

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Icatibant Accord 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede 3-ml-Fertigspritze enthält Icatibantacetat (1:x) entsprechend 30 mg Icatibant. Jeder ml der Lösung enthält 10 mg Icatibant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Bei der Lösung handelt es sich um eine klare und farblose Flüssigkeit, praktisch frei von fremden Partikeln.

pH-Wert: 5,0 bis 6,0

Osmolalität: 280 bis 340 mosmol/kg

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Icatibant Accord ist angezeigt für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Icatibant Accord ist für die Anwendung unter der Anleitung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt.

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene ist eine subkutane Injektion von Icatibant Accord 30 mg.

In den meisten Fällen ist eine einzelne Injektion von Icatibant Accord ausreichend, um eine Attacke zu behandeln. Bei unzureichender Linderung oder Wiederauftreten der Symptome kann 6 Stunden später eine zweite Injektion von Icatibant Accord erfolgen. Wenn auch die zweite Injektion keine ausreichende Symptomlinderung bewirkt bzw. ein Wiederauftreten der Symptome festgestellt wird, kann nach weiteren 6 Stunden eine dritte Injektion von Icatibant Accord verabreicht werden. Innerhalb von 24 Stunden dürfen maximal 3 Injektionen von Icatibant Accord verabreicht werden.

In den klinischen Studien sind maximal 8 Injektionen von Icatibant Accord pro Monat angewendet worden.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die anhand des Körpergewichts bestimmte empfohlene Dosis von Icatibant Accord für Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren) ist in der Tabelle 1 unten angegeben.

**Tabelle 1: Dosierung für Kinder und Jugendliche**

<b>Körpergewicht</b>	<b>Dosis (Injektionsvolumen)</b>
12 kg bis 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg bis 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg bis 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg bis 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

In der klinischen Studie wurde nicht mehr als 1 Icatibant Accord-Injektion pro HAE-Attacke verabreicht.

Empfehlungen zur Dosierung für Kinder, die jünger als 2 Jahre sind oder deren Körpergewicht weniger als 12 kg beträgt, können nicht gegeben werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht erwiesen ist.

#### *Ältere Menschen*

Für Patienten im Alter von über 65 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

Es wurde festgestellt, dass die systemische Exposition gegenüber Icatibant bei älteren Menschen höher ist. Die Bedeutung dieses Sachverhalts für die Sicherheit von Icatibant Accord ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Art der Anwendung

Icatibant Accord ist für die subkutane Anwendung, vorzugsweise im Abdominalbereich, bestimmt.

Wegen des zu verabreichenden Volumens sollte die Icatibant Accord-Injektionslösung langsam injiziert werden.

Jede Icatibant Accord-Spritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Anleitung zur Anwendung, siehe Packungsbeilage.

#### *Anwendung durch Pflegepersonen/Selbstanwendung*

Die Entscheidung zur Anwendung von Icatibant Accord durch eine Pflegeperson oder durch den Patienten selbst sollte nur von einem Arzt getroffen werden, der über Erfahrung in der Diagnose

und Therapie des hereditären Angioödems verfügt (siehe Abschnitt 4.4).

### *Erwachsene*

Icatibant Accord kann von den Patienten selbst oder von Pflegepersonen angewendet werden, sofern sie zuvor durch medizinisches Fachpersonal in der subkutanen Injektionstechnik geschult worden sind.

### *Kinder und Jugendliche im Alter von 2-17 Jahren*

Icatibant Accord darf von Pflegepersonen nur verabreicht werden, wenn sie zuvor durch medizinisches Fachpersonal in der subkutanen Injektionstechnik geschult worden sind.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Laryngeale Attacken

Patienten mit laryngealen Attacken sollten nach einer Injektion in einer geeigneten medizinischen Einrichtung behandelt werden, bis der Arzt eine Entlassung als sicher erachtet.

### Ischämische Herzkrankheit

Unter ischämischen Bedingungen kann sich durch Blockierung des Bradykinin-Rezeptors Typ 2 eine Verschlechterung der Herzfunktion und eine Verminderung der Durchblutung der Herzkranzgefäße ergeben. Bei der Anwendung von Icatibant Accord bei Patienten mit akuter ischämischer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris ist daher Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

### Schlaganfall

Obgleich es Hinweise auf einen günstigen Effekt einer B2-Rezeptorblockade unmittelbar nach einem Schlaganfall gibt, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass Icatibant die positive neuroprotektive Spätphasenwirkung von Bradykinin abschwächt. Entsprechend ist bei der Anwendung von Icatibant bei Patienten in den Wochen nach einem Schlaganfall Vorsicht angezeigt.

### Anwendung durch Pflegepersonen/Selbstanwendung

Patienten, die zuvor noch nicht mit Icatibant Accord behandelt wurden, sollten die erste Behandlung in einer medizinischen Einrichtung oder unter der Anleitung eines Arztes erhalten.

Im Falle einer unzureichenden Linderung oder eines Wiederauftretens der Symptome nach der Selbstbehandlung oder Verabreichung durch eine Pflegeperson wird empfohlen, dass der Patient oder die Pflegeperson ärztlichen Rat einholt. Bei Erwachsenen sollte die Anwendung mehrerer nacheinander gegebener Dosen, die zur Behandlung einer Attacke erforderlich sein können, in einer medizinischen Einrichtung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Zur Anwendung mehrerer nacheinander gegebener Dosen zur Behandlung einer Attacke bei Jugendlichen oder Kindern liegen keine Daten vor.

Patienten mit laryngealen Attacken sollten grundsätzlich medizinischen Rat einholen und in einer medizinischen Einrichtung beobachtet werden, auch wenn sie die Injektion zu Hause erhalten haben.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält pro Fertigspritze weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Icatibant Accord zur Behandlung von mehr als einer HAE-Attacke bei Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es werden keine pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen in Verbindung mit CYP450 erwartet (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Icatibant Accord und Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern wurde nicht untersucht. ACE-Hemmer sind bei HAE-Patienten infolge einer möglichen Erhöhung des Bradykininspiegels kontraindiziert.

## Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Für Icatibant Accord liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierstudien zeigten Auswirkungen auf die Einnistung in den Uterus und während der Geburt (siehe Abschnitt 5.3), aber das mögliche Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Icatibant Accord sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko für den Fetus überwiegt (z. B. zur Behandlung potenziell lebensgefährlicher laryngealer Attacken).

#### Stillzeit

Icatibant wird in die Milch laktierender Ratten in ähnlichen Konzentrationen wie im mütterlichen Blut sezerniert. Es wurden keine Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der neugeborenen Ratten festgestellt.

Es ist nicht bekannt, ob Icatibant in die menschliche Muttermilch übertritt, aber es wird empfohlen, dass stillende Mütter, die Icatibant Accord anwenden möchten, in den 12 Stunden nach der Behandlung nicht stillen.

