

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ekterly 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de sebetralstat.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos amarillos, ovalados (de aproximadamente 15 mm x 9 mm), biconvexos, con la inscripción del logotipo KalVista “K” en una cara y “300” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ekterly está indicado para el tratamiento sintomático de los ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

La decisión de iniciar el tratamiento con sebetralstat oral debe tomarla un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con AEH.

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad

La dosis recomendada es un comprimido de 300 mg de Ekterly administrados tan pronto como se reconozca un ataque. Se puede tomar una segunda dosis 3 horas después de la primera si la respuesta es inadecuada o si los síntomas empeoran o reaparecen. No se deben administrar más de dos dosis en un periodo de 24 horas.

Pacientes con AEH con C1-INH normal

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes con AEH con inhibidor de C1 normal (C1-INH normal) si no se observa una respuesta clínica (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada que estén tomando un inhibidor potente del CYP3A4 se recomienda una dosis única de 300 mg cuando se trate un ataque de AEH (ver sección 4.5).

Pacientes que toman inductores del CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis cuando se toman inductores débiles del CYP3A4.

En pacientes que toman inductores moderados o potentes del CYP3A4 se recomienda una dosis única de 900 mg (3 comprimidos de 300 mg) cuando se trate un ataque de AEH (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ekterly está destinado al uso por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

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

Ataques laríngeos

Tras el tratamiento de los ataques laríngeos, los pacientes deben buscar atención médica inmediata. Si los síntomas del ataque laríngeo empeoran tras el tratamiento, los pacientes deben ser tratados en un centro médico adecuado.

Inhibidor de la C1 esterasa normal (C1-INH normal)

No se dispone de datos sobre el uso de Ekterly en pacientes con AEH con C1-INH normal.

Algunas subcategorías de AEH con C1-INH normal pueden no responder al tratamiento debido a vías alternativas que no incluyen la activación de la calicreína plasmática. Se recomienda realizar pruebas genéticas, si están disponibles, de acuerdo con las guías actuales sobre el AEH, y suspender el tratamiento si no se observa respuesta clínica (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Prolongación del intervalo QT

En un ensayo clínico específico para la evaluación de los parámetros cardíacos en sujetos sanos, se detectó que sebetralstat para prolongar de forma potencial el intervalo QT, pero solo a concentraciones altas que no se esperan alcanzar con la dosis recomendada. No se dispone de datos sobre el uso de sebetralstat en pacientes con factores de riesgo independientes de prolongación del intervalo QT, tales como la prolongación preexistente conocida del intervalo QT (adquirida o congénita), las alteraciones electrolíticas, la insuficiencia hepática, el uso concomitante de medicamentos que interactúan con el

metabolismo de sebetralstat o el uso concomitante de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Se recomienda precaución sobre el riesgo de prolongación del intervalo QT en estos pacientes, especialmente en pacientes que tienen más de un factor de riesgo (ver sección 5.1).

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sebetralstat

Sebetralstat es un sustrato del CYP3A4

Itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la $C_{\text{máx}}$ de sebetralstat en un 135 % y el AUC en un 420 %. Verapamilo, un inhibidor moderado del CYP3A4, aumentó la $C_{\text{máx}}$ de sebetralstat en un 76 % y el AUC en un 102 %. La administración junto con cimetidina, un inhibidor débil del CYP3A4, no causó cambios en la exposición de sebetralstat. No es necesario ajustar la dosis cuando se toman inhibidores del CYP3A4.

Fenitoína, un inductor potente del CYP3A4, redujo la $C_{\text{máx}}$ de sebetralstat en un 66 % y el AUC en un 83 %. Efavirenz, un inductor moderado del CYP3A4, redujo la $C_{\text{máx}}$ de sebetralstat en un 63 % y el AUC en un 79 %. La administración junto con modafinilo, un inductor débil del CYP3A4, no causó cambios clínicamente relevantes en la exposición de sebetralstat. No es necesario ajustar la dosis cuando se toman inductores débiles del CYP3A4.

En pacientes que toman inductores moderados o potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, efavirenz, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), se recomienda tratar un ataque de AEH con una dosis de 900 mg (3 comprimidos de 300 mg).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada que estén tomando un inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir), se recomienda una dosis única de 300 mg cuando se trate un ataque de AEH.

