

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Icatibant Accord 30 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 3 ml περιέχει οξική ικατιβάντη που ισοδυναμεί με 30 mg ικατιβάντης.

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg ικατιβάντης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι ένα διαυγές και άχρωμο υγρό, πρακτικά ελεύθερο ξένων σωματιδίων.

pH: 5,0 έως 6,0

Ωσμωτικότητα: 280 έως 340 mOsmol/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Icatibant Accord ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία οξέων επεισοδίων κληρονομικού αγγειοιδήματος (HAE) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, με ανεπάρκεια του αναστολέα της C1-εστεράσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Icatibant Accord προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση ενός επαγγελματία υγείας.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι μια εφάπαξ υποδόρια ένεση Icatibant Accord των 30 mg.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων μία ένεση Icatibant Accord επαρκεί για την αντιμετώπιση του επεισοδίου. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανακούφισης ή επανεμφάνισης των συμπτωμάτων μπορεί να χορηγηθεί δεύτερη ένεση Icatibant Accord μετά από 6 ώρες. Εάν η δεύτερη ένεση δεν προσφέρει επαρκή ανακούφιση ή παρατηρηθεί επανεμφάνιση των συμπτωμάτων, μπορεί να χορηγηθεί τρίτη ένεση Icatibant Accord 6 ώρες μετά από τη δεύτερη. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 3 ενέσεις Icatibant Accord εντός χρονικού διαστήματος 24 ωρών.

Στις κλινικές δοκιμές, ο μέγιστος αριθμός ενέσεων Icatibant Accord που χορηγήθηκαν δεν υπερέβη τις 8 ενέσεις μηνιαίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνιστώμενη δόση του Icatibant Accord βάσει του σωματικού βάρους σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) παρέχεται στον πίνακα 1 παρακάτω.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για παιδιατρικούς ασθενείς

Σωματικό βάρος	Δόση (όγκος ένεσης)
12 kg έως 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg έως 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg έως 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg έως 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

Στην κλινική δοκιμή, χορηγήθηκαν όχι περισσότερες από 1 ένεση Icatibant Accord ανά επεισόδιο ΗΑΕ.

Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για δοσολογικό σχήμα για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή με σωματικό βάρος λιγότερο από 12 kg καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε αυτή την παιδιατρική ομάδα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Οι διαθέσιμες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένες.

Τα ηλικιωμένα άτομα έχει καταδειχθεί ότι έχουν αυξημένη συστηματική έκθεση στην ικατιβάντη. Η σημασία αυτού του ευρήματος σε σχέση με την ασφάλεια του Icatibant Accord είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το Icatibant Accord προορίζεται για υποδόρια χορήγηση κατά προτίμηση στην κοιλιακή περιοχή.

Το ενέσιμο διάλυμα Icatibant Accord θα πρέπει να εγχέεται αργά λόγω του όγκου που πρέπει να χορηγηθεί.

Κάθε σύριγγα Icatibant Accord προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Ανατρέξτε στο φύλλο πληροφοριών για τον ασθενή για οδηγίες χρήσης.

Φροντιστής/αυτο-χορήγηση

Η απόφαση για έναρξη χορήγησης από φροντιστή ή για αυτο-χορήγηση του Icatibant Accord θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο από ιατρό πεπειραμένο στη διάγνωση και τη θεραπεία κληρονομικού αγγειοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικες

Το Icatibant Accord μπορεί να αυτο-χορηγηθεί ή να χορηγηθεί από φροντιστή μόνο αφότου εκπαιδευτεί στην τεχνική υποδόριας ένεσης από επαγγελματία υγείας.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2-17 ετών

Το Icatibant Accord μπορεί να χορηγηθεί από φροντιστή μόνο αφότου εκπαιδευτεί στην τεχνική υποδόριας ένεσης από επαγγελματία υγείας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λαρυγγικά επεισόδια

Ασθενείς με λαρυγγικά επεισόδια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε κατάλληλο νοσηλευτικό ίδρυμα μετά την ένεση μέχρι ο ιατρός να θεωρήσει ότι είναι ασφαλής η έξοδός τους από το νοσοκομείο.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Σε ισχαιμικές καταστάσεις, θεωρητικά, θα μπορούσε να προκληθεί επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και μείωση της ροής του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες από την ανταγωνιστική δράση του υποδοχέα βραδυκινίνης τύπου 2. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Icatibant Accord σε ασθενείς με οξεία ισχαιμική καρδιοπάθεια ή με ασταθή στηθάγχη (βλ. παράγραφο 5.3).

Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αποδείξεις που υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της αναστολής του υποδοχέα B2 μετά από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπάρχει θεωρητικά πιθανότητα η ικατιβάντη να εξασθενήσει τη θετική τελική φάση των νευροπροστατευτικών επιδράσεων της βραδυκινίνης. Κατά συνέπεια, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση ικατιβάντης σε ασθενείς στις εβδομάδες που έπονται ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Φροντιστής/αυτο-χορήγηση

Για ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει ποτέ στο παρελθόν το Icatibant Accord, η πρώτη θεραπεία θα πρέπει να δοθεί σε νοσηλευτικό ίδρυμα ή υπό την καθοδήγηση ιατρού.

Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανακούφισης ή υποτροπής των συμπτωμάτων μετά από αυτο-χορήγηση ή χορήγηση από κάποιο φροντιστή, συνιστάται ο ασθενής ή ο φροντιστής να αναζητήσει ιατρική συμβουλή. Για τους ενήλικες, οι επακόλουθες δόσεις που ενδέχεται να απαιτούνται για το ίδιο επεισόδιο θα πρέπει να χορηγηθούν σε νοσηλευτικό ίδρυμα (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση επακόλουθων δόσεων για το ίδιο επεισόδιο σε εφήβους ή παιδιά.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν λαρυγγικό επεισόδιο θα πρέπει πάντα να αναζητούν ιατρική συμβουλή και να παρακολουθούνται σε ιατρικό ίδρυμα ακόμα κι αφότου έχουν λάβει την ένεση στο σπίτι τους.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 χιλιοστογραμμάρια) νατρίου ανά σύριγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη θεραπεία περισσότερων του ενός επεισοδίων ΗΑΕ με Icatibant Accord στον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που αφορούν το CYP450 (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συγχορήγηση του Icatibant Accord με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) δεν έχει μελετηθεί. Η χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΗΑΕ λόγω της πιθανής ενίσχυσης των επιπέδων βραδυκινίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην ικατιβάντη. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιπτώσεις στην εμφύτευση στη μήτρα και στον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3), αλλά ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Icatibant Accord μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την εγκυμοσύνη, μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο (π.χ. για τη θεραπεία ενδεχομένων απειλητικών για τη ζωή λαρυγγικών επεισοδίων).

Θηλασμός

Η ικατιβάντη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αρουραίων σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές στο μητρικό αίμα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη των νεογνών των αρουραίων.

Δεν είναι γνωστό εάν η ικατιβάντη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα αλλά συνιστάται οι γυναίκες που θηλάζουν και επιθυμούν να λάβουν Icatibant Accord να μην θηλάζουν για χρονικό διάστημα 12 ωρών μετά από τη χορήγηση της θεραπείας.

