

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Icatibant Accord 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka s objemem 3 ml obsahuje icatibanti acetat odpovídající icatibantum 30 mg.

Jeden ml roztoku obsahuje icatibantum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirá a bezbarvá tekutina, téměř bez obsahu cizích částic.

pH: 5,0 až 6,0

Osmolalita: 280 až 340 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Icatibant Accord je indikován k symptomatické léčbě akutních atak hereditárního angioedému (HAE) u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let, s deficitem inhibitoru esterázy C1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Icatibant Accord je určen k použití pod vedením lékaře.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka pro dospělé je jedna subkutánní injekce přípravku Icatibant Accord 30 mg.

Ve většině případů stačí k léčbě ataky jediná injekce přípravku Icatibant Accord. Pokud nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, po 6 hodinách lze podat druhou injekci přípravku Icatibant Accord. V případě, že ani po podání druhé injekce nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, lze po dalších 6 hodinách podat třetí injekci přípravku Icatibant Accord. V průběhu 24 hodin nemají být podány více než 3 injekce přípravku Icatibant Accord.

V rámci klinických studií nebylo podáváno více než 8 injekcí přípravku Icatibant Accord měsíčně.

Pediatrická populace

Doporučená dávka přípravku Icatibant Accord na základě tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let) je uvedena v tabulce 1 níže.

Tabulka 1: Dávkovací režim pro pediatrické pacienty

Tělesná hmotnost	Dávka (objem injekce)
12 kg až 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg až 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg až 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg až 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

V klinické studii nebyla podána více než 1 injekce přípravku Icatibant Accord na jednu ataku HAE.

U dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 12 kg nelze doporučit žádný dávkovací režim, protože bezpečnost a účinnost u této pediatrické skupiny nebyla stanovena.

Starší osoby

Zkušenosti s podáváním přípravku u pacientů ve věku nad 65 let jsou omezené.

U starších osob byla prokázána zvýšená systémová expozice ikatibantu. Není známo, zda je tato skutečnost významná ve vztahu k bezpečnosti přípravku Icatibant Accord (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Icatibant Accord je určen k subkutánnímu podání, nejlépe do břišní oblasti.

Injekční roztok přípravku Icatibant Accord má být injikován pomalu kvůli objemu, který se podává. Stříkačka přípravku Icatibant Accord je určena pouze k jednorázovému použití. Viz příbalová informace pro pacienta, kde jsou uvedeny pokyny pro použití.

Podávání ošetřující osobou nebo samotným pacientem

O zahájení podávání přípravku Icatibant Accord ošetřující osobou nebo samotným pacientem má rozhodnout pouze lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě hereditárního angioedému (viz bod 4.4).

Dospělí

Icatibant Accord může být podáván samotným pacientem nebo ošetřující osobou pouze po proškolení v technice podávání subkutánní injekce provedeném zdravotnickým pracovníkem.

Děti a dospívající ve věku 2-17 let

Přípravek Icatibant Accord může podávat ošetřující osoba pouze po proškolení v technice podávání subkutánní injekce provedeném zdravotnickým pracovníkem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laryngeální ataky

Pacienty s laryngeálními atakami je třeba po podání injekce pečlivě sledovat ve vhodném zdravotnickém zařízení, dokud lékař nerozhodne, že pacienta lze bez rizika propustit.

Ischemická choroba srdeční

V případě ischemie může antagonismus bradykininových receptorů II. typu teoreticky způsobit zhoršení srdeční funkce a snížení průtoku krve koronárními cévami. Při podávání přípravku Icatibant Accord pacientům s akutní ischemickou chorobou srdeční nebo nestabilní anginou pectoris je proto zapotřebí opatrnosti (viz bod 5.3).

Cévní mozková příhoda

Ačkoli existují důkazy, které podporují pozitivní vliv blokády B2 receptorů bezprostředně po vzniku cévní mozkové příhody, teoreticky je možné, že ikatibant může oslabit pozitivní neuroprotektivní účinek bradykininu v pozdní fázi. Proto je zapotřebí opatrnosti při podávání ikatibantu pacientům během několika týdnů po vzniku cévní mozkové příhody.

Samostatné podávání pacientem nebo ošetřující osobou

Pacientům, kteří Icatibant Accord nikdy dříve nedostali, má být první dávka podána ve zdravotnickém zařízení nebo pod dohledem lékaře.

Pokud po samostatném podání nebo podání ošetřující osobou nedojde k úplnému ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, doporučuje se, aby pacient nebo ošetřující osoba vyhledali lékařskou pomoc. Pro dospělé se mají následné dávky, které jsou nutné pro stejnou ataku, podat ve zdravotnickém zařízení (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici údaje o podávání následných dávek pro stejnou ataku u dospívajících nebo dětí.

Pacienti s laryngeální atakou mají vždy vyhledat lékařskou pomoc a být sledováni ve zdravotnickém zařízení, a to i poté, co si aplikovali injekci v domácím prostředí.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 miligramů) sodíku v jedné stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pediatrická populace

Existují omezené zkušenosti s léčbou více než jedné ataky HAE s použitím přípravku Icatibant Accord u pediatrické populace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neočekávají se žádné farmakokinetické lékové interakce týkající se CYP450 (viz bod 5.2).

Současné podávání přípravku Icatibant Accord s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

(ACE) nebylo hodnoceno. ACE inhibitory jsou kontraindikovány u pacientů s hereditárním angioedémem vzhledem k možnému zvýšení hladiny bradykininu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání ikatibantu během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly, že přípravek ovlivňuje implantaci v děloze a porod (viz bod 5.3), potenciální riziko pro člověka však není známo.

Během těhotenství lze přípravek Icatibant Accord podávat pouze v odůvodněných případech, jestliže potenciální léčebný přínos převáží možná rizika pro plod (např. k léčbě potenciálně život ohrožujících laryngeálních atak).

Kojení

Ikatibant se vylučuje do mléka kojících potkanů v podobných koncentracích, v jakých se nachází v krvi matek. Nebyl zaznamenán žádný vliv na postnatální vývoj potkaních mláďat.

