

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ikatibant Accord 30 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 3 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg ikatibanta v obliki ikatibant acetata. En mililiter raztopine vsebuje 10 mg ikatibanta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna tekočina, praktično brez tujih delcev.

pH: 5,0 do 6,0

osmolarnost: 280 do 340 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ikatibant Accord je indicirano za simptomatsko zdravljenje akutnih napadov hereditarnega (prirojenega) angioedema (HAE) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več, s pomanjkanjem zaviralca C1-esteraze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ikatibant Accord je namenjeno uporabi pod nadzorom zdravstvenega delavca.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek pri odraslih je eno subkutano injiciranje 30 mg zdravila Ikatibant Accord.

V večini primerov zadošča za zdravljenje napada ena injekcija zdravila Ikatibant Accord. V primeru nezadostnega olajšanja ali ponovitve simptomov se lahko bolniku po 6 urah da druga injekcija zdravila Ikatibant Accord. Če po drugi injekciji ni zadostnega olajšanja ali se simptomi ponovijo, se lahko bolniku po nadaljnjih 6 urah aplicira še tretja injekcija zdravila Ikatibant Accord. V 24-urnem obdobju se smejo dati največ 3 injekcije zdravila Ikatibant Accord.

V kliničnih preskušanjih so v enem mesecu aplicirali največ 8 injekcij zdravila Ikatibant Accord.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek zdravila Ikatibant Accord na podlagi telesne mase pri otrocih in mladostnikih (starih od 2 do 17 let) je v spodnji preglednici 1.

Preglednica 1: Režim odmerjanja pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa	Odmerek (prostornina injiciranega zdravila)
Od 12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 ml)
Od 26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 ml)
Od 41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 ml)
Od 51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

V kliničnem preskušanju niso dajali več kot 1 injekcije zdravila Ikatibant Accord na napad HAE.

Pri otrocih, mlajših od 2 let ali s telesno maso 12 kg ali manj, ni mogoče priporočiti režima odmerjanja, saj niso ugotovili varnosti in učinkovitosti v tej pediatrični skupini.

Starejši bolniki

O uporabi pri bolnikih, starejših od 65 let, ni na voljo zadostnih informacij.

Pri starejših bolnikih je bila dokazana večja sistemska izpostavljenost ikatibantu. Pomen tega dejstva za varnost zdravila Ikatibant Accord ni znan (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Zdravilo Ikatibant Accord je namenjeno subkutani uporabi, najbolje v predelu trebuha.

Raztopino za injiciranje Ikatibant Accord je treba injicirati počasi zaradi prostornine, ki jo je treba injicirati.

Vsaka brizga zdravila Ikatibant Accord je namenjena le enkratni uporabi.

Glejte navodilo za uporabo glede navodil za uporabo zdravila.

Injiciranje, ki ga izvede skrbnik/skrbnik/samoinjiciranje

Odločitev o tem, ali bo injiciranje zdravila Ikatibant Accord izvedel skrbnik ali bolnik lahko sprejme samozdravnik z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju dednega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Odrasli

Zdravilo Ikatibant Accord lahko bolnik sam ali njegov skrbnik uporabi šele, ko ga je zdravstveni delavec poučil o tehniki subkutanega injiciranja.

Otroci in mladostniki, stari 2–17 let

Skrbnik lahko daje zdravilo Ikatibant Accord šele, ko konča usposabljanje za subkutano injiciranje, ki ga izvajajo zdravstveni delavci.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laringealni napadi

Bolnike z laringealnimi napadi je treba po injiciranju obravnavati v ustrezni zdravstveni ustanovi, dokler zdravnik ne presodi, da je odpust varen.

Ishemična bolezen srca

Pri ishemičnih stanjih je poslabšanje srčne funkcije in zmanjšanja koronarnega pretoka teoretično lahko posledica antagonizma na receptorju za bradikinin tipa 2. Zaradi tega je pri dajanju zdravila Ikatibant Accord bolnikom z akutno ishemično boleznijo srca ali nestabilno angino pectoris potrebna previdnost (glejte poglavje 5.3).

Možganska kap

Kljub dokazanemu ugodnemu učinku blokade receptorja B2 neposredno po možganski kapi je teoretično mogoče, da ikatibant oslabi pozitivne zaščitne učinke bradikinina na živčne celice v poznifazi. Zato je pri dajanju ikatibanta bolnikom v tednih po možganski kapi potrebna previdnost.

Injiciranje, ki ga izvede skrbnik/samoinjiciranje

Pri bolnikih, ki še nikoli niso prejeli zdravila Ikatibant Accord, je treba prvo injiciranje opraviti v zdravstveni ustanovi ali pod zdravnikovim nadzorom.

Če lajšanje simptomov po samoinjiciranju ali injiciranju, ki ga izvede skrbnik ni zadostno ali se simptomi ponavljajo, se priporoča, da se bolnik ali skrbnik obrneta na zdravnika. Pri odraslih je treba nadaljnje odmerke, ki so morda potrebni pri istem napadu, dajati v zdravstveni ustanovi (glejte poglavje 4.2). Podatkov o dajanju nadaljnjih odmerkov pri istem napadu pri mladostnikih ali otrocih ni.

Bolnik z laringealnim napadom se mora vedno obrniti na zdravnika in ga je treba opazovati v zdravstveni ustanovi, tudi če si je zdravilo injiciral že doma.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji je malo izkušenj z zdravljenjem več kot enega napada HAE z zdravilom Ikatibant Accord.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije, povezane s CYP450, niso pričakovane (glejte poglavje 5.2).

Sočasno dajanje zdravila Ikatibant Accord in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ni bilo raziskano. Zaviralci ACE so kontraindicirani pri bolnikih s hereditarnim angioedemom zaradi možnega povišanja ravni bradikininina.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene ikatibantu, ni na voljo. Študije na živalih so pokazale učinke na ugnezdjenje v maternico in kotenje (glejte poglavje 5.3), vendar pa možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravilo Ikatibant Accord se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če možna korist odtehta možno tveganje za plod (npr. pri zdravljenju morebitnih življenjsko ogrožajočih laringealnih napadov).

Dojenje

Ikatibant se pri podganah izloča v mleko v koncentracijah, ki so podobne koncentracijam v krvi samic. Učinkov na postnatalni razvoj podganjih mladičev niso ugotovili.