#### Fertilität

Bei Ratten wie auch bei Hunden kam es bei wiederholter Anwendung von Icatibant zu Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane. Icatibant hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen Mäusen und Ratten (siehe Abschnitt 5.3). In einer Studie mit 39 gesunden Männern und Frauen, die insgesamt 9 Dosierungen zu je 30 mg alle 6 Stunden, verteilt auf jeweils 3 Dosierungen alle 3 Tage erhalten hatten, gab es gegenüber dem Ausgangswert weder bei Männern noch bei Frauen klinisch signifikante Veränderungen der basalen und GnRH-stimulierten Konzentration der Reproduktionshormone. Icatibant hatte bei Frauen keine signifikanten Auswirkungen auf die Progesteron-Konzentration in der Lutealphase und die Lutealfunktion sowie auf die Länge des Menstruationszyklus. Bei Männern hatte Icatibant keine signifikanten Auswirkungen auf die

Anzahl, Motilität und Morphologie der Spermien. Es ist unwahrscheinlich, dass das für diese Studie verwendete Dosierungsschema im klinischen Einsatz beibehalten wird.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Icatibant Accord hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Anwendung von Icatibant Accord sind Abgeschlagenheit, Lethargie, Müdigkeit, Schläfrigkeit und Schwindel berichtet worden. Diese Symptome können als Ergebnis einer HAE-Attacke auftreten. Patienten sollte empfohlen werden, sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs zu setzen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie sich müde fühlen oder ein Schwindelgefühl haben.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den für die Zulassung verwendeten klinischen Studien wurden insgesamt 999 HAE-Attacken mit 30 mg Icatibant Accord behandelt, die subkutan durch medizinisches Fachpersonal verabreicht wurden. Icatibant Accord 30 mg s.c. wurden durch medizinisches Fachpersonal an 129 gesunde Probanden und an 236 Patienten mit HAE verabreicht.

Fast alle Studienteilnehmer, die in klinischen Studien mit Icatibant subkutan behandelt worden sind, entwickelten Reaktionen an der Injektionsstelle (gekennzeichnet durch Hautirritation, Schwellung, Schmerzen, Erythem oder Brennen). Diese Reaktionen waren im Allgemeinen ihrem Schweregrad nach leicht bis mäßig ausgeprägt, vorübergehend und klangen ohne weitere Maßnahmen ab.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Alle nach der Markteinführung aufgetretenen Nebenwirkungen sind *kursiv* dargestellt.

**Table 2: Berichtete Nebenwirkungen von Icatibant**

<b>Systemorganklasse (Häufigkeitskategorie)</b>	<b>Bevorzugter Begriff</b>
Erkrankungen des Nervensystems (Häufig, $\geq 1/100, < 1/10$ )	Schwindelgefühl Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Häufig, $\geq 1/100, < 1/10$ )	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Häufig, $\geq 1/100, < 1/10$ )	Ausschlag Erythem Pruritus
(Nicht bekannt)	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	

(Sehr häufig, $\geq 1/10$ )	Reaktionen an der Injektionsstelle*
(Häufig, $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Fieber
Untersuchungen	
(Häufig, $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Transaminasen erhöht
* Blauer Fleck an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Hämatom, Brennen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Hypästhesie, Injektionsstelle gereizt, Injektionsstelle Taubheitsgefühl, Injektionsstelle Ödem, Schmerzen an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Druckgefühl, Injektionsstelle juckend, Schwellung an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle und Wärme an der Injektionsstelle.	

### Kinder und Jugendliche

In den klinischen Studien erhielten insgesamt 32 pädiatrische Patienten mit HAE (8 Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren und 24 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) eine Behandlung mit Icatibant. Einunddreißig Patienten erhielten eine Einzeldosis Icatibant und 1 Patient (ein Jugendlicher) erhielt Icatibant zur Behandlung von zwei HAE-Attacken (zwei Dosen insgesamt). Icatibant wurde als subkutane Injektion in einer Dosierung von 0,4 mg/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 30 mg verabreicht.

Bei der Mehrzahl der pädiatrischen Patienten, die Icatibant als subkutane Injektion erhalten hatten, traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf, wie Erythem, Schwellung, Brennen, Schmerzen der Haut und Juckreiz/Pruritus. Diese waren in der Regel leicht bis mäßig stark ausgeprägt und entsprachen den bei Erwachsenen berichteten Reaktionen. Bei 2 pädiatrischen Patienten traten als schwer bewertete Reaktionen an der Injektionsstelle auf, die innerhalb von 6 Stunden vollständig abklangen. Dabei handelte es sich um Erythem, Schwellung, Brennen und Wärmegefühl.

Während der klinischen Studien wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Reproduktionshormone beobachtet.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Immunogenität*

In den kontrollierten Studien der Phase III wurden bei wiederholter Behandlung bei Erwachsenen in seltenen Fällen vorübergehend positive Testergebnisse auf Anti-Icatibant-Antikörper beobachtet. Die Wirksamkeit blieb bei allen Patienten erhalten. Ein mit Icatibant behandelter Patient wurde vor und nach der Icatibant-Therapie positiv auf Anti-Icatibant-Antikörper getestet. Der Patient wurde 5 Monate lang nachuntersucht; dabei waren die späteren Tests auf Anti-Icatibant-Antikörper negativ. Unter Icatibant wurden keine Hypersensibilitätsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen berichtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine klinischen Daten zu Überdosierungen vor.

Eine Dosis von 3,2 mg/kg intravenös (etwa das 8-Fache der therapeutischen Dosis) verursachte bei gesunden Personen ein transientes Erythem, Jucken, Hitzegefühl oder Hypotonie. Ein therapeutisches Eingreifen war nicht erforderlich.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, Mittel zur Behandlung des hereditären Angioödems, ATC-Code: B06AC02.

#### Wirkmechanismus

HAE (eine autosomal dominante Krankheit) wird durch Fehlen bzw. eine Funktionsstörung des C1-Esterase-Inhibitors verursacht. HAE-Attacken gehen mit einer erhöhten Ausschüttung von Bradykinin einher, bei dem es sich um den wichtigsten Faktor bei der Entwicklung klinischer Symptome handelt.

HAE äußert sich in Form intermittierender Attacken eines subkutanen und/oder submukosalen Ödems der oberen Atemwege, der Haut und des Magen-Darm-Traktes. Eine Attacke dauert üblicherweise 2 bis 5 Tage.