Γονιμότητα

Τόσο σε αρουραίους όσο και σε σκύλους, η επαναλαμβανόμενη χρήση ικατιβάντης κατέληξε σε επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα. Η ικατιβάντη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικούς ποντικούς και αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μια μελέτη 39 υγιών ενηλίκων ανδρών και γυναικών που λάμβαναν 30 mg κάθε 6 ώρες για 3 δόσεις κάθε 3 ημέρες για συνολικά 9 δόσεις, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές αλλαγές από τη βασική γραμμή στη βασική και στη διεγερόμενη από την GnRH συγκέντρωση των αναπαραγωγικών ορμονών είτε στις γυναίκες είτε στους άνδρες. Δεν υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις της ικατιβάντης στη συγκέντρωση της προγεστερόνης της ωχρινικής φάσης και στην ωχρινική λειτουργία, ή στη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου στις γυναίκες και δεν υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις της ικατιβάντης στον αριθμό, στην κινητικότητα και στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων στους

άνδρες. Το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε για την παρούσα μελέτη είναι απίθανο να διατηρηθεί στο κλινικό περιβάλλον.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Icatibant Accord έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χρήση του Icatibant Accord, έχουν αναφερθεί συμπτώματα όπως κόπωση, λήθαργος, κούραση, υπνηλία και ζάλη. Τα συμπτώματα αυτά ενδέχεται να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα ενός επεισοδίου ΗΑΕ. Συνιστάται οι ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν νιώθουν κούραση ή ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για καταχώριση, συνολικά 999 επεισόδια ΗΑΕ αντιμετωπίστηκαν με 30 mg Icatibant χορηγούμενου υποδορίως από επαγγελματία υγείας. Το Icatibant 30 mg SC χορηγήθηκε από επαγγελματία υγείας σε 129 υγιή άτομα και σε 236 ασθενείς με ΗΑΕ.

Σχεδόν όλα τα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υποδόρια χορήγηση ικατιβάντης στις κλινικές δοκιμές παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (χαρακτηρίζονται από ερεθισμό του δέρματος, διόγκωση, άλγος, κνησμός, ερύθημα, αίσθημα καύσου). Οι αντιδράσεις αυτές ήταν γενικά ήπιας έως μέτριας έντασης, παροδικές και επιλύθηκαν χωρίς περαιτέρω παρέμβαση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στον πίνακα 1 ορίζεται βάσει της ακόλουθης συνθήκης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος εμφανίζονται με πλάγιους χαρακτήρες.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την ικατιβάντη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (κατηγορία συχνότητας εμφάνισης)	Προτιμώμενος όρος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος (Συχνές, $\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Ζάλη Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού (Συχνές, $\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού (Συχνές, $\geq 1/100$ έως $< 1/10$) <i>(Άγνωστες)</i>	Εξάνθημα Ερύθημα Κνησμός Κνίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης (Πολύ συχνές, $\geq 1/10$) (Συχνές, $\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης* Πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις (Συχνές, $\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Τρανσαμινάσες αυξημένες
* Μωλωπισμός της θέσης ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης, αίσθημα καύσου της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, υποαισθησία της θέσης ένεσης, ερεθισμός της θέσης ένεσης, αιμωδία της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, πόνος της θέσης ένεσης, αίσθημα πίεσης της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, διόγκωση της θέσης ένεσης, κνίδωση της θέσης ένεσης, ζέστη της θέσης ένεσης.	

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 32 παιδιατρικοί ασθενείς (8 παιδιά ηλικίας 2 έως 11 ετών, και 24 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών) με ΗΑΕ εκτέθηκαν σε θεραπεία με ικατιβάντη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Τριάντα ένας ασθενείς έλαβαν μία δόση ικατιβάντης και 1 ασθενής (έφηβος) έλαβε ικατιβάντη για δύο επεισόδια ΗΑΕ (συνολικά, δύο δόσεις). Το Icatibant χορηγήθηκε μέσω υποδόριας ένεσης σε δόση των 0,4 mg/kg βάσει του σωματικού βάρους έως τη μέγιστη δόση των 30 mg.

Η πλειονότητα των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια ικατιβάντη παρουσίασε αντιδράσεις της θέσης ένεσης όπως ερύθημα, διόγκωση, αίσθηση καύσου, δερματικό πόνο και κνησμό. Αυτές βρέθηκε ότι ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και συνεπείς με αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί σε ενήλικες. Δύο παιδιατρικοί ασθενείς παρουσίασαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης οι οποίες αξιολογήθηκαν ως σοβαρές και οι οποίες επιλύθηκαν πλήρως εντός 6 ωρών. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν ερύθημα, διόγκωση, αίσθηση καύσου και αίσθηση θερμού.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στις ορμόνες αναπαραγωγής κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανοσογονικότητα

Σε επαναλαμβανόμενη θεραπεία σε ενήλικες στις ελεγχόμενες δοκιμές φάσης III, παρατηρήθηκε σε σπάνιες περιπτώσεις παροδική θετικότητα σε αντισώματα αντι-ικατιβάντης. Όλοι οι ασθενείς διατήρησαν την αποτελεσματικότητα. Ένας ασθενής που λάμβανε Icatibant βρέθηκε θετικός για αντισώματα αντι-ικατιβάντης πριν και μετά τη θεραπεία με το Icatibant. Ο ασθενής αυτός παρακολούθηθηκε για 5 μήνες και περαιτέρω δείγματα ήταν αρνητικά για αντισώματα αντι-ικατιβάντης. Δεν αναφέρθηκε υπερευαισθησία ή αναφυλακτικές αντιδράσεις με το Icatibant.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν κλινικές πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία.

Η ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 3,2 mg/kg (περίπου 8 φορές μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση) σε υγιή άτομα προκάλεσε παροδικό ερύθημα, κνησμό, έξαψη ή υπόταση. Δεν απαιτήθηκε καμία θεραπευτική παρέμβαση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αιματολογικοί παράγοντες, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του κληρονομικού αγγειοιδήματος, κωδικός ATC: B06AC02.

Μηχανισμός δράσης

Το ΗΑΕ (αυτοσωματική κυρίαρχη νόσος) προκαλείται από την απουσία ή δυσλειτουργία του αναστολέα της C1-εστεράσης. Τα επεισόδια ΗΑΕ συνοδεύονται από αυξημένη απελευθέρωση βραδυκινίνης, που αποτελεί τον βασικό παράγοντα για την ανάπτυξη κλινικών συμπτωμάτων.

Το ΗΑΕ εκδηλώνεται με διαλείποντα επεισόδια υποδόριου και/ή υποβλεννογόνιου οιδήματος το οποίο εμφανίζεται στην ανώτερη αναπνευστική οδό, στο δέρμα και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ένα επεισόδιο διαρκεί συνήθως 2 έως 5 ημέρες.

Η ικατιβάντη είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα βραδυκινίνης τύπου 2 (B2). Πρόκειται για ένα συνθετικό δεκαπεπτίδιο του οποίου η δομή είναι παρόμοια με αυτήν της βραδυκινίνης, αλλά με 5 μη πρωτεϊνογενή αμινοξέα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις βραδυκινίνης που χαρακτηρίζουν το κληρονομικό αγγειοίδημα αποτελούν τον βασικό παράγοντα για την ανάπτυξη των κλινικών συμπτωμάτων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε νεαρά υγιή άτομα, η ικατιβάντη χορηγούμενη σε δόσεις των 0,8 mg/kg για χρονικό διάστημα 4 ωρών, 1,5 mg/kg/ημέρα ή 0,15 mg/kg/ημέρα για 3 ημέρες, είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη εμφάνισης υπότασης, αγγειοδιαστολής και αντανακλαστικής ταχυκαρδίας που προκαλούνται από τη βραδυκινίνη. Η ικατιβάντη καταδείχθηκε ότι είναι ανταγωνιστής ακόμα και όταν η δόση βραδυκινίνης είναι τετραπλάσια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας προήλθαν από μια αρχική ανοικτής επισήμανσης μελέτη μελέτη Φάσης II και από τρεις ελεγχόμενες μελέτες Φάσης III.