Není známo, zda je ikatibant vylučován do mateřského mléka u člověka, doporučuje se však, aby kojící ženy, které chtějí použít přípravek Icatibant Accord, nekojily po dobu 12 hodin po podání přípravku.

Fertilita

Opakované používání ikatibantu mělo účinky na reprodukční orgány jak u potkanů, tak u psů. Ikatibant neovlivňoval plodnost samců myši a potkanů (viz bod 5.3). Ve studii u 39 zdravých dospělých mužů a žen, kterým byly podávány 3 dávky po 30 mg každých 6 hodin každé 3 dny do celkového počtu 9 dávek, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny bazální koncentrace reprodukčních hormonů nebo jejich koncentrace po stimulaci GnRH oproti výchozí koncentraci, a to ani u žen, ani u mužů. Nebyly zjištěny žádné významné účinky ikatibantu na koncentraci progesteronu v luteální fázi a na luteální funkci ani na délku menstruačního cyklu u žen a nebyly zaznamenány žádné významné účinky ikatibantu na počet, motilitu a morfologii spermií u mužů. Není pravděpodobné, že by dávkovací režim použitý v této studii byl dodržen v rámci klinické praxe.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Icatibant Accord má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Icatibant Accord byla hlášena únava, letargie, vyčerpanost, somnolence a závratě. Tyto příznaky se mohou vyskytnout v důsledku ataky hereditárního angioedému. Pacientům je třeba doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, jestliže se cítí unaveni nebo mají-li závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích použitých pro registraci bylo celkem 999 atak hereditárního angioedému léčeno 30 mg přípravku Icatibant Accord podanými subkutánně lékařem. Icatibant Accord 30 mg s.c. byl podán zdravotnickým pracovníkem 129 zdravým subjektům a 236 pacientům s hereditárním angioedémem.

Téměř u všech jedinců, kteří byli v rámci klinických studií léčeni subkutánně podávaným ikatibantem, se vyskytly reakce v místě podání injekce (charakterizované podrážděním kůže, otokem, bolestí, svěděním, erytémem, pocitem pálení). Tyto reakce byly zpravidla mírné až středně závažné, přechodné a vymizely bez nutnosti další intervence.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků uvedených v tabulce 1 je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

Všechny nežádoucí účinky získané na základě zkušeností po uvedení na trh jsou vyznačeny *kurzívou*.

Table 2: Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s podáváním ikatibantu

Třídy orgánových systémů (kategorie incidence)	Preferovaný termín
Poruchy nervového systému (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Závrat' Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$) (<i>Není známo</i>)	Vyrážka Erytém Pruritus <i>Kopřivka</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace (Velmi časté, $> 1/10$) (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Reakce v místě injekce* Pyrexie
Vyšetření (Časté, $\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Zvýšení transamináz
* Podlitina v místě injekce, hematom v místě injekce, pálení v místě injekce, erytém v místě injekce, hypostezie místa injekce, podráždění v místě injekce, znečistlivění v místě injekce, edém v místě injekce, bolest v místě injekce, pocit tlaku v místě injekce, pruritus v místě injekce, zduření v místě injekce, kopřivka v místě injekce a teplo v místě injekce.	

Pediatrická populace

Celkem 32 pediatrických pacientů (8 dětí ve věku 2 až 11 let a 24 dospívajících ve věku 12 až 17 let) s HAE bylo během klinických studií vystaveno léčbě ikatibantem. Třicet jedna pacientů obdrželo jednu dávku ikatibantu a 1 pacient (dospívající) dostal ikatibant pro dvě ataky HEA (celkem dvě dávky). Přípravek Icatibant Accord byl podáván subkutánní injekcí v dávce 0,4 mg/kg na základě tělesné hmotnosti do maximální dávky 30 mg.

Většina pediatrických pacientů, kteří byli léčeni subkutánně podaným ikatibantem, měla reakci v místě injekce, jako je erytém, otok, pocit pálení, bolesti kůže a svědění nebo pruritus. Tyto reakce byly mírné až střední závažnosti a odpovídaly reakcím, které byly hlášené u dospělých. Dva pediatričtí pacienti měli reakci v místě injekce, která byla hodnocena jako závažná a zcela ustoupila během 6 hodin. Tyto reakce zahrnovaly erytém, otok, pálení a pocit tepla.

Během klinických studií nebyly pozorovány žádné významné změny reprodukčních hormonů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenita

Při opakované léčbě u dospělých v rámci kontrolovaných studií fáze III byla ve vzácných případech pozorována přechodná pozitivita na protilátky proti ikatibantu. U všech pacientů byla zachována účinnost. Jeden pacient léčený přípravkem Icatibant Accord měl pozitivní test na protilátky proti ikatibantu před léčbou přípravkem Icatibant Accord i po ní. Tento pacient byl sledován po dobu 5 měsíců a další vzorky byly negativní na protilátky proti ikatibantu. U přípravku Icatibant Accord nebyly hlášeny žádné hypersenzitivní ani anafylaktické reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se předávkování.

Dávka 3,2 mg/kg podaná intravenózně (přibližně 8krát vyšší než terapeutická dávka) způsobila u zdravých jedinců přechodný erytém, svědění, návaly horka/zrudnutí nebo hypotenzi. Nebyla zapotřebí žádná terapeutická intervence.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné hematologické látky, léčiva používaná u hereditárního angioedému, ATC kód: B06AC02.

Mechanismus účinku

Hereditární angioedém (HAE) (autosomálně dominantní onemocnění) je způsoben chybějícím nebo dysfunkčním inhibitorem esterázy C1. Ataky hereditárního angioedému jsou provázeny zvýšeným uvolňováním bradykininu, což je klíčový mediátor rozvoje klinických příznaků.

Hereditární angioedém se projevuje jako periodické ataky podkožního anebo submukózního edému, který postihuje horní dýchací cesty, kůži a gastrointestinální trakt. Ataka obvykle trvá 2-5 dní.

Ikatibant je selektivní kompetitivní antagonist bradykininových receptorů typu 2 (B2). Je to syntetický deka-peptid, který je strukturálně podobný bradykininu, obsahuje však 5 neproteinogenních aminokyselin. U hereditárního angioedému je zvýšená koncentrace bradykininu klíčovým mediátorem rozvoje klinických příznaků.

