

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Icatibant Accord 30 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa precargada de 3 ml contiene acetato de icatibant que equivale a 30 mg de icatibant. Cada mililitro de solución contiene 10 mg de icatibant.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable (inyectable).

La solución es un líquido transparente e incoloro, prácticamente libre de partículas extrañas.

pH: 5,0 a 6,0

Osmolalidad: 280 a 340 mOsmol/kg

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Icatibant Accord está indicado para el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años, con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Icatibant Accord está previsto para ser utilizado bajo la dirección de un profesional sanitario.

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada para adultos es una única inyección subcutánea de Icatibant Accord 30 mg.

En la mayoría de los casos, una sola inyección de Icatibant Accord es suficiente para el tratamiento de una crisis. En caso de alivio insuficiente o reaparición de los síntomas, se puede administrar una segunda inyección de Icatibant Accord después de 6 horas. Si la segunda inyección no produce un alivio suficiente o si reaparecen los síntomas, se puede administrar una tercera inyección de Icatibant Accord después de otras 6 horas. No se deben administrar más de 3 inyecciones de Icatibant Accord en un período de 24 horas. En los ensayos clínicos, no se han administrado más de 8 inyecciones de Icatibant Accord al mes.

### *Población pediátrica*

En la tabla 1 que se muestra a continuación, se proporciona la dosis recomendada de Icatibant Accord, en función del peso corporal, en niños y adolescentes (de 2 a 17 años).

**Tabla 1: Pauta posológica para pacientes pediátricos**

<b>Peso corporal</b>	<b>Dosis (volumen de inyección)</b>
12 kg a 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg a 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg a 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg a 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

En el ensayo clínico, no se ha administrado más de 1 inyección de Icatibant Accord por crisis de AEH.

En niños menores de 2 años o que pesen menos de 12 Kg, no se puede recomendar ninguna pauta posológica ya que la seguridad y eficacia en este grupo pediátrico no ha quedado establecida.

### *Pacientes de edad avanzada*

Se dispone de poca información sobre el uso en pacientes mayores de 65 años.

Se ha demostrado que la exposición sistémica al icatibant es mayor en los pacientes de edad avanzada. Se desconoce la relevancia que pueden tener estos datos para la seguridad de Icatibant Accord (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

### Forma de administración

Icatibant Accord está destinado para administración subcutánea, preferiblemente en la zona abdominal. Icatibant Accord solución inyectable se debe administrar lentamente, debido al volumen que hay que administrar.

Cada jeringa de Icatibant Accord está destinada únicamente para un solo uso. Consultar el prospecto para ver las instrucciones de uso.

### *Cuidador/autoadministración*

La decisión de comenzar la administración de Icatibant Accord por el cuidador o por el propio

paciente debe ser tomada únicamente por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario (ver sección 4.4).

#### *Adultos*

Icatibant Accord puede ser administrado por el propio paciente o por el cuidador únicamente tras haber sido entrenados por un profesional sanitario en la técnica para inyección subcutánea.

#### *Niños y adolescentes de 2 a 17 años*

Icatibant Accord puede ser administrado por el propio paciente o por el cuidador únicamente tras haber sido entrenados por un profesional sanitario en la técnica para inyección subcutánea.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Crisis laríngeas*

Los pacientes con crisis laríngeas deben recibir tratamiento en una institución médica adecuada tras la inyección, hasta que el médico considere que su alta es segura.

#### *Cardiopatía isquémica*

En condiciones isquémicas, teóricamente puede producirse un deterioro de la función cardíaca y una disminución del flujo sanguíneo coronario debido al antagonismo del receptor de la bradicinina de tipo 2. Por consiguiente, Icatibant Accord debe administrarse con precaución a los pacientes con cardiopatía isquémica aguda o angina de pecho inestable (ver sección 5.3).

#### *Ictus*

Aunque existen datos que avalan un efecto beneficioso del bloqueo de los receptores B2 inmediatamente después de un ictus, existe la posibilidad teórica de que el icatibant pueda atenuar los efectos neuroprotectores positivos de fase retardada de la bradicinina. En consecuencia, se extremará la precaución cuando se administre el icatibant a pacientes que hayan sufrido un ictus en las semanas anteriores.

#### *Cuidador/autoadministración*

Para los pacientes que nunca han recibido Icatibant Accord previamente, el primer tratamiento debe ser administrado en una institución médica o bajo la dirección de un médico.

En caso de alivio insuficiente o de recurrencia de los síntomas tras el tratamiento autoadministrado o la administración por parte de un cuidador, se recomienda que el paciente o

el cuidador procuren asesoramiento médico. Para los adultos, las dosis posteriores que puedan requerirse para la misma crisis deben administrarse en una institución médica (ver sección 4.2). No hay datos sobre la administración de dosis posteriores para la misma crisis en adolescentes o niños.

Los pacientes que experimenten una crisis laríngea deben procurar siempre asesoramiento médico, y se los observará en una institución médica incluso tras haber recibido la inyección en casa.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por jeringa; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Población pediátrica

En población pediátrica la experiencia es limitada en el tratamiento de más de una crisis de AEH con Icatibant Accord.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se espera que se produzcan interacciones farmacocinéticas relacionadas con el CYP450 (ver sección 5.2).

No se ha estudiado la administración conjunta de Icatibant Accord con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Los IECA están contraindicados en pacientes con AEH debido al posible aumento de las concentraciones de bradicinina.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos al icatibant. Los estudios en animales han mostrado efectos sobre la implantación uterina y el parto (ver sección 5.3), pero se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

Icatibant Accord sólo debe administrarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto (por ejemplo, para el tratamiento de crisis laríngeas potencialmente mortales).

#### Lactancia

Icatibant se excreta en la leche materna de la rata en concentraciones similares a las detectadas en la sangre materna. No se han observado efectos en el desarrollo posnatal de las crías.