Icatibant ist ein selektiver kompetitiver Antagonist des Bradykininrezeptors Typ 2 (B2). Es handelt sich um ein synthetisches Dekapeptid mit einer ähnlichen Struktur wie Bradykinin, aber mit 5 nicht proteinogenen Aminosäuren. Bei HAE sind erhöhte Bradykininkonzentrationen die wichtigsten Einflussfaktoren bei der Entwicklung klinischer Symptome.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Bei gesunden jungen Personen wurde durch Anwendung von Icatibant in einer Dosierung von 0,8 mg/kg über 4 Stunden, von 1,5 mg/kg/Tag oder 0,15 mg/kg/Tag für 3 Tage die Entwicklung einer bradykinininduzierten Hypotonie, Vasodilatation und Reflextachykardie verhindert. Icatibant erwies sich als kompetitiver Antagonist, wenn die Bradykinin-Testdosis auf das 4-Fache erhöht wurde.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten zur Wirksamkeit stammten aus einer ersten offenen Phase-II-Studie und drei kontrollierten Phase-III-Studien.

Die klinischen Studien der Phase III (FAST-1 und FAST-2) waren randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit – bis auf das verwendete Vergleichspräparat – gleichem Design (eine mit oraler Tranexamsäure als Vergleichspräparat und eine placebokontrolliert). Es wurden insgesamt 130 Patienten randomisiert und erhielten entweder eine Icatibant-Dosis von 30 mg (63 Patienten) oder ein Vergleichspräparat (entweder Tranexamsäure, 38 Patienten, oder ein Placebo, 29 Patienten). Spätere HAE-Attacken wurden in einer offenen Anschlussstudie behandelt. Patienten mit Symptomen eines laryngealen Ödems erhielten eine offene Behandlung mit Icatibant. In den Phase-III-Studien war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung, was mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) festgestellt wurde. Die Tabelle 3 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für diese Studien.

FAST-3 war eine randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit 98 erwachsenen Patienten im Alter von durchschnittlich 36 Jahren. Die Patienten wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt, die entweder Icatibant 30 mg oder Placebo als subkutane Injektion erhielten. Eine Untergruppe der Patienten in dieser Studie entwickelte akute HAE-Attacken unter der Behandlung mit Androgenen, Antifibrinolytika bzw. C1-Inhibitoren. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung. Die Beurteilung erfolgte dabei mithilfe einer dreiteiligen zusammengesetzten visuellen Analogskala (VAS-3), auf der die Schwellung der Haut, Hautschmerzen und Bauchschmerzen beurteilt wurden. Die Tabelle 4 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für FAST-3.



In diesen Studien war der mittlere Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung bei Patienten unter Icatibant-Behandlung kürzer (2,0, 2,5 bzw. 2,0 Std.) als bei Gabe von Tranexamsäure (12,0 Std.) und Placebo (4,6 bzw. 19,8 Std.). Der Behandlungseffekt von Icatibant wurde durch die sekundären Wirksamkeitsendpunkte bestätigt.

Unabhängig von der Altersgruppe, vom Geschlecht, der Rasse und dem Gewicht sowie von der Anwendung oder Nichtanwendung von Androgenen oder Antifibrinolytika waren die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung und die Zeit bis zum Einsetzen der Linderung des Primärsymptoms in der zusammenfassenden Analyse dieser kontrollierten Phase-III-Studien gleich.

In den kontrollierten Phase-III-Studien war die Reaktion auch über wiederholte Attacken hinweg gleichbleibend. Insgesamt 237 Patienten erhielten 1.386 Dosierungen mit 30 mg Icatibant zur Behandlung von 1.278 akuten HAE-Attacken. Bei den ersten 15 mit Icatibant behandelten Attacken (1.114 Dosierungen für 1.030 Attacken) war die mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung bei den Attacken gleich (2,0 bis 2,5 Stunden). Dabei wurden 92,4 % dieser HAE-Attacken mit einer Icatibant-Einzeldosis behandelt.

**Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse von FAST-1 und FAST-2**

Kontrollierte klinische Studie zu Icatibant im Vergleich mit Tranexamsäure bzw. Placebo: Wirksamkeitsergebnisse					
	FAST-2		FAST-1		
	Icatibant	Tranexamsäure		Icatibant	Placebo
Anzahl der Patienten in der ITT-Population	36	38	Anzahl der Patienten in der ITT-Population	27	29
VAS zur Baseline (mm)	63,7	61,5	VAS zur Baseline (mm)	69,3	67,7
Änderung ggü. der Baseline nach 4 Std.	-41,6	-14,6	Änderung ggü. der Baseline nach 4 Std.	-44,8	-23,5
Behandlungsunterschied (95 % KI, p-Wert)	-27,8 (-39,4; -16,2) p < 0,001		Behandlungsunterschied (95 % KI, p-Wert)	-23,3 (-37,1; -9,4) p = 0,002	
Änderung ggü. der Baseline nach 12 Std.	-54,0	-30,3	Änderung ggü. der Baseline nach 12 Std.	-54,2	-42,4
Behandlungsunterschied (95 % KI, p-Wert)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Behandlungsunterschied (95 % KI, p-Wert)	-15,2 (-28,6; -1,7) p = 0,028	
Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung (Std.)			Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	2,0	12,0	Alle Episoden (N = 56)	2,5	4,6
Ansprechrate (% , KI) 4 Std. nach Beginn der Behandlung			Ansprechrate (% , KI) 4 Std. nach Beginn der Behandlung		
Alle Episoden (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Alle Episoden (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)

Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung: alle Symptome (Std.):			Mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung: alle Symptome (Std.):		
- Bauchschmerzen	1,6	3.5	- Bauchschmerzen	2,0	3,3
- Hautschwellung	2,6	18.1	- Hautschwellung	3,1	10,2
- Hautschmerzen	1,5	12.0	- Hautschmerzen	1,6	9,0
Mittlere Zeit bis zum fast vollständigen Abklingen der Symptome (Std.)			Mittlere Zeit bis zum fast vollständigen Abklingen der Symptome (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	10,0	51,0	Alle Episoden (N = 56)	8,5	19,4
Mittlere Zeit bis zur Regression der Symptome, nach Patient (Std.)			Mittlere Zeit bis zur Regression der Symptome, nach Patient (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	0,8	7,9	Alle Episoden (N = 56)	0,8	16,9
Mittlere Zeit bis zur Verbesserung der Gesamtverfassung des Patienten, nach Arzt (Std.)			Mittlere Zeit bis zur Verbesserung der Gesamtverfassung des Patienten, nach Arzt (Std.)		
Alle Episoden (N = 74)	1,5	6,9	Alle Episoden (N = 56)	1,0	5,7

**Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse für FAST-3**

<b>Wirksamkeitsergebnisse: FAST-3, kontrollierte Phase – ITT-Population</b>				
<b>Endpunkt</b>	<b>Statistische Maßzahl</b>	<b>Icatibant</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-Wert</b>
		(n = 43)	(n = 45)	
<b>Primärer Endpunkt</b>				
Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung – mehrteilige VAS (Stunden)	Medianwert	2,0	19,8	< 0,001
<b>Andere Endpunkte</b>				
Zeit bis zum Einsetzen der Linderung des Primärsymptoms (Stunden)	Medianwert	1,5	18,5	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten VAS-Werts 2 Std. nach der Behandlung	Mittelwert	-19,74	-7,49	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten Probanden-Eigenbewertungswerts nach 2 Stunden	Mittelwert	-0,53	-0,22	< 0,001
Veränderung des zusammengesetzten Prüfarzt-Bewertungswerts nach 2 Stunden	Mittelwert	-0,44	-0,19	< 0,001
Zeit bis zur nahezu vollständigen Symptomlinderung (Stunden)	Medianwert	8,0	36,0	0,012
Zeit bis zur ersten Symptomverbesserung gemäß Probanden-Eigenbewertung (Stunden)	Medianwert	0,8	3,5	< 0,001
Zeit bis zur ersten visuellen Symptomverbesserung gemäß Prüfarztbewertung (Stunden)	Medianwert	0,8	3,4	< 0,001

Insgesamt 66 Patienten wurden in diesen kontrollierten klinischen Studien der Phase III wegen HAE-Attacken behandelt, die den Kehlkopf betrafen. Die Ergebnisse waren in Bezug auf die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung ähnlich wie bei Patienten mit nicht den Kehlkopf betreffenden HAE-Attacken.

### Kinder und Jugendliche

Mit insgesamt 32 Patienten wurde eine offene, nicht randomisierte einarmige Studie (HGT-FIR-086) durchgeführt. Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis Icatibant (0,4 mg/kg Körpergewicht, bis zu einer Maximaldosis von 30 mg). Die Mehrzahl der Patienten wurde mindestens 6 Monate lang nachbeobachtet. Elf Patienten waren im präpubertären Alter und 21 Patienten entweder im pubertären oder postpubertären Alter.

Die zur Beurteilung der Wirksamkeit betrachtete Population bestand aus 22 Patienten, die wegen einer HAE-Attacke mit Icatibant behandelt worden waren (11 präpubertäre und 11 pubertäre/postpubertäre).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Einsetzen einer Symptomlinderung (*time to onset of symptom relief*, TOSR). Die Messung erfolgte dabei anhand eines prüfartermittelten kombinierten Symptom-Scores. Die Zeit bis zum Einsetzen einer Symptomlinderung war definiert als die Zeitdauer (in Stunden) bis zum Eintreten einer Verbesserung der Symptome in einer Größenordnung von 20 %.

Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Symptomlinderung 1,0 Stunden (95 % Konfidenzintervall, 1,0-1,1 Stunden). An den Zeitpunkten 1 bzw. 2 Stunden nach der Behandlung hatte bei etwa 50 % bzw. 90 % der Patienten eine Symptomlinderung eingesetzt.

Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zu einer größtmöglichen Symptomlinderung (frühester posttherapeutischer Zeitpunkt, zu dem alle Symptome entweder leicht ausgeprägt oder abgeklungen waren) 1,1 Stunden (95 % Konfidenzintervall, 1,0-2,0 Stunden).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Icatibant wurde in Studien mit intravenöser und subkutaner Anwendung bei gesunden Freiwilligen und Patienten charakterisiert. Das pharmakokinetische Profil von Icatibant bei Patienten mit HAE ist dem bei gesunden Freiwilligen ähnlich.

### Resorption

Nach subkutaner Anwendung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Icatibant 97 %. Es dauert etwa 30 Minuten, bis eine maximale Konzentration erreicht ist.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) von Icatibant liegt bei etwa 20 bis 25 l. Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei 44 %.

### Biotransformation

Der Großteil von Icatibant wird von proteolytischen Enzymen in inaktive Metaboliten umgewandelt, die überwiegend im Harn ausgeschieden werden.

*In vitro*-Studien haben bestätigt, dass Icatibant nicht durch oxidative Stoffwechselwege abgebaut wird, dass es kein Inhibitor wichtiger Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4) ist und es nicht CYP 1A2 und 3A4 induziert.

## Elimination

Icatibant wird hauptsächlich durch Verstoffwechslung eliminiert, während weniger als 10 % einer Icatibant-Dosis unverändert mit dem Harn ausgeschieden werden. Die Clearance beträgt ungefähr 15-20 l/Std. und ist von der Dosis unabhängig. Die terminale Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 1 bis 2 Stunden.

## Spezielle Populationen

### *Ältere Menschen*

Die Daten deuten auf einen altersbezogenen Rückgang bei der Clearance hin, woraus sich eine um 50-60 % höhere Exposition bei älteren Menschen (75 – 80 Jahre) im Vergleich zu Patienten im Alter von 40 Jahren ergibt.

### *Geschlecht*

Gewichtsbereinigte Daten deuten darauf hin, dass hinsichtlich der Clearance kein Unterschied zwischen Männern und Frauen besteht.

### *Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion*

Limitierte Daten deuten an, dass eine Icatibant-Behandlung durch eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst wird.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die Datenlage zur Wirkung bei einzelnen Ethnien ist begrenzt. Die verfügbaren Expositionsdaten deuten darauf hin, dass hinsichtlich der Clearance kein Unterschied zwischen nicht weißen (n = 40) und weißen (n = 132) Probanden besteht.

### *Kinder und Jugendliche*

In der Studie HGT-FIR-086 wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Icatibant bei pädiatrischen HAE-Patienten beschrieben (siehe Abschnitt 5.1). Nach Verabreichung einer einmaligen subkutanen Dosis (0,4 mg/kg bis maximal 30 mg) beträgt die Zeit bis zur höchsten Konzentration etwa 30 Minuten. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Hinsichtlich der Exposition gegenüber Icatibant wurden keine Unterschiede zwischen HAE-Patienten mit bzw. ohne eine Attacke beobachtet. Wie die Modellierung der Populationspharmakokinetik zeigte, – für die sowohl Daten von Erwachsenen als auch von pädiatrischen Patienten verwendet wurden – besteht zwischen der Clearance von Icatibant und dem Körpergewicht ein Zusammenhang. Dabei wurden in der pädiatrischen HAE-Population niedrigere Clearance-Werte bei geringerem Körpergewicht beobachtet. Die Modellierung anhand einer Dosierung nach Körpergewicht zeigte, dass die erwartete Exposition gegenüber Icatibant in der pädiatrischen HAE-Population (siehe Abschnitt 4.2) geringer als die Exposition ist, die in den mit erwachsenen HAE-Patienten durchgeführten Studien beobachtet wurde.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Ratten und Hunden sind Studien mit Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bzw. bis zu 9 Monaten durchgeführt worden. Bei Ratten wie bei Hunden wurde eine dosisabhängige Verminderung der Spiegel der zirkulierenden Sexualhormone beobachtet. Zudem kam es bei wiederholter Anwendung von Icatibant zu einer reversiblen Verzögerung der Geschlechtsreife.