Farmakodynamické účinky

U zdravých mladých jedinců zabránil ikatibant podávaný v dávkách 0,8 mg/kg během 4 hodin a 1,5 mg/kg/den nebo 0,15 mg/kg/den po dobu 3 dní rozvoji bradykininem navozené hypotenze, vasodilatace a reflexní tachykardie. Když byla dávka bradykininu zvýšena čtyřikrát, bylo prokázáno, že ikatibant je kompetitivním antagonistou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje o účinnosti přípravku byly získány v rámci iniciační otevřené studie fáze II a v rámci tří kontrolovaných studií fáze III.

Klinické studie fáze III (FAST-1 a FAST-2) byly randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studie, které měly stejné uspořádání s výjimkou komparátoru (jedna s perorálně podávanou kyselinou tranexamovou jako komparátorem a jedna kontrolovaná placebem). Celkem 130 pacientů bylo randomizováno do skupin, kterým byl podáván buď ikatibant v dávce 30 mg (63 pacientů), nebo kontrolní látka (kyselina tranexamová u 38 pacientů, nebo placebo u 29 pacientů). Následné epizody hereditárního angioedému byly léčeny v rámci otevřené rozšířené studie. Pacientům s příznaky laryngeálního angioedému byl ikatibant podáván v otevřené studii. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla doba do počátku úlevy od příznaků určená pomocí vizuální analogové škály (VAS). Tabulka 3 uvádí výsledky účinnosti v těchto studiích.

FAST-3 byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami u 98 dospělých pacientů s mediánem věku 36 let. Pacienti byli randomizováni k podávání buď ikatibantu 30 mg nebo placebo subkutánní injekcí. U podskupiny pacientů v této studii se vyskytly akutní ataky hereditárního angioedému během užívání androgenů, antifibrinolytik nebo inhibitorů C1. Primárním cílovým parametrem byla doba do počátku úlevy od příznaků hodnocená pomocí kompozitního skóre třípoložkové vizuální analogové škály (VAS-3) sestávající z hodnocení otoku kůže, bolesti kůže a bolesti břicha. Tabulka 4 uvádí výsledky účinnosti ve studii FAST-3.

V těchto studiích byl u pacientů používajících ikatibant zaznamenán kratší medián doby do počátku úlevy od příznaků (v první studii 2,0 hodiny, ve druhé 2,5 hodiny a ve třetí 2,0 hodiny) ve srovnání s kyselinou tranexamovou (12,0 hodin) a s placebem (4,6 a 19,8 hodiny). Léčebný efekt ikatibantu byl potvrzen sekundárními koncovými body účinnosti.

V integrované analýze těchto kontrolovaných studií fáze III byly doba do počátku úlevy od příznaků a doba do počátku úlevy od primárních příznaků podobné bez ohledu na věkovou skupinu, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost nebo na to, zda pacient užíval androgeny nebo antifibrinolytika nebo ne.

Odpověď na léčbu byla rovněž konzistentní při opakovaných atakách v kontrolovaných studiích fáze III. Celkem bylo u 237 pacientů léčeno 1278 atak akutního hereditárního angioedému podáním 1386 dávek 30 mg ikatibantu. V hodnocení prvních 15 atak léčených ikatibantem (1114 dávek pro 1030 atak) byla střední doba do počátku úlevy od příznaků podobná pro všechny ataky (2,0 až 2,5 hodin). 92,4 % těchto atak hereditárního angioedému bylo léčeno jedinou dávkou ikatibantu.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti ve studiích FAST-1 a FAST-2

Kontrolovaná klinická studie srovnávající ikatibant s kyselinou tranexamovou nebo placebem: výsledky týkající se účinnosti léčby					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibant	Kyselina tranexamová		ikatibant	Placebo
Počet jedinců v ITT populaci*	36	38	Počet jedinců v ITT populaci	27	29
Základní hodnoty na vizuální analogové škále (mm)	63,7	61,5	Základní hodnoty na vizuální analogové škále (mm)	69,3	67,7
Změna ze základních hodnot za 4 hodiny	-41,6	-14,6	Změna ze základních hodnot za 4 hodiny	-44,8	-23,5

Kontrolovaná klinická studie srovnávající ikatibant s kyselinou tranexamovou nebo placebem: výsledky týkající se účinnosti léčby					
FAST-2			FAST-1		
	ikatibant	Kyselina tranexamová		ikatibant	Placebo
Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Změna ze základních hodnot za 12 hodin	-54,0	-30,3	Změna ze základních hodnot za 12 hodin	-54,2	-42,4
Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Rozdíl mezi způsoby léčby (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Medián doby do začátku odeznívání příznaků (hodiny)			Medián doby do začátku odeznívání příznaků (hodiny)		
Všechny epizody (n = 74)	2,0	12,0	Všechny epizody (n = 56)	2,5	4,6
Výskyt odpovědi (%; CI) po 4 hodinách od zahájení léčby			Výskyt odpovědi (%; CI) po 4 hodinách od zahájení léčby		
Všechny epizody (n = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Všechny epizody (n = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Medián doby do začátku odeznívání příznaků: všechny příznaky (hodiny):			Medián doby do začátku odeznívání příznaků: všechny příznaky (hodiny):		
Bolest břicha	1,6	3,5	Bolest břicha	2,0	3,3
Otok kůže	2,6	18,1	Otok kůže	3,1	10,2
Bolestivost kůže	1,5	12,0	Bolestivost kůže	1,6	9,0
Medián doby do téměř úplného odeznění příznaků (hodiny)			Medián doby do téměř úplného odeznění příznaků (hodiny)		
Všechny epizody (n = 74)	10,0	51,0	Všechny epizody (n = 56)	8,5	19,4
Medián doby do regrese příznaků, podle pacienta (hodiny)			Medián doby do regrese příznaků, podle pacienta (hodiny)		
Všechny epizody (n = 74)	0,8	7,9	Všechny epizody (n = 56)	0,8	16,9