Οι κλινικές μελέτες φάσης III (FAST-1 και FAST-2) ήταν τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες δοκιμές και είχαν πανομοιότυπο σχεδιασμό εκτός από το συγκριτή (μία με από του στόματος λαμβανόμενο τρανεξαμικό οξύ ως συγκριτή και μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο). Συνολικά 130 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν είτε δόση 30 mg ικατιβάντης (63 ασθενείς) είτε συγκριτή (38 ασθενείς έλαβαν τρανεξαμικό οξύ και 29 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο). Τα επακόλουθα επεισόδια κληρονομικού αγγειοιδήματος αντιμετωπίστηκαν σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που εμφάνισαν συμπτώματα λαρυγγικού αγγειοιδήματος έλαβαν θεραπεία με ικατιβάντη στο πλαίσιο ανοιχτής μελέτης. Στις δοκιμές Φάσης III, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος επέλευσης της ανακούφισης των συμπτωμάτων με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS). Ο Πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για αυτές τις μελέτες.

Η FAST-3 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με παράλληλες ομάδες μελέτη 98 ενήλικων ασθενών με διάμεση ηλικία 36 ετών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ικατιβάντη των 30 mg είτε το εικονικό φάρμακο μέσω υποδόριας ένεσης. Μια υποκατηγορία ασθενών στην παρούσα μελέτη παρουσίασε οξεία επεισόδια κληρονομικού αγγειοιδήματος ενόσω λάμβανε ανδρογόνα, αντινωδολυτικούς παράγοντες ή αναστολείς C1. Το πρωτεύον

καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων που αξιολογήθηκε με τη χρήση σύνθετης οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS-3) αποτελούμενης από αξιολογήσεις διόγκωσης του δέρματος, δερματικού άλγους, και κοιλιακού άλγους. Ο Πίνακας 4 δείχνει τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη FAST 3.

Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν ικατιβάντη είχαν ταχύτερο μέσο χρόνο επέλευσης ανακούφισης των συμπτωμάτων (2,0, 2,5 και 2,0 ώρες αντίστοιχα) σε σύγκριση με το τρανεξαμικό οξύ (12 ώρες) και με το εικονικό φάρμακο (4,6 και 19,8 ώρες). Η θεραπευτική επίδραση της ικατιβάντης επιβεβαιώθηκε από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας.

Σε μια ολοκληρωμένη ανάλυση αυτών των ελεγχόμενων μελετών φάσης III, ο χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης του συμπτώματος και ο χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης του πρωταρχικού συμπτώματος ήταν παρόμοιοι ανεξάρτητα από την ηλικιακή ομάδα, το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος ή εάν ο ασθενής χρησιμοποιούσε ή όχι ανδρογόνα ή αντινωδολυτικούς παράγοντες.

Η ανταπόκριση ήταν επίσης συνεπής σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια στις ελεγχόμενες δοκιμές φάσης III. Συνολικά 237 ασθενείς έλαβαν 1.386 δόσεις ικατιβάντης των 30 mg για 1.278 επεισόδια οξέος ΗΑΕ. Στα πρώτα 15 επεισόδια που αντιμετωπίστηκαν με λήψη ικατιβάντης (1.114 δόσεις για 1.030 επεισόδια), οι διάμεσοι χρόνοι για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων ήταν παρόμοιοι στα επεισόδια (2,0 έως 2,5 ώρες). Το 92,4% αυτών των επεισοδίων οξέος ΗΑΕ αντιμετωπίστηκε με μια δόση ικατιβάντης.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για FAST-1 και FAST-2

Ελεγχόμενη κλινική μελέτη της ικατιβάντης έναντι τρανεξαμικού οξέος ή εικονικού φαρμάκου: αποτελεσματικότητα					
	FAST-2		FAST-1		
	ικατιβάντη	Τρανεξαμικό οξύ		ικατιβάντη	Εικονικό φάρμακο
Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT)	36	38	Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT)	27	29
Οπτική αναλογική κλίμακα αναφοράς (mm)	63,7	61,5	Οπτική αναλογική κλίμακα αναφοράς (mm)	69,3	67,7
Μεταβολή από την αρχική κατάσταση σε 4 ώρες	-41,6	-14,6	Μεταβολή από την αρχική κατάσταση σε 4 ώρες	-44,8	-23,5
Διαφορά μεταξύ θεραπειών (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, τιμή p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Διαφορά μεταξύ θεραπειών (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, τιμή p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Μεταβολή από την αρχική κατάσταση σε 12 ώρες	-54,0	-30,3	Μεταβολή από την αρχική κατάσταση σε 12 ώρες	-54,2	-42,4
Διαφορά μεταξύ θεραπειών (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, τιμή p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Διαφορά μεταξύ θεραπειών (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, τιμή p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	

Ελεγχόμενη κλινική μελέτη της ικατιβάντης έναντι τρανεξαμικού οξέος ή εικονικού φαρμάκου: αποτελεσματικότητα					
FAST-2			FAST-1		
	ικατιβάντη	Τρανεξαμικό οξύ		ικατιβάντη	Εικονικό φάρμακο
Διάμεσος χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων (ώρες)			Διάμεσος χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων (ώρες)		
Όλα τα επεισόδια (N = 74)	2,0	12,0	Όλα τα επεισόδια (N = 56)	2,5	4,6
Ποσοστό απόκρισης (διάστημα εμπιστοσύνης, %) 4 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας			Ποσοστό απόκρισης (διάστημα εμπιστοσύνης, %) 4 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας		
Όλα τα επεισόδια (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Όλα τα επεισόδια (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Διάμεσος χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων: όλα τα συμπτώματα (ώρες): Κοιλιακό άλγος Δερματικό οίδημα Δερματικό άλγος	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Διάμεσος χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων: όλα τα συμπτώματα (ώρες): Κοιλιακό άλγος Δερματικό οίδημα Δερματικό άλγος	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Διάμεσος χρόνος για την σχεδόν πλήρη ανακούφιση των συμπτωμάτων (ώρες)			Διάμεσος χρόνος για την σχεδόν πλήρη ανακούφιση των συμπτωμάτων (ώρες)		
Όλα τα επεισόδια (N = 74)	10,0	51,0	Όλα τα επεισόδια (N = 56)	8,5	19,4
Διάμεσος χρόνος για την ύφεση των συμπτωμάτων αξιολογούμενη από τον ασθενή (ώρες)			Διάμεσος χρόνος για την ύφεση των συμπτωμάτων αξιολογούμενη από τον ασθενή (ώρες)		
Όλα τα επεισόδια (N = 74)	0,8	7,9	Όλα τα επεισόδια (N = 56)	0,8	16,9
Διάμεσος χρόνος για τη συνολική βελτίωση του ασθενούς, αξιολογούμενη			Διάμεσος χρόνος για τη συνολική βελτίωση του ασθενούς, αξιολογούμενη		

Ελεγχόμενη κλινική μελέτη της ικατιβάντης έναντι τρανεξαμικού οξέος ή εικονικού φαρμάκου: αποτελεσματικότητα					
FAST-2			FAST-1		
	ικατιβάνη	Τρανεξαμικό οξύ		ικατιβάνη	Εικονικό φάρμακο
από τον ιατρό (ώρες)			από τον ιατρό (ώρες)		
Όλα τα επεισόδια (N = 74)	1,5	6,9	Όλα τα επεισόδια (N = 56)	1,0	5,7

Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για FAST 3

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας: FAST-3, Ελεγχόμενη φάση – πληθυσμός ΙΓΤ				
Καταληκτικό σημείο	Στατιστικό	Ικατιβάνη (n = 43)	Εικονικό φάρμακο (n=45)	τιμή p
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο				
Χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων – σύνθετη VAS (ώρες)	Διάμεση	2,0	19,8	<0,001
Άλλα τελικά σημεία				
Χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης του πρωταρχικού συμπτώματος (ώρες)	Διάμεση	1,5	18,5	<0,001
Μεταβολή στη σύνθετη βαθμολογία VAS σε 2 ώρες μετά τη θεραπεία	Μέση	-19,74	-7,49	<0,001
Μεταβολή στη σύνθετη βαθμολογία συμπτωμάτων που αξιολογείται από το υποκείμενο σε 2 ώρες	Μέση	-0,53	-0,22	<0,001
Μεταβολή στη σύνθετη βαθμολογία συμπτωμάτων που αξιολογείται από τον ερευνητή σε 2 ώρες	Μέση	-0,44	-0,19	<0,001
Χρόνος για την σχεδόν πλήρη ανακούφιση των συμπτωμάτων (ώρες)	Διάμεση	8,0	36,0	0,012
Χρόνος για την αρχική βελτίωση των συμπτωμάτων που αξιολογούνται από το υποκείμενο (ώρες)	Διάμεση	0,8	3,5	<0,001
Χρόνος για την αρχική, οπτική βελτίωση των συμπτωμάτων που αξιολογούνται από τον ερευνητή (ώρες)	Διάμεση	0,8	3,4	<0,001

Συνολικά, 66 ασθενείς με επεισόδια ΗΑΕ στον λάρυγγα αντιμετωπίστηκαν σε αυτές τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μη λαρυγγικά επεισόδια ΗΑΕ, όσον αφορά το χρόνο για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη, ενός σκέλους μελέτη (HGT-FIR-086) πραγματοποιήθηκε με συνολικά 32 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ικατιβάντης (0,4 mg/kg σωματικού βάρους έως τη μέγιστη δόση των 30 mg) και η πλειονότητα των ασθενών παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες. Έντεκα ασθενείς ήταν σε προεφηβική κατάσταση και 21 ασθενείς ήταν είτε σε εφηβική ή σε μετεφηβική κατάσταση.

Ο πληθυσμός αποτελεσματικότητας αποτελείτο από 22 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με ικατιβάντη (11 προεφηβικής ηλικίας και 11 εφηβικής/μετεφηβικής ηλικίας) για επεισόδιο ΗΑΕ.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων που μετριέται χρησιμοποιώντας μια σύνθετη βαθμολογία συμπτωμάτων που αξιολογείται από τον ερευνητή. Ο χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων ορίστηκε ως η χρονική διάρκεια (σε ώρες) που χρειάστηκε για να συμβεί βελτίωση των συμπτωμάτων κατά 20%.

Συνολικά ο διάμεσος χρόνος για την επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων ήταν 1,0 ώρα (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1,0-1,1 ώρα). Στη 1 και στις 2 ώρες μετά τη θεραπεία, περίπου στο 50% και 90% των ασθενών παρουσιάστηκε επέλευση της ανακούφισης των συμπτωμάτων.

Συνολικά, ο διάμεσος χρόνος για ελάχιστα συμπτώματα (ο νωρίτερος χρόνος μετά τη θεραπεία όταν όλα τα συμπτώματα ήταν είτε ήπια ή απόντα) ήταν 1,1 ώρα (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1,0-2,0 ώρες).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ικατιβάντης έχουν προσδιορισθεί σε μελέτες τόσο ενδοφλέβιας όσο και υποδόριας χορήγησης σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ικατιβάντης σε ασθενείς με ΗΑΕ είναι παρόμοιο με αυτό υγιών εθελοντών.

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ικατιβάντης είναι 97%. Ο χρόνος για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης είναι περίπου 30 λεπτά.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής (V_{ss}) της ικατιβάντης είναι περίπου 20-25 L. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 44%.

Βιομετασχηματισμός

Η ικατιβάντη μεταβολίζεται εκτενώς από πρωτεολυτικά ένζυμα σε ανενεργούς μεταβολίτες που απεκκρίνονται κυρίως με τα ούρα.

Μελέτες *in vitro* έχουν επιβεβαιώσει ότι η ικατιβάντη δεν αποδομείται μέσω οξειδωτικών μεταβολικών διεργασιών, και δεν αποτελεί αναστολέα των κυρίων ισοενζύμων (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, και 3A4) του κυτοχρώματος P450 (CYP) και δεν αποτελεί επαγωγέα του CYP 1A2 και 3A4.

Αποβολή

Η ικατιβάντη αποβάλλεται κυρίως μεταβολιζόμενη, ενώ λιγότερο από το 10% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο μέσω των ούρων. Η κάθαρση είναι περίπου 15-20 l/h και δεν εξαρτάται από τη δόση. Ο καταληκτικός χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 1-2 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα υποδεικνύουν μείωση της κάθαρσης σχετιζόμενης με την ηλικία, η οποία έχει ως αποτέλεσμα ποσοστό έκθεσης 50-60% υψηλότερο στα ηλικιωμένα άτομα (75-80 ετών) σε

σύγκριση με ασθενείς ηλικίας 40 ετών.

Φύλο

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην κάθαρση μεταξύ γυναικών και ανδρών μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η έκθεση στην ικατιβάντη δεν επηρεάζεται από την ηπατική ή τη νεφρική δυσλειτουργία.

Φυλή

Οι πληροφορίες για μεμονωμένη επίδραση λόγω φυλής είναι περιορισμένες. Τα διαθέσιμα δεδομένα έκθεσης δεν υποδεικνύουν διαφορά στην κάθαρση μεταξύ μη λευκών (n=40) και λευκών (n=132) ατόμων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ικατιβάντης χαρακτηρίστηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΗΑΕ στη μελέτη HGT-FIR-086 (βλ. παράγραφο 5.1). Έπειτα από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση (0,4 mg/kg έως κατά το μέγιστο 30 mg), ο χρόνος για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης είναι περίπου 30 λεπτά και ο καταληκτικός χρόνος ημιζωής είναι περίπου 2 ώρες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην έκθεση στην ικατιβάντη μεταξύ ασθενών με ΗΑΕ με και χωρίς κάποιο επεισόδιο. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μοντελοποίηση χρησιμοποιώντας δεδομένα ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών έδειξε ότι η κάθαρση της ικατιβάντης σχετίζεται με το σωματικό βάρος, με χαμηλότερες τιμές κάθαρσης να παρατηρούνται για χαμηλότερα σωματικά βάρη στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΗΑΕ. Σύμφωνα με τη μοντελοποίηση για χορήγηση δόσεων σύμφωνα με το φάσμα βάρους, η προβλεπόμενη έκθεση στην ικατιβάντη στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΗΑΕ (βλ. παράγραφο 4.2) είναι χαμηλότερη από την παρατηρούμενη έκθεση σε μελέτες που διεξάχθηκαν με ενήλικους ασθενείς με ΗΑΕ.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν διενεργηθεί μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 6 μηνών σε αρουραίους και 9 μηνών σε σκύλους. Τόσο σε αρουραίους όσο και σε σκύλους, υπήρχε δοσοεξαρτώμενη μείωση στα επίπεδα των γεννητικών ορμονών που κυκλοφορούν και η επανειλημμένη χρήση ικατιβάντης προκάλεσε αναστρέψιμη καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης.