Ni znano, ali se ikatibant pri ljudeh izloča v materino mleko, vendar je priporočljivo, da doječe matere, ki želijo uporabiti zdravilo Ikatibant Accord, 12 ur po uporabi zdravila ne dojijo.

Plodnost

Pri podganah in psih je ponavljajoča se uporaba ikatibanta povzročila učinke na spolne organe. Ikatibant ni imel nobenega učinka na plodnost mišjih in podganjih samcev (glejte poglavje 5.3). V študiji pri 39 zdravih odraslih moških in ženskah, ki so jih zdravili s 30 mg vsakih 6 ur v 3 odmerkih vsake 3 dni, kar je pomenilo skupno 9 odmerkov, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih sprememb od izhodiščnih vrednosti pri bazalni in z GnRH stimulirani koncentraciji reproduktivnih hormonov pri nobenem od spolov. Opazili niso nobenega pomembnega učinka ikatibanta na koncentracijo progesterona v luteinski fazi in luteinsko delovanje ali na dolžino menstruacijskega cikla pri ženskah, prav tako pa ni bilo nobenih pomembnih učinkov ikatibanta na število, gibljivost in morfologijo semenčic pri moških. Režim odmerjanja, ki je bil uporabljen v tej študiji, bi bilo težko izvajati v kliničnem okolju.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ikatibant Accord ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Ikatibant Accord so poročali o primerih utrujenosti, letargije, somnolence in omotice. Ti simptomi se lahko pojavijo kot posledica napada hereditarnega angioedema. Bolnike je treba opozoriti, da ne vozijo in upravljajo s stroji, če so utrujeni ali omotični.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so skupno 999 napadov HAE zdravili s 30 mg ikatibanta, ki so ga subkutano dajali zdravstveni delavci. Zdravstveni delavci so ikatibant 30 mg subkutano dali 129 zdravim preskušancem in 236 bolnikom s HAE.

Skoraj pri vseh bolnikih, ki so subkutano prejeli ikatibant v kliničnih preskušanjih, so se pojavile reakcije na mestu injiciranja (za katere so značilni draženje kože, otekanje, bolečina, srbenje, eritem, pekoč občutek). Te reakcije so bile navadno blage do zmerne, prehodne in so samodejno prenehale.

Seznam neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov, ki so navedeni v Preglednici 1, je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Vsi neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila so napisani v *poševnem tisku*.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi ikatibanta

Organski sistem (kategorija incidence)	Priporočeni izraz
Bolezni živčevja (pogosti, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	omotica glavobol
Bolezni prebavil (pogosti, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	navzea
Bolezni kože in podkožja (pogosti, $\geq 1/100$ do $< 1/10$) (<i>neznana</i>)	izpuščaj eritem pruritus urtikarija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (zelo pogosti, $\geq 1/10$) (pogosti, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	reakcije na mestu injiciranja* pireksija
Preiskave (pogosti, $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	povišana raven aminotransferaze
* Podplutba na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja, pekoč občutek na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, hipestezijska na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, otopelost na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, občutek pritiska na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, otekanje na mestu injiciranja, urtikarija na mestu injiciranja in občutek toplote na mestu injiciranja.	

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah so zdravljenju z ikatibantom izpostavili skupno 32 pediatričnih bolnikov (8 otrok, starih od 2 do 11 let in 24 mladostnikov, starih od 12 do 17 let) s HAE. Enaintrideset bolnikov je prejelo enkratni odmerek ikatibanta, 1 bolnik (mladostnik), pa je prejel ikatibant za dva napada HAE (skupno dva odmerka). Zdravilo Ikatibant so injicirali subkutano pri odmerku 0,4 mg/kg na podlagi telesne mase do največjega odmerka 30 mg.

Pri večini pediatričnih bolnikov, ki so prejeli ikatibant s subkutanim injiciranjem so se pojavile reakcije na mestu injiciranja, kot so eritem, otekanje, pekoč občutek, bolečine in srbenje/pruritus na koži; ugotovili so, da so te reakcije blage do zmerne in da so skladne z reakcijami, o katerih so poročali pri odraslih. Pri dveh pediatričnih bolnikih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja, ki so

jih ocenili kot hude, ki pa se popolnoma izginile v 6 urah. Te reakcije so bile eritem, otekanje, pekoč občutek in občutek toplote.

V kliničnih študijah niso opazili klinično pomembnih sprememb reproduktivnih hormonov.

Opis nekaterih neželenih učinkov

Imunogenost:

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze s ponavljajočimi se zdravljenji pri odraslih so v redkih primerih opazili prehodno pozitivnost za protitelesa proti ikatibantu. Pri vseh bolnikih se je učinkovitost vzdrževala. En bolnik, ki se je zdravil z zdravilom Ikatibant Accord, je bil pozitiven za protitelesa proti ikatibantu pred zdravljenjem z zdravilom Ikatibant Accord in po njem. Pri tem bolniku so 5 mesecev opravljali sledenje, pri čemer so bili nadaljnji vzorci negativni za protitelesa proti ikatibantu. Pri zdravlilu Ikatibant Accord niso poročali o nobenih preobčutljivostnih ali anafilaktičnih reakcijah.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Na voljo ni kliničnih poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Odmerek 3,2 mg/kg intravensko (približno 8-kratni terapevtski odmerek) je pri zdravih osebah povzročil prehodne eriteme, srbečico, vročinske oblike ali hipotenzijo. Terapevtski ukrepi niso bili potrebni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga krvna zdravila, zdravila za zdravljenje hereditarnega angioedema, oznaka ATC: B06AC02.

Mehanizem delovanja

Hereditarni angioedem (HAE) (avtosomna dominantna bolezen) se pojavi zaradi odsotnosti ali disfunkcije zaviralca C1-esteraze. Napade HAE spremlja povečano sproščanje bradikinina, ki je ključni posrednik pri pojavu kliničnih simptomov.

HAE se kaže v obliki občasnih napadov subkutanih in/ali submukoznih edemov, ki prizadenejo zgornja dihalna, kožo in prebavila. Napad običajno traja 2 do 5 dni.

Ikatibant je selektivni kompetitivni antagonist na receptorju za bradikinin tipa 2 (B2). To je sintetični decapeptid s podobno strukturo kot bradikinin, vendar s 5 neproteionogenimi aminokislinami. Pri HAE so povečane koncentracije bradikinina ključni posrednik pri pojavu kliničnih simptomov.