Se desconoce si icatibant se excreta en la leche materna humana, pero se recomienda que las mujeres que se encuentren en periodo de lactancia, que deseen tomar Icatibant Accord, no amamenten a sus hijos en las 12 horas siguientes al tratamiento.

### Fertilidad

Tanto en ratas como en perros, el uso repetido de icatibant provocó efectos sobre los órganos reproductivos. Icatibant no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de ratones y ratas macho (ver sección 5.3). En un estudio de 39 adultos sanos de ambos sexos tratados con 30 mg cada 6 horas, por 3 dosis cada 3 días hasta un total de 9 dosis, no hubo cambios clínicamente significativos con respecto

al inicio en la concentración de hormonas reproductivas basal y estimulada con GnRH ni en mujeres ni en hombres. No se observaron efectos significativos del icatibant sobre la concentración de progesterona en fase lútea y la función lútea ni sobre la duración del ciclo menstrual en las mujeres, ni se observaron efectos significativos del icatibant sobre el recuento espermático, la motilidad ni la morfología de los espermatozoides en los hombres. Es improbable que el régimen de administración utilizado en este estudio pueda sostenerse en el entorno clínico.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Icatibant Accord sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado casos de fatiga, letargo, cansancio, somnolencia y mareo después de la administración de Icatibant Accord. Estos síntomas pueden producirse como consecuencia de una crisis de AEH. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten cansancio o mareo.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos utilizados para el registro, un total de 999 crisis de AEH se han tratado con Icatibant 30 mg administrado por vía subcutánea (SC) por un profesional sanitario. Se ha administrado Icatibant 30 mg S.C. por un profesional sanitario a 129 sujetos sanos y a 236 pacientes con AEH.

Casi todos los sujetos que recibieron tratamiento con icatibant subcutáneo en ensayos clínicos sufrieron reacciones en el lugar de la inyección (caracterizadas por irritación cutánea, hinchazón, dolor, prurito, eritema, ardor). Esas reacciones fueron en general de intensidad leve a moderada, transitorias, y remitieron sin necesidad de intervención.

#### Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Todas las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización se indican en *cursiva*.

**Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con icatibant.**

Sistema de Clasificación de Órganos (categoría de la frecuencia)	Término preferido
Trastornos del sistema nervioso (Frecuentes, $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Mareo Cefalea
Trastornos gastrointestinales (Frecuentes, $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Frecuentes, $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )  (Frecuencia no conocida)	Erupción Eritema Prurito <i>Urticaria</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (Muy frecuentes, $\geq 1/10$ ) (Frecuentes, $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Reacciones en la zona de inyección* Pirexia
Exploraciones complementarias (Frecuentes, $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Transaminasas elevadas
* Cardenales en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, ardor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, hipoestesia en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, entumecimiento de la zona de inyección, edema en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, sensación de presión en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, urticaria en la zona de inyección y calor en el lugar de inyección.	

### Población pediátrica

Un total de 32 pacientes pediátricos (8 niños de 2 a 11 años y 24 adolescentes de 12 a 17 años) con AEH estuvieron expuestos al tratamiento con icatibant durante los estudios clínicos. Treinta y un pacientes recibieron una única dosis de icatibant y 1 paciente (un adolescente) recibió icatibant para dos crisis de AEH (en total, dos dosis). Icatibant se administró mediante inyección subcutánea en una dosis de 0,4 mg/kg en función del peso corporal hasta una dosis máxima de 30 mg.

La mayoría de pacientes pediátricos que fueron tratados con icatibant subcutáneo tuvieron reacciones en el lugar de la inyección como eritema, hinchazón, ardor, dolor cutáneo y picor/prurito; estas fueron de intensidad leve o moderada y acordes con las reacciones que se han notificado en los adultos. Dos pacientes pediátricos sufrieron reacciones en el lugar de la inyección que se evaluaron como intensas y que se resolvieron completamente en un plazo de 6 horas. Estas reacciones fueron eritema, hinchazón, ardor y sensación de calor.

Durante los estudios clínicos, no se observaron cambios clínicamente significativos en las

hormonas reproductivas.

#### Descripción las reacciones adversas seleccionadas

##### Inmunogenicidad

En los tratamientos repetidos en adultos de los ensayos de fase III controlados, se observó positividad transitoria a los anticuerpos contra el icatibant en muy pocos casos. Todos los pacientes mantuvieron la eficacia. Un paciente tratado con Icatibant resultó positivo para anticuerpos contra el icatibant antes y después del tratamiento contra Icatibant. Se hizo un seguimiento de este paciente durante 5 meses, y otras muestras posteriores fueron negativas para anticuerpos contra el icatibant. No se notificó ninguna reacción anafiláctica ni de hipersensibilidad con Icatibant

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

No existe información clínica sobre casos de sobredosis.

Una dosis de 3,2 mg/kg intravenosa (aproximadamente 8 veces la dosis terapéutica) provocó en sujetos sanos eritema transitorio, prurito, sofocos o hipotensión. No fue necesario realizar ninguna intervención terapéutica.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes hematológicos, fármacos usados en el angioedema hereditario, código ATC: B06AC02.

##### Mecanismo de acción

El AEH (una enfermedad autosómica dominante) está causado por la ausencia o la disfunción del inhibidor de la esterasa C1. Las crisis de AEH se acompañan de un aumento de la liberación de bradicinina, que es el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos.

El AEH se manifiesta con crisis intermitentes de edema subcutáneo y/o submucoso que afectan a las vías respiratorias altas, la piel y el tracto gastrointestinal. Por lo general, una crisis suele durar entre 2 y 5 días.



Icatibant es un antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradicinina de tipo 2 (B2). Es un decapeptido sintético que tiene una estructura similar a la de la bradicinina, pero con 5 aminoácidos no proteinógenos. En el AEH, las concentraciones elevadas de bradicinina son el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos.