Medián doby do celkového zlepšení stavu pacienta, podle lékaře (hodiny)			Medián doby do celkového zlepšení stavu pacienta, podle lékaře (hodiny)		
Všechny epizody (n = 74)	1,5	6,9	Všechny epizody (n = 56)	1,0	5,7

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ve studii FAST-3

Výsledky účinnosti: FAST-3; kontrolovaná fáze – ITT populace				
Cílový parametr	Statistika	Ikatibant	Placebo	p-hodnota
		(n = 43)	(n = 45)	
Primární cílový parametr				
Doba do začátku odeznívání příznaků – kompozitní VAS (h)	Medián	2,0	19,8	<0,001
Ostatní cílové parametry				
Doba do začátku odeznívání primárních příznaků (h)	Medián	1,5	18,5	< 0,001
Změna v kompozitním skóre VAS 2 hodiny po léčbě	Průměr	-19,74	-7,49	< 0,001
Změna v kompozitním skóre příznaků po 2 hodinách hodnoceném subjektem	Průměr	-0,53	-0,22	< 0,001
Změna v kompozitním skóre příznaků po 2 hodinách hodnoceném zkoušejícím	Průměr	-0,44	-0,19	< 0,001
Doba do téměř úplného odeznění příznaků (h)	Medián	8,0	36,0	0,012
Doba do počátečního zlepšení příznaků hodnoceného subjektem (h)	Medián	0,8	3,5	< 0,001
Doba do počátečního viditelného zlepšení příznaků hodnoceného zkoušejícím (h)	Medián	0,8	3,4	< 0,001

Celkem bylo v těchto kontrolovaných klinických studiích fáze III léčeno 66 pacientů s atakami hereditárního angioedému postihujícími larynx. Výsledky ohledně doby do počátku úlevy od příznaků byly podobné jako u pacientů s nelaryngeálními atakami hereditárního angioedému.

Pediatrická populace

Byla provedena nezaslepená nerandomizovaná studie s jedním ramenem (HGT-FIR-086) s celkem 32 pacienty. Všichni pacienti dostali alespoň jednu dávku ikatibantu (0,4 mg/kg tělesné hmotnosti do maximální dávky 30 mg) a většina pacientů byla sledována po dobu minimálně 6 měsíců. Jedenáct pacientů bylo prepubertálních a 21 pacientů byla pubertálních nebo postpubertálních.

Populace k hodnocení účinnosti byla tvořena 22 pacienty, kteří byli léčeni ikatibantem (11 prepubertálních a 11 pubertálních/postpubertálních) pro ataku HAE.

Primární cílový parametr účinnosti byl čas do počátku úlevy od příznaků (TOSR) měřený pomocí kompozitního skóre příznaků hodnoceného zkoušejícím. Čas do úlevy od příznaků byl definován jako časový úsek (v hodinách) nutný pro zlepšení příznaků o 20 %.

Celkově byl medián času do počátku úlevy od příznaků 1,0 hodiny (95% interval spolehlivosti, 1,0 – 1,1 hodiny). Po 1 resp. 2 hodinách nastal počátek úlevy od příznaků u 50 %, resp. 90 % pacientů.

Celkově byl medián času do minimálních příznaků (nejkratší čas po léčbě, kdy byly všechny příznaky již jen mírné nebo zcela odezněly) 1,1 hodiny (95% interval spolehlivosti, 1,0 – 2,0 hodiny).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ikatibantu byla popsána studiemi, v nichž byl ikatibant podáván intravenózně a subkutánně zdravým dobrovolníkům a pacientům. Farmakokinetický profil ikatibantu u pacientů s hereditárním angioedémem je podobný jako u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

Po subkutánním podání je absolutní biologická dostupnost ikatibantu 97 %. Čas potřebný k dosažení maximální sérové koncentrace je přibližně 30 minut.

Distribuce

Distribuční objem ikatibantu v rovnovážném stavu (V_{ss}) je přibližně 20-25 l. Na proteiny v plazmě se váže 44 % ikatibantu.

Biotransformace

Ikatibant je rozsáhle metabolizován proteolytickými enzymy na inaktivní metabolity, které jsou vylučovány především močí.

In vitro studie potvrdily, že ikatibant není degradován oxidačními metabolickými cestami, není inhibítorem izoenzymů nejvýznamnějšího cytochromu P450 (CYP): CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 a není induktorem CYP 1A2 a 3A4.

Eliminace

Ikatibant je vylučován převážně ve formě metabolitů, méně než 10 % dávky se vylučuje v nezměněné formě močí. Hodnota clearance je přibližně 15 - 20 l/hod. nezávisle na dávce. Plazmatický poločas eliminace je přibližně 1 - 2 hodiny.

Zvláštní populace

Starší lidé

Získané údaje naznačují, že dochází k poklesu clearance v souvislosti s věkem, důsledkem čehož je o 50-60 % vyšší expozice u starších osob (ve věku 75-80 let) ve srovnání s pacienty ve věku 40 let.

Pohlaví

Z údajů vyplývá, že není žádný rozdíl v clearance mezi muži a ženami po korekci na tělesnou hmotnost.

Porucha funkce jater a ledvin

Na základě omezených dat se lze domnívat, že expozice ikatibantu není ovlivňována poruchami funkce jater nebo ledvin.

Rasa

Informace o individuálním vlivu rasy jsou omezené. Dostupné údaje o expozici neukazují žádný rozdíl v clearance mezi pacienty jiné než bílé rasy (n=40) a pacienty bílé rasy (n=132).

