequente durante as fases iniciais da gravidez. Estes efeitos uterinos também se manifestam nas fases mais avançadas da gravidez, exibindo o icatibant um efeito tocolítico que resulta no atraso do parto no rato, com o aumento do sofrimento fetal e das mortes perinatais em doses elevadas (10 mg/kg/dia).

Um estudo de investigação do intervalo de doses subcutâneas com a duração de 2 semanas, realizado em ratos juvenis, identificou 25 mg/kg/dia como a dose máxima tolerada. No estudo principal de toxicidade juvenil, no qual ratos sexualmente imaturos foram tratados diariamente com 3 mg/kg/dia durante 7 semanas, observou-se atrofia dos testículos e dos epidídimos; os resultados microscópicos observados foram parcialmente reversíveis. Foram observados efeitos similares do icatibant no tecido reprodutivo em ratos e cães sexualmente maduros. Estes resultados observados nos tecidos foram coincidentes com os efeitos relatados com as gonadotrofinas e parecem ser reversíveis durante o subsequente período sem tratamento.

O icatibant não provocou quaisquer alterações na condução cardíaca *in vitro* (canal hERG) ou *in vivo* em cães normais ou em vários modelos caninos (*pacings* ventricular, esforço físico e ligação coronária) onde não foram observadas alterações hemodinâmicas associadas. O icatibant demonstrou agravar a isquemia cardíaca induzida em vários modelos não clínicos, apesar de não ter sido demonstrado um efeito negativo consistente na isquemia aguda.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Ácido acético glacial (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma solução de 3 ml numa seringa pré-cheia de 3 ml (vidro tipo I) com êmbolo-rolha (bromobutilo revestido com polímero de fluorocarbono). Encontra-se incluída uma agulha hipodérmica (25 G, 16 mm) na embalagem.

Embalagem contendo uma seringa pré-cheia com uma agulha ou três seringas pré-cheias com três agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução deve ser transparente e incolor e livre de partículas visíveis.

Utilização na população pediátrica

A dose adequada a ser administrada baseia-se no peso corporal (ver secção 4.2).

Quando a dose necessária é inferior a 30 mg (3 ml), é necessário o seguinte equipamento para extrair e administrar a dose adequada:

- Adaptador (acoplador/conexão Luer Lock fêmea proximal e/ou distal)
- Seringa graduada de 3 ml (recomendada)

A seringa pré-cheia de icatibant e todos os outros componentes destinam-se apenas a utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Todas as agulhas e seringas devem ser eliminadas num recipiente para material perfurante.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1567/001

EU/1/21/1567/002

**9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Icatibant Accord 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia
icatibant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 3 ml contém acetato de icatibant equivalente a 30 mg de icatibant.
Cada ml da solução contém 10 mg de icatibant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: cloreto de sódio, ácido acético glacial, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia
3 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO

UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Icatibant Accord 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Icatibant Accord 30 mg injetável
icatibant
via sc

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 mg/3 ml

6. OUTROS

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Icatibant Accord 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia icatibant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Icatibant Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Icatibant Accord
3. Como utilizar Icatibant Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Icatibant Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

a. O que é Icatibant Accord e para que é utilizado

Icatibant Accord contém a substância ativa icatibant.

Icatibant Accord é utilizado no tratamento dos sintomas de angioedema hereditário (AEH) em adultos, adolescentes e crianças com 2 ou mais anos de idade.

No AEH os níveis sanguíneos de uma substância denominada bradiquinina aumentam, resultando no aparecimento de sintomas como inchaço, dor, náusea e diarreia.

Icatibant Accord bloqueia a atividade da bradiquinina e, desta forma, impede o agravamento dos sintomas de um episódio de AEH.

b. O que precisa de saber antes de utilizar Icatibant Accord

Não utilize Icatibant Accord

- se tem alergia ao icatibant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Icatibant Accord:

- se sofre de angina (irrigação sanguínea insuficiente do músculo cardíaco)
- se sofreu recentemente um acidente vascular cerebral

Os efeitos indesejáveis relacionados com o Icatibant Accord são parecidos aos sintomas da sua doença. Informe o seu médico imediatamente se verificar que os seus sintomas do episódio pioram após ter tomado Icatibant Accord.