### Efectos farmacodinámicos

En sujetos jóvenes sanos, el icatibant administrado a dosis de 0,8 mg/kg durante 4 horas, 1,5 mg/kg al día o 0,15 mg/kg al día durante 3 días permitió prevenir la aparición de hipotensión inducida por la bradicinina, vasodilatación y taquicardia refleja. Se demostró que icatibant es un antagonista competitivo cuando la dosis de provocación de la bradicinina se multiplicó por cuatro.

### Eficacia clínica y seguridad

Los datos de eficacia se obtuvieron de un ensayo clínico inicial fase II abierto y de tres ensayos en fase III controlados.

Los estudios clínicos de fase III (FAST-1 y FAST-2) eran ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados, y tenían diseños idénticos a excepción del comparador (uno con ácido tranexámico por vía oral como comparador activo y otro controlado con placebo). Un total de 130 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir una dosis de 30 mg de icatibant (63 pacientes) o del comparador (ácido tranexámico en 38 pacientes o placebo en 29). Los episodios posteriores de AEH recibieron tratamiento en un estudio de extensión abierto. Los pacientes con síntomas de angioedema laríngeo recibieron tratamiento abierto con icatibant. En los ensayos fase III, la variable principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio de los síntomas utilizando una escala analógica visual (EAV). La Tabla 3 muestra los resultados de eficacia de estos estudios.

El FAST-3 era un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos de 98 pacientes adultos con una mediana de edad de 36 años. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir o icatibant 30 mg o placebo mediante una inyección subcutánea. Un subgrupo de pacientes de este estudio sufrió crisis agudas de AEH mientras recibía andrógenos, antifibrinolíticos o CI inhibidores. La variable principal fue el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas evaluado mediante una escala analógica visual (EAV) compuesta por 3 elementos que consiste en evaluaciones de la hinchazón cutánea, dolor cutáneo y dolor abdominal. La Tabla 4 muestra los resultados de eficacia del estudio FAST-3.

En estos ensayos, la mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas fue menor en los pacientes tratados con icatibant (2,0, 2,5 y 2,0 horas, respectivamente) que en los tratados con ácido tranexámico (12,0 horas) y con placebo (4,6 y 19,8 horas). Las variables secundarias de eficacia confirmaron el efecto terapéutico del icatibant.

En un análisis integrado de estos estudios de fase III controlados, el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas y el tiempo hasta el inicio del alivio del síntoma primario fue similar independientemente del grupo de edad, sexo, raza, eso o de si el paciente utilizó o no andrógenos o antifibrinolíticos.

La respuesta también fue uniforme en las crisis repetidas en los ensayos de fase III controlados.

Un total de 237 pacientes fueron tratados con 1.386 dosis de 30 mg de icatibant para 1.278 crisis agudas de AEH. En las primeras 15 crisis tratadas con Icatibant (1.114 dosis para 1.030 crisis), la mediana de los tiempos hasta el inicio del alivio de los síntomas fue similar para todas las crisis (2,0 a 2,5 horas). El 92,4% de estas crisis de AEH se trató con una única dosis de Icatibant.

**Tabla 3. Resultados de eficacia para FAST-1 y FAST-2**

Ensayo clínico controlado de icatibant comparado con ácido tranexámico/placebo: Resultados de eficacia					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Ácido tranexámico		icatibant	Placebo
Número de sujetos en la población por intención de tratar (ITT)	36	38	Número de sujetos en la población por intención de tratar (ITT)	27	29
Valores iniciales en la escala analógica visual (mm)	63,7	61,5	Valores iniciales en la escala analógica visual (mm)	69,3	67,7
Cambio respecto de los valores iniciales tras 4 horas	-41,6	-14,6	Cambio respecto de los valores iniciales tras 4 horas	-44,8	-23,5
Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Cambio respecto de los valores iniciales tras 12 horas	-54,0	-30,3	Cambio respecto de los valores iniciales tras 12 horas	-54,2	-42,4
Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas (horas)			Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas (horas)		
Todos los episodios (N = 74)	2,0	12,0	Todos los episodios (N = 56)	2,5	4,6
Tasa de respuesta (% IC) 4 horas después del comienzo del tratamiento			Tasa de respuesta (% IC) 4 horas después del comienzo del tratamiento		
Todos los episodios (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Todos los episodios (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)

Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas: todos los síntomas (h):			Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas: todos los síntomas (h):		
Dolor abdominal	1,6	3,5	Dolor abdominal	2,0	3,3
Edema cutáneo	2,6	18,1	Edema cutáneo	3,1	10,2
Dolor cutáneo	1,5	12,0	Dolor cutáneo	1,6	9,0

Ensayo clínico controlado de icatibant comparado con ácido tranexámico/placebo: Resultados de eficacia					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Ácido tranexámico		icatibant	Placebo
Mediana del tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas (horas)			Mediana del tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas (horas)		
Todos los episodios (N = 74)	10,0	51,0	Todos los episodios (N = 56)	8,5	19,4
Mediana del tiempo hasta la remisión de los síntomas, según el paciente (horas)			Mediana del tiempo hasta la remisión de los síntomas, según el paciente (horas)		
Todos los episodios (N = 74)	0,8	7,9	Todos los episodios (N = 56)	0,8	16,9
Mediana del tiempo hasta la mejora global del paciente, según el médico (horas)			Mediana del tiempo hasta la mejora global del paciente, según el médico (horas)		
Todos los episodios (N = 74)	1,5	6,9	Todos los episodios (N = 56)	1,0	5,7

**Tabla 4. Resultados de eficacia para FAST-3**

Resultados de eficacia: FAST-3; Fase controlada -- Población por intención de tratar (ITT)				
Variable	Estadístico	Icatibant	Placebo	Valor de <i>p</i>
		(n = 43)	(n = 45)	
Variable principal				
Tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas-- EAV compuesta (horas)	Mediana	2,0	19,8	<0,001
Otras variables				