Farmakodinamični učinki

Pri zdravih mladih osebah so ikatibant dajali v odmerkih 0,8 mg/kg v 4 urah; 1,5 mg/kg/dan

ali 0,15 mg/kg/dan 3 dni; pojav hipotenzije, vazodilatacije in refleksne tahikardije zaradi bradikinina je

bil preprečen. Ikatibant je izkazal lastnosti kompetitivnega antagonista, ko je bil provokacijski odmerik bradikinina povečan 4-kratno.

Klinična učinkovitost in varnost

Podatki o učinkovitosti so bili pridobljeni iz začetne odprte študije faze II in iz treh kontroliranih študij faze III.

Klinične študije 3. faze (FAST-1 in FAST-2) so bila randomizirana, dvojno slepa, nadzorovana preskušanja in so imele enake načrte, razen za primerjalno zdravilo (v eni je bilo zdravilo primerjano s peroralno traneksaminsko kislino in v drugi s placebom). Randomiziranih je bilo skupno

130 bolnikov. Prejemali so ikatibant v odmerku 30 mg (63 bolnikov) ali komparator (38 bolnikov je prejelo traneksamično kislino, 29 pa placebo). Nadaljnje epizode HAE so zdravili v odprti razširjeni študiji. Bolniki s simptomi laringealnega angioedema so prejeli zdravljenje z ikatibantom v odprti fazi. V študijah faze III je bil primarni pokazatelj učinkovitosti čas do nastopa olajšanja simptomov, določen z uporabo vizualne analogne lestvice (VAS – visual analogue scale). Preglednica 3 vsebuje rezultate teh študij za učinkovitost.

Študija FAST-3 je bila randomizirana, s placebom nadzorovana študija z vzporednimi skupinami pri 98 odraslih bolnikih z mediano starostjo 36 let. Bolnike so naključno razporedili tako, da so s subkutanim injiciranjem prejeli ikatibant 30 mg ali placebo. Podskupina bolnikov v tej študiji je imela akutne napade HAE med jemanjem androgenov, antifibrinolitčnih učinkovin ali zaviralcev CI. Primarni cilj študije je bil čas do pojava lajšanja simptomov. Ocenili so ga s sestavljeno vizualno analogno lestvico s tremi postavkami (VAS-3), ki je vključevala oceno otekanja na koži, bolečine na koži in bolečine v trebuhu. Preglednica 4 vsebuje rezultate študije FAST-3 za učinkovitost.

V teh študijah so imeli bolniki, ki so prejeli ikatibant, krajšo mediano časa do nastopa olajšanja simptomov (2,0, 2,5 oziroma 2,0 ure) kot bolniki, ki so prejeli traneksamično kislino (12,0 ure) ali tisti, ki so prejeli placebo (4,6 oziroma 19,8 ure). Učinek zdravljenja z ikatibantom so potrdili sekundarni pokazatelji učinkovitosti.

V integrirani analizi teh nadzorovanih študij 3. faze sta bila čas do pojava lajšanja simptomov in čas do pojava lajšanja primarnega simptoma podobna ne glede na starostno skupino, spol, raso, telesno maso in ne glede na to, ali je bolnik uporabljal androgene ali antifibrinolitčne učinkovine ali ne.

Tudi odziv v nadzorovanih preskušanjih 3. faze je bil podoben pri vseh ponavljajočih se napadih. Skupno 237 bolnikov so zdravili z 1386 odmerki 30 mg ikatibanta zaradi 1278 napadov akutnega HAE. Pri prvih 15 napadih, ki so jih zdravili z ikatibantom (1114 odmerkov za 1030 napadov), je bila mediana časa do pojava olajšanja simptomov podobna pri vseh napadih (od 2,0 do 2,5 ure).

92,4 % napadov HAE so zdravili z enkratnim odmerkom ikatibanta.

Preglednica 3: Rezultati študij FAST-1 in FAST-2 za učinkovitost

Kontrolirana klinična študija ikatibanta v primerjavi s traneksamično kislino/placebom: rezultati učinkovitosti					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibant	traneksamična kislina		ikatibant	Placebo
Število oseb v populaciji, ki so jih nameravali	36	38	Število oseb v ITT populaciji	27	29

Kontrolirana klinična študija ikatibanta v primerjavi s traneksamično kislino/placebom: rezultati učinkovitosti					
	FAST-2			FAST-1	
	ikatibant	traneksamična kislina		ikatibant	Placebo
zdraviti (ITT – intent-to-treat population)					
Izhodiščna vrednost po VAS (mm)	63,7	61,5	Izhodiščna vrednost po VAS (mm)	69,3	67,7
Sprememba izhodiščne vrednosti na 4 ure	–41,6	–14,6	Sprememba izhodiščne vrednosti na 4 ure	–44,8	–23,5
Razlika med zdravljenji (95 % CI, p-vrednost)	–27,8 (–39,4; –16,2) p < 0,001		Razlika med zdravljenji (95 % CI, p-vrednost)	–23,3 (–37,1; –9,4) p = 0,002	
Sprememba izhodiščne vrednosti na 12 ur	–54,0	–30,3	Sprememba izhodiščne vrednosti na 12 ur	–54,2	–42,4
Razlika med zdravljenji (95 % CI, p-vrednost)	–24,1 (–33,6; –14,6) p < 0,001		Razlika med zdravljenji (95 % CI, p-vrednost)	–15,2 (–28,6; –1,7) p = 0,028	
Mediana časa do nastopa olajšanja simptomov (v urah)			Mediana časa do nastopa olajšanja simptomov (v urah)		
Vse epizode (N = 74)	2,0	12,0	Vse epizode (N = 56)	2,5	4,6
Stopnja odziva (% , CI) po 4 urah po začetku zdravljenja			Stopnja odziva (% , CI) po 4 urah po začetku zdravljenja		
Vse epizode (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Vse epizode (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Mediana časa do nastopa olajšanja simptomov: vsi simptomi (v urah):			Mediana časa do nastopa olajšanja simptomov: vsi simptomi (v urah):		
bolečina v trebuhu	1,6	3,5	bolečina v trebuhu	2,0	3,3
oteklina na koži	2,6	18,1	oteklina na koži	3,1	10,2
bolečine na koži	1,5	12,0	bolečine na koži	1,6	9,0
Mediana časa do skoraj popolnega olajšanja simptomov (v urah)			Mediana časa do skoraj popolnega olajšanja simptomov (v urah)		
Vse epizode (N = 74)	10,0	51,0	Vse epizode (N = 56)	8,5	19,4