Die anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) definierte maximale tägliche Exposition, bei der höchsten Dosis, bei der noch keine schädliche Wirkung erkennbar ist (NOAEL-Konzentration),

betrug in der über 9 Monate laufenden Studie bei Hunden das 2,3-Fache des AUC-Werts bei erwachsenen Menschen nach einer subkutanen Dosis von 30 mg. Eine NOAEL-Konzentration war in der Studie an Ratten nicht messbar, jedoch zeigten sämtliche aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse vollständig oder partiell reversible Auswirkungen bei den behandelten Ratten. Bei allen an Ratten getesteten Dosen wurde eine Nebennierenhypertrophie beobachtet, die nach Einstellung der Behandlung mit Icatibant zurückging. Die klinische Relevanz der Nebennierenbefunde ist nicht bekannt.

Icatibant hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen Mäusen (Höchstdosis 80,8 mg/kg/Tag) und Ratten (Höchstdosis 10 mg/kg/Tag).

In einer 2-Jahres-Studie zur Beurteilung des karzinogenen Potentials von Icatibant bei Ratten hatten Tagesdosen, die Expositionskonzentrationen von bis zu ungefähr dem 2-fachen der Konzentration, die nach einer therapeutischen Dosis bei Menschen erzielt wurde, produzierten, keine Auswirkung auf das Vorkommen oder die Morphologie von Tumoren. Die Ergebnisse weisen nicht auf ein karzinogenes Potential von Icatibant hin.

In einer Reihe von Standardtests *in vitro* und *in vivo* war Icatibant nicht genotoxisch.

Bei Ratten (Höchstdosis 25 mg/kg/Tag) und Kaninchen (Höchstdosis 10 mg/kg/Tag) war Icatibant nach subkutaner Injektion während der frühen embryonalen und fetalen Entwicklung nicht teratogen. Icatibant ist ein wirksamer Antagonist von Bradykinin, und eine Behandlung in hoher Dosierung kann daher in der Frühphase einer Trächtigkeit Auswirkungen auf den Einnistungsvorgang in den Uterus und auf die anschließende Stabilität des Keims im Uterus haben. Diese uterinen Effekte äußern sich auch in einem späten Trächtigkeitsstadium, da Icatibant bei Ratten tokolytisch wirkt und zu einem verzögerten Geburtseintritt führt mit erhöhter Belastung für den Fetus (fetaler Distress) und Tod unter der Geburt bei hoher Dosis (10mg/kg/Tag).

In einer 2-wöchigen Dosisfindungsstudie in juvenilen Ratten wurde eine maximal verträgliche subkutane Dosis von 25 mg/kg/Tag ermittelt. In der Pivotalstudie zur Toxizität bei Jungtieren, in der nicht geschlechtsreife Ratten 7 Wochen lang täglich 3 mg/kg/Tag erhielten, wurde eine Atrophie der Hoden und Nebenhoden beobachtet. Die beobachteten Mikroskopiebefunde waren teilweise reversibel. Bei geschlechtsreifen Ratten und Hunden wurden ähnliche Wirkungen von Icatibant auf das reproduktive Gewebe beobachtet. Diese Befunde entsprachen den berichteten Wirkungen auf die Gonadotropine und erwiesen sich in den anschließenden behandlungsfreien Zeiträumen als reversibel.

Untersuchungen *in vitro* (hERG Kanal) und an verschiedenen Modellen *in vivo* (ventrikuläre Stimulation, körperliche Belastung sowie Koronarligatur beim Hund im Vergleich zur gesunden Kontrolle) ergaben keine Hinweise auf eine Beeinflussung hämodynamischer Parameter durch Icatibant. An mehreren Tiermodellen wurde jedoch beobachtet, dass Icatibant eine kardiale Ischämieverstärkt, obgleich bei akuter Ischämie ein nachteiliger Effekt nicht einheitlich aufgezeigt werden konnte.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Essigsäure 99 % (zur Einstellung des pH-Werts)  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

3 ml Lösung in einer 3-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (mit Fluorcarbonpolymer beschichtetes Brombutyl). Die Packung enthält eine Injektionsnadel (25 G; 16 mm).

Packung mit einer Fertigspritze und einer Injektionsnadel oder drei Fertigspritzen und drei Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Lösung sollte klar und farblos und frei von sichtbaren Partikeln sein.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die angemessene anzuwendende Dosis wird anhand des Körpergewichts bestimmt (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn die erforderliche Dosis weniger als 30 mg (3 ml) beträgt, werden zur Entnahme und Verabreichung der geeigneten Dosis folgende Gegenstände benötigt:

- Adapter (proximaler und/oder distaler weiblicher Luer-Lock-Anschluss/Verbinder)
- 3-ml-Spritze (empfohlen) mit Graduierung

Die Icatibant-Fertigspritze und alle übrigen Teile sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Alle Nadeln und Spritzen müssen nach Gebrauch in einem durchstichsicheren Behältnis entsorgt werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICHE HERSTELLER**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICHE HERSTELLER**

Name und Anschrift der für die Chargenfreigabe verantwortlichen Hersteller:

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage ist jeweils nur der für die Freigabe der jeweiligen Charge verantwortliche Hersteller aufzuführen.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risiko-Management-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuereingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Icatibant Accord 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Icatibant

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 3-ml-Fertigspritze enthält Icatibant-Acetat, das 30 mg Icatibant entspricht. Jeder ml der Lösung enthält 10 mg Icatibant.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze

3 Fertigspritzen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Icatibant Accord 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Icatibant Accord 30 mg Injektion  
Icatibant  
subkutan

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 mg/3 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## **Gebrauchsinformation: Information für den Anwender**

### **Icatibant Accord 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze** Icatibant

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Icatibant Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Icatibant Accord beachten?
3. Wie ist Icatibant Accord anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Icatibant Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Icatibant Accord und wofür wird es angewendet?**

Icatibant Accord enthält den Wirkstoff Icatibant.

Icatibant Accord wird zur Behandlung der Symptome eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren angewendet.

Bei HAE ist der Spiegel einer Substanz im Blut namens Bradykinin erhöht, was Symptome wie Schwellungen, Schmerzen, Übelkeit und Durchfall hervorruft.