Tiempo hasta el inicio del alivio del síntoma primario (horas)	Mediana	1,5	18,5	< 0,001
Cambio en la EAV compuesta a las 2 horas posteriores al tratamiento	Media	-19,74	-7,49	< 0,001
Cambio en la escala compuesta de los síntomas a las 2 horas, según el sujeto	Media	-0,53	-0,22	< 0,001
Cambio en la escala compuesta de los síntomas a las 2 horas, según el investigador	Media	-0,44	-0,19	< 0,001

<b>Resultados de eficacia: FAST-3; Fase controlada -- Población por intención de tratar (ITT)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Estadístico</b>	<b>Icatibant</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
		(n = 43)	(n = 45)	
Tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas (horas)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Tiempo hasta la mejoría inicial de los síntomas, según el sujeto (horas)	Mediana	0,8	3,5	< 0,001
Tiempo hasta la mejoría visual inicial de los síntomas, según el investigador (horas)	Mediana	0,8	3,4	< 0,001

Un total de 66 pacientes con crisis de AEH que afectaron a la laringe fueron tratados en estos ensayos clínicos de fase III controlados. Los resultados fueron similares a los obtenidos en pacientes con crisis no laríngeas de AEH en relación con el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas.

#### Población pediátrica

Se realizó un estudio abierto, no aleatorizado, de un solo grupo (HGT-FIR-086) con un total de 32 pacientes. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de icatibant (0,4 mg/kg de peso corporal hasta una dosis máxima de 30 mg) y a la mayoría de pacientes se les hizo seguimiento durante un mínimo de 6 meses. Once pacientes eran prepuberales y 21 pacientes eran o bien puberales o pospuberales.

La población de eficacia constaba de 22 pacientes que habían sido tratados con icatibant (11 prepuberales y 11 puberales/pospuberales) para crisis de AEH.

La variable principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio de los

síntomas (TIAS) medido con una escala compuesta de los síntomas notificados, según el investigador. El tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas se definió como el período de tiempo (en horas) necesario para que se produjera la mejoría de los síntomas en un 20 %.

En general, la mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas fue de 1,0 hora (intervalo de confianza del 95 %, 1,0-1,1 horas). Al cabo de 1 y 2 horas después del tratamiento, aproximadamente el 50 % y 90 % de los pacientes experimentaron el inicio del alivio de los síntomas, respectivamente.

En general, la mediana del tiempo hasta los síntomas mínimos (tiempo menor transcurrido después del tratamiento cuando todos los síntomas era o bien leves o inexistentes) fue de 1,1 horas (intervalo de confianza del 95 %, 1,0-2,0 horas).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de icatibant se ha descrito mediante ensayos con voluntarios sanos y pacientes, en los que la administración se realizó por vía intravenosa y por vía subcutánea. El perfil farmacocinético de icatibant en pacientes con AEH es parecido al observado en los voluntarios sanos.

### Absorción

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad absoluta de icatibant es del 97%. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de aproximadamente 30 minutos.

### Distribución

El volumen de distribución de icatibant ( $V_{ss}$ ) es de unos 20-25 litros. La unión a las proteínas plasmáticas es del 44%.

### Biotransformación

Icatibant se metaboliza extensamente por enzimas proteolíticas en metabolitos inactivos que se excretan mayoritariamente en la orina.

Los estudios *in vitro* han confirmado que icatibant no se degrada por vías metabólicas oxidativas. No es inhibidor de las principales isoenzimas del citocromo P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, y 3A4), ni es tampoco inductor de CYP 1A2 y 3A4.

### Eliminación

Icatibant se elimina principalmente mediante metabolismo y menos del 10% de la dosis se excreta en la orina como fármaco inalterado. El aclaramiento es de unos 15-20 l/h y es independiente de la dosis. La semivida terminal plasmática es de 1-2 horas aproximadamente.

### Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos sugieren una reducción del aclaramiento dependiente de la edad, que produce una exposición de, aproximadamente, más del 50-60% en las personas de edad avanzada (75-80 años) que en pacientes de 40 años.

### *Sexo*

Los datos indican que no hay ninguna diferencia en el aclaramiento entre mujeres y varones tras la corrección respecto al peso corporal.

### *Insuficiencia hepática y renal*

Los escasos datos disponibles indican que la exposición a icatibant no resulta afectada por la insuficiencia hepática o renal.

### *Raza*

La información sobre el efecto respecto de cada raza individual es limitada. Los datos de exposición disponibles indican que no hay ninguna diferencia en el aclaramiento entre los sujetos no blancos (n = 40) y blancos (n = 132).

### *Población pediátrica*

La farmacocinética de icatibant se caracterizó en pacientes pediátricos con AEH en el estudio HGT-FIR-086 (ver sección 5.1). Tras administración subcutánea única (0,4 mg/kg hasta una dosis máxima de 30 mg), el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de aproximadamente 30 minutos y la semivida terminal es de unas 2 horas. No se han observado diferencias en la exposición a icatibant entre los pacientes con AEH con y sin crisis. El diseño farmacocinético poblacional con datos tanto de pacientes adultos como pediátricos puso de manifiesto que el aclaramiento de icatibant está relacionado con el peso corporal, y se observaron valores de aclaramiento menores para pesos corporales menores en la población pediátrica con AEH. En base al diseño para dosis agrupadas por peso, la exposición prevista a icatibant en la población pediátrica con AEH (ver sección 4.2) es menor que la exposición observada en estudios realizados con pacientes adultos con AEH.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han realizado estudios a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y de 9 meses en perros. Tanto en ratas como en perros, se observó una reducción relacionada con la dosis en los niveles de hormonas sexuales en circulación, y el uso repetido de icatibant retrasó la maduración sexual, con carácter reversible.

