

ASPECTOS DESTACADOS SOBRE LA INFORMACIÓN DE RECETA MÉDICA

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar KALBITOR® de forma segura y efectiva. Consulte la información de receta médica completa para KALBITOR.

Aprobación inicial en EE. UU. de KALBITOR (ecallantide) inyección, para uso subcutáneo: 2009

ADVERTENCIA: ANAFILAXIA

Consulte la información de receta médica completa para obtener un recuadro de advertencia completo

Se ha informado anafilaxia después de la administración de KALBITOR®. Debido al riesgo de anafilaxia, KALBITOR solo debe ser administrado por un profesional de la salud con apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia y el angioedema hereditario. Los profesionales de la salud deben tener conocimiento de la similitud de los síntomas entre las reacciones de hipersensibilidad y el angioedema hereditario, y los pacientes se deben supervisar de cerca. No administre KALBITOR a pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a KALBITOR [consulte *Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6)*].

INDICACIONES Y USO

- KALBITOR es un inhibidor de la calicreína plasmática indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (hereditary angioedema, HAE) en pacientes de 12 años de edad o más. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 30 mg (3 ml), administrados de forma subcutánea en tres inyecciones de 10 mg (1 ml). Si el ataque persiste, puede administrarse una dosis adicional de 30 mg en el término de 24 horas. (2.1)
- KALBITOR solo debe ser administrado por un profesional de la salud con apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia y el angioedema hereditario. (2.2).

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

- Vial de vidrio de uso único que contiene 10 mg/ml de ecallantide como solución para inyección. (3)

CONTRAINDICACIONES

- No administre KALBITOR a un paciente con hipersensibilidad clínica conocida a KALBITOR. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia: Se ha producido anafilaxia en el 4 % de los pacientes tratados. Administre KALBITOR en un entorno equipado para controlar la anafilaxia y el angioedema hereditario. Dada la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y de HAE agudo, supervise de cerca a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad (5).

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en ≥ 3 % de los pacientes tratados con KALBITOR y más que con placebo son dolor de cabeza, náuseas, diarrea, pirexia, reacciones en el lugar de la inyección y rinofaringitis. (6)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Dyax Corp. al

1-888-452-5248 o con la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o ingrese en www.fda.gov/medwatch

Consulte la Sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE

ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía del medicamento

Revisado: 03/2015

INFORMACIÓN DE RECETA MÉDICA COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: ANAFILAXIA

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

2.2 Instrucciones de administración

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Inmunogenicidad

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Trabajo de parto y parto

8.3 Madres en período de lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

9 SOBREDOSIFICACIÓN

10 DESCRIPCIÓN

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

11.2 Farmacodinámica

11.3 Farmacocinética

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

14 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

15 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de receta médica completa.

INFORMACIÓN DE RECETA MÉDICA COMPLETA

ADVERTENCIA: ANAFILAXIA

Se ha informado anafilaxia después de la administración de KALBITOR. Debido al riesgo de anafilaxia, KALBITOR solo debe ser administrado por un profesional de la salud con apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia y el angioedema hereditario. Los profesionales de la salud deben tener conocimiento de la similitud de los síntomas entre las reacciones de hipersensibilidad y el angioedema hereditario, y los pacientes se deben supervisar de cerca. No administre KALBITOR a pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a KALBITOR [*consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6)*].

1 INDICACIONES Y USO

KALBITOR[®] (ecallantide) está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (HAE) en pacientes mayores de 12 años de edad.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de KALBITOR es de 30 mg (3 ml), administrados de forma subcutánea en tres inyecciones de 10 mg (1 ml). Si el ataque persiste, puede administrarse una dosis adicional de 30 mg en el término de 24 horas.

2.2 Instrucciones de administración

KALBITOR solo debe ser administrado por un profesional de la salud con apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia y el angioedema hereditario.

KALBITOR debe refrigerarse y protegerse de la luz. KALBITOR es un líquido transparente e incoloro; inspeccione visualmente cada vial para detectar material particulado y decoloración antes de la administración. Si hay material particulado o decoloración, el vial no debe usarse.