Icatibant Accord blockiert die Aktivität von Bradykinin und verhindert so das weitere Fortschreiten der Symptome einer HAE-Attacke.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Icatibant Accord beachten?**

**Icatibant Accord darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Icatibant oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Icatibant Accord anwenden:

- wenn Sie an Angina pectoris (verringertes Blutfluss zum Herzmuskel) leiden
- wenn Sie vor Kurzem einen Schlaganfall hatten

Einige der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Icatibant Accord sind den Symptomen Ihrer Krankheit ähnlich. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie feststellen, dass sich die Symptome der Attacke nach Verabreichung von Icatibant Accord verschlimmern.

Bitte beachten Sie auch Folgendes:

- Bevor Sie Icatibant Accord selbst injizieren oder Ihre Pflegeperson es Ihnen injiziert, müssen Sie oder Ihre Pflegeperson in der Technik der subkutanen Injektion (Injektion unter die Haut) geschult worden sein.
- Wenn Sie Icatibant Accord selbst injizieren oder eine Injektion von Ihrer Pflegeperson erhalten und dabei eine laryngeale Attacke (Verstopfung der oberen Luftwege) haben, müssen Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung in einer medizinischen Einrichtung begeben.
- Wenn Ihre Symptome nach einer selbst angewendeten oder von Ihrer Pflegeperson gegebenen Icatibant Accord-Injektion nicht zurückgehen, sollten Sie bezüglich weiterer Injektionen von Icatibant Accord ärztlichen Rat suchen. Bei erwachsenen Patienten können bis zu 2 weitere Injektionen innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Icatibant Accord bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind oder weniger als 12 kg wiegen, wird nicht empfohlen, da keine Studien an diesen Patienten vorgenommen wurden.

### **Anwendung von Icatibant Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wechselwirkungen von Icatibant Accord mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Wenn Sie zur Senkung Ihres Blutdrucks oder aus anderen Gründen ein Arzneimittel anwenden, das als Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Inhibitor bezeichnet wird (beispielsweise: Captopril, Enalapril, Ramipril, Quinapril, Lisinopril), informieren Sie vor der Behandlung mit Icatibant Accord bitte Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Nachdem Sie Icatibant Accord erhalten haben, sollten Sie 12 Stunden lang nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich als Ergebnis Ihrer HAE-Attacke oder nach Anwendung von Icatibant Accord müde fühlen oder Schwindelgefühle haben.

### **Icatibant Accord enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 Milligramm), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Icatibant Accord anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie noch niemals Icatibant Accord erhalten haben, wird Ihre erste Icatibant Accord-Dosis

immer von Ihrem Arzt oder einer Krankenschwester injiziert. Ihr Arzt teilt Ihnen mit, wenn es für Sie sicher ist, nach Hause zu gehen. Nach Absprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, und nachdem Sie eine Schulung in der Technik der subkutanen Injektion (Injektion unter die Haut) erhalten haben, können Sie selbst oder Ihre Pflegeperson möglicherweise die Icatibant Accord-Injektion durchführen, wenn Sie eine HAE-Attacke haben. Es ist wichtig, dass Icatibant Accord subkutan (unter die Haut) injiziert wird, sobald Sie eine Attacke des Angioödems bemerken. In Ihrer medizinischen Versorgungseinrichtung wird man Ihnen zeigen, wie Sie oder Ihre Pflegeperson Icatibant Accord sicher injizieren, indem Sie die Anweisungen in der Packungsbeilage befolgen.

### **Wann und wie oft sollte Icatibant Accord angewendet werden?**

Ihr Arzt hat die genaue Dosierung von Icatibant Accord ermittelt und wird Ihnen mitteilen, wie häufig es anzuwenden ist.

#### **Erwachsene**

- Die empfohlene Dosierung von Icatibant Accord ist eine Injektion (3 ml, 30 mg), subkutan (unter die Haut) injiziert, sobald Sie eine Attacke Ihres Angioödems feststellen (beispielsweise verstärkte Hautschwellungen, die besonders das Gesicht und den Hals betreffen, oder stärkere Bauchschmerzen).
- Wenn Sie nach weiteren 6 Stunden immer noch keine Linderung feststellen, sollten Sie bezüglich weiterer Injektionen von Icatibant Accord ärztlichen Rat suchen. Bei Erwachsenen können bis zu 2 weitere Injektionen innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden.

**Sie sollten innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als 3 Injektionen erhalten. Falls Sie mehr als 8 Injektionen im Monat benötigen, sollten Sie ärztlichen Rat suchen.**

#### **Kinder und Jugendliche im Alter von 2-17 Jahren**

- Die empfohlene Dosis Icatibant Accord beträgt je nach Körpergewicht 1 ml bis höchstens 3 ml, die als eine subkutane (unter die Haut gespritzte) Injektion gegeben werden, sobald Sie Anzeichen einer Angioödem-Attacke (zum Beispiel zunehmende Schwellung der Haut, besonders an Gesicht und Hals, zunehmende Bauchschmerzen) entwickeln.
- Zur zu injizierenden Dosis, siehe Abschnitt mit Anleitung zur Anwendung.
- Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie hoch die zu injizierende Dosis sein muss.
- **Sie müssen sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben, wenn sich Ihre Beschwerden verschlimmern oder Sie keine Linderung der Beschwerden feststellen.**

### **Wie ist Icatibant Accord anzuwenden?**

Icatibant Accord ist für die subkutane Injektion (unter die Haut) bestimmt. Jede Spritze darf nur einmal verwendet werden.

Icatibant Accord wird mit einer kurzen Injektionsnadel in das Fettgewebe unter die Haut am Bauch injiziert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Die folgende schrittweise Anleitung ist für folgende Fälle bestimmt:**

- **Selbstanwendung (Erwachsene)**

- **Gabe durch eine Pflegeperson oder medizinisches Fachpersonal an Erwachsene, Jugendliche oder Kinder, die älter als 2 Jahre sind (mit einem Körpergewicht von mindestens 12 kg).**

Die Anleitung beinhaltet die folgenden Schritte:

- 1) Allgemeine Informationen
- 2a) Vorbereiten der Spritze für Kinder und Jugendliche (2-17 Jahre) mit einem Körpergewicht von 65 kg oder weniger
- 2b) Vorbereiten der Spritze und der Injektionsnadel (alle Patienten)
- 3) Vorbereiten der Injektionsstelle
- 4) Injizieren der Lösung
- 5) Entsorgung des Injektionsmaterials

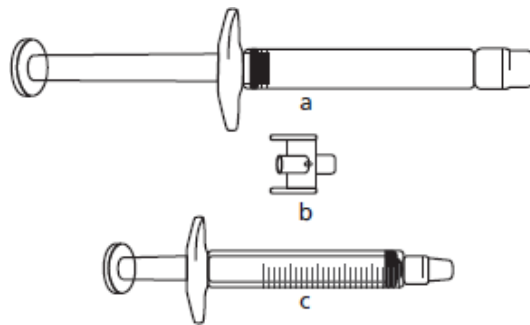
### **Anweisungsschritte für die Injektion**