Além disso:

- O doente ou o prestador de cuidados de saúde tem de estar treinado na técnica de injeção subcutânea (debaixo da pele) antes de autoinjetar ou o seu prestador de cuidados de saúde lhe injetar Icatibant Accord.
- Imediatamente depois de autoinjetar Icatibant Accord, ou o seu prestador de cuidados de saúde lhe injetar Icatibant Accord, durante um ataque laríngeo (obstrução das vias aéreas superiores), deve procurar tratamento médico numa instituição médica.
- Se os seus sintomas não se tiverem resolvido após uma injeção de Icatibant Accord autoadministrada ou administrada pelo prestador de cuidados de saúde, deve procurar aconselhamento médico sobre injeções adicionais de Icatibant Accord. No caso de doentes adultos, podem ser administradas até mais 2 injeções no espaço de 24 horas.

Crianças e adolescentes

O uso de Icatibant Accord não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade ou com peso inferior a 12 kg porque ainda não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Icatibant Accord

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A interação de Icatibant Accord com outros medicamentos é desconhecida. Se está a tomar medicamentos conhecidos, como inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) (por exemplo: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril), os quais são utilizados para reduzir a tensão arterial ou por outras razões, deve informar o seu médico antes de utilizar Icatibant Accord.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de começar a utilizar Icatibant Accord.

Se está a amamentar, não deve fazê-lo nas 12 horas seguintes à última utilização de Icatibant Accord.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza veículos ou utilize máquinas caso se sinta cansado ou tonto na sequência do episódio de AEH ou após ter utilizado Icatibant Accord.

Icatibant Accord contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

c. Como utilizar Icatibant Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Se nunca foi tratado com Icatibant Accord, a primeira dose de Icatibant Accord deve ser injetada pelo médico ou pelo enfermeiro. O seu médico irá informá-lo da altura em que é seguro voltar para casa. Depois de ter conversado com o seu médico ou enfermeiro e depois de ter treinado a técnica de injeção subcutânea (debaixo da pele), estará em condições de autoinjetar Icatibant Accord, ou o seu prestador de cuidados de saúde pode fazê-lo por si quando tiver um episódio de angioedema hereditário (AEH). É importante que Icatibant Accord seja injetado por via subcutânea (debaixo da pele) assim que

detetar um episódio de angioedema. O profissional de saúde explicar-lhe-á a si e ao seu cuidador como injetar Icatibant Accord em segurança, seguindo as instruções do Folheto Informativo.

Quando utilizar Icatibant Accord e com que frequência?

O seu médico terá determinado a dose exata de Icatibant Accord e dir-lhe-á com que frequência pode ser utilizado.

Adultos

- A dose recomendada de Icatibant Accord é uma injeção (3 ml, 30 mg) administrada por via subcutânea (por baixo da pele) logo que se detete o episódio de angioedema (por exemplo, inchaço na pele, em particular afetando a face e o pescoço, ou aumento da dor abdominal).
- Caso os sintomas não aliviem passadas 6 horas, deve procurar aconselhamento médico em relação a injeções adicionais de Icatibant Accord. No caso de doentes adultos, podem ser administradas até mais 2 injeções no espaço de 24 horas.
- **Não deve receber mais de 3 injeções num período de 24 horas e se necessitar de mais de 8 injeções por mês, deve procurar aconselhamento médico.**

Crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos

- A dose recomendada de Icatibant Accord é uma injeção de 1 ml até um máximo de 3 ml com base no peso corporal, administrada por via subcutânea (por baixo da pele) logo que desenvolver sintomas de um episódio de angioedema (por exemplo, aumento do inchaço na pele, em particular afetando a face e o pescoço ou aumento da dor abdominal).
- Ver secção sobre as instruções de utilização relativamente à dose a injetar.
- Se não tiver a certeza sobre a dose a injetar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- **Se os seus sintomas se agravarem ou não melhorarem, deve procurar cuidados médicos de imediato.**

Como deve ser administrado Icatibant Accord?

Icatibant Accord destina-se a administração por injeção subcutânea (debaixo da pele). Cada seringa deverá ser utilizada apenas uma vez.