Mediante una técnica aséptica, retire 1 ml (10 mg) de KALBITOR del vial usando una aguja de gran calibre. Cambie la aguja de la jeringa por una aguja adecuada para inyección subcutánea. El tamaño de aguja recomendado es de calibre 27. Inyecte KALBITOR en la piel del abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Repita el procedimiento para cada uno de los 3 viales que comprenden la dosis de KALBITOR. El lugar de la inyección para cada una de las inyecciones puede ser la misma ubicación anatómica o una diferente (abdomen, muslo, parte superior del brazo). No es necesario cambiar de lugar. Los lugares de inyección deben estar separados por, al menos, 2 pulgadas (5 cm) y lejos del lugar anatómico del ataque.

Las mismas instrucciones se aplican para una dosis adicional administrada en el término de

24 horas. Pueden usarse diferentes lugares de inyección o la misma ubicación anatómica (como se empleó para la primera administración).

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

KALBITOR es un líquido transparente, incoloro y sin conservantes. Cada vial de KALBITOR contiene ecallantide en una concentración de 10 mg/ml.

4 CONTRAINDICACIONES

No administre KALBITOR a un paciente con hipersensibilidad clínica conocida a KALBITOR [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han producido reacciones de hipersensibilidad posiblemente graves, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con KALBITOR. En estudios clínicos, de los 255 pacientes con HAE tratados con KALBITOR intravenoso o subcutáneo, 10 pacientes (4 %) experimentaron anafilaxia. En el subgrupo de 187 pacientes tratados con KALBITOR subcutáneo, 5 pacientes (3 %) experimentaron anafilaxia. Los síntomas asociados con estas reacciones han incluido malestar torácico, rubor, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, sibilancia e hipotensión. Estas reacciones se produjeron en el término de la primera hora después de la dosis.

Otras reacciones adversas que indican reacciones de hipersensibilidad incluyeron las siguientes: prurito (5 %), erupción cutánea (3 %) y urticaria (2 %).

Se debe observar a los pacientes durante un período apropiado después de la administración de KALBITOR, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta el inicio de la anafilaxia que se ha observado en ensayos clínicos. Dada la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y de HAE agudo, los pacientes deben supervisarse de cerca en caso de una reacción de hipersensibilidad.

No debe administrarse KALBITOR a ningún paciente con hipersensibilidad clínica conocida a KALBITOR [*consulte Contraindicaciones (4)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en pacientes tratados con KALBITOR [*consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible

que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a KALBITOR en 255 pacientes con HAE tratados con KALBITOR intravenoso o subcutáneo. De los 255 pacientes, el 66 % era de sexo femenino y el 86 % era caucásico. Los pacientes tratados con KALBITOR tenían entre 10 y 78 años.

En general, las reacciones adversas más frecuentes en 255 pacientes con HAE fueron dolor de cabeza (16 %), náuseas (13 %), fatiga (12 %), diarrea (11 %), infecciones de las vías respiratorias superiores (8 %), reacciones en el lugar de la inyección (7 %), rinofaringitis (6 %), vómitos (6 %), prurito (5 %), dolor en la parte superior del abdomen (5 %) y pirexia (5 %).

Se informó anafilaxia en el 4 % de los pacientes con HAE. Las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por prurito local, eritema, dolor, irritación, urticaria y/o hematoma.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas se basa en 2 ensayos clínicos controlados con placebo (EDEMA3[®] y EDEMA4[®]) en un total de 143 pacientes únicos con HAE. Los pacientes se trataron con 30 mg de KALBITOR subcutáneo o placebo. Se permitió a los pacientes participar de forma secuencial en ambos ensayos controlados con placebo; los datos de seguridad recopilados durante la exposición a KALBITOR se atribuyeron al tratamiento con KALBITOR y los datos de seguridad recopilados durante la exposición al placebo se atribuyeron al tratamiento con placebo. La Tabla 1 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 3 % de los pacientes tratados con KALBITOR y que también se produjeron a una tasa mayor que en los pacientes tratados con placebo en los dos ensayos controlados (EDEMA3 y EDEMA4) de la dosis subcutánea de 30 mg.