<b>1) Allgemeine Informationen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reinigen Sie vorher den Arbeitsbereich (Oberfläche), den Sie benutzen wollen.</li> <li>- Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife.</li> <li>- Öffnen Sie die Schale, indem Sie den Verschluss abziehen.</li> <li>- Nehmen Sie die Fertigspritze aus der Schale heraus.</li> <li>- Schrauben Sie den Schraubdeckel von dem einen Ende der Fertigspritze ab.</li> <li>- Nach dem Abschrauben des Schraubdeckels legen Sie die Fertigspritze beiseite.</li> </ul>
<b>2a) Vorbereiten der Spritze für Kinder und Jugendliche (2-17 Jahre) mit einem Gewicht von 65 kg oder weniger:</b>

### **Wichtige Hinweise für medizinisches Fachpersonal und Pflegepersonen:**

Wenn die Dosis weniger als 30 mg (3 ml) beträgt, werden zur Entnahme der geeigneten Dosis folgende Gegenstände benötigt (siehe unten):

- a) Icatibant Accord-Fertigspritze (mit Icatibant-Lösung)
- b) Anschlussstück (Adapter)
- c) 3-ml-Spritze mit Graduierung



Das benötigte Injektionsvolumen in ml muss in eine leere 3-ml-Spritze mit Graduierung aufgezogen werden (siehe Tabelle unten).

**Tabelle 1: Dosierung für Kinder und Jugendliche**

Körpergewicht	Injektionsvolumen
12 kg bis 25 kg	1,0 ml
26 kg bis 40 kg	1,5 ml
41 kg bis 50 kg	2,0 ml
51 kg bis 65 kg	2,5 ml

Patienten, die **mehr als 65 kg** wiegen, verwenden den gesamten Inhalt der Fertigspritze (3 ml).



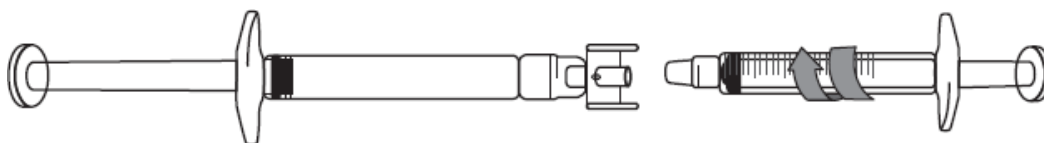
**Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie nicht genau wissen, wieviel Lösung Sie aufziehen müssen.**

- 1) Entfernen Sie die Schraubdeckel an beiden Enden des Anschlussstücks.



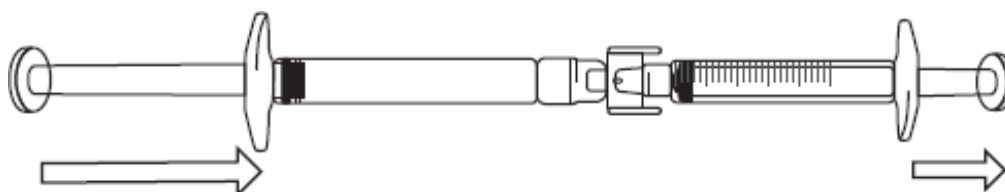
**Achten Sie darauf, die Enden des Anschlussstücks und die Spritzenspitzen nicht zu berühren. So vermeiden Sie Verunreinigungen.**

- 2) Schrauben Sie das Anschlussstück auf die Fertigspritze.
- 3) Befestigen Sie Spritze mit Graduierung am anderen Ende des Anschlussstücks. Beide Verbindungen müssen fest sitzen.

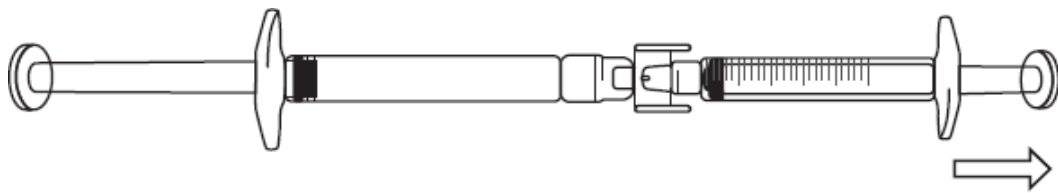


**Die Icatibant-Lösung in die Spritze mit Graduierung umfüllen:**

- 1) Um mit dem Umfüllen der Icatibant-Lösung zu beginnen, drücken Sie den Kolben der Fertigspritze (ganz links in der Abbildung unten).



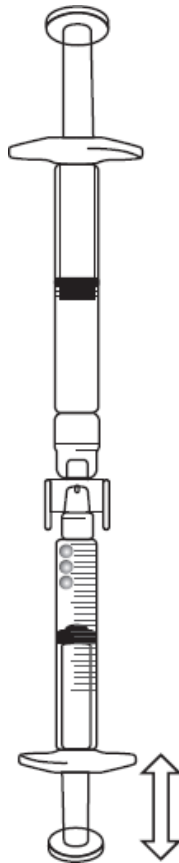
- 2) Falls die Icatibant-Lösung noch nicht in die Spritze mit Graduierung übergeht, ziehen Sie den Kolben der Spritze mit Graduierung leicht, bis die Icatibant-Lösung in die Spritze mit Graduierung zu fließen beginnt (siehe Abbildung unten).



- 3) Drücken Sie den Kolben der Fertigspritze so lange, bis das benötigte Injektionsvolumen (Dosis) in die Spritze mit Graduierung umgefüllt worden ist. Hinweise zur Dosierung siehe Tabelle 1.

**Falls sich in der Spritze mit Graduierung Luft befindet:**

- Drehen Sie die miteinander verbundenen Spritzen um, sodass die Fertigspritze oben ist (siehe Abbildung unten).

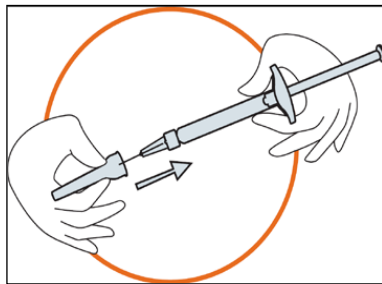


- Drücken Sie den Kolben der Spritze mit Graduierung, sodass eventuell vorhandene Luft in die Fertigspritze zurückgeleitet wird (wiederholen Sie diesen Schritt bei Bedarf mehrmals).
  - Entnehmen Sie das erforderliche Volumen der Icatibant-Lösung.
- 4) Nehmen Sie die Fertigspritze und das Anschlussstück von der Spritze mit Graduierung ab.
- 5) Entsorgen Sie die Fertigspritze und das Anschlussstück in das durchstichsichere Behältnis.