Kontrolirana klinična študija ikatibanta v primerjavi s traneksamično kislino/placebom: rezultati učinkovitosti					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibant	traneksamična kislina		ikatibant	Placebo
Mediana časa do zmanjšanja simptomov, po oceni bolnika (v urah)			Mediana časa do zmanjšanja simptomov, po oceni bolnika (v urah)		
Vse epizode (N = 74)	0,8	7,9	Vse epizode (N = 56)	0,8	16,9
Mediana časa do celokupnega izboljšanja stanja bolnika, po oceni zdravnika (v urah)			Mediana časa do celokupnega izboljšanja stanja bolnika, po oceni zdravnika (v urah)		
Vse epizode (N = 74)	1,5	6,9	Vse epizode (N = 56)	1,0	5,7

Preglednica 4: Rezultati študije FAST-3 za učinkovitost

Rezultati za učinkovitost: FAST-3; nadzorovana faza – populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT)				
Cilj študije	Statistika	Ikatibant (n = 43)	Placebo (n = 45)	vrednost p
Primarni cilj študije				
Čas do pojava lajšanja simptomov – sestavljena lestvica VAS (ure)	Mediana	2,0	19,8	< 0,001
Drugi cilji študije				
Čas do pojava lajšanja primarnega simptoma (ure)	Mediana	1,5	18,5	< 0,001
Sprememba rezultata sestavljenega VAS 2 uri po zdravljenju	Povprečje	–19,74	–7,49	< 0,001
Sprememba sestavljenega rezultata simptomov, ki so jih ocenjevali preskušanci, po 2 urah	Povprečje	–0,53	–0,22	< 0,001
Sprememba sestavljenega rezultata simptomov, ki jih je ocenjeval raziskovalec, po 2 urah	Povprečje	–0,44	–0,19	< 0,001
Čas do skoraj popolnega lajšanja simptomov (ure)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Čas do prvotnega izboljšanja simptomov, kot so ga ocenili preskušanci (ure)	Mediana	0,8	3,5	< 0,001
Čas do prvotnega vidnega izboljšanja simptomov, kot ga je ocenil raziskovalec (ure)	Mediana	0,8	3,4	< 0,001

V teh nadzorovanih kliničnih preskušanjih 3. faze je bilo zdravljenih skupno 66 bolnikov s HAE, ki so prizadeli grlo. Rezultati so bili podobni kot pri bolnikih z nelaringealnimi napadi HAE glede na čas do pojava lajšanja simptomov.

Pediatrična populacija

Pri skupno 32 bolnikih so izvedli odprto, nerandomizirano študijo z eno skupino (HGT-FIR-086). Vsi bolniki so prejeli vsaj en odmerek ikatibanta (0,4 mg/kg telesne mase do največjega odmerka 30 mg), večini bolnikov pa so sledili najmanj 6 mesecev. Enajst bolnikov je bilo v predpuberteti, 21 bolnikov pa je bilo v puberteti ali postpuberteti.

Populacija za ugotavljanje učinkovitosti je vključevala 22 bolnikov, pri katerih so napad HAE zdravili z ikatibantom (11 v predpuberteti in 11 v puberteti/postpuberteti).

Primarni cilj študije pri ugotavljanju učinkovitosti je bil čas do nastopa izboljšanja simptomov (TOSR

– time to onset of symptom relief), ki so ga izmerili s sestavljenim rezultatom simptomov, ki jih poročajo raziskovalci. Čas do izboljšanja simptomov je bil opredeljen kot čas (v urah), potreben za 20-odstotno izboljšanje simptomov.

Skupno je bila mediana časa do nastopa izboljšanja simptomov 1,0 ure (95-odstotni interval zaupanja; 1,0–1,1 ure). Po 1 uri po odmerjanju zdravila se je izboljšanje simptomov pojavilo pri 50 %, po 2 urah pa pri 90 % bolnikov.

Skupno je mediana časa do minimalnih simptomov (najzgodnejši čas po odmerjanju zdravila, ko so bili vsi simptomi blagi, ali pa jih ni bilo) bila 1,1 ura (95-odstotni interval zaupanja; 1,0–2,0 ur).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti ikatibanta so bile preučene v študijah, ki so vključevale intravensko in subkutano dajanje ikatibanta zdravim prostovoljcem in bolnikom. Farmakokinetični profil ikatibanta pri bolnikih s HAE je podoben kot pri zdravih prostovoljcih.

Absorpcija

Po subkutani aplikaciji je absolutna biološka uporabnost ikatibanta 97 %. Čas do maksimalne koncentracije je približno 30 minut.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve (Vss) ikatibanta je približno 20–25 l. Vezava na plazemske proteine je 44 %.

Biotransformacija

Ikatibant obsežno presnavljajo proteolitični encimi v neaktivne presnovke, ki se primarno izločajo z urinom.

Študije *in vitro* so potrdile, da se ikatibant ne razgrajuje po oksidacijskih presnovnih poteh ter da ni zaviralec glavnih izoenzimov citokroma P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4) in ni induktor CYP 1A2 in 3A4.

Izločanje

Ikatibant se izloča pretežno presnovljen, manj kot 10 % odmerka pa se izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Očistek je približno 15–20 l/h in je neodvisen od odmerka. Končna razpolovnadoba v plazmi je približno 1–2 uri.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Podatki nakazujejo, da se očistek s starostjo zmanjšuje, kar pomeni, da je pri starejših (75–80 let) izpostavljenost za 50–60 % večja kot pri bolnikih, starih 40 let.

Spol

Podatki kažejo, da ni bilo razlik pri očistku pri ženskah in moških po popravku za telesno maso.

Jetrna in ledvična okvara

Sicer pomanjkljivi podatki kažejo na to, da okvara jeter ali ledvic ne vpliva na izpostavljenost ikatibantu.

Rasa

Informacije o učinku pri posameznih rasah so omejene. Razpoložljivi podatki o izpostavljenosti kažejo, da razlik v očistku med preskušanci bele rase (n = 132) in pripadniki drugih ras (n = 40) ni.