Οι μέγιστες ημερήσιες εκθέσεις που καθορίζονται από το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) στα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) στη μελέτη διάρκειας 9 μηνών ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερη από την AUC σε ενήλικους ανθρώπους μετά από υποδόρια δόση των 30 mg. Δεν υπήρξε μετρήσιμο NOAEL στη μελέτη σε αρουραίους, ωστόσο, όλα τα ευρήματα από αυτή τη μελέτη έδειξαν είτε πλήρως είτε μερικώς αναστρέψιμες επιδράσεις σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία. Υπερτροφία των επινεφριδίων παρατηρήθηκε σε όλες τις δόσεις που ελέγχθηκαν σε αρουραίους. Η υπερτροφία των επινεφριδίων φάνηκε ότι αναστράφηκε μετά από διακοπή της θεραπείας με ικατιβάντη. Η κλινική σχέση των ευρημάτων στα επινεφρίδια είναι άγνωστη.

Η ικατιβάντη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικούς ποντικούς (μέγιστη δόση 80,8 mg/kg/ημέρα) και σε αρουραίους (μέγιστη δόση 10 mg/kg/ημέρα).

Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της ικατιβάντης σε αρουραίους, ημερήσιες δόσεις που οδηγούν σε επίπεδα έκθεσης έως και 2 φορές μεγαλύτερα από τα επίπεδα που επιτυγχάνονται κατόπιν μιας θεραπευτικής δόσης σε ανθρώπους δεν είχαν καμία επίδραση στην εμφάνιση ή τη μορφολογία των όγκων. Τα αποτελέσματα δεν δείχνουν ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση της ικατιβάντης.

Σε μια πρότυπη συστοιχία in vitro και in vivo δοκιμών καταδείχθηκε ότι η ικατιβάντη δεν ήταν γονοτοξική.

Η ικατιβάντη δεν ήταν τερατογόνος όταν χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση κατά τη διάρκεια της πρώιμης εμβρυονικής και νεογνικής ανάπτυξης σε αρουραίους (μέγιστη δόση 25 mg/kg/ημέρα) και σε κουνέλια (μέγιστη δόση 10 mg/kg/ημέρα). Η ικατιβάντη είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής της βραδυκινίνης και, ως εκ τούτου, η θεραπεία με υψηλά επίπεδα δόσης μπορεί να έχει επίδραση στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης στη διαδικασία εμφύτευσης στη μήτρα και στην επακόλουθη σταθερότητα της μήτρας. Οι εν λόγω επιδράσεις στη μήτρα εκδηλώνονται επίσης και στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης όπου η ικατιβάντη καταδεικνύει τοκολυτική επίδραση, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση του τοκετού σε αρουραίους και την αύξηση της δυσχέρειας του εμβρύου και τον περιγεννητικό θάνατο σε περιπτώσεις χορήγησης υψηλών δόσεων (10 mg/kg/ημέρα).

Μια μελέτη εύρεσης εύρους υποδόριας δόσης διάρκειας 2 εβδομάδων σε νεαρούς αρουραίους προσδιόρισε τα 25 mg/kg/ημέρα ως τη μέγιστη ανεκτή δόση. Στη βασική μελέτη τοξικότητας στη νεαρή ηλικία στην οποία σεξουαλικά ανώριμοι αρουραίοι λάμβαναν ημερησίως 3 mg/kg/ημέρα για 7 εβδομάδες, παρατηρήθηκε ατροφία των όρχεων και των επιδιδυμίδων. Τα παρατηρούμενα μικροσκοπικά ευρήματα ήταν μερικώς αναστρέψιμα. Παρόμοιες επιδράσεις της ικατιβάντης στον αναπαραγωγικό ιστό παρατηρήθηκαν σε σεξουαλικά ώριμους αρουραίους και σκύλους. Αυτά τα ευρήματα των ιστών ήταν συνεπή με τις αναφερόμενες επιδράσεις στις γοναδοτροπίνες και κατά τη διάρκεια του επακόλουθου διαστήματος χωρίς θεραπεία φάνηκε ότι είναι αναστρέψιμα.

Η ικατιβάντη δεν επιφέρει καμία αλλαγή στην καρδιακή αγωγιμότητα in vitro (διάλυτοι hERG) ή in vivo σε υγιείς σκύλους ή σε διάφορα μοντέλα σκύλων (κοιλιακός ρυθμός, φυσική άσκηση και στεφανιαία απολίπωση), όπου δεν παρατηρήθηκε καμία σχετική αιμοδυναμική αλλαγή. Σε αρκετά μη κλινικά μοντέλα έχει καταδειχθεί ότι η ικατιβάντη επιδεινώνει την επαγωγική καρδιακή ισχαιμία, παρά το γεγονός ότι δεν καταδείχθηκε σταθερή επιβλαβής επίδρασή της στην οξεία ισχαιμία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο χλωριούχο
Παγόμορφο οξικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για τη ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

3 ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα των 3 ml (γυαλί τύπου I) με πώμα (βρωμοβουτύλιο επενδεδυμένο με πολυμερές φθοριοάνθρακα). Υποδερμική βελόνη (25 G, 16 mm) περιλαμβάνεται στη συσκευασία.

Συσκευασία μίας προγεμισμένης σύριγγας με μία βελόνη ή τρεις προγεμισμένες σύριγγες με τρεις βελόνες.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, χωρίς ορατά σωματίδια.

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Η κατάλληλη δόση που πρέπει να χορηγηθεί βασίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.2).

Όπου η απαιτούμενη δόση είναι λιγότερη από 30 mg (3 ml), ο ακόλουθος εξοπλισμός απαιτείται προκειμένου να εξαχθεί και να χορηγηθεί η κατάλληλη δόση:

- Προσαρμογέας (εγγύς ή/και άπω θηλυκός σύνδεσμος/ζεύκτης luer lock)
- Διαβαθμισμένη σύριγγα των 3 ml (συνιστώμενη)

Η προγεμισμένη με ικατιβάντη σύριγγα και όλα τα άλλα εξαρτήματα είναι για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Όλες οι βελόνες και οι σύριγγες πρέπει να απορρίπτονται σε περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice,
Πολωνία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησηςόπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Icatibant Accord 30 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ικατιβάντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα των 3 ml περιέχει οξική ικατιβάντη που ισοδυναμεί με 30 mg
ικατιβάντης.
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg ικατιβάντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει: νάτριο γλωριούχο, παγόμορφο οξικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη σύριγγα
3 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Icatibant Accord 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Icatibant Accord 30 mg ενέσιμο

ικατιβάντη

υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 mg/3 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Icatibant Accord 30 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ικατιβάντη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτότο φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περεταίρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Icatibant Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Icatibant Accord
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Icatibant Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Icatibant Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Icatibant Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Icatibant Accord περιέχει τη δραστική ουσία ικατιβάντη.

Το Icatibant Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του κληρονομικού αγγειοοιδήματος (HAE) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.

Στο HAE, τα επίπεδα μιας ουσίας στο αίμα που ονομάζεται βραδυκινίνη είναι αυξημένα, γεγονός που προκαλεί συμπτώματα όπως οίδημα, πόνο, ναυτία και διάρροια.