Tabla 1: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % y más que con placebo en 2 ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con HAE tratados con KALBITOR

Reacciones adversas	KALBITOR	Placebo
	Núm.=100	Núm.=81
	n (%) a	n (%)a
Dolor de cabeza	8 (8 %)	6 (7 %)
Náuseas	5 (5 %)	1 (1 %)
Diarrea	4 (4 %)	3 (4 %)
Pirexia	4 (4 %)	0
Reacciones en el lugar de la inyección	3 (3 %)	1 (1 %)
Rinofaringitis	3 (3 %)	0

^a Los pacientes que experimentan más de 1 evento con el mismo término preferido se cuentan solo una vez para ese término preferido.

Algunos pacientes en EDEMA3 y EDEMA4 recibieron una segunda dosis subcutánea, abierta, de 30 mg de KALBITOR en el término de 24 horas después de la dosis inicial. Las reacciones adversas informadas por estos pacientes que recibieron la dosis adicional subcutánea de 30 mg de KALBITOR fueron consecuentes con las que se informaron en los

pacientes que recibieron una dosis única.

6.2 Inmunogenicidad

En el programa de KALBITOR para el HAE, los pacientes desarrollaron anticuerpos contra KALBITOR. Con el tiempo, las tasas de seroconversión aumentaron con la exposición a KALBITOR. En total, el 20.2 % de los pacientes tuvieron una seroconversión de anticuerpos contra la ecallantide. Se determinó que los anticuerpos neutralizantes contra la ecallantide *in vitro* estuvieron presentes en el 8.8 % de los pacientes y no estaban relacionados con la pérdida de eficacia.

Se detectaron anticuerpos IgE contra la ecallantide a una tasa del 4.7 % para los pacientes evaluados y también se detectaron anticuerpos IgE contra *P. pastoris* a una tasa del 20.2 %. Los pacientes que tuvieron una seroconversión pueden tener un mayor riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad. Se desconocen los efectos a largo plazo de los anticuerpos contra KALBITOR.

Los resultados de las pruebas del programa de ecallantide se determinaron usando uno de dos formatos de ensayos: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) y electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence, ECL) puente. Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de experimentar inmunogenicidad con el uso de KALBITOR. La incidencia de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra KALBITOR con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede provocar confusión.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han observado reacciones adversas similares luego de la comercialización según se describe en la experiencia del ensayo clínico. Dado que estos eventos son informados de forma voluntaria por una población de tamaño indeterminado, no siempre resulta posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se realizaron estudios formales de interacciones farmacológicas. No se realizaron estudios del metabolismo *in vitro*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C para el embarazo

No hay ensayos adecuados ni bien controlados de KALBITOR en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que KALBITOR causa toxicidad del desarrollo en ratas, pero no en conejos. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre permiten predecir la respuesta en seres humanos, KALBITOR debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

En ratas, KALBITOR intravenoso con una dosis intravenosa de aproximadamente 13 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) (en mg/kg a una dosis materna de 15 mg/kg/día en ratas) causó un aumento de la cantidad de reabsorciones tempranas y de los porcentajes de productos de la concepción reabsorbidos por camada en presencia de toxicidad materna leve. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas que recibieron una dosis intravenosa de aproximadamente 8 veces la MRHD (en mg/kg a una dosis materna de 10 mg/kg/día en ratas). No hubo efectos adversos de KALBITOR en el desarrollo embriofetal en ratas que recibieron dosis subcutáneas de hasta, aproximadamente, 2.4 veces la MRHD (en función del área bajo la curva [area under the curve, AUC] a una dosis materna de 20 mg/kg/día en ratas) y en conejos que recibieron dosis intravenosas de hasta, aproximadamente, 6 veces la MRHD (en función del AUC a una dosis materna de 5 mg/kg/día en conejos).

8.2 Trabajo de parto y parto

No hay información disponible sobre los efectos de KALBITOR durante el trabajo de parto y el parto.

8.3 Madres en período de lactancia

Se desconoce si la ecallantide se excreta en la leche materna. Se debe tener cuidado cuando la ecallantide se administra a una mujer en período de lactancia.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de KALBITOR se han establecido en pacientes de entre 12 y 17 años de edad. La eficacia de KALBITOR en el grupo de 12 a 15 años de edad se extrapola de la eficacia en los pacientes de 16 años o más, con el respaldo de análisis farmacocinéticos poblacionales que demuestran niveles de exposición al fármaco similares en adultos y adolescentes [*consulte Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)*]. El perfil de seguridad observado en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad fue similar a las reacciones adversas observadas en la población del ensayo clínico general [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de KALBITOR en pacientes menores de 12 años.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de KALBITOR no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si respondían de forma diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cuidadosa; usualmente, comienza con el extremo inferior del rango de dosis, que refleja la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o de otra terapia farmacológica.