Icatibant Accord é injetado por meio de uma agulha curta no tecido gordo por baixo da pele do abdómen (barriga).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

As seguintes instruções passo a passo destinam-se a:

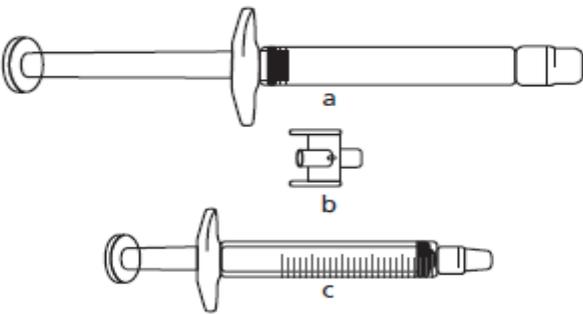
- **autoadministração (adultos)**
- **administração efetuada por um cuidador ou profissional de saúde a adultos, adolescentes ou crianças com idade superior a 2 anos (no mínimo, com 12 kg de peso corporal).**

As instruções incluem os seguintes passos principais:

- 1) Informações gerais
- 2a) Preparar a seringa para crianças e adolescentes (2-17 anos) com 65 kg de peso corporal ou menos
- 2b) Preparar a seringa e a agulha para a injeção (todos os doentes)

- 3) Preparar o local da injeção
- 4) Injetar a solução
- 5) Eliminação do *kit* de injeção

Instruções passo a passo para a injeção

1) Informações gerais	
<ul style="list-style-type: none"> - Limpe a área de trabalho (superfície) a utilizar antes de iniciar o processo. - Lave as mãos com água e sabão. - Abra o tabuleiro, descolando o selo. - Retire a seringa pré-cheia do tabuleiro. - Retire o fecho com rosca da extremidade da seringa pré-cheia, desenroscando-o. - Pouse a seringa pré-cheia depois de desenroscar o fecho. 	
2a) Preparar a seringa para crianças e adolescentes (2-17 anos) com 65 kg ou menos:	
<p>Informação importante para os profissionais de saúde e prestadores de cuidados de saúde:</p> <p>Quando a dose for inferior a 30 mg (3 ml), é necessário o seguinte equipamento para extrair a dose adequada (ver abaixo):</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Icatibant Accord seringa pré-cheia (contendo a solução de icatibant) b) Conector (adaptador) c) Seringa graduada de 3 ml 	
	
<p>O volume de injeção necessário em ml deve ser extraído para uma seringa graduada vazia de 3 ml (ver quadro abaixo).</p>	
Quadro 1: Regime posológico para crianças e adolescentes	
Peso corporal	Volume de injeção
12 kg a 25 kg	1,0 ml
26 kg a 40 kg	1,5 ml
41 kg a 50 kg	2,0 ml
51 kg a 65 kg	2,5 ml

Os doentes que pesem mais do que 65 kg utilizarão todo o conteúdo da seringa pré-cheia (3 ml).



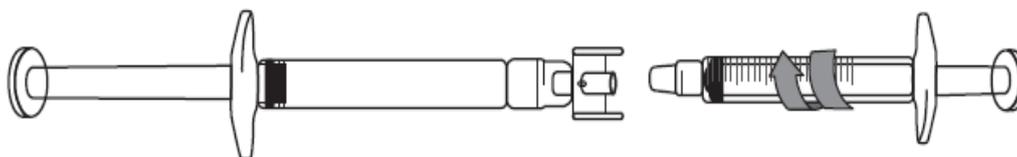
Se tiver dúvidas sobre o volume de solução a extrair, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro

- 1) Retire os fechos com rosca de cada extremidade do conector.



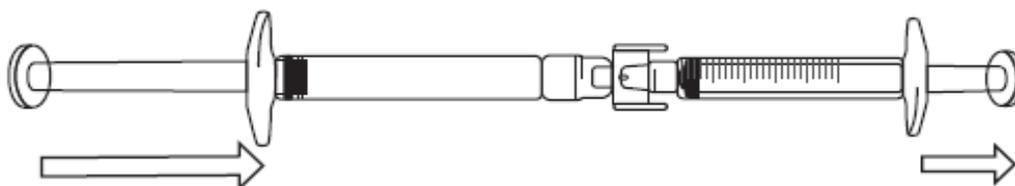
Evite tocar nas extremidades do conector e nas pontas das seringas para evitar contaminações

- 2) Enrosque o conector na seringa pré-cheia.
- 3) Encaixe a seringa graduada na outra extremidade do conector, garantindo que ambas as ligações estão corretamente encaixadas.