Το Icatibant Accord αναστέλλει τη δραστηριότητα της βραδυκινίνης διακόπτοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την περαιτέρω εξέλιξη των συμπτωμάτων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Icatibant Accord

Μην χρησιμοποιήσετε το Icatibant Accord

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ικατιβάντη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον ιατρό σας προτού πάρετε το Icatibant Accord:

- σε περίπτωση που πάσχετε από στηθάγχη (μειωμένη ροή αίματος στους μύς της καρδιάς)
- σε περίπτωση που πρόσφατα έχετε υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Icatibant Accord είναι παρόμοιες με τα συμπτώματα της ασθένειάς σας. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας στην περίπτωση που παρατηρήσετε ότι τα συμπτώματα του επεισοδίου επιδεινώθηκαν μετά τη λήψη Icatibant Accord

Επιπλέον:

- Εσείς ή ο φροντιστής σας πρέπει να είστε εκπαιδευμένοι στην τεχνική υποδόριας (κάτω από το δέρμα) ένεσης προτού αυτο-ενέσετε το Icatibant Accord ή σας το ενέσει ο φροντιστής σας.
- Αμέσως αφού αυτο-ενέσετε το Icatibant Accord ή σας γίνει ένεση με Icatibant Accord από τον φροντιστή σας ενόσω παρουσιάζετε λαρυγγικό επεισόδιο (απόφραξη του άνω αεραγωγού), πρέπει να αναζητήσετε ιατρική φροντίδα σε νοσηλευτικό ίδρυμα.
- Εάν τα συμπτώματά σας δεν έχουν επιλυθεί μετά από μια αυτο-χορηγούμενη ή χορηγούμενη από τον φροντιστή ένεση Icatibant Accord, θα πρέπει να αναζητήσετε ιατρική συμβουλή σχετικά με τις επιπλέον ενέσεις Icatibant Accord. Για ενήλικες ασθενείς, μπορούν να χορηγούνται έως 2 επιπλέον ενέσεις εντός χρονικού διαστήματος 24 ωρών.

Παιδιά και έφηβοι

Το Icatibant Accord δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 12 kg διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Icatibant Accord

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Icatibant Accord είναι γνωστό ότι δεν αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα. Εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο γνωστό ως Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) (όπως για παράδειγμα: καπτοπρίλη, εναλαπρίλη, ραμιπρίλη, κιναπρίλη, λισινοπρίλη) για τη μείωση της πίεσης του αίματος ή για οιονδήποτε άλλο λόγο, πρέπει να ενημερώσετε τον ιατρό σας πριν λάβετε Icatibant Accord.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού σας πριν ξεκινήσετε θεραπεία με Icatibant Accord.

Εάν θηλάζετε, δεν πρέπει να θηλάζετε για χρονικό διάστημα 12 ωρών μετά από την τελευταία λήψη Icatibant Accord.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε μηχανήματα εάν αισθάνεστε κόπωση ή ζάλη λόγω επεισοδίου ΗΑΕ ή μετά από τη χορήγηση Icatibant Accord.

Το Icatibant Accord περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 χιλιοστογραμμάρια), είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Icatibant Accord

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον ιατρό σας.

Εάν δεν έχετε λάβει ποτέ στο παρελθόν το Icatibant Accord, η πρώτη δόση του Icatibant Accord θα πρέπει να εγχέεται από το ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Ο ιατρός σας θα σας ειδοποιήσει πότε είναι ασφαλές για εσάς να επιστρέψετε σπίτι. Μετά από συζήτηση με το ιατρό ή το νοσοκόμο σας και μετά από εκπαίδευση στην τεχνική υποδόριας (κάτω από το δέρμα) ένεσης, θα είστε σε θέση να ενέσετε το Icatibant Accord στον εαυτό σας ή ο φροντιστής σας μπορεί να ενέσει το Icatibant Accord σε εσάς όταν έχετε κάποιο επεισόδιο ΗΑΕ. Είναι σημαντικό το Icatibant Accord να εγχέεται υποδορίως (κάτω από το δέρμα) μόλις παρατηρήσετε κάποιο επεισόδιο αγγειοιδήματος. Ο παροχέας υγείας θα διδάξει εσάς και τον φροντιστή σας πώς να εγχέετε με ασφάλεια το Icatibant Accord ακολουθώντας τις οδηγίες που υπάρχουν στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Πότε και πόσο συχνά πρέπει να χρησιμοποιείτε Icatibant Accord;

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δόση Icatibant Accord και θα σας ενημερώσει πόσο συχνά πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο.

Ενήλικες

- Η συνιστώμενη δόση του Icatibant Accord είναι μία ένεση (3 ml, 30 mg) που ενίεται υποδόρια (κάτω από το δέρμα) αμέσως μόλις παρατηρήσετε το επεισόδιο αγγειοιδήματος (για παράδειγμα αυξημένο δερματικό οίδημα, κυρίως στην περιοχή του προσώπου και του λαιμού, ή αυξημένο κοιλιακό πόνο).
- Εάν μετά από 6 ώρες δεν αισθανθείτε ανακούφιση των συμπτωμάτων, θα πρέπει να αναζητήσετε ιατρική συμβουλή σχετικά με τις επιπλέον ενέσεις Icatibant Accord. Για ενήλικες, μπορούν να χορηγούνται έως 2 επιπλέον ενέσεις εντός χρονικού διαστήματος 24 ωρών.
- **Δεν πρέπει να λαμβάνετε περισσότερες από 3 ενέσεις σε χρονικό διάστημα 24 ωρών και εάν χρειάζεστε περισσότερες από 8 ενέσεις τον μήνα, θα πρέπει να αναζητήσετε ιατρική συμβουλή.**

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 17 ετών

- Η συνιστώμενη δόση του Icatibant Accord είναι μια ένεση 1 ml έως κατά το μέγιστο 3 ml βάσει του σωματικού βάρους η οποία ενίεται υποδορίως (κάτω από το δέρμα) μόλις εμφανίσετε συμπτώματα επεισοδίου αγγειοιδήματος (για παράδειγμα αυξημένη διόγκωση του δέρματος, πονοκεφάλους, ιδιαίτερα το πρόσωπο και το λαιμό, αυξημένος πόνος στην κοιλιά).
- Βλ. την παράγραφο στις οδηγίες χρήσης για τη δόση που πρέπει να ενέσετε.
- Εάν δεν είστε σίγουροι ποια δόση να ενέσετε, ρωτήστε το ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- **Εάν τα συμπτώματά σας επιδεινωθούν ή δεν υποχωρήσουν, πρέπει να ζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια.**

Πώς πρέπει να χορηγείται το Icatibant Accord;

Το Icatibant Accord προορίζεται για υποδόρια (κάτω από το δέρμα) ένεση. Κάθε σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται μία μόνο φορά.

Το Icatibant Accord χορηγείται με μικρή βελόνη στον λιπώδη ιστό κάτω από το δέρμα, στην περιοχή της κοιλιάς.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Οι ακόλουθες βήμα προς βήμα οδηγίες προορίζονται για:

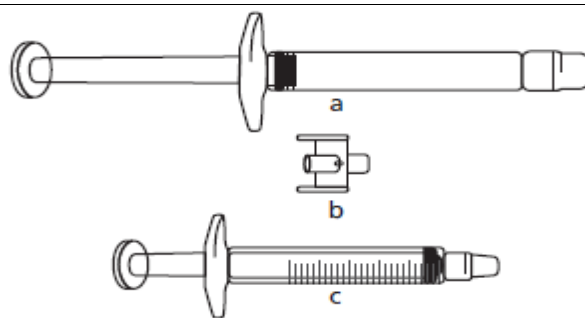
- **αυτό-χορήγηση (ενήλικες)**
- **χορήγηση από έναν φροντιστή ή επαγγελματία υγείας σε ενήλικες, εφήβους ή παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών (που ζυγίζουν τουλάχιστον 12 kg).**

Οι οδηγίες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα κύρια βήματα:

- 1) Γενικές πληροφορίες
- 2α) Προετοιμασία της σύριγγας για παιδιά και εφήβους (2-17 ετών) που ζυγίζουν 65 kg ή λιγότερο
- 2β) Προετοιμασία της σύριγγας και της βελόνας για ένεση (όλοι οι ασθενείς)
- 3) Προετοιμασία του σημείου της ένεσης
- 4) Ένεση του διαλύματος
- 5) Απόρριψη του κιτ ένεσης