Agentes reductores del ácido gástrico

No se ha realizado ningún estudio específico *in vivo* de interacciones farmacológicas con agentes reductores del ácido gástrico. Por lo tanto, se desconoce el efecto de los agentes reductores del ácido gástrico sobre la farmacocinética de sebetralstat. Se debe tener precaución cuando se administre Ekterly junto con agentes modificadores del pH gástrico, tales como los antiácidos, los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de histamina 2.

Efectos de sebetralstat sobre otros medicamentos

No se ha realizado ningún estudio clínico de interacciones farmacológicas para evaluar el efecto de sebetralstat sobre otros medicamentos.

Los datos *in vitro* sugieren que sebetralstat puede inhibir CYP2C9, UGT1A4 y UGT1A9, y los transportadores OCT2, OATP1B3, MATE1 y MATE2-K. Actualmente se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Se debe evitar la administración de sebetralstat junto con sustratos de estas enzimas y transportadores que tengan un índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina, ácido micofenólico, ciclosporina, tacrólimus), a menos que esté clínicamente justificado, dado el riesgo de aumento de la exposición farmacocinética de estos fármacos administrados conjuntamente y, por lo tanto, de toxicidad. Si la administración conjunta es inevitable, se recomienda una estrecha vigilancia clínica siempre que sea posible.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Ekterly y durante un periodo de 24 horas tras la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Ekterly en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Ekterly se debe utilizar durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto (p. ej., para el tratamiento de ataques laríngeos potencialmente mortales).

Lactancia

Se desconoce si sebetralstat/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que sebetralstat/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia durante 24 horas tras tomar Ekterly o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos a los efectos de Ekterly sobre la fertilidad humana. En estudios realizados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ekterly sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Se han notificado mareos tras el uso de Ekterly. Este síntoma también puede aparecer como consecuencia de un ataque de AEH. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se encuentran mareados.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ekterly se ha administrado a un total de 411 sujetos sanos y 239 pacientes con angioedema hereditario. En los ensayos clínicos utilizados para el registro, se han tratado 1 945 ataques de AEH con Ekterly.

La reacción adversa más frecuente en los pacientes con AEH tratados con Ekterly es la cefalea (comunicada por el 9,2 % de los pacientes). Los casos notificados de cefalea fueron, por lo general, de intensidad leve a moderada, no fueron graves y remitieron sin ninguna otra intervención.

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de todas las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla 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 ($< 1/10\,000$).

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas, y la frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
	Dolor abdominal*	Frecuentes
	Diarrea	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
Trastornos vasculares	Bochornos	Frecuentes

* Incluye acontecimientos de dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen.

Población pediátrica

Se han tratado con sebetralstat un total de 390 ataques de AEH en 32 pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 12 y los <18 años. El perfil de seguridad fue similar al observado en adultos.

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 se ha notificado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos. No se dispone de información para identificar los posibles signos y síntomas de sobredosis. Si se produjeran síntomas, se recomienda un tratamiento sintomático. No se dispone de antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes hematológicos, medicamentos utilizados en angioedema hereditario, código ATC: B06AC08.

Mecanismo de acción

Sebetralstat es un inhibidor competitivo y reversible de la calicreína plasmática (PKa). Al inhibir la PKa, sebetralstat bloquea la escisión del cininógeno de alto peso molecular y la consiguiente generación de bradicinina, deteniendo así la progresión del ataque de AEH, que se asocia a un aumento de la permeabilidad vascular y a la formación de edema. Sebetralstat también suprime la activación del mecanismo de retroalimentación positiva del sistema calicreína-cinina, reduciendo así el factor XIIa (FXIIa) y la producción adicional de PKa.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo KONFIDENT