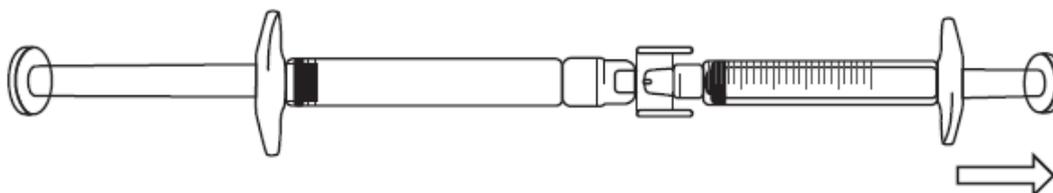


Transferência da solução de icatibant para a seringa graduada:

- 1) Para iniciar a transferência da solução de icatibant, prima o êmbolo da seringa pré-cheia (na extremidade esquerda da imagem abaixo).



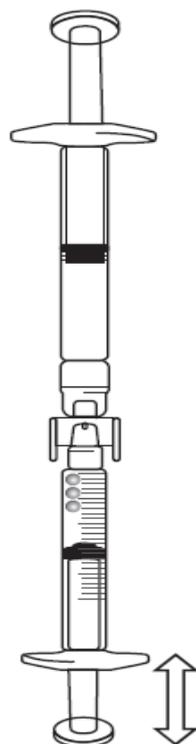
- 2) Se a solução de icatibant não começar a passar para a seringa graduada, puxe ligeiramente o êmbolo da seringa graduada até a solução de icatibant começar a fluir para a seringa graduada (ver imagem abaixo).



- 3) Continue a premir o êmbolo da seringa pré-cheia até o volume de injeção necessário (dose) ser transferido para a seringa graduada. Consulte o quadro 1 para informações sobre a dose.

Se houver ar na seringa graduada:

- Vire as seringas acopladas de modo a que a seringa pré-cheia fique por cima (ver a imagem abaixo).

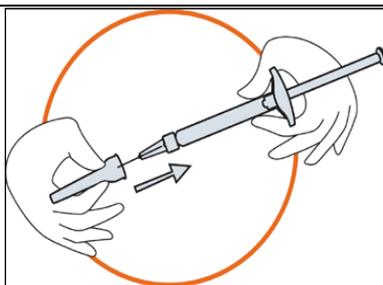


- Empurre o êmbolo da seringa graduada, de modo a que qualquer ar existente seja retransferido para a seringa pré-cheia (pode ser necessário repetir este passo várias vezes).
- Retire o volume necessário de solução de icatibant.
- 4) Retire a seringa pré-cheia e o conector da seringa graduada.
- 5) Elimine a seringa pré-cheia e o conector no recipiente para material perfurante.

**2b) Preparar a seringa e a agulha para injeção:
Todos os doentes (adultos, adolescentes e crianças)**



- Retire a cápsula de fecho da agulha do blister.
- Retire a proteção da cápsula de fecho da agulha (a agulha deve permanecer na cápsula de fecho da agulha).



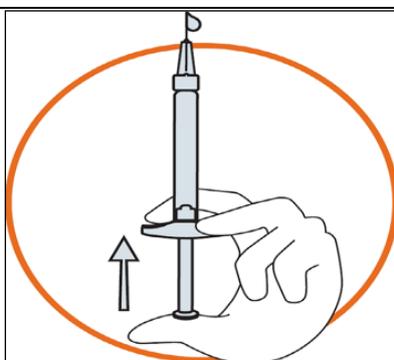
- Segure com firmeza na seringa. Cuidadosamente, encaixe a agulha na seringa com a solução incolor.
- Enrosque a seringa pré-cheia na agulha sem retirar esta última da cápsula de fecho da agulha.
- Retire a agulha da cápsula de fecho da agulha puxando pela seringa. Não puxe pelo êmbolo
- A seringa já está pronta para a injeção.