Pediatrická populace

Farmakokinetika ikatibantu byla charakterizována u pediatrických pacientů s HAE ve studii HGT- FIR-086 (viz bod 5.1). Po jednom subkutánním podání (0,4 mg/kg do maximálně 30 mg) je čas do maximální koncentrace asi 30 minut a terminální poločas je asi 2 hodiny. Nebyl pozorován žádný rozdíl v expozici ikatibantu mezi pacienty s HAE s atakou a bez ataky. Populační farmakokinetické modelování pomocí údajů od dospělých a dětí ukazuje, že clearance ikatibantu souvisí s tělesnou hmotností s nižšími hodnotami clearance zaznamenanými u pediatrické populace s HAE. Na základě modelování pro dávkování dle tělesné hmotnosti je predikovaná expozice ikatibantu u pediatrické populace s HAE (viz bod 4.2) nižší než pozorovaná expozice ve studiích provedených u dospělých pacientů s HAE.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny studie po opakovaném podání dávky trvající až šest měsíců u potkanů a devět měsíců u psů. U potkanů i u psů bylo zaznamenáno na dávce závislé snížení hladin cirkulujících pohlavních hormonů, a opakované podávání ikatibantu reverzibilně zpozdilo pohlavní dozrávání.

V devítiměsíční studii u psů byla maximální denní expozice definovaná plochou pod křivkou (AUC) při dávkách, při kterých nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL), 2,3krát vyšší než AUC u dospělých lidí po subkutánním podání dávky 30 mg. Ve studii u potkanů nebyla hodnota NOAEL měřitelná, nicméně všechna zjištění této studie prokázala buď plně nebo částečně reverzibilní účinky u léčených potkanů. Při všech dávkách testovaných na potkanech byla pozorována hypertrofie nadledvin. Hypertrofie nadledvin odezněla po ukončení podávání ikatibantu. Klinický význam nálezů týkajících se nadledvin není znám.

Ikatibant neměl žádný vliv na fertilitu samců myši (maximální dávka 80,8 mg/kg/den) a potkanů (maximální dávka 10 mg/kg/den).

Ve dvouleté studii, která hodnotila kancerogenní potenciál ikatibantu u potkanů, neměly denní dávky na úrovni přibližně dvojnásobně vyšší expozice, než je expozice dosažená terapeutickou dávkou u člověka, žádný vliv na výskyt či morfologii nádorů. Z výsledků nevyplyvá kancerogenní potenciál ikatibantu.

Standardní série *in vitro* a *in vivo* testů neprokázala genotoxicitu ikatibantu.

Ikatibant neměl teratogenní vlastnosti při podávání formou subkutánní injekce během časného embryonálního a fetálního vývoje potkanům (v maximální dávce 25 mg/kg/den) a králíkům (v maximální dávce 10 mg/kg/den). Ikatibant je silný antagonist bradykininu, proto ve vysokých dávkách může ovlivňovat implantaci v děloze a následně děložní stabilitu v časně fázi těhotenství. Tento vliv na dělohu se projevuje také v pozdní fázi těhotenství, kdy se objevují tokolytické účinky ikatibantu, což má u potkanů za následek zpoždění porodu s častějším

ohrožením plodu a ve vysokých dávkách (10 mg/kg/den) perinatálním úmrtím.

Dvoutýdenní studie subkutánního podávání hledající dávkové rozmezí u mladých potkanů identifikovala dávku 25 mg/kg/den jako maximálně tolerovanou dávku. V pívotní studii toxicity u mláďat, ve které byly pohlavně nezralým potkanům podávány 3 mg/kg/den po dobu 7 týdnů, byla pozorována atrofie varlat a nadvarlat. Pozorované mikroskopické nálezy byly částečně reverzibilní. Podobné účinky ikatibantu na reprodukční tkáň byly zaznamenány u pohlavně zralých potkanů a psů. Tyto nálezy ve tkáních byly konzistentní s popsányými účinky na gonadotropiny a během následného období bez léčby se jevíly jako reverzibilní.

Ikatibant nevyvolal žádné změny převodního systému srdce *in vitro* (hERG kanál) ani *in vivo* u zdravých psů, ani u různých psích modelů (programovaná stimulace komor, fyzická námaha a ligatura koronární artérie), kde nebyly pozorovány žádné přidružené hemodynamické změny. Bylo potvrzeno, že ikatibant zhoršuje vyvolanou srdeční ischémii u několika neklinických modelů, ačkoli u akutní ischémie nebyl konzistentně zjišťován škodlivý účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Ledová kyselina octová (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

3 ml roztoku v 3ml předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s plunžrovým uzávěrem (bromobutyl potažený fluorkarbonovým polymerem). Součástí balení je subkutánní jehla (25 G; 16 mm).

Velikost balení: jedna předplněná injekční stříkačka s jednou jehlou nebo tři předplněné injekční stříkačky se třemi jehlami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok musí být čirý a bezbarvý, bez jakýchkoli viditelných částic.

Použití u pediatrické populace

Vhodná dávka pro podání vychází z tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

Pokud je požadovaná dávka menší než 30 mg (3 ml), je pro odběr a podání vhodné dávky nutné následující vybavení:

- Adaptér (proximální anebo distální samičí luer lock konektor nebo spojka)
- 3ml (doporučeno) stříkačka se stupnicí

Předplněná injekční stříkačka s ikatibantem a všechny další složky jsou jen na jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Všechny jehly a stříkačky se musí zlikvidovat v nádobě určené pro ostré předměty.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ
INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Icatibant Accord 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
icatibantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 3ml předplněná injekční stříkačka obsahuje icatibantum 30 mg ve formě icatibanti acetat.
Jeden ml roztoku obsahuje icatibantum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: chlorid sodný, ledovou kyselinu octovou, hydroxid sodný a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Jedna předplněná injekční stříkačka

Tři předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Icatibant Accord 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Icatibant Accord 30 mg injekce

icatibantum

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 mg/3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Icatibant Accord 30 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce icatibantum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Icatibant Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Icatibant Accord používat
3. Jak se přípravek Icatibant Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Icatibant Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Icatibant Accord a k čemu se používá

Icatibant Accord obsahuje léčivou látku ikatibant.

Přípravek Icatibant Accord se používá k léčbě příznaků hereditárního (dědičného) angioedému u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let.

U hereditárního angioedému je v krvi zvýšená hladina látky s názvem bradykinin, což vede k rozvoji příznaků jako je otok, bolest, pocit na zvracení a průjem.

Přípravek Icatibant Accord blokuje aktivitu bradykininu a tím ukončí další rozvoj příznaků.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Icatibant Accord používat

Nepoužívejte přípravek Icatibant Accord

- jestliže jste alergický(á) na ikatibant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Icatibant Accord se poraďte se svým lékařem.