Pediatrična populacija

V študiji HGT-FIR-086 so raziskovali farmakokinetiko ikatibanta pri pediatričnih bolnikih s HAE (glejte poglavje 5.1). Po subkutanem injiciranju posameznega odmerka (0,4 mg/kg do največ 30 mg) je čas do doseganja največje koncentracije približno 30 minut, končni razpolovni čas pa je približno 2 uri. Pri bolnikih s HAE niso opazili razlik pri izpostavljenosti ikatibantu med bolnikih, ki so imeli napad in bolnikih, ki napada niso imeli. Populacijsko farmakokinetično modeliranje, pri katerem so uporabili podatke, zbrane pri odraslih in pediatričnih bolnikih, je pokazalo, da je očistek ikatibanta povezan s telesno maso. Pri otrocih z napadi HAE, ki imajo nižjo telesno maso, so opazili nižje vrednosti očistka. Na podlagi modeliranja za odmerjanje glede na telesno maso je predvidena izpostavljenost ikatibantu pri pediatrični populaciji z napadi HAE (glejte poglavje 4.2) nižja od opažene izpostavljenosti v študijah, opravljenih pri odraslih bolnikih z napadi HAE.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Opravili so študije ponavljajočih se odmerkov, ki so trajale do 6 mesecev pri podganah in do 9 mesecev pri psih. Pri podganah in psih so pokazali znižanje ravni cirkulirajočih spolnih hormonov, ki je bilo odvisno od odmerka, pri ponavljajoči se uporabi ikatibanta pa reverzibilno upočasnjeno spolno zorenje.

Maksimalna dnevna izpostavljenost, opredeljena kot površina pod krivuljo (AUC) pri stopnji brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL), je bila v 9-mesečni študiji na psih 2,3-krat večja od AUC pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 30 mg. Stopnje brez opaženih neželenih učinkov v študiji napodganah ni bilo mogoče oceniti, vendar so vse ugotovitve v študiji pokazale popolnoma ali delno reverzibilne učinke pri zdravljenih podganah. Opazili so, da je hipertrofija nadledvične žleze po prenehanju zdravljenja z ikatibantom reverzibilna. Klinična pomembnost ugotovitev pri nadledvični žlezi ni znana.

Ikatibant ni imel nobenega vpliva na plodnost mišjih (največji odmerek 80,8 mg/kg/dan) in podganjih (največji odmerek 10 mg/kg/dan) samcev.

V 2-letni študiji za ugotovitev karcinogenega potenciala ikatibanta pri podganah dnevni odmerki z do približno 2-kratno stopnjo izpostavljenosti v primerjavi s stopnjo, doseženo pri terapevtskem odmerku pri ljudeh, niso imeli vpliva na pojavnost ali morfologijo tumorjev. Rezultati ne nakazujejo karcinogenega potenciala ikatibanta.

V standardnem nizu *in vitro* in *in vivo* preizkusov ikatibant ni bil genotoksičen.

Ikatibant ni bil teratogen, ko so ga dajali s subkutano injekcijo med zgodnjim embrionalnim in fetalnim razvojem pri podganah (maksimalni odmerek 25 mg/kg/dan) in zajcih (maksimalni odmerek 10 mg/kg/dan). Ikatibant je močan antagonist bradikinina, zato lahko zdravljenje z visokimi odmerki vpliva na proces ugnezdenja v materno in nadaljnjo stabilnost v maternici v zgodnji nosečnosti. Ti učinki na maternico se kažejo tudi v poznem stadiju nosečnosti, ko ikatibant izkazuje tokolitičen učinek, kar se kaže v zakasneli kotitvi pri podganah, s povečanjem fetalnega distresa in perinatalne smrti pri visokih odmerkih (10 mg/kg/dan).

V 2-tedenski študiji za ugotavljanje razpona subkutanega odmerka pri mladičih podgan so ugotovili, da je 25 mg/kg/dan največji odmerek, ki ga živali še prenašajo. V ključni študiji toksičnosti za razvoj mladičev, v kateri so spolno nezrele podgane zdravili s 3 mg/kg na dan 7 tednov, so opazili atrofijo testisov in epididimisa; opažene mikroskopske ugotovitve so bile delno reverzibilne. Podobne učinke ikatibanta na reproduktivno tkivo so opazili pri spolno zrelih podganah in psih. Te ugotovitve na tkivso bile skladne s poročanimi učinki na gonadotropine in so bile reverzibilne v poznejšem obdobju brez zdravljenja.

Ikatibant ni izzval sprememb srčne prevodnosti *in vitro* (kanal hERG) ali *in vivo* pri normalnih psih alipri različnih modelih psov (prekatno spodbujanje, telesni napor in koronarna ligacija), kjer niso bile opažene nobene s tem povezane hemodinamske spremembe. Izkazalo se je, da je ikatibant poslabšal inducirano ishemično bolezen srca pri mnogih nekliničnih modelih, čeprav se škodljiv učinek ni vedno kazal v akutni ishemiji.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
koncentrirana očetna kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml raztopine v 3 ml napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batno zaporko (bromobutil, prevlečen s fluoroogljikovim polimerom). Igla za subkutano aplikacijo (25 G; 16 mm) je priložena pakiranju.

Pakiranje z eno napolnjeno injekcijsko brizgo in eno iglo ali s tremi napolnjenimi injekcijskimi brizgami in tremi iglami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina mora biti bistra in brezbarvna ter brez vidnih delcev.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Ustrezen odmerek temelji na telesni masi (glejte poglavje 4.2).

Kadar je potreben odmerek manjši od 30 mg (3 ml), je za odmerjanje in dajanje ustreznega odmerka potrebna naslednja oprema:

- adapter (proksimalni in/ali distalni ženski priključek/spoj Luer lock);
- brizga z oznakami prostornine velikosti 3 ml (priporočena).

Napolnjena injekcijska brizga z ikatibantom in vsi drugi deli so namenjeni enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Vse igle in brizge morate zavreči v zbiralnik za ostre predmete.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1567/001

EU/1/21/1567/002

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE
DOVOLJENJA ZAPROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ikatibant Accord 30 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ikatibant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 3 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg ikatibanta v obliki ikatibant acetata.
En mililiter raztopine vsebuje 10 mg ikatibanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
3 napolnjene injekcijske brizge

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ikatibant Accord 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ikatibant Accord 30 mg injekcija
ikatibant
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 mg/3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Ikatibant Accord 30 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ikatibant

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujtese tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ikatibant Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ikatibant Accord
3. Kako uporabljati zdravilo Ikatibant Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ikatibant Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ikatibant Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ikatibant Accord vsebuje učinkovino ikatibant.