**2b) Vorbereiten der Spritze und der Injektionsnadel  
Alle Patienten (Erwachsene, Jugendliche und Kinder)**



- Nehmen Sie die Nadelkappe aus der Blisterpackung heraus.
- Ziehen Sie den Verschluss von der Nadelkappe ab (die Nadel muss in der Nadelkappe bleiben).



- Nehmen Sie die Spritze fest in die Hand. Befestigen Sie dann die Nadel sorgfältig an der Spritze mit der farblosen Lösung.
- Schrauben Sie dazu die Spritze auf die Nadel, die immer noch fest in der Nadelkappe sitzt.
- Ziehen Sie die Nadel von der Nadelkappe ab, indem Sie am Gehäuse der Spritze ziehen. Nicht am Kolben ziehen.
- Die Spritze ist nun fertig für die Injektion.

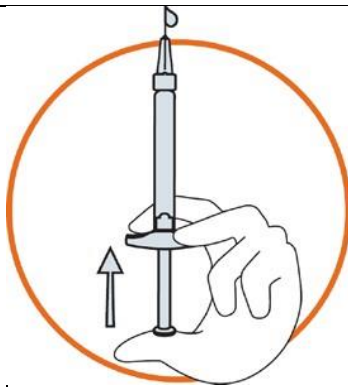


### 3) Vorbereiten der Injektionsstelle

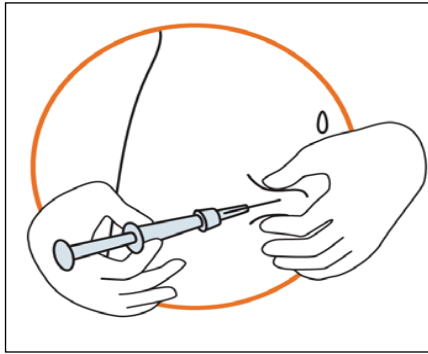


- Wählen Sie die Injektionsstelle. Dies sollte eine Hautfalte an einer Seite des Bauches sein, etwa 5-10 cm unterhalb Ihres Nabels. Der Bereich sollte mindestens 5 cm von etwaigen Narben entfernt sein. Wählen Sie keine Stelle, die schmerzt, oder an der sich Blutergüsse oder Schwellungen befinden.
- Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem mit Desinfektionsalkohol getränkten Wattebausch. Warten Sie, bis die Stelle getrocknet ist.

### 4) Injizieren der Lösung

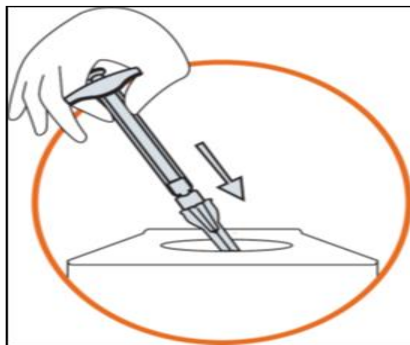


- Halten Sie die Spritze zwischen zwei Fingern einer Hand, wobei sich der Daumen unter dem Kolben befindet.
- Sorgen Sie dafür, dass sich keine Luftblase in der Spritze befindet, indem Sie den Kolben drücken, bis der erste Tropfen der Lösung an der Nadelspitze sichtbar wird.



- Halten Sie die Spritze in einem Winkel von 45-90 Grad zu Ihrer Haut, wobei die Nadel in Richtung Haut zeigt.
- Während Sie mit einer Hand die Spritze halten, fassen Sie mit der anderen Hand an der zuvor desinfizierten Injektionsstelle vorsichtig eine Hautfalte zwischen Daumen und Fingern.
- Während Sie die Hautfalte festhalten, führen Sie die Spritze in Richtung Haut und stechen Sie die Nadel schnell in die Hautfalte ein.
- Drücken Sie langsam den Kolben der Spritze. Halten Sie dabei Ihre Hand ruhig, bis die gesamte Flüssigkeit in die Haut injiziert wurde und sich keine Flüssigkeit mehr in der Spritze befindet.
- Drücken Sie den Kolben so langsam, dass der Vorgang etwa 30 Sekunden dauert.
- Lassen Sie die Hautfalte los und ziehen Sie vorsichtig die Nadel heraus.

### 5) Entsorgung des Injektionsmaterials



- Geben Sie die Spritze, die Nadel und die Nadelkappe in das durchstichsichere Behältnis zur Entsorgung von Abfall, der bei unsachgemäßem Umgang Verletzungen verursachen könnte.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Fast alle Patienten, die Icatibant Accord erhalten, entwickeln eine Reaktion an der Injektionsstelle (wie Hautirritation, Schwellung, Schmerzen, Juckreiz, Hautrötung und Brennen). Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und klingen ab, ohne dass eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Zusätzliche Reaktionen an der Injektionsstelle (Druckgefühl, blauer Fleck, Unempfindlichkeit und/oder Taubheitsgefühl, erheblicher juckender Hautausschlag und Wärmegefühl).

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Übelkeit

Kopfschmerz

Schwindelgefühl

Fieber

Juckreiz

Hautausschlag

Hautrötung

Anormale Leberfunktionswerte

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Quaddeln (Urtikaria)

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie feststellen, dass sich die Symptome der Attacke bei Ihnen verschlimmern, nachdem Sie Icatibant Accord erhalten haben.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist Icatibant Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verwendbar bis“ / „verw. bis“ / „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Verpackung von Spritze oder Nadel beschädigt ist oder es sichtbare Anzeichen einer Qualitätsverschlechterung gibt, beispielsweise wenn die Lösung trübe aussieht, Schwebstoffe aufweist oder sich die Farbe der Lösung verändert hat.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker,

wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen Was Icatibant Accord enthält**

Der Wirkstoff ist Icatibant. Jede Fertigspritze enthält 3 ml Icatibant-Acetat (entspricht 30 mg Icatibant). Jeder ml der Lösung enthält 10 mg Icatibant. Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Essigsäure 99 % , Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Icatibant Accord aussieht und Inhalt der Packung**

Icatibant Accord ist eine klare, farblose Injektionslösung, praktisch frei von fremden Partikeln, in einer 3-ml-Fertigspritze aus Glas. Die Packung enthält eine Fertigspritzen und eine Injektionsnadel bzw. drei Fertigspritzen und drei Injektionsnadeln.

Icatibant Accord ist als Einzelpackung mit einer Fertigspritze und einer Nadel oder mit drei Fertigspritzen und drei Nadeln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### Inhaber der Zulassung:

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

#### Hersteller:

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

#### Oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Tel: +30 210 7488 821

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}.**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.