3) Preparar o local de injeção



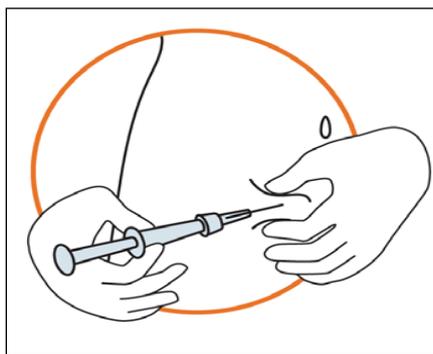
- Escolha o local de injeção. Este deve ser uma prega de pele, em qualquer lado do abdômen, aproximadamente 5-10 cm abaixo do umbigo. O local deve estar a uma distância de pelo menos 5 cm de qualquer cicatriz. Não escolha um local ferido, inchado ou dorido.
- Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool e deixe secar.

4) Injetar a solução



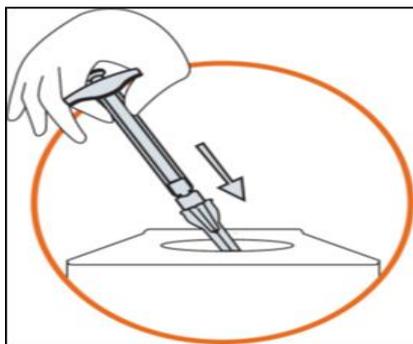
- Segure na seringa entre dois dedos de uma mão, com o polegar na base do êmbolo.

- Certifique-se de que não há bolhas de ar na seringa, empurrando o êmbolo até aparecer a primeira gota na ponta da agulha.



- Segure a seringa num ângulo de 45-90 graus em relação à pele, com a agulha apontada para a pele.
- Com a seringa numa mão, use a outra mão para formar suavemente uma prega de pele entre o polegar e os dedos, no local de injeção previamente desinfetado.
- Segurando na prega de pele, aproxime a seringa e introduza rapidamente a agulha na prega de pele.
- Empurre lentamente o êmbolo da seringa mantendo a mão firme, até a solução ser injetada na pele e já não restar qualquer líquido na seringa.
- Empurre lentamente o êmbolo de modo a que a injeção demore aproximadamente 30 segundos.
- Solte a prega de pele e retire suavemente a agulha.

5) Eliminação do material de injeção



- Elimine a seringa, a agulha e a cápsula de fecho da agulha depositando-as no recipiente apropriado para o efeito, de modo a eliminar material que pode causar danos, se for manuseado de forma inadequada.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas. Quase todos os doentes que recebam Icatibant Accord irão apresentar uma reação no local da injeção (como irritação da pele, inchaço, dor, comichão,

vermelhidão e sensação de ardor). Estes efeitos são habitualmente ligeiros e desaparecem por si próprios sem necessidade de tratamento adicional.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

Reações adicionais no local da injeção (sensação de pressão, hematoma, diminuição da sensibilidade e/ou dormência, erupção cutânea com inchaço e comichão e calor).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Enjoos
Dor de
cabeça
Tonturas
Febre
Prurido
(comichão)
Erupção
Vermelhidão
cutânea
Provas funcionais do fígado anormais

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Urticária (reação cutânea)

Informe de imediato o seu médico se sentir que os sintomas do seu episódio se agravaram depois de ter tomado Icatibant Accord.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicarefeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Icatibant Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Não congelar.

Não utilize este medicamento se verificar que a seringa ou a embalagem da seringa estão danificadas ou caso existam quaisquer sinais de deterioração, por exemplo, se a solução se apresentar turva, tiver partículas em suspensão ou se a cor da solução tiver sofrido alterações.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Icatibant Accord

A substância ativa é icatibant. Cada seringa pré-cheia de 3 ml contém acetato de icatibant equivalente a 30 mg de icatibant. Cada ml da solução contém 10 mg de icatibant. Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido acético glacial, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Icatibant Accord e conteúdo da embalagem

Icatibant Accord é apresentado sob a forma de uma solução transparente e incolor, praticamente isenta de partículas estranhas, contida numa seringa pré-cheia de vidro de 3 ml. Uma agulha hipodérmica encontra-se incluída na embalagem.

Icatibant Accord está disponível sob a forma de uma embalagem unitária contendo uma seringa pré-cheia com uma agulha ou três seringas pré-cheias com três agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

Ou

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.