Βήμα προς βήμα οδηγίες για ένεση

1) Γενικές πληροφορίες
<ul style="list-style-type: none">- Καθαρίστε την περιοχή εργασίας (επιφάνεια) που θα χρησιμοποιηθεί προτού ξεκινήσετε τη διαδικασία.- Πλύνετε τα χέρια σας με νερό και σαπούνι.- Ανοίξτε το δίσκο τραβώντας προς τα πίσω το κάλυμμα.- Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα από το δίσκο.- Αφαιρέστε το βιδωτό πώμα από το άκρο της προγεμισμένης σύριγγας ξεβιδώνοντας το βιδωτό πώμα.- Αφότου ξεβιδώσετε το βιδωτό πώμα, ακουμπήστε την προγεμισμένη σύριγγα σε μια επίπεδη επιφάνεια.
2α) Προετοιμασία της σύριγγας για παιδιά και εφήβους (2-17 ετών) που ζυγίζουν 65 kg ή λιγότερο:
<p>Σημαντικές πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας και φροντιστή:</p> <p>Όπου η δόση είναι λιγότερη από 30 mg (3 ml), ο ακόλουθος εξοπλισμός απαιτείται προκειμένου να εξαχθεί η κατάλληλη δόση (βλ. παρακάτω):</p> <ol style="list-style-type: none">a) Προγεμισμένη σύριγγα Icatibant Accord (που περιέχει διάλυμα ικατιβάντης)b) Συνδετήρας (προσαρμογέας)c) 3 ml διαβαθμισμένη σύριγγα



Ο απαιτούμενος όγκος ένεσης σε ml θα πρέπει να αναρροφηθεί σε μια άδεια διαβαθμισμένη σύριγγα των 3 ml (βλ. πίνακα παρακάτω).

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για παιδιά και εφήβους

Σωματικό βάρος	Όγκος ένεσης
12 kg έως 25 kg	1,0 ml
26 kg έως 40 kg	1,5 ml
41 kg έως 50 kg	2,0 ml
51 kg έως 65 kg	2,5 ml

Οι ασθενείς που ζυγίζουν **περισσότερο από 65 kg** θα χρησιμοποιήσουν όλο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας (3 ml).



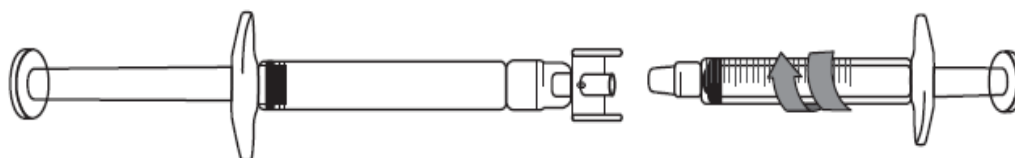
Εάν δεν είστε σίγουροι πόσος όγκος διαλύματος πρέπει να εξαχθεί, ρωτήστε το ιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας

- 1) Αφαιρέστε τα βιδωτά καλύμματα σε κάθε άκρο του συνδετήρα.



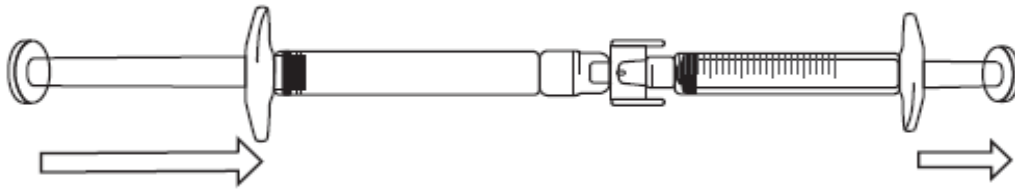
Αποφύγετε να αγγίζετε τα άκρα του συνδετήρα και της σύριγγας, προκειμένου να αποφευχθεί μόλυνση

- 2) Βιδώστε το συνδετήρα στην προγεμισμένη σύριγγα.
- 3) Προσαρτήστε τη διαβαθμισμένη σύριγγα στο άλλο άκρο του συνδετήρα διασφαλίζοντας ότι και οι δύο συνδέσεις εφαρμόζουν σταθερά.

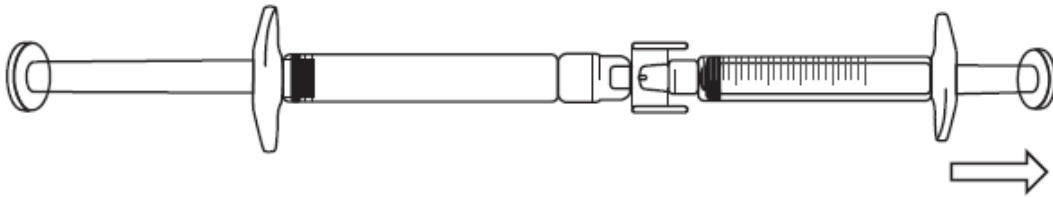


Μεταφορά του διαλύματος ικατιβάντης στη διαβαθμισμένη σύριγγα:

- 1) Για να ξεκινήσετε τη μεταφορά του διαλύματος ικατιβάντης, πιέστε το έμβολο της προγεμισμένης σύριγγας (στο άκρο αριστερά της παρακάτω εικόνας).



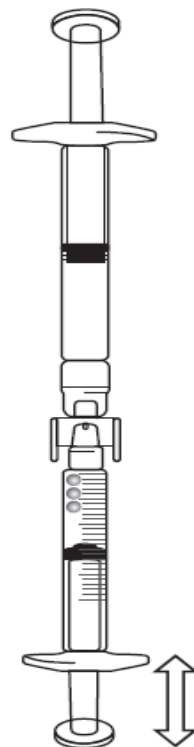
- 2) Εάν δεν ξεκινά η μεταφορά του διαλύματος ικατιβάντης στη διαβαθμισμένη σύριγγα, τραβήξτε ελαφρά το έμβολο της διαβαθμισμένης σύριγγας μέχρι να ξεκινήσει η ροή του διαλύματος ικατιβάντης μέσα στη διαβαθμισμένη σύριγγα (βλ. εικόνα παρακάτω).



- 3) Συνεχίστε να πιέζετε το έμβολο της προγεμισμένης σύριγγας μέχρι να μεταφερθεί ο απαιτούμενος όγκος ένεσης (δόση) στη διαβαθμισμένη σύριγγα. Ανατρέξτε στον πίνακα 1 για πληροφορίες δοσολογίας.

Εάν υπάρχει αέρας στη διαβαθμισμένη σύριγγα:

- Στρέψτε τις συνδεδεμένες σύριγγες έτσι ώστε η προγεμισμένη σύριγγα να είναι από πάνω (βλ. εικόνα παρακάτω).



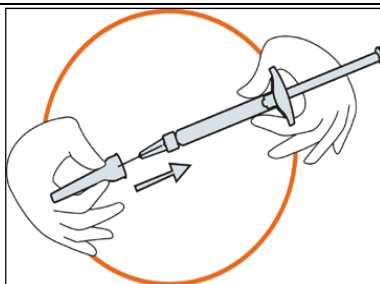
- Πιέστε το έμβολο της διαβαθμισμένης σύριγγας έτσι ώστε ο αέρας να μεταφερθεί πίσω στην προγεμισμένη σύριγγα (αυτό το βήμα μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί μερικές φορές).

- Αποσύρετε τον απαιτούμενο όγκο διαλύματος ικατιβάντης.
- 4) Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα και το συνδετήρα από τη διαβαθμισμένη σύριγγα.
- 5) Απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα και το συνδετήρα μέσα σε περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα.