- pokud máte bolesti na hrudi – anginu pectoris (snížený průtok krve srdečním svalem);
- pokud jste v nedávné době prodělal(a) cévní mozkovou příhodu.

Některé nežádoucí účinky související s přípravkem Icatibant Accord jsou podobné příznakům Vašeho onemocnění. Pokud zaznamenáte, že se příznaky záchvatu zhoršily poté, co Vám byl podán Icatibant Accord, okamžitě informujte svého lékaře.

Dále také:

- Vy nebo váš ošetřovatel musíte být proškoleni v technice podávání podkožní injekce (pod kůži) předtím, než si začnete Icatibant Accord sám/sama podávat nebo než Vám ho začne podávat Váš ošetřovatel.
- Ihned poté, co si během probíhajícího laryngeálního záchvatu (ucpání horních cest dýchacích) podáte injekci přípravku Icatibant Accord, nebo Vám injekci podá Váš ošetřovatel, musíte vyhledat lékařskou péči ve zdravotnickém zařízení.
- Pokud příznaky po jedné samostatně nebo ošetřovatelem podané injekci přípravku Icatibant Accord neustoupí, vyhledejte lékařskou radu ohledně dalších injekcí přípravku Icatibant Accord. U dospělých pacientů mohou být během 24 hodin podány až 2 další injekce.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Icatibant Accord dětem mladším 2 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 12 kg se nedoporučuje, protože nebyl u těchto pacientů zkoušen v klinických studiích.

Další léčivé přípravky a přípravek Icatibant Accord

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Není známo, že by přípravek Icatibant Accord ovlivňoval působení dalších léčivých přípravků. Pokud užíváte lék známý jako inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) (například kaptopril, enalapril, ramipril, chinapril, lisinopril), který se používá ke snižování krevního tlaku nebo z jiného důvodu, musíte informovat svého lékaře, než začnete používat přípravek Icatibant Accord.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Icatibant Accord používat.

Jestliže kojíte, nemáte kojit 12 hodin po posledním podání přípravku Icatibant Accord.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se následkem záchvatu hereditárního angioedému nebo po podání přípravku Icatibant Accord cítíte unavený(á) nebo máte závratě, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Icatibant Accord obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 miligramů) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Icatibant Accord používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Pokud jste ještě nikdy dříve Icatibant Accord nedostal(a), první dávka přípravku Icatibant Accord Vám bude podána lékařem nebo zdravotní sestrou. Lékař vám sdělí, kdy můžete bezpečně odejít domů.

Je možné, že si po poradě se svým lékařem nebo zdravotní sestrou a proškolení v technice podání podkožní injekce (pod kůží) budete moci v případě záchvatu hereditárního angioedému přípravek Icatibant Accord aplikovat sám/sama nebo Vám injekci přípravku Icatibant Accord bude moci podat Váš ošetřovatel. Je důležité, aby byl Icatibant Accord aplikován podkožně (pod kůží), jakmile zpozorujete záchvat angioedému. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vás a/nebo Vašeho ošetřovatele vyškolí, jak bezpečně aplikovat Icatibant Accord podle pokynů uvedených v této příbalové informaci.

Kdy a jak často máte používat přípravek Icatibant Accord?

Váš lékař určí přesnou dávku přípravku Icatibant Accord a sdělí vám, jak často má být používán.

Dospělí

- Doporučená dávka přípravku Icatibant Accord je jedna injekce (3 ml, 30 mg) aplikovaná podkožně (pod kůží), jakmile zpozorujete záchvat angioedému (například narůstající otok kůže, zejména v obličeji a na krku, nebo narůstající bolest břicha).
- Pokud u vás nedojde k ústupu příznaků po uplynutí 6 hodin, vyhledejte lékařskou pomoc ohledně dalších injekcí přípravku Icatibant Accord. U dospělých mohou být podány až 2 další injekce během 24 hodin.
- **V průběhu 24 hodin nesmíte dostat více než 3 injekce přípravku Icatibant Accord, a pokud potřebujete více než 8 injekcí v průběhu jednoho měsíce, poraďte se s lékařem.**

Děti a dospívající ve věku 2 až 17 let

- Doporučená dávka přípravku Icatibant Accord je jedna injekce o objemu 1 ml až maximálně 3 ml na základě tělesné hmotnosti podaná podkožně (pod kůží) co nejdříve po vzniku příznaků záchvatu angioedému (například narůstající otok kůže, zejména postihující tvář a krk, narůstající bolesti břicha).
- Ohledně dávky, která se aplikuje, viz bod týkající se pokynů pro použití.
- Pokud si nejste jistý(á), jakou dávku aplikovat, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- **Pokud se Vaše příznaky zhorší nebo se nezlepší, musíte okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.**

Jakým způsobem má být přípravek Icatibant Accord podán?

Přípravek Icatibant Accord je určen k podání formou podkožní injekce (pod kůží). Stříkačku je možné použít pouze jednou.

Přípravek Icatibant Accord se aplikuje krátkou jehlou do tukové tkáně pod kůží břicha.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

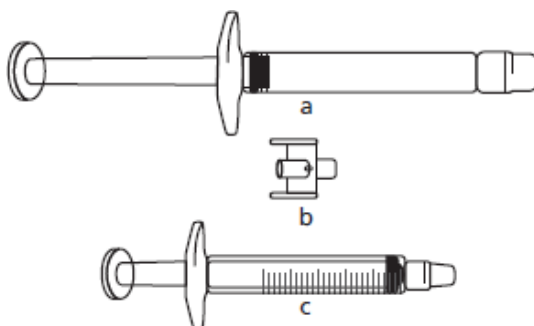
Následující podrobné pokyny jsou určeny pouze pro:

- **podávání samotným pacientem (dospělí)**
- **podávání ošetřovatelem nebo zdravotníkem dospělým, dospívajícím nebo dětem od 2 let (s tělesnou hmotností alespoň 12 kg).**

Postup se skládá z následujících hlavních kroků:

- 1) Všeobecné informace
- 2a) Příprava stříkačky pro děti a dospívající (2 – 17 let) s tělesnou hmotností 65 kg nebo nižší
- 2b) Příprava stříkačky a jehly pro podání injekce (všichni pacienti)
- 3) Příprava místa pro injekci
- 4) Aplikace roztoku
- 5) Likvidace injekčního setu

Podrobný návod k aplikaci injekce

1) Všeobecné informace	
- Před začátkem procesu očistěte pracovní plochu (povrch), který budete používat. - Omyjte si ruce mýdlem a vodou. - Otevřete zásobník odloupnutím fólie. - Vyjměte předplněnou injekční stříkačku ze zásobníku. - Odstraňte šroubovací víčko z konce předplněné injekční stříkačky odšroubováním šroubovacího víčka. - Po odšroubování šroubovacího víčka položte předplněnou injekční stříkačku na rovný povrch.	
2a) Příprava stříkačky pro děti a dospívající (2-17 let) s tělesnou hmotností 65 kg nebo nižší:	
Důležité informace pro zdravotníky a ošetřovatele: Pokud je dávka menší než 30 mg (3 ml), je k odběru odpovídající dávky nutná následující vybavení: a) Předplněná injekční stříkačka s přípravkem Icatibant Accord (obsahující roztok ikatibantu) b) Konektor (adaptér) c) 3ml stříkačka se stupnicí 	

Požadovaný injekční objem v ml se odebere do prázdné 3ml stříkačky se stupnicí (viz tabulka níže).

Tabulka 1: Dávkovací režim pro děti a dospívající

Tělesná hmotnost	Objem injekce
12 kg až 25 kg	1,0 ml
26 kg až 40 kg	1,5 ml
41 kg až 50 kg	2,0 ml
51 kg až 65 kg	2,5 ml

Pacienti s tělesnou hmotností **vyšší než 65 kg** použijí celý obsah předplněné injekční stříkačky (3 ml).



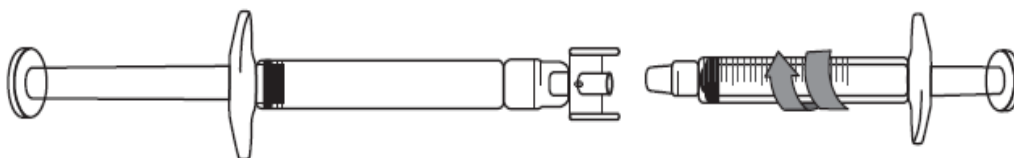
Pokud si nejste jistý(á), jaký objem roztoku odebrat, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

- 1) Odstraňte šroubovací víčka z obou konců konektoru.



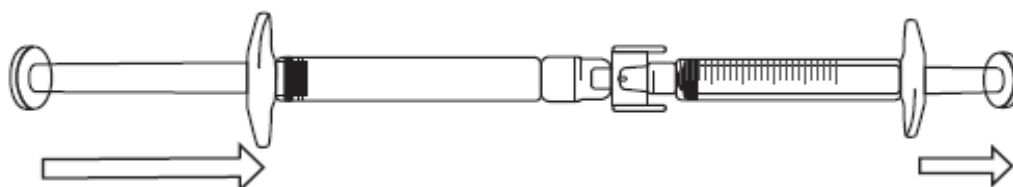
Nedotýkejte se konců konektoru a špičky stříkačky, abyste předešel(a) kontaminaci.

- 2) Našroubujte konektor na předplněnou injekční stříkačku.
- 3) Připojte stříkačku se stupnicí na druhý konec konektoru a ujistěte se, že jsou pevně zajištěny.

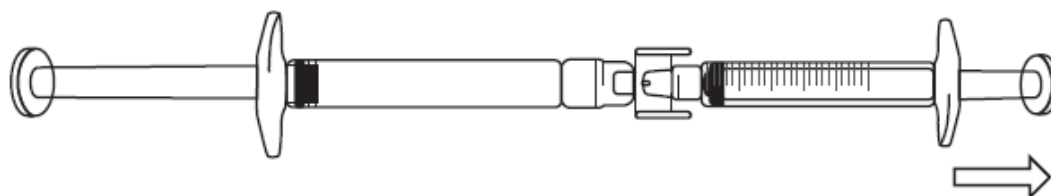


Přenos roztoku ikatibantu do stříkačky se stupnicí:

- 1) Pro zahájení přenosu roztoku ikatibantu zatlačte na píst předplněné injekční stříkačky (úplně nalevo na obrázku níže).



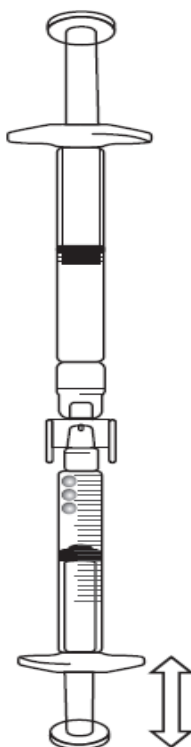
- 2) Pokud nezačne roztok ikatibantu proudit do stříkačky se stupnicí, lehce zatáhněte za píst stříkačky se stupnicí, dokud roztok ikatibantu nezačne proudit do stříkačky se stupnicí (viz obrázek níže).



- 3) Tlačte na píst předplněné injekční stříkačky, dokud nebude požadovaný injekční objem (dávka) přenesen do stříkačky se stupnicí. Viz tabulka 1, kde jsou uvedeny informace o dávce.

Pokud je ve stříkačce se stupnicí vzduch:

- Otočte spojené stříkačky tak, aby byla předplněná injekční stříkačka nahoře (viz obrázek níže).

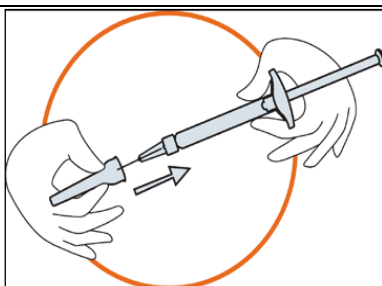


- Ztlačte píst stříkačky se stupnicí tak, aby byl veškerý vzduch přenesen zpět do předplněné injekční stříkačky (tento krok se může několikrát opakovat).
 - Odeberte požadovaný objem roztoku ikatibantu.
- 4) Odpojte předplněnou injekční stříkačku a konektor od stříkačky se stupnicí.
- 5) Vyhod'te předplněnou injekční stříkačku a konektor do nádoby určené na ostré předměty.