Las exposiciones diarias máximas definidas por el área bajo la curva (AUC) obtenidas con las concentraciones de fármaco sin efectos adversos observados (NOAEL) en el estudio de 9 meses en perros fueron 2,3 veces mayores que el AUC en seres humanos adultos después de una dosis subcutánea de 30 mg. No fue posible medir un NOAEL en el estudio en ratas; no obstante, todos los resultados de ese estudio mostraron efectos total o parcialmente reversibles en las ratas tratadas. En ratas se observó hipertrofia de las glándulas suprarrenales con todas las dosis probadas; dicha hipertrofia se revirtió tras la suspensión del tratamiento con icatibant. Se desconoce la relevancia clínica de los hallazgos referentes a las glándulas suprarrenales.

Icatibant no produjo efecto alguno sobre la fertilidad de los ratones (dosis máxima 80,8

mg/kg/día) y ratas macho (dosis máxima 10 mg/kg/día).

En un estudio de 2 años para evaluar el potencial carcinogénico de icatibant en ratas, dosis diarias que se traducían en niveles de exposición de hasta aproximadamente 2 veces más que los obtenidos tras una dosis terapéutica en humanos, no tuvieron efecto en la incidencia o la morfología de los tumores. Los resultados no indican un potencial carcinogénico de icatibant.

Icatibant no resultó genotóxico en una serie estandarizada de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Icatibant no resultó teratogénico cuando se administró mediante inyección subcutánea en las primeras fases del desarrollo embrionario y fetal a ratas (dosis máxima de 25 mg/kg al día) y conejas (dosis máxima de 10 mg/kg al día). Icatibant es un potente antagonista de la bradicinina y, por consiguiente, cuando se administra en dosis altas, el tratamiento puede afectar el proceso de implantación uterina y la posterior estabilidad uterina al comienzo de la gestación. Estos efectos uterinos se manifiestan también en las últimas fases de la gestación, cuando icatibant tiene un efecto tocolítico que retrasa el parto en la rata, con un aumento tanto del sufrimiento fetal como de la muerte perinatal a dosis altas (10 mg/kg al día).

Un estudio de búsqueda de intervalo de dosis subcutánea de 2 semanas de duración en ratas jóvenes identificó la dosis de 25 mg/kg/día como dosis máxima tolerada. En un estudio pivotal de toxicidad juvenil en el que se trató a ratas sexualmente inmaduras, a diario, con 3 mg/kg/día durante 7 semanas, se observó atrofia de testículos y epidídimos; los hallazgos microscópicos observados fueron parcialmente reversibles. Se observaron efectos similares de icatibant sobre el tejido reproductivo en ratas y perros sexualmente maduros. Estos resultados en los tejidos fueron coincidentes con los efectos comunicados con gonadotrofinas, y durante el periodo posterior sin tratamiento parecen ser reversibles.

Icatibant no produjo cambios en la conducción cardíaca *in vitro* (canal hERG) ni en la conducción *in vivo* en perros normales ni en distintos modelos caninos (marcapasos ventricular, esfuerzo físico y derivación coronaria), en lo que tampoco se observaron cambios hemodinámicos relacionados. Se ha demostrado que icatibant agrava la isquemia cardíaca inducida en algunos modelos no clínicos, aunque no se ha demostrado de forma consistente que produzca un efecto perjudicial en la isquemia aguda.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro sódico

Ácido acético glacial (para el ajuste del pH)

Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

2 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura para su conservación. No congelar.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

3 ml de solución en una jeringa precargada de 3 ml (vidrio de tipo I) con tapón del émbolo (bromobutilo recubierto con polímero de fluorocarbono). En la caja se suministra una aguja hipodérmica (25 G; 16 mm).

Tamaños de envase: envase de una jeringa precargada con una aguja, o de tres jeringas precargadas con tres agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución debe ser transparente e incolora y no debe contener partículas visibles.

##### Uso en la población pediátrica

La dosis adecuada que se debe administrar se basa en el peso corporal (ver sección 4.2).

Cuando la dosis requerida es inferior a 30 mg (3 ml), se necesita el siguiente equipo para extraer y administrar la dosis adecuada:

- Adaptador (conector/acoplador luer lock hembra proximal y/o distal)
- Jeringa graduada de 3 ml (recomendada)

La jeringa de icatibant precargada y todos los demás componentes son para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Todas las agujas y jeringas deben desecharse en un recipiente para objetos punzantes o cortantes.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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



**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1567/001

EU/1/21/1567/002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 de julio de 2021

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Accord Healthcare single member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009,  
Grecia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante

(farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA DE CARTÓN DE ENVASE UNITARIO**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Icatibant Accord 30 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG  
icatibant

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada jeringa precargada de 3 ml contiene acetato de icatibant que equivale a 30 mg de icatibant.  
Cada mililitro de solución contiene 10 mg de icatibant.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene: cloruro sódico, ácido acético glacial, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 jeringa precargada

3 jeringas precargadas

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Icatibant Accord 30 mg



<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Icatibant Accord 30 mg inyectable

icaticbant

SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

30 mg/3 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Icatibant Accord 30 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG** icatibant

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Icatibant Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Icatibant Accord
3. Cómo usar Icatibant Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Icatibant Accord
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Icatibant Accord y para qué se utiliza**

Icatibant Accord contiene el principio activo icatibant.

Icatibant Accord se utiliza para el tratamiento de los síntomas del angioedema hereditario (AEH) en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.

En el AEH aumentan las concentraciones de una sustancia presente en la sangre llamada bradicinina, lo que produce síntomas como hinchazón, dolor, náuseas y diarrea.