9 SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido informes de sobredosis con KALBITOR. Los pacientes con HAE han recibido dosis únicas de hasta 90 mg por vía intravenosa, sin evidencia de toxicidad relacionada con la dosis.

10 DESCRIPCIÓN

KALBITOR (ecallantide) es un inhibidor de la calicreína plasmática humana para inyección de uso subcutáneo. La ecallantide es una proteína compuesta de 60 aminoácidos que se produce en las células de la levadura *Pichia pastoris* por tecnología de ADN recombinante.

KALBITOR es una solución transparente, incolora, estéril y no pirogénica. Cada vial contiene 10 mg de ecallantide como ingrediente activo y los siguientes ingredientes inactivos: 0.76 mg de ortofosfato disódico de hidrógeno (dihidrato), 0.2 mg de fosfato de monopotasio, 0.2 mg de cloruro de potasio y 8 mg de cloruro de sodio en agua para inyección, Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP). KALBITOR no tiene conservantes y tiene un pH de aproximadamente 7.0. Una dosis de 30 mg se suministra como 3 viales y cada uno contiene 1 ml de 10 mg/ml de KALBITOR. Los viales están destinados para un uso único.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

El angioedema hereditario (HAE) es un trastorno genético raro causado por mutaciones del inhibidor de C1 esterasa (C1-esterase-inhibitor, C1-INH) que se encuentra en el cromosoma 11q y se hereda como rasgo dominante autosómico. El HAE se caracteriza por niveles bajos de actividad del C1-INH y niveles bajos de C4. El C1-INH regula la activación del complemento y la coagulación intrínseca (vía del sistema de contacto) y es un inhibidor endógeno importante de la calicreína plasmática. El sistema calicreína-cinina es una cascada proteolítica compleja que participa en la iniciación de las vías inflamatorias y de coagulación. Un aspecto crítico de esta vía es la conversión del cininógeno de peso molecular elevado (high molecular weight, HMW) a la bradiquinina por la proteasa calicreína plasmática. Por lo tanto, en el HAE no se observa la regulación normal de la actividad de la calicreína plasmática y la cascada de complementos clásica. Durante los ataques, la actividad no regulada de la calicreína plasmática provoca la generación excesiva de bradiquinina. La bradiquinina es un vasodilatador que se considera que es responsable de los síntomas característicos del HAE de hinchazón, inflamación y dolor

localizados.

KALBITOR es un inhibidor potente ($K_i = 25 \text{ pM}$), selectivo y reversible de la calicreína plasmática. KALBITOR se une a la calicreína plasmática y bloquea su lugar de unión, lo que inhibe la conversión del cininógeno de HMW a la bradiquinina. Al inhibir directamente la calicreína plasmática, KALBITOR reduce la conversión del cininógeno de HMW a la bradiquinina y, de ese modo, trata los síntomas de la enfermedad durante los ataques episódicos agudos de HAE.

11.2 Farmacodinámica

No se han establecido relaciones de exposición-respuesta para KALBITOR con los componentes del complemento o las vías de la calicreína-cinina.

Se midió el efecto de KALBITOR en el tiempo de tromboplastina parcial activado (activated partial thromboplastin time, aPTT) debido al posible efecto en la vía de coagulación intrínseca. Se ha observado una prolongación del aPTT después de la dosificación intravenosa de KALBITOR en dosis $\geq 20 \text{ mg/m}^2$. A 80 mg administrados por vía intravenosa en sujetos sanos, los valores del aPTT se prolongaron dos veces, aproximadamente, sobre los valores de inicio y regresaron a la normalidad 4 horas después de la dosis.

Para los pacientes que reciben KALBITOR, no se ha observado una prolongación del QT significativa. En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo (EDEMA4) que estudiaba la dosis subcutánea de 30 mg en comparación con placebo, se obtuvieron electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones en el inicio, a las 2 horas y a las 4 horas después de la dosis (que cubría el tiempo esperado de $C_{\text{máx.}}$) y en el seguimiento (Día 7). Se evaluaron los ECG para el intervalo PR, el complejo QRS y el intervalo QTc. KALBITOR no tuvo un efecto significativo en el intervalo QTc, en la frecuencia cardíaca ni en ningún otro componente del ECG.