Zdravilo Ikatibant Accord je namenjeno za zdravljenje simptomov hereditarnega (prirojenega) angioedema (HAE) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več.

Pri HAE je v krvnem obtoku povečana raven snovi, imenovane bradikinin, ki povzroča simptome, kot so oteklina, bolečina, siljenje na bruhanje in driska.

Zdravilo Ikatibant Accord zavira aktivnost bradikinina ter tako ustavi nadaljnje napredovanje simptomov napada HAE.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ikatibant Accord

Ne uporabljajte zdravila Ikatibant Accord

- če ste alergični na ikatibant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ikatibant Accord se posvetujte z zdravnikom:

- če imate angino pectoris (zmanjšán dovod krvi v srčno mišico)
- če ste nedavno doživeli možgansko kap.

Nekateri neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Ikatibant Accord, so podobni simptomom vaše bolezni. Če opazite, da so se simptomi napada poslabšali po prejemu zdravila Ikatibant Accord, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika.

Poleg tega:

- Preden si sami injicirate zdravilo Ikatibant Accord ali vam ga injicira skrbnik, se morate vi ali vaš skrbnik poučiti o tehniki subkutanega (podkožnega) injiciranja.
- Če si zdravilo Ikatibant Accord injicirate med laringealnim napadom (neprehodnost zgornjih dihal) ali vam ga injicira skrbnik, se morate takoj po tem obrniti na zdravniško pomoč v zdravstveni ustanovi.
- Če simptomi po enem samoinjiciranju zdravila Ikatibant Accord ne izginejo, se obmite na zdravnika, kivam bo svetoval glede nadaljnjega injiciranja zdravila Ikatibant Accord. Pri odraslih bolnikih se lahko v roku 24 ur dasta 2 dodatni injekciji.

Otroci in mladostniki

Zdravila Ikatibant Accord ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, ali otrocih s telesno maso, manjšo od 12 kg, ker pri teh bolnikih študije niso bile izvedene.

Druga zdravila in zdravilo Ikatibant Accord

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ni znano, da bi zdravilo Ikatibant Accord medsebojno delovalo z drugimi zdravili. Če jemljete zdravilo, znanokot zaviralec angiotenzin konvertaze (zaviralec ACE) (na primer: kaptopril, enalapril, ramipril, kvinapril, lizinopril), ki se uporablja za zniževanje krvnega tlaka ali v kak drug namen, morate pred začetkom uporabe zdravila Ikatibant Accord obvestiti svojega zdravnika.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ikatibant Accord posvetujte z zdravnikom.

Če dojite, ne smete dojit še 12 ur po zadnji uporabi zdravila Ikatibant Accord.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite in ne upravljajte s stroji, če ste utrujeni ali omotični zaradi napada HAE ali po uporabi zdravila Ikatibant Accord.

Zdravilo Ikatibant Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 miligramov) natrija, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Ikatibant Accord

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Če niste še nikoli prejeli zdravila Ikatibant Accord, vam bo prvi odmerek injiciral vaš zdravnik ali medicinska sestra. Zdravnik vam bo povedal, kdaj boste lahko varno odšli domov. Po pogovoru z zdravnikom ali medicinsko sestro in po usposabljanju o tehniki subkutanega (podkožnega) injiciranja si boste ob napadu hereditarnega angioedema zdravilo Ikatibant Accord injicirali sami ali vam ga bo injiciral vaš skrbnik. Pomembno je, da si zdravilo subkutano (podkožno) injicirate, takoj ko opazite napad

angioedema. Zdravstveno osebje bo vas in vašega negovalca poučilo, kako varno injicirati zdravilo Ikatibant Accord, pri čemer je treba upoštevati navodilo za uporabo.

Kdaj in kako pogosto smete uporabljati zdravilo Ikatibant Accord?

Zdravnik je določil natančen odmerek zdravila Ikatibant Accord in vam bo povedal, kako pogosto ga smete uporabljati.

Odrasli

- Priporočeni odmerek zdravila Ikatibant Accord je ena injekcija (3 ml, 30 mg), injicirana subkutano (pod kožo), kakor hitro opazite napad angioedema (na primer povečano otekanje kože, zlasti na obrazu in vratu, ali močnejše bolečine v trebuhu)
- Če po 6 urah ne občutite olajšanja simptomov, se morate posvetovati z zdravnikom o dodatnih injekcijah zdravila Ikatibant Accord. Pri odraslih se lahko v roku 24 ur dasta 2 dodatni injekciji.
- **V 24-urnem obdobju smete prejeti največ 3 injekcije, če potrebujete več kot 8 injekcij v enem mesecu, pa se morate posvetovati z zdravnikom.**

Otroci in mladostniki, stari od 2 do 17 let

- Priporočeni odmerek zdravila Ikatibant Accord je ena injekcija z odmerkom od 1 ml do največ 3 ml gledena telesno maso, injicirana subkutano (pod kožo) takoj, ko se pojavijo simptomi napada angioedema (npr. povečano otekanje kože, ki delno zajame obraz in vrat, okrepljene bolečine v trebuhu).
- Za odmerek, ki ga je treba injicirati, glejte navodilo za uporabo zdravila.
- Če niste prepričani, kateri odmerek je treba injicirati, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- **Če se vaši simptomi poslabšajo, ali če se ne izboljšajo, se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Kako je treba dati zdravilo Ikatibant Accord?

Zdravilo Ikatibant Accord je namenjeno za subkutano injekcijo (pod kožo). Vsaka brizga se lahko uporabi samo enkrat.