La eficacia de Ekterly para el tratamiento de los ataques de AEH en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad se estudió en el ensayo KONFIDENT, un estudio de diseño cruzado de tres vías, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Se trataron 264 ataques en un total de 110 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 39,5 años y oscilaba entre los 13 y los 74 años. Entre ellos se incluían 13 adolescentes (11,8 %) y solo 4 pacientes de edad avanzada (3,6 %). En el ensayo participaron pacientes con AEH de tipo 1 (101 pacientes [91,8 %]) y de tipo 2 (9 pacientes [8,2 %]). Los pacientes entraron en el ensayo tomando un tratamiento convencional a demanda (86 [78,2 %]) o un tratamiento profiláctico a largo plazo (24 [21,8 %]). Las características basales de los ataques tratados incluyeron todas las intensidades de los ataques (113 [42,8 %] leves, 102 [38,6 %] moderados, 38 [14,4 %] graves y 7 [2,7 %] muy graves) y todas las localizaciones anatómicas (142 [53,8 %] subcutáneos, 120 [45,5 %] mucosos [de los cuales 8, un 3 %, eran laríngeos]).

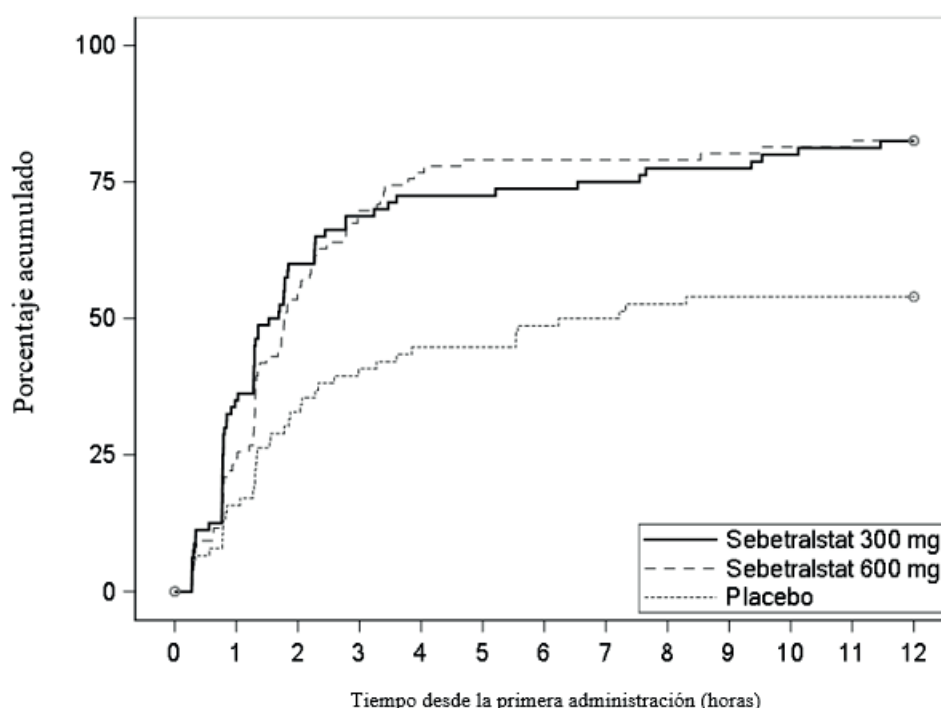
La mediana de tiempo hasta el tratamiento (IQR) fue de 41 (6 a 140) minutos.

De los 264 ataques tratados, 87 se trataron con 300 mg de sebetralstat, 93 con 600 mg de sebetralstat y 84 con placebo. Tras el tratamiento de cada ataque, después de al menos 3 horas, se podía tomar una dosis adicional según determinara el paciente si era necesario en función de los síntomas.

La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas, definido como al menos “un poco mejor” (dos puntos temporales seguidos) en las 12 horas siguientes a la primera administración de sebetralstat, evaluado mediante la impresión global del cambio notificada por el paciente (PGI-C). La PGI-C requería que los pacientes evaluaran sus síntomas del ataque utilizando una escala de siete puntos (“mucho peor” a “mucho mejor”). Para alcanzar la variable primaria, el paciente debía notificar una respuesta positiva y sostenida de al menos “un poco mejor” dos veces seguidas en la PGI-C en un plazo de 12 horas.

Se observó una reducción del tiempo estadísticamente significativa hasta el inicio del alivio de los síntomas con 300 mg de sebetralstat ($p < 0,0001$ con ajuste de Bonferroni) y 600 mg de sebetralstat ($p < 0,0013$ con ajuste de Bonferroni) en comparación con el placebo (Figura 1).