**2b) Příprava stříkačky a jehly k aplikaci injekce:
Všichni pacienti (dospělí, dospívající a děti)**



- Odtrhněte krytku s jehlou z blistru.
- Odstraňte fólii z krytky jehly (jehla musí zůstat v krytce jehly).



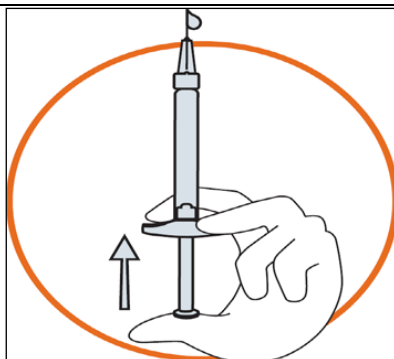
- Uchopte pevně stříkačku. Nasadte jehlu opatrně na stříkačku obsahující bezbarvý roztok.
- Našroubujte stříkačku na jehlu se stále nasazenou krytkou jehly.
- Vyjměte jehlu z krytky zatáhnutím za stříkačku. Netahejte za píst stříkačky.
- Stříkačka je nyní připravena k podání injekce.

3) Příprava místa vpichu

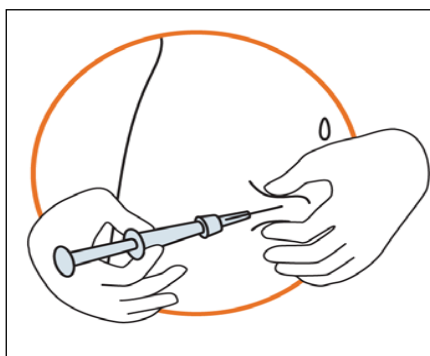


- Zvolte místo vpichu. Místem vpichu injekce je záhyb kůže na levé či pravé straně břicha přibližně 5–10 cm pod pupkem. Toto místo má být nejméně 5 cm od jakýchkoli jizev. Nevybírejte si místo, které je pohmožděné, oteklé nebo bolestivé.
- Očistěte místo injekce alkoholovým tamponem a nechte kůži oschnout.

4) Podání roztoku

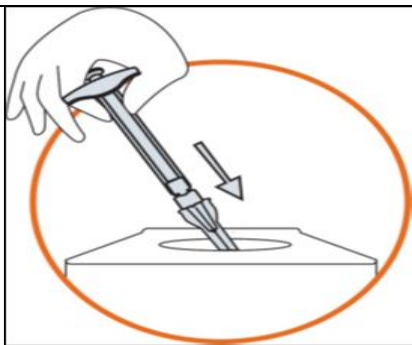


- Držte stříkačku mezi dvěma prsty jedné ruky, přičemž palec spočívá na dolní části pístu.
- Zajistěte, aby ve stříkačce nebyly žádné vzduchové bubliny, a to stlačením pístu, dokud se na špičce jehly neobjeví první kapka.



- Držte stříkačku ke kůži pod úhlem 45–90 stupňů s jehlou směřující ke kůži.
- Držte stříkačku jednou rukou a druhou rukou jemně uchopte mezi palcem a prsty kožní řasu na dříve vydezinfikovaném místě vpichu.
- Držte kožní záhyb, přiblížte stříkačku ke kůži a rychlým pohybem vpíchněte jehlu do kožního záhybu.
- Pomalu a rovnoměrně tlačte na píst stříkačky, dokud není všechen roztok aplikován do kůže a ve stříkačce nezbývá žádná tekutina.
- Píst stlačujte pomalu, aby podání injekce trvalo přibližně 30 vteřin.
- Uvolněte kožní záhyb a jemně vytáhněte jehlu.

5) Likvidace injekčních pomůcek



- Stříkačku, jehlu a krytku jehly vyhoďte do nádoby na ostré předměty určené k likvidaci odpadu, který by při nesprávném zacházení mohl ohrozit jiné osoby.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Téměř u všech pacientů, kterým je podán přípravek Icatibant Accord, se vyskytnou reakce v místě podání injekce (jako např. podráždění kůže, otok, bolest, svědění, zarudnutí kůže a pocit pálení). Tyto účinky jsou obvykle mírné a odezní bez nutnosti další léčby.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

Další reakce v místě podání injekce (pocit tlaku, podlitina, snížená citlivost a/nebo znecitlivění, vyvýšená svědivá kožní vyrážka a pocit tepla).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

Nevolnost

Bolest hlavy

Závratě

Horečka

Svědění

Kožní vyrážka

Zarudnutí kůže

Abnormální hodnoty jaterních testů

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Kopřivka (urtikarie)

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud si všimnete, že u Vás došlo ke zhoršení příznaků záchvatu poté, co Vám byl podán přípravek Icatibant Accord.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Icatibant Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal stříkačky nebo jehly poškozen, nebo v případě jakýchkoli viditelných známek poškození, například jestliže je roztok zakalený, obsahuje plovoucí částice, nebo pokud došlo ke změně jeho zabarvení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Icatibant Accord obsahuje

Léčivou látkou přípravku je icatibantum. Jedna 3ml předplněná injekční stříkačka obsahuje icatibantum 30 mg ve formě icatibanti acetat. Jeden ml roztoku obsahuje icatibantum 10 mg.

Dalšími složkami přípravku jsou: chlorid sodný, ledová kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Icatibant Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Icatibant Accord je dodáván jako čirý a bezbarvý roztok, téměř bez obsahu cizích částic v předplněné injekční stříkačce ze skla o objemu 3 ml. Součástí balení je subkutánní jehla.

Icatibant Accord je dostupný v jednodávkovém balení obsahujícím jednu předplněnou injekční stříkačku s jednou jehlou nebo tři předplněné injekční stříkačky se třemi jehlami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Řecko

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách

Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.