11.3 Farmacocinética

Después de la administración de una dosis subcutánea única de 30 mg de KALBITOR en sujetos sanos, se observó una concentración plasmática máxima media (\pm desviación estándar) de $586 \pm 106 \text{ ng/ml}$ aproximadamente de 2 a 3 horas después de la dosis. El área media bajo la curva de concentración-tiempo fue $3017 \pm 402 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Después de la administración, la concentración plasmática disminuyó con una media de semivida de eliminación de 2.0 ± 0.5 horas. La depuración plasmática fue de $153 \pm 20 \text{ ml/min}$ y el volumen de distribución fue de $26.4 \pm 7.8 \text{ l}$. En función de un análisis farmacocinético poblacional, no se encontró que el peso corporal, la edad y el sexo afectaran la exposición al KALBITOR de forma significativa. La ecallantide es una pequeña proteína (7054 Da) y se ha demostrado su eliminación renal en la orina de los sujetos tratados.

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes o sujetos con insuficiencia

hepática o renal.

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de dos años en ratas para evaluar el potencial carcinogénico de KALBITOR. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratas con dosis de ecallantide de hasta 10 mg/kg administradas de forma subcutánea cada tres días (aproximadamente 2 veces mayores que la MRHD en función del AUC).

KALBITOR no tuvo efectos en la fertilidad ni en la función reproductiva de ratas en dosis subcutáneas de hasta 25 mg/kg/día (aproximadamente 21 veces la MRHD en mg/kg).

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de KALBITOR para tratar ataques agudos de angioedema hereditario en adolescentes y adultos en 2 ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (EDEMA4 y EDEMA3) en 168 pacientes con HAE. Los pacientes que tuvieron un ataque de angioedema hereditario, en cualquier ubicación anatómica, con al menos 1 síntoma moderado o grave, se trataron con 30 mg de KALBITOR subcutáneo o placebo. Debido a que los pacientes podían participar en ambos ensayos, participaron un total de 143 pacientes únicos. De los 143 pacientes, 94 fueron de sexo femenino, 123 fueron caucásicos y la edad media fue de 36 años (rango de 11 a 77). Hubo 64 pacientes con ataques abdominales, 55 con ataques periféricos y 24 con ataques laríngeos.

En ambos ensayos, se evaluaron los efectos de KALBITOR usando el puntaje de la media de gravedad del complejo de síntomas (mean symptom complex severity, MSCS) y el puntaje del resultado del tratamiento (treatment outcome score, TOS). Estos criterios de valoración evaluaron la gravedad del ataque (MSCS) y la respuesta del paciente al tratamiento (TOS) con respecto a un ataque de HAE agudo.

El puntaje de la MSCS es una medida puntual en el tiempo de la gravedad de los síntomas. En el inicio y a las 4 horas y a las 24 horas después de la dosis, los pacientes clasificaron la gravedad de cada síntoma afectado en una escala categórica (0 = normal, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave). La gravedad informada por los pacientes se basó en la evaluación de cada paciente del impacto que tenía el síntoma en su capacidad para realizar actividades de rutina. Se promediaron las clasificaciones para obtener el puntaje de la MSCS. Se informó que el criterio de valoración fue el cambio en el puntaje de la MSCS con respecto al inicio. La disminución en el puntaje de la MSCS reflejó una mejora en la gravedad de los síntomas; el cambio máximo posible hacia la mejora fue de -3.

El TOS es una medida de la respuesta de los síntomas al tratamiento. A las 4 horas y a las 24 horas después de la dosis, la evaluación de la respuesta del paciente para cada lugar anatómico de compromiso del ataque se registró en una escala categórica (mejora

significativa [100], mejora [50], igual [0], empeoramiento [-50], empeoramiento significativo [-100]). La respuesta en cada lugar anatómico se ponderó según la gravedad al inicio y, luego, se promediaron los puntajes ponderados en todos los lugares involucrados para calcular el TOS. Un valor del TOS >0 reflejó una mejora de los síntomas con respecto al inicio. El puntaje máximo posible fue +100.