Figura 1. Ensayo KONFIDENT – Gráfico de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas en las 12 horas siguientes a la administración

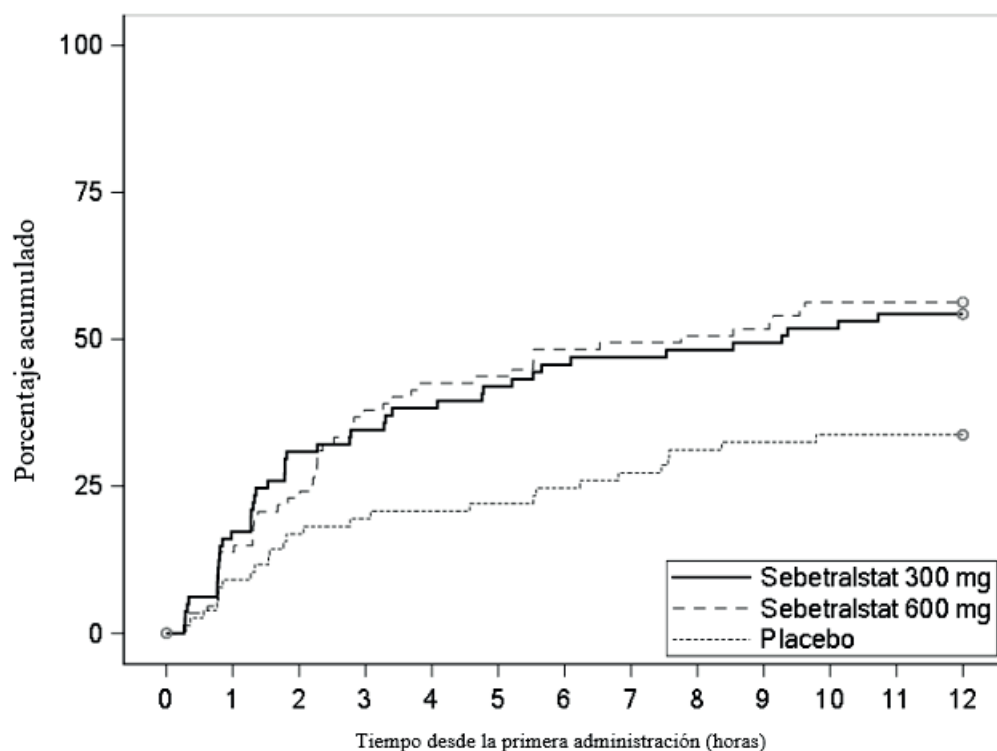


Las proporciones de pacientes que tomaron una segunda dosis en un plazo de 12 horas fueron del 29,9 % y el 37,6 % para 300 mg de sebetralstat y 600 mg de sebetralstat, respectivamente, lo que fue inferior al placebo, 48,8 %. La proporción de pacientes que alcanzaron la variable primaria sin una segunda administración o antes de una segunda administración de 300 mg de sebetralstat o 600 mg de sebetralstat fue del 93,9 % y el 95,8 %, respectivamente.

La primera variable secundaria clave fue el tiempo hasta la primera incidencia de disminución de la gravedad con respecto al valor basal (dos puntos temporales seguidos) en las 12 horas siguientes a la primera administración de sebetralstat evaluada mediante la impresión global de la gravedad notificada por el paciente (PGI-S). La PGI-S requería que los pacientes evaluaran sus síntomas del ataque utilizando una escala de cinco puntos (“ninguno” a “muy grave”). Para alcanzar la primera variable secundaria clave, el paciente debía notificar una reducción positiva y sostenida de al menos un escalón en la PGI-S en un plazo de 12 horas.

Se observó una reducción del tiempo estadísticamente significativa hasta la disminución de la gravedad con 300 mg de sebetralstat ($p = 0,0036$ con ajuste de Bonferroni) y 600 mg de sebetralstat ($p = 0,0032$ con ajuste de Bonferroni) en comparación con el placebo (Figura 2).