Icatibant Accord bloquea la actividad de la bradicinina y, por tanto, frena la progresión de los síntomas de una crisis de AEH.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Icatibant Accord**

##### **No use Icatibant Accord**

- si es alérgico a icatibant o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

#### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar Icatibant Accord:

- Si sufre angina de pecho (disminución del flujo de sangre que llega al corazón).
- Si ha sufrido recientemente un ictus.

Los efectos adversos relacionados con Icatibant Accord son similares a los síntomas de su propia enfermedad. Consulte inmediatamente con su médico si nota que los síntomas de la crisis se agravan después de que le administren Icatibant Accord.

Además:

- Usted o su cuidador deben aprender la técnica de administración de inyecciones subcutáneas (bajo la piel) antes de autoadministrarse o de que su cuidador le administre Icatibant Accord.
- Inmediatamente después de autoadministrarse Icatibant Accord o de que se lo administre su cuidador mientras experimenta una crisis laríngea (obstrucción de la vía aérea superior), deberá procurar atención médica en una institución médica.
- Si sus síntomas no se resuelven tras una inyección de Icatibant Accord autoadministrada o administrada por su cuidador, debe consultar al médico sobre la administración de inyecciones adicionales de Icatibant Accord. En pacientes adultos, se pueden administrar hasta 2 inyecciones adicionales en el plazo de 24 horas.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de Icatibant Accord en niños menores de 2 años o que pesen menos de 12 kg porque no se ha estudiado en estos pacientes.

### **Otros medicamentos e Icatibant Accord**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se conocen interacciones de Icatibant Accord con otros medicamentos. Si está tomando algún medicamento que sea un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (por ejemplo: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) para reducir la presión arterial o por cualquier otro motivo, informe a su médico antes de utilizar Icatibant Accord.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de empezar a usar Icatibant Accord.

Si se encuentra en período de lactancia, no debe amamantar a su hijo durante las 12 horas siguientes a la última administración de Icatibant Accord.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado o mareado como consecuencia de la crisis de AEH o después de utilizar Icatibant Accord.

### **Icatibant Accord contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por jeringa; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo usar Icatibant Accord**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Si nunca se le ha administrado Icatibant Accord previamente, la primera dosis siempre deberá ser inyectada por personal médico o de enfermería. El médico le dará el alta cuando considere seguro que se marche a casa. Tras analizarlo con su médico o enfermero, y tras aprender la técnica para inyecciones subcutáneas (bajo la piel), usted mismo o la persona que lo atiende pueden administrarle Icatibant Accord si tiene una crisis de AEH. Es importante inyectar Icatibant Accord por vía subcutánea (bajo la piel) tan pronto como advierta una crisis de angioedema. El personal sanitario les enseñará a usted y a quien lo atiende el modo de inyectar Icatibant Accord en forma segura, siguiendo las instrucciones del prospecto.

#### **Cuándo y con qué frecuencia debe usar Icatibant Accord**

Su médico ha determinado la dosis exacta de Icatibant Accord y le dirá con qué frecuencia debe utilizarse.

#### **Adultos**

- La dosis recomendada de Icatibant Accord es de una inyección (3 ml, 30 mg) administrada por vía subcutánea (debajo de la piel) tan pronto como usted advierta la crisis de angioedema (por ejemplo, con aumento de la hinchazón cutánea, sobre todo en la cara y el cuello, o aumento del dolor abdominal).
- Si no nota una mejoría de los síntomas, después de seis horas, debe procurar asesoramiento médico sobre la administración de inyecciones adicionales de Icatibant Accord. En adultos, se pueden administrar hasta 2 inyecciones adicionales en el plazo de 24 horas.
- **No debe recibir más de 3 inyecciones en un período de 24 horas y si necesita más de 8 inyecciones en un mes, debe procurar asesoramiento médico.**

#### **Niños y adolescentes de 2 a 17 años**

- La dosis recomendada de Icatibant Accord es una inyección de 1 ml hasta un máximo de 3 ml en función del peso corporal por vía subcutánea (bajo la piel) tan pronto como presente síntomas de una crisis de angioedema (por ejemplo, un aumento de la hinchazón cutánea, sobre todo en la cara y el cuello, o aumento del dolor abdominal).
- Consulte la sección de las instrucciones de uso para ver la dosis que debe inyectar.
- Si no está seguro sobre la dosis que debe inyectar, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

- **Si sus síntomas empeoran o no mejoran, debe procurar asesoramiento médico inmediatamente.**

### **Cómo debe administrarse Icatibant Accord**

Icatibant Accord se administra mediante inyección subcutánea (debajo de la piel). Cada jeringa debe utilizarse sólo una vez.

Icatibant Accord se inyecta con una aguja corta en el tejido graso situado debajo de la piel del abdomen (tripa). Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**Las siguientes instrucciones paso a paso están previstas para:**

- **autoadministración (adultos)**
- **administración por parte de un cuidador o un profesional sanitario para adultos, adolescentes o niños mayores de 2 años (que pesen 12 kg como mínimo).**

Las instrucciones incluyen los siguientes pasos principales:

- 1) Información general
- 2a) Preparación de la jeringa para niños y adolescentes (2-17 años) que pesen 65 kg o menos
- 2b) Preparación de la jeringa y la aguja para la inyección (todos los pacientes)
- 3) Preparación del lugar de la inyección
- 4) Inyección de la solución
- 5) Desecho de los materiales de la inyección

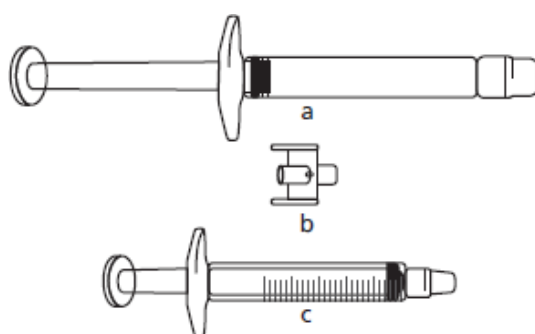
### **Instrucciones paso a paso para la inyección**