EDEMA4

EDEMA4 fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo en el que se aleatorizaron 96 pacientes en una proporción 1:1 para recibir 30 mg de KALBITOR subcutáneo o placebo para ataques agudos de HAE. El criterio de valoración primario fue el cambio con respecto al inicio en el puntaje de la MSCS a las 4 horas, y el TOS a las 4 horas fue un criterio de valoración secundario. Los pacientes tratados con KALBITOR demostraron una mayor disminución con respecto al inicio en la MSCS que el placebo y un mayor TOS que los pacientes con placebo, y los resultados fueron significativos desde el punto de vista estadístico (Tabla 2). A las 24 horas, los pacientes tratados con KALBITOR también demostraron una mayor disminución con respecto al inicio en la MSCS que el placebo (-1.5 en comparación con -1.1; $p = 0.04$) y un mayor TOS (89 en comparación con 55, $p = 0.03$).

Tabla 2: Cambio en el puntaje de la MSCS y el TOS a las 4 horas

	EDEMA4		EDEMA3	
	KALBITOR (Núm.=48)	Placebo (Núm.=48)	KALBITOR (Núm.=36)	Placebo (Núm.=36)
<u>Cambio en el puntaje de la MSCS a las 4 horas</u>				
núm.	47	42	34	35
Media	-0.8	-0.4	-1.1	-0.6
CI del 95 %	-1.0, -0.6	-0.6, -0.1	-1.4, -0.8,	-0.8, -0.4
Valor de p	0.010		0.041	
<u>TOS a las 4 horas</u>				
núm.	47	42	34	35
Media	53	8	63	36
CI del 95 %	39, 68	-12, 28	49, 76	17, 54
Valor de p	0.003		0.045	

MSCS: Media de gravedad del complejo de síntomas

TOS: Puntaje del resultado del tratamiento

CI: intervalo de confianza (confidence interval)

Más pacientes en el grupo de placebo (24/48, 50 %) requirieron intervención médica para tratar síntomas no resueltos en el término de 24 horas, en comparación con el grupo tratado con KALBITOR (16/48, 33 %).

Algunos pacientes informaron mejoras después de una segunda dosis subcutánea de 30 mg de KALBITOR, administrada en el término de 24 horas después de la dosis inicial por persistencia o recidiva de los síntomas, pero no se evaluó la eficacia de forma sistemática

para la segunda dosis.

EDEMA3

EDEMA3 fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo en el que se aleatorizaron 72 pacientes en una proporción 1:1 para recibir KALBITOR o placebo para ataques agudos de HAE. EDEMA3 tuvo un diseño similar a EDEMA4, con la excepción del orden de los criterios de valoración de eficacia predeterminados. En EDEMA3, el criterio de valoración principal fue el TOS a las 4 horas, y el criterio de valoración de eficacia secundario clave fue el cambio con respecto al inicio en la MSCS a las 4 horas. Al igual que en EDEMA4, los pacientes tratados con KALBITOR demostraron una mayor disminución con respecto al inicio en la MSCS que el placebo y un mayor TOS que los pacientes tratados con placebo, y los resultados estadísticamente significativos (Tabla 2).

Además, más pacientes en el grupo de placebo (13/36, 36 %) requirieron intervención médica para tratar síntomas no resueltos en el término de 24 horas en comparación con el grupo tratado con KALBITOR (5/36, 14 %).

14 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

KALBITOR (ecallantide) se suministra en tres viales de 10 mg/ml de uso único envasados en una caja. Cada vial contiene 10 mg de ecallantide. Cada vial contiene un leve exceso.

- NDC (47783-101-01): 3 viales de uso único en 1 caja

KALBITOR debe mantenerse refrigerado (2 °C a 8 °C/36 °F a 46 °F). Los viales retirados de la refrigeración deben almacenarse por debajo de los 86 °F/30 °C y usarse en el término de 14 días o volverse a refrigerar hasta su uso.

Proteja los viales de la luz hasta su uso.

No los use después de la fecha de vencimiento.

15 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Consulte la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (guía del medicamento).