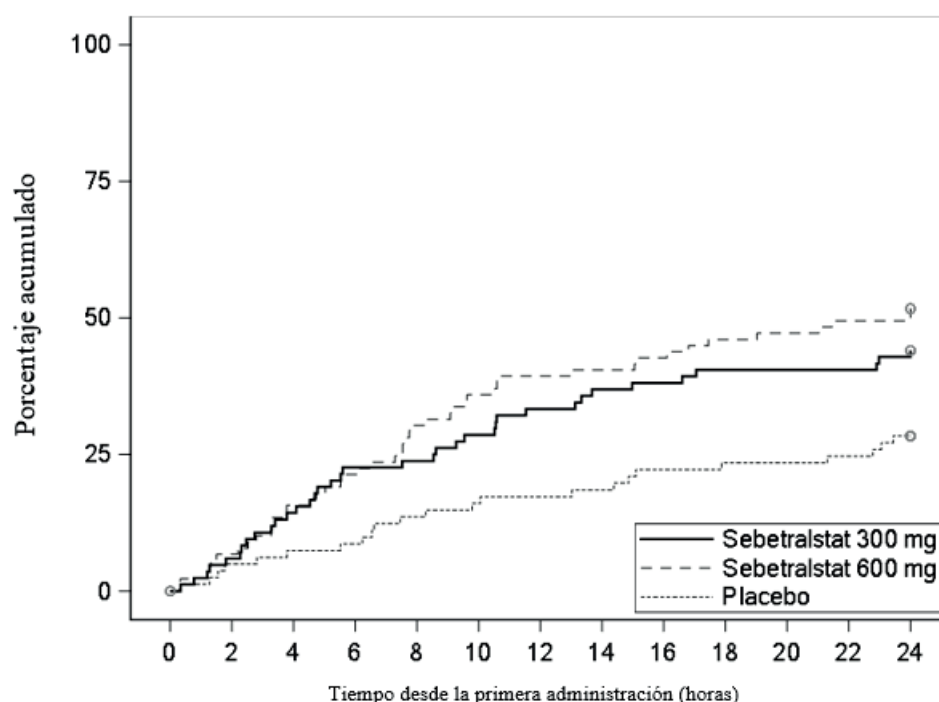
Figura 2. Ensayo KONFIDENT – Gráfico de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la disminución de la gravedad en las 12 horas siguientes a la administración



La segunda variable secundaria clave fue el tiempo hasta la resolución completa del ataque definido en la PGI-S en las 24 horas siguientes a la administración. Para alcanzar la segunda variable secundaria clave, el paciente debía notificar “ninguno” en la PGI-S en un plazo de 24 horas.

Se observó una reducción del tiempo estadísticamente significativa hasta la resolución completa del ataque con 300 mg de sebetralstat ($p = 0,0022$ con ajuste de Bonferroni) y 600 mg de sebetralstat ($p = 0,0001$ con ajuste de Bonferroni) en comparación con el placebo (Figura 3).

Figura 3. Ensayo KONFIDENT – Gráfico de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la resolución completa del ataque en las 24 horas siguientes a la administración



La evaluación de los resultados de las variables primaria y secundarias clave de eficacia en el ensayo KONFIDENT en todos los subgrupos predefinidos, incluidos uso de tratamiento a demanda únicamente o de tratamiento profiláctico a largo plazo, fueron coherentes con los resultados en la población general.

Ensayo KONFIDENT-S

En el ensayo abierto KONFIDENT-S, los pacientes trataron múltiples ataques con 600 mg de sebetralstat durante un máximo de 2 años. Se trataron 1 706 ataques en un total de 134 pacientes (incluidos 23 adolescentes). La mediana del número de ataques tratados por los pacientes fue de 8 y osciló entre 1 y 61 ataques. La mediana del número de ataques tratados osciló entre 0 y 2 ataques al mes. La mediana de tiempo desde el inicio del ataque hasta el tratamiento fue de 10 minutos. En los pacientes adolescentes, la mediana de tiempo desde el inicio del ataque hasta el tratamiento fue de 4 minutos. Los resultados de eficacia fueron coherentes con los del ensayo KONFIDENT. La eficacia se mantuvo con tratamientos repetidos.