**2β) Προετοιμασία της σύριγγας και της βελόνας για ένεση:
Όλοι οι ασθενείς (ενήλικες, έφηβοι και παιδιά)**

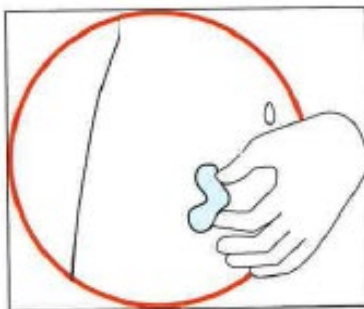


- Αφαιρέστε το πώμα της βελόνας από την κυψέλη.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα από το πώμα της βελόνας (η βελόνα θα πρέπει να παραμένει στο πώμα της βελόνας).



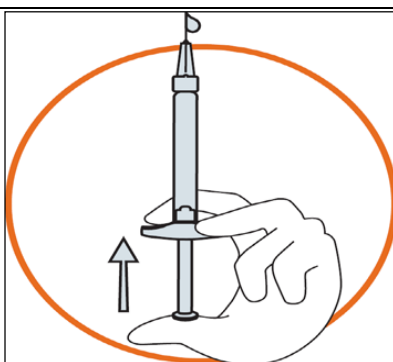
- Πιάστε σταθερά τη σύριγγα. Προσαρμόστε προσεκτικά τη βελόνα στη σύριγγα που περιέχει το άχρωμο διάλυμα.
- Βιδώστε τη σύριγγα πάνω στη βελόνα ενόσω αυτή εξακολουθεί να είναι προσαρτημένη στο πώμα της βελόνας.
- Αφαιρέστε τη βελόνα από το πώμα της βελόνας τραβώντας το σώμα της βελόνας. Μην έλκετε προς τα πάνω το έμβολο.
- Η σύριγγα είναι πλέον έτοιμη για την πραγματοποίηση ένεσης.

3) Προετοιμασία του σημείου της ένεσης

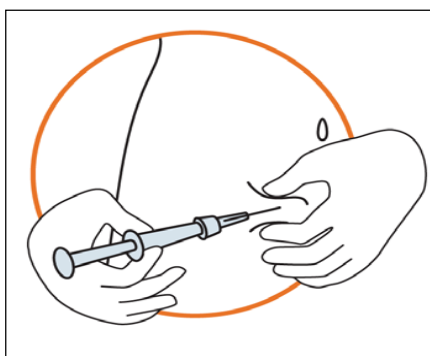


- Επιλέξτε το σημείο της ένεσης. Το σημείο της ένεσης θα πρέπει να είναι μια δερματοπτυχή στο πλαϊνό μέρος της κοιλιάς σας περίπου 5-10 cm (2-4 ίντσες) κάτω από τον ομφαλό σας. Το σημείο αυτό θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 5 cm (2 ίντσες) μακριά από τυχόν ουλές. Μην επιλέξετε σημείο που είναι μωλωπισμένο, διογκωμένο, ή επώδυνο.
- Καθαρίστε το σημείο της ένεσης τρίβοντας με επίθεμα αλκοόλης και αφήνοντας να στεγνώσει.

4) Ένεση του διαλύματος

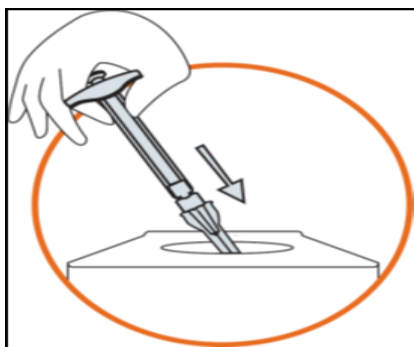


- Κρατήστε τη σύριγγα ανάμεσα σε δύο δάχτυλα του ενός χεριού, με τον αντίχειρα στο κάτω άκρο του εμβόλου.
- Βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχει φυσαλίδα αέρα μέσα στη σύριγγα πιέζοντας το έμβολο μέχρι να εμφανιστεί η πρώτη σταγόνα στο άκρο της βελόνας.



- Κρατήστε τη σύριγγα υπό γωνία μεταξύ 45-90 μοιρών στο δέρμα με τη βελόνα στραμμένη προς το δέρμα.
- Κρατώντας τη σύριγγα με το ένα χέρι, χρησιμοποιήστε το άλλο σας χέρι για να κρατήσετε απαλά μια δερματοπτυχή μεταξύ του αντίχειρα και των άλλων δακτύλων σας στο σημείο της ένεσης που έχει προηγουμένως απολυμανθεί.
- Κρατώντας τη δερματοπτυχή, φέρτε τη σύριγγα στο δέρμα και εισαγάγετε γρήγορα τη βελόνα μέσα στη δερματοπτυχή.
- Πιέστε αργά το έμβολο της σύριγγας, κρατώντας σταθερό το χέρι σας μέχρι ότου όλη η ποσότητα του υγρού εγχυθεί μέσα στο δέρμα και δεν παραμένει καθόλου υγρό μέσα στη σύριγγα.
- Πιέστε αργά το έμβολο έτσι ώστε η όλη διαδικασία να διαρκέσει περίπου 30 δευτερόλεπτα.
- Αφήστε τη δερματοπτυχή και βγάλτε απαλά τη βελόνα από το δέρμα σας.

5) Απορρίψη του κιτ ένεσης



- Απορρίψτε τη σύριγγα, τη βελόνα και το πώμα της βελόνας μέσα σε περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα που είναι κατάλληλος για απορρίμματα τα οποία ενδέχεται να βλάψουν κάποιον εάν δεν χειριστούν καταλλήλως.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Icatibant Accord εμφανίζουν αντίδραση στο σημείο της ένεσης (όπως ερεθισμό του δέρματος, διόγκωση, άλγος, κνησμός, ερυθρότητα του δέρματος και αίσθημα καύσου). Οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες έντασης και υποχωρούν χωρίς να απαιτείται πρόσθετη θεραπεία.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

Πρόσθετες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αίσθημα πίεσης, μωλωπισμός, μειωμένη αίσθησή/και αιμωδία, ανασηκωμένο κνησμάδες δερματικό εξάνθημα και θερμότητα).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

Ναυτία
Πονοκέφαλος
Ζάλη
Πυρετός
Κνησμός
Εξάνθημα
Ερυθρότητα του δέρματος
Μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
Κνίδωση

Ενημερώστε αμέσως το ιατρό σας εάν παρατηρήσετε ότι τα συμπτώματα του επεισοδίου σας επιδεινώνονται αφότου λάβετε το Icatibant Accord.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Icatibant Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση έπειτα από τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Μην καταψύχετε.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία της σύριγγας ή της βελόνης έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν ορατά σημεία φθοράς, όπως για παράδειγμα εάν το διάλυμα είναι θολό, εάν υπάρχουν επιπλέοντα σωματίδια, ή εάν το χρώμα του διαλύματος έχει αλλάξει.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας γιατί πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Icatibant Accord

Η δραστική ουσία είναι η ικατιβάντη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 3 ml περιέχει οξική ικατιβάντη, ισοδύναμη με 30 mg ικατιβάντης. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg ικατιβάντης. Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο χλωριούχο, παγόμορφο οξικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Icatibant Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Icatibant Accord διατίθεται ως διαυγές, άχρωμο διάλυμα, πρακτικά ελεύθερο ξένων σωματιδίων, σε προγεμισμένη σύριγγα από γυαλί των 3 ml. Στη συσκευασία περιλαμβάνεται υποδερμική βελόνη.

Το Icatibant Accord είναι διαθέσιμο ως μονή συσκευασία που περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα με μία βελόνη ή τρεις προγεμισμένες σύριγγες με τρεις βελόνες.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

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

H

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.