Zdravilo Ikatibant Accord se injicira s kratko iglo v maščobno tkivo pod kožo v predelu trebuha.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Naslednja navodila za uporabo zdravila po korakih so namenjena:

- **samoinjiciranju (odrasli),**
- **injiciranju pri odraslih, mladostnikih ali otrocih, starejših od 2 let (ki tehtajo najmanj 12 kg), ki ga opravi skrbnik ali zdravstveni delavec.**

Navodila vključujejo naslednje glavne korake:

- 1) Splošne informacije
- 2a) Priprava brizge za otroke in mladostnike (2–17 let), ki tehtajo 65 kg ali manj
- 2b) Priprava brizge in igle za injiciranje (za vse bolnike)

- 3) Priprava mesta injiciranja
- 4) Injiciranje raztopine
- 5) Odstranjevanje brizge, igle in pokrovčka za iglo

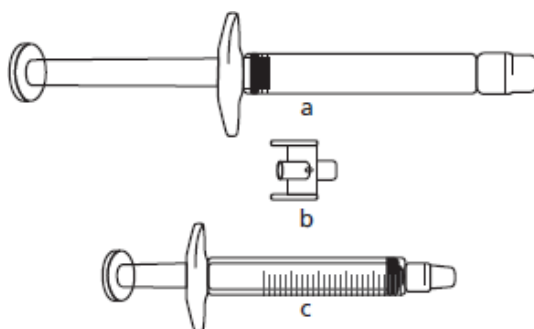
Navodila za injiciranje po korakih

1) Splošne informacije	
- Preden začnete postopek, očistite delovno površino. - Umijte si roke z milom in vodo. - Odprite podstavek, tako da tesnilo povlečete nazaj. - Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite iz podstavka. - Navojni pokrovček na koncu napolnjene injekcijske brizge odstranite tako, da ga odvijete. - Ko odvijete navojni pokrovček, položite napolnjeno injekcijsko brizgo na ravno površino.	
2a) Priprava brizge za otroke in mladostnike (stare 2–17 let) s telesno maso 65 kg ali manj:	

Pomembne informacije za zdravstvene delavce in negovalce:

Kadar je odmerek manjši od 30 mg (3 ml), je za izvlečenje ustreznega odmerka potrebna naslednja oprema (glejte spodaj):

- a) napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Ikatibant Accord (ki vsebuje raztopino ikatibanta)
- b) vmesnik (adapter)
- c) brizga z oznakami prostornine, velikosti 3 ml



Potrebno prostornino odmerka za injiciranje v ml je treba izvleči v prazno brizgo z oznakami prostornine velikosti 3 ml (glejte spodnjo preglednico).

Preglednica 1: Režim odmerjanja za otroke in mladostnike

Telesna masa	Prostornina injiciranega zdravila
Od 12 kg do 25 kg	1,0 ml
Od 26 kg do 40 kg	1,5 ml
Od 41 kg do 50 kg	2,0 ml
Od 51 kg do 65 kg	2,5 ml

Bolniki, ki tehtajo **več kot 65 kg**, morajo prejeti celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge (3 ml).



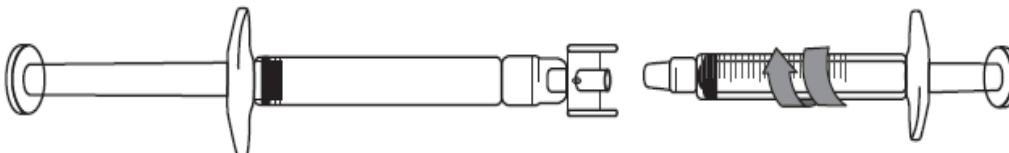
Če niste prepričani, kakšno prostornino raztopine morate izvleči, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

- 1) Odstranite navojna pokrovčka z obeh strani vmesnika.



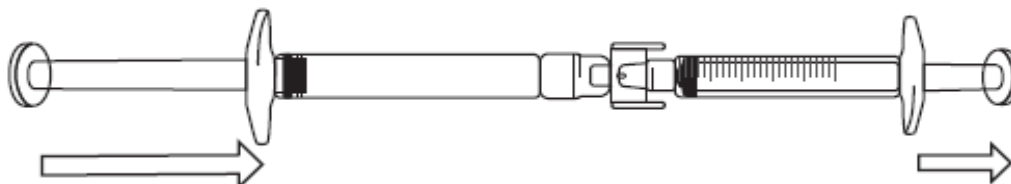
Ne dotikajte se koncev vmesnika in konic brizg, da preprečite kontaminacijo.

- 2) Privijte vmesnik na napolnjeno injekcijsko brizgo.
- 3) Pritrdite brizgo z oznakami prostornine na drugi konec vmesnika in poskrbite, da bo vse trdno pritrjeno.

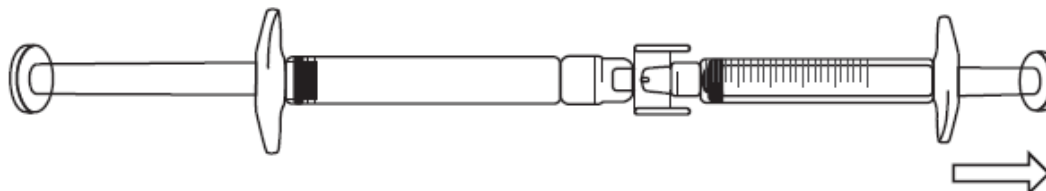


Prenos raztopine ikatibanta v brizgo z oznakami prostornine:

- 1) Prenos raztopine ikatibanta sprožite tako, da potisnete bat napolnjene injekcijske brizge (čisto levo na spodnji sliki).



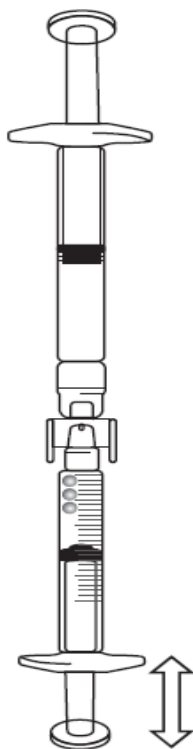
- 2) Če se raztopina ikatibanta ne začne prenašati v brizgo z oznakami prostornine, rahlo povlecite bat brizge z oznakami prostornine, da začne raztopina ikatibanta pritekati vanjo (glejte spodnjo sliko).



- 3) Še naprej potiskajte bat napolnjene injekcijske brizge, dokler se potrebna prostornina za injiciranje (odmerek) ne prenese v brizgo z oznakami za prostornino. Informacije o odmerjanju so v preglednici 1.

Če je v brizgi z oznakami za prostornino zrak:

Obrnite priključeni brizgi tako, da je napolnjena injekcijska brizga zgoraj (glejte spodnjo sliko).



Potisnite bat brizge z oznakami za prostornino, tako da se ves zrak potisne nazaj v napolnjeno injekcijsko brizgo (ta korak boste morda morali ponoviti večkrat).