Ataques de AEH laríngeos

En los ensayos clínicos se han tratado un total de 36 ataques laríngeos.

En el ensayo KONFIDENT, 4 ataques de AEH laríngeos fueron tratados (2 con 300 mg de sebetralstat y 2 con 600 mg de sebetralstat). En el ensayo abierto KONFIDENT-S, 32 ataques laríngeos fueron tratados con 600 mg de sebetralstat. Los resultados fueron similares a los de los pacientes con ataques no laríngeos en cuanto al tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas. No se notificaron casos de dificultad para tragar los comprimidos de Ekterly.

Población con AEH con C1-INH normal

No se dispone de datos sobre el uso de Ekterly en pacientes con AEH con C1-INH normal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Electrofisiología cardíaca

En el ensayo clínico específico para la evaluación de la electrofisiología cardíaca, se detectó el potencial de sebetralstat para prolongar el intervalo QT, pero solo a concentraciones elevadas que no se esperan alcanzar con la dosis recomendada. El mayor aumento medio del intervalo QTc fue de 10,4 ms (intervalo de confianza superior = 15,3 ms) tras la administración de Ekterly (5 veces la dosis máxima recomendada) en sujetos sanos. El aumento del intervalo QTc fue dependiente de la concentración (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ekterly en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del angioedema hereditario (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una dosis de 300 mg, sebetralstat se absorbió rápidamente, observándose las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1 hora aproximadamente.

Efecto de los alimentos

En una evaluación del efecto de los alimentos, no se observaron diferencias en el AUC de sebetralstat tras una dosis de 600 mg con una comida rica en grasas. Se produjo una reducción de aproximadamente el 29 % en la $C_{\text{máx}}$, y la mediana de $T_{\text{máx}}$ se retrasó 2 horas. Ekterly se administró sin tener en cuenta los alimentos en los ensayos clínicos de seguridad y de eficacia, y se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas en humanos es de aproximadamente el 77 %. Tras una dosis de 600 mg de sebetralstat radiomarcado, la proporción sangre/plasma de radiactividad fue de aproximadamente 0,65. La media geométrica del volumen de distribución aparente (V_z/F) fue de 208 l tras una dosis de 300 mg.

Eliminación

Tras una dosis de 300 mg, la media geométrica de la semivida de eliminación de sebetralstat fue de 3,7 horas. La media geométrica del aclaramiento aparente (CL/F) fue de 38,5 l/h.

Metabolismo

Sebetralstat se metaboliza principalmente por CYP3A4 *in vitro*. Sebetralstat es un sustrato *in vitro* de la glicoproteína P y la BCRP. Tras una dosis de 600 mg de sebetralstat radiomarcado, sebetralstat representó el 64,1 % del AUC_{0-24} de la radiactividad plasmática total con 11 metabolitos, cada uno de los cuales representó entre el 0,39 % y el 7,1 % del AUC_{0-24} de la radiactividad total. El metabolito plasmático más prevalente no es farmacológicamente activo.

Sebetralstat es un inhibidor *in vitro* de los CYP 3A4 y 2C9, y de los transportadores OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, OATP1B1 y OATP1B3.

Sebetralstat es un inductor *in vitro* del CYP3A4. Dado su uso intermitente y su rápida absorción y eliminación, se considera que el riesgo de inducción del CYP3A4 no es clínicamente significativo.

Excreción

Tras la administración de una dosis de 600 mg de sebetralstat radiomarcado a sujetos varones sanos, aproximadamente el 32 % de la radiactividad se excretó en la orina y el 63 % en las heces. Aproximadamente el 8,7 % y el 12,5 % de la dosis se recuperó en la orina y las heces, respectivamente, como sebetralstat sin alterar. Sebetralstat se elimina principalmente por metabolismo hepático en las heces.