<b>1) Información general</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limpie el área (superficie) de trabajo que se vaya a utilizar antes de empezar el proceso.</li> <li>- Lávese las manos con agua y jabón</li> <li>- Abra la bandeja retirando el sello</li> <li>- Retire la jeringa precargada de la bandeja</li> <li>- Desenrosque y retire la tapa del extremo de la jeringa precargada</li> <li>- Deje la jeringa precargada una vez desenroscada la tapa</li> </ul>
<b>2a) Preparación de la jeringa para niños y adolescentes (2-17 años) que pesen 65 kg o menos:</b>

### Información importante para profesionales sanitarios y cuidadores:

Cuando la dosis es inferior a 30 mg (3 ml), se necesita el siguiente equipo para extraer la dosis adecuada (ver información a continuación):

- a) Jeringa precargada de Icatibant Accord (con solución de icatibant)
- b) Conector (adaptador)
- c) Jeringa graduada de 3 ml



El volumen de inyección requerido en ml se debe preparar en una jeringa graduada de 3 ml vacía (ver tabla a continuación).

Tabla 1: Pauta posológica para niños y adolescentes

Peso corporal	Volumen de inyección
12 kg a 25 kg	1,0 ml
26 kg a 40 kg	1,5 ml
41 kg a 50 kg	2,0 ml
51 kg a 65 kg	2,5 ml

Los pacientes que pesen **más de 65 kg** usarán todo el contenido de la jeringa precargada (3 ml).





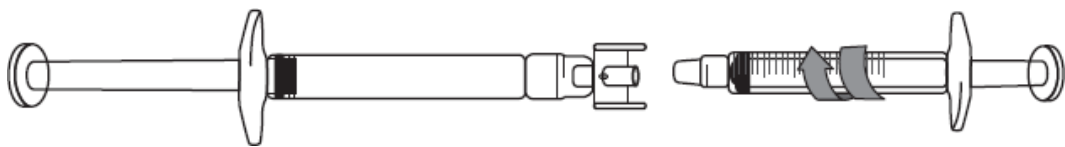
**Si no está seguro sobre el volumen de solución que debe extraer, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero**

- 1) Desenrosque las tapas en cada extremo del conector.



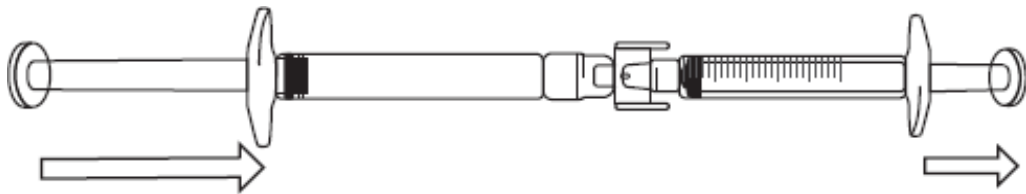
**Evite tocar los extremos del conector y las puntas de las jeringas, para prevenir la contaminación**

- 2) Enrosque el conector sobre la jeringa precargada.
- 3) Acople la jeringa graduada al otro extremo del conector asegurándose de que ambas conexiones encajen de forma segura.

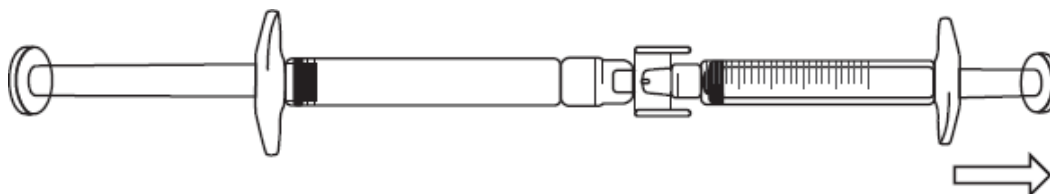


**Transferir la solución de icatibant a la jeringa graduada:**

- 1) Para iniciar la transferencia de la solución de icatibant, empuje el émbolo de la jeringa precargada (en el extremo izquierdo de la imagen que aparece a continuación).



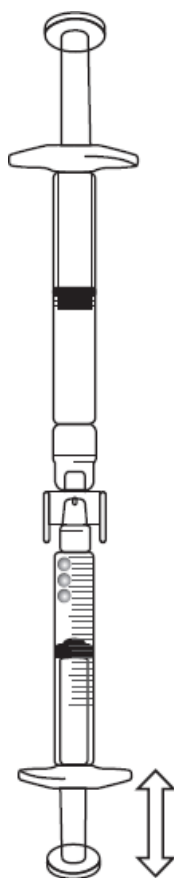
- 2) Si la solución de icatibant no empieza a transferirse a la jeringa graduada, tire un poco del émbolo de la jeringa graduada hasta que la solución de icatibant empiece a fluir dentro de la jeringa graduada (ver la imagen a continuación).



- 3) Siga empujando el émbolo de la jeringa precargada hasta que el volumen de inyección requerido (dosis) se transfiera a la jeringa graduada. Consulte la tabla 1 para obtener información sobre la dosis.

**Si hay aire en la jeringa graduada:**

- Gire las jeringas conectadas de forma que la jeringa precargada esté arriba (ver la imagen a continuación).



- Empuje el émbolo de la jeringa graduada para que el aire se transfiera de nuevo a

la jeringa precargada (puede que este paso deba repetirse varias veces).

- Extraiga el volumen requerido de solución de icatibant.

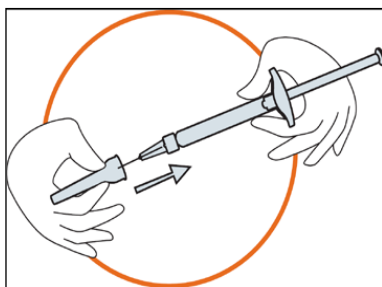
4) Retire la jeringa precargada y el conector de la jeringa graduada.