Izvlecite raztopino ikatibanta, ki ustreza potrebni prostornini za injiciranje.

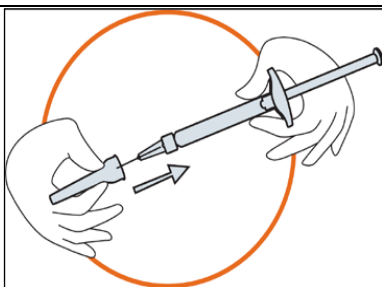
- 4) Odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo in vmesnik z brizge z oznakami za prostornino .
- 5) Zavrzite napolnjeno injekcijsko brizgo in vmesnik v posodo za ostre predmete.

2b) Priprava brizge in igle za injiciranje: Vsi bolniki (odrasli, mladostniki in otroci)



Iz pretisnega omota odstranite pokrovček za iglo.

S pokrovčka za iglo odstranite tesnilo (pri tem mora igla ostati v pokrovčku).



Trdno primite brizgo. Iglo previdno pritrdite na napolnjeno injekcijsko brizgo, ki vsebuje brezbarvno raztopino.

Napolnjeno injekcijsko brizgo privijte na iglo, ki je še vedno zaščitena s pokrovčkom.

Odstranite pokrovček na igli, tako da primete glavni del brizge in povlečete. Ne vlecite za bat.

Brizga je pripravljena za injiciranje.

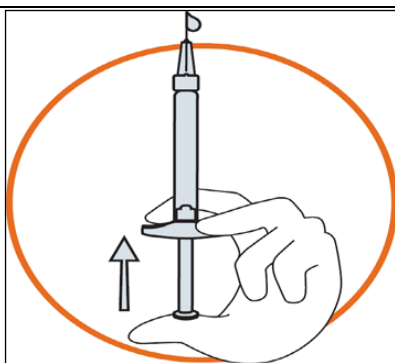
3) Priprava mesta injiciranja



Izberite mesto injiciranja. Mesto injiciranja mora biti kožna guba na kateri koli strani trebuha, približno 5–10 cm pod popkom. To mesto mora biti vsaj 5 cm oddaljeno od kakršnih koli brazgotin. Ne izberite mesta s podplutbami, oteklino ali bolečino.

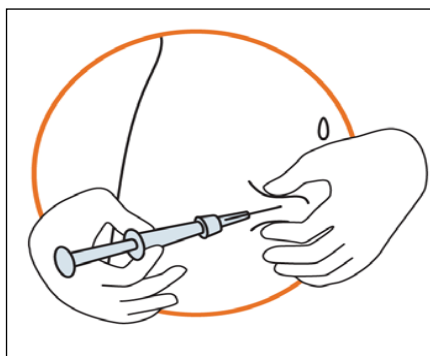
Mesto injiciranja očistite s kosmom vate, prepojenim z medicinskim alkoholom, potem pa počakajte, da se posuši.

4) Injiciranje raztopine



Brizgo držite med dvema prstoma ene roke, pri čemer je palec na spodnjem delu bata.

Prepričajte se, da v brizgi ni nobenih zračnih mehurčkov, tako da potiskate bat, dokler se na konici igle ne pojavi prva kapljica.



Brizgo držite pod kotom med 45 in 90 stopinjami glede na kožo, igla pa naj bo obrnjena proti koži.

Brizgo držite v eni roki, z drugo pa kožno gubo na predhodno razkuženem mestu nežno primite med palcem in preostalimi prsti.

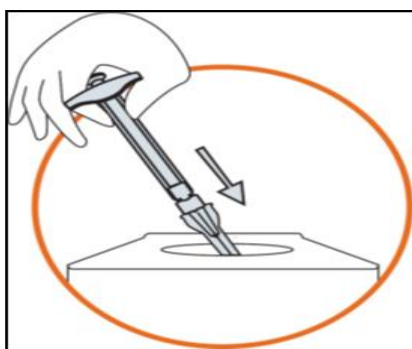
Držite kožno gubo, brizgo približajte koži in iglo hitro vstavite v kožno gubo.

Z mirno roko počasi potiskajte bat brizge, dokler se pod kožo ne injicira celotna tekočina in v brizgi ni več tekočine.

Bat potiskajte počasi, tako da injiciranje traja približno 30 sekund.

Spustite kožno gubo in nežno izvlecite iglo.

5) Odstranjevanje brizge, igle in pokrovčka za iglo



Brizgo, iglo in pokrovček za iglo odvrzite v vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov, ki lahko povzročijo poškodbo, če se ne uporabljajo pravilno.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Skoraj vsi bolniki, ki prejemajo zdravilo Ikatibant Accord, občutijo reakcijo na mestu injiciranja (kot so draženje kože, otekanje, bolečina, srbenje, rdečina in pekoč občutek). Ti učinki so navadno blagi in izginejo brez dodatnega zdravljenja.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

dodatne reakcije na mestu injiciranja (občutek pritiska, podplutbe, zmanjšan čut in/ali otopelost, izbočen srbeč kožni izpuščaj ter občutek toplote)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

siljenje na
bruhanje
glavobol
omotica
povišana telesna temperatura
srbečica
izpuščaji
pordelost
kože
nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter

Neznano (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):
koprivnica (urtikarija)

Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če opazite, da so se simptomi napada po uporabi zdravila Ikatibant Accord poslabšali.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ikatibant Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Ne zamrzujte.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite da je ovojnina brizge ali igle poškodovana ali če so vidni znaki kvarjenja, na primer, če je raztopina motna, če v njej plavajo delci ali če se je spremenila barva raztopine.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ikatibant Accord

Učinkovina je ikatibant. Ena napolnjena brizga s 3 ml vsebuje 30 mg ikatibanta v obliki ikatibant acetata. En mililiter raztopine vsebuje 10 mg ikatibanta. Druge pomožne snovi so natrijev klorid, koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Ikatibant Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Ikatibant Accord je bistra, brezbarvna raztopina praktično brez tujih delcev v 3 ml napolnjeni injekcijski stekleni brizgi.

Igla za subkutano aplikacijo je priložena pakiranju.

Zdravilo Ikatibant Accord je na voljo v posamičnem pakiranju, ki vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo in eno iglo ali tri napolnjene injekcijske brizge in tri igle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec:

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.