- Se debe informar a los pacientes que KALBITOR puede causar anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad. Se debe informar a los pacientes que KALBITOR debe ser administrado por un profesional de la salud con apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia y el angioedema hereditario. Se debe indicar a los pacientes que tengan hipersensibilidad clínica conocida a KALBITOR que no reciban dosis adicionales de KALBITOR [*consulte Recuadro de advertencia, Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Se debe recomendar a los pacientes que consulten la Guía del medicamento para

obtener información adicional con respecto al riesgo de la anafilaxia y de otras reacciones de hipersensibilidad.

Guía del medicamento
KALBITOR® (KAL-bi-tor)
(ecallantide)

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a recibir KALBITOR y antes de cada tratamiento. Es posible que haya información nueva. Esta Guía del medicamento no reemplaza las conversaciones con el médico acerca de su afección médica o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debería conocer acerca de KALBITOR?

Podrían producirse reacciones alérgicas graves en algunas personas que reciben KALBITOR. Estas reacciones alérgicas pueden poner en riesgo la vida y, generalmente, suceden dentro de 1 hora después de la administración de KALBITOR.

- KALBITOR debe ser administrado por un médico o enfermero en un entorno de atención médica donde se puedan tratar las reacciones alérgicas graves y el angioedema hereditario (HAE).
- Los síntomas de una reacción alérgica grave a KALBITOR pueden ser similares a los síntomas de HAE, la afección por la que está recibiendo tratamiento. Su médico o enfermero debe monitorearlo para detectar la aparición de cualquier signo de reacción alérgica grave después del tratamiento con KALBITOR.
- **Informe a su médico o enfermero de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de reacción alérgica grave durante el tratamiento con KALBITOR o después de este:**
 - sibilancia, respiración entrecortada, tos, opresión en el pecho o problemas para respirar
 - mareos, desmayos, latidos cardíacos acelerados o débiles, o sensación de nerviosismo
 - enrojecimiento del rostro, prurito, urticaria o sensación de calor
 - hinchazón de la garganta o lengua, opresión de la garganta, ronquera o dificultad para tragar
 - secreción nasal, congestión nasal o estornudos

¿Qué es KALBITOR?

KALBITOR es un medicamento recetado que se usa para tratar ataques súbitos de angioedema hereditario (HAE) en personas mayores de 12 años de edad.

KALBITOR no es una cura para el HAE.

Se desconoce si KALBITOR es seguro y efectivo en niños menores de 12 años.

¿Quiénes no deberían recibir KALBITOR?

No reciba KALBITOR si es alérgico a KALBITOR.

¿Qué debería informarle a mi médico antes de la administración de KALBITOR?

Antes de la administración de KALBITOR, infórmele al médico si:

- alguna vez ha tenido una reacción alérgica a KALBITOR. Consulte “¿Quiénes no deberían recibir KALBITOR?”.
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. Se desconoce si KALBITOR le hará daño al bebé en gestación.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si KALBITOR pasa a la leche

materna.

Infórmele al médico todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista para mostrársela al médico y al farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo se me administrará KALBITOR?

Para cada dosis, recibirá 3 inyecciones justo debajo de la piel (inyecciones subcutáneas o SC) del abdomen, del muslo o de la parte superior del brazo.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios?

KALBITOR puede provocar reacciones alérgicas graves. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debería conocer acerca de KALBITOR?”

Los efectos secundarios frecuentes de KALBITOR incluyen:

- dolor de cabeza
- náuseas
- diarrea
- fiebre
- reacciones en el lugar de la inyección, como enrojecimiento, erupción cutánea, hinchazón, prurito o hematoma
- congestión nasal

Llame a su médico para asesorarse sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre KALBITOR

A veces se prescriben medicamentos para fines que no son los enumerados en una Guía del medicamento. Esta Guía del medicamento le ofrece la información más importante sobre KALBITOR. Si desea recibir más información, hable con su médico. Puede pedirle al farmacéutico o al médico la información sobre KALBITOR que está redactada para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de KALBITOR?

Ingrediente activo: ecallantide

Ingredientes inactivos: ortofosfato disódico de hidrógeno (dihidrato), fosfato de monopotasio, cloruro de potasio, cloruro de sodio en agua para inyección.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos. Fabricado para: Dyax Corp.

55 Network Drive, Burlington, MA 01803

Número de licencia 1789, en los Estados Unidos

©2015 Dyax Corp.

Revisado: 03/2015