5) Deseche la jeringa precargada y el conector en el recipiente para objetos punzantes o cortantes.

**2b) Preparación de la jeringa y la aguja para la inyección:  
Todos los pacientes (adultos, adolescentes y niños)**



- Retire del blíster la tapa de la aguja
- Retire el sello de la tapa de la aguja (la aguja debe permanecer dentro de la tapa)



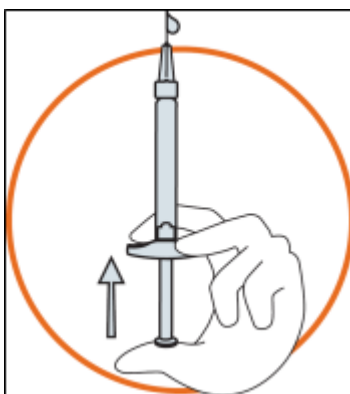
- Sostenga firmemente la jeringa. Conecte con cuidado la aguja a la jeringa precargada con la solución incolora.
- Enrosque la jeringa precargada a la aguja, todavía fija en la tapa
- Tire de la jeringa para retirar la aguja de la tapa. No tire del émbolo.
- La jeringa ya está lista para aplicar la inyección

### 3) Preparación del lugar de la inyección

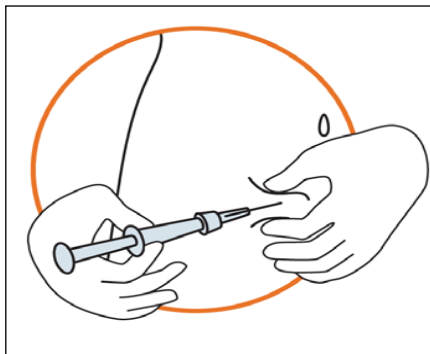


- Seleccione el lugar para la inyección. El lugar de la inyección deberá ser un pliegue del abdomen, a una distancia aproximada de 5-10 cm (2-4 pulgadas) por debajo del ombligo, hacia uno u otro lado del mismo. El área deberá estar como mínimo a 5 cm (2 pulgadas) de cualquier cicatriz. No escoja un área con hematomas, inflamada o dolorida.
- Limpie el lugar de la inyección frotando con un apósito con alcohol, y déjelo secar.

### 4) Inyección de la solución

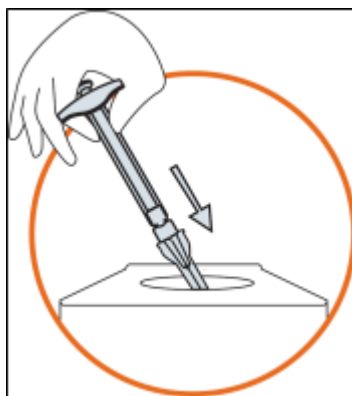


- Sostenga la jeringa entre dos dedos, con el pulgar en el extremo del émbolo
- Verifique que no haya aire en la jeringa, presionando el émbolo hasta que aparezca la primera gota en la punta de la aguja



- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando a la piel en un ángulo entre 45 a 90 grados
- Manteniendo la jeringa en una mano, con la otra tome suavemente un pliegue de piel entre el pulgar y los dedos, en el lugar previamente desinfectado
- Sostenga el pliegue de piel, acerque la jeringa e inserte rápidamente la aguja en el pliegue
- Presione lentamente el émbolo con el pulso firme, hasta que todo el fluido se haya inyectado en la piel y no quede líquido en la jeringa
- Presione lentamente, de modo que el proceso demore aproximadamente 30 segundos
- Suelte el pliegue de piel y retire la aguja con suavidad

##### **5) Desecho de los materiales de la inyección**



- Tire la jeringa, la aguja y la tapa de ésta en el recipiente para elementos cortantes destinado al deseche de residuos que pueden lesionar a terceros si no se manipulan correctamente.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Casi todos los pacientes que reciben Icatibant Accord notan una reacción en el lugar de la inyección (como irritación cutánea, inflamación, dolor, prurito, enrojecimiento de la piel y ardor). Estos efectos suelen ser leves y mejoran sin necesidad de ningún tratamiento adicional.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Reacciones adicionales en el lugar de la inyección (sensación de presión, moratón, disminución de la sensibilidad y/o entumecimiento, aumento de la erupción cutánea con picazón y calor).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Nauseas  
Dolor de cabeza  
Mareo  
Fiebre  
Picor  
Erupción  
Enrojecimiento de la piel  
Pruebas de función hepática anormales

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Ronchas (urticaria)

Informe a su médico inmediatamente si observa que los síntomas de la crisis empeoran después de haber recibido Icatibant Accord.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Icatibant Accord**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial para su conservación. No congelar.

No utilice este medicamento si observa que el envase de la jeringa o de la aguja está dañado o si observa signos visibles de deterioro; por ejemplo, si la solución está turbia, si contiene partículas flotantes o si ha cambiado el color de la solución.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Icatibant Accord**

El principio activo es icatibant. Cada jeringa precargada de 3 ml contiene acetato de icatibant equivalente a 30 miligramos de icatibant. Cada ml de solución contiene 10 mg de icatibant. Los demás componentes son cloruro sódico, ácido acético glacial, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto de Icatibant Accord y contenido del envase**

Icatibant Accord se presenta como solución transparente e incolora prácticamente libre de partículas extrañas, en una jeringa de vidrio precargada de 3 ml. El envase contiene una aguja hipodérmica.

Icatibant Accord está disponible en envase unitario de una jeringa precargada con una aguja o de tres jeringas precargadas con tres agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsable de la fabricación

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polonia

**O**

Accord Healthcare single member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009,  
Grecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 74 88 821

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.