Linealidad/No linealidad

En el intervalo de dosis de 5 mg a 600 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ de sebetralstat fue proporcional a la dosis; el AUC fue mayor que la proporcional a la dosis, probablemente debido a la aparición de una fase de eliminación terminal más larga a dosis más altas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se estudió la farmacocinética de 600 mg de sebetralstat en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh clase A o B). En los pacientes con insuficiencia hepática leve, la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó un 7 % y el AUC un 16 % en comparación con los pacientes con función hepática normal. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó un 63 % y el AUC un 100 %. En pacientes con insuficiencia hepática moderada que estén tomando un inhibidor potente del CYP3A4 se recomienda una dosis única de 300 mg cuando se trate un ataque de AEH (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Insuficiencia renal

Sebetralstat no se elimina principalmente por vía renal y no se administra como tratamiento crónico. No se ha estudiado la farmacocinética de sebetralstat en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

KONFIDENT no incluyó un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes adultos más jóvenes (ver sección 4.2).

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Se demostró que la inhibición de la caliceína plasmática dependiente de la concentración, determinada como una reducción de la actividad enzimática específica con respecto al valor basal, era rápida, con una supresión casi completa (≥ 95 %) de la caliceína plasmática tan solo 15 minutos después de la administración de 300 mg de Ekterly en pacientes con AEH.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Se evaluó la carcinogenicidad de sebetralstat en un estudio de 26 semanas en ratones transgénicos rasH2-Tg y en un estudio de 104 semanas en ratas. No se observaron aumentos de los tumores malignos ni indicios de carcinogenicidad en ninguna de las dos especies a ningún nivel de dosis. La exposición a las dosis más altas (en función del AUC plasmática sin unir) fue de 0,2 y 0,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en ratones macho y hembra, respectivamente, y de 5,7 veces la DMRH en ratas.

En un estudio de fertilidad realizado en ratas, no se observaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad en ninguno de los niveles de dosis, mientras que se observó un aumento de la pérdida preimplantacional en el nivel de dosis alta de 600 mg/kg/día (7,7 veces la exposición humana a la DMRH en función de los niveles de AUC sin unir). Se realizaron estudios de desarrollo embrionario fetal en ratas y conejos. En ratas, se demostró que sebetralstat y/o sus metabolitos atraviesan la placenta; se

notificaron malformaciones (paladar hendido, defecto septal ventricular) y mortalidad embrionofetal a 600 mg/kg/día (12 veces la exposición humana a la DMRH en función de los niveles de AUC sin unir); el nivel sin efectos adversos observados para el desarrollo embrionofetal fue de 300 mg/kg/día (3,0 veces la exposición humana a la DMRH en función de los niveles de AUC sin unir). En conejos, no se observaron malformaciones ni mortalidad embrionofetal a dosis de hasta 300 mg/kg/día (6,8 veces la exposición humana a la DMRH en función de los niveles de AUC sin unir); es posible que los efectos potenciales sobre el desarrollo asociados con la inhibición de la PKa no se hayan captado completamente en conejos debido a la diferencia entre especies en la actividad farmacológica de sebetralstat. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo en un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas a dosis de hasta 450 mg/kg/día.

La administración de una dosis única de sebetralstat radiomarcado a ratas lactantes dio lugar a concentraciones similares de radiactividad total en la leche y el plasma, observándose la concentración máxima 1 hora después de la dosis. A las 24 horas de la administración, los niveles medios de radiactividad en la leche y el plasma se aproximaban a los valores de fondo.

Los estudios de evaluación de riesgos medioambientales han demostrado que sebetralstat tiene potencial para acumularse y puede persistir en algunos sistemas de sedimentos acuáticos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E 460)
Croscarmelosa sódica (E 468)
Povidona K30 (E 1201)
Estearato de magnesio (E 470b)

Recubrimiento con película

Copolímero injertado de poli(alcohol vinílico) y macrogol (E 1209)
Talco (E 553b)
Dióxido de titanio (E 171)
Monocaprilocaprato de glicerol (tipo 1) (E 471)
Poli(alcohol vinílico) (E 1203)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro negro (E 172)
Maltodextrina (E 1400)
Galactomanano de goma guar (E 412)
Hipromelosa (E 464)
Triglicéridos de cadena media

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de oPA/Al/PVC con lámina de aluminio (1 comprimido recubierto con película por blíster).

Los comprimidos recubiertos con película se presentan en un blíster dentro de un estuche de cartón a prueba de niños. Los estuches van dentro de una caja.

Tamaño del envase: 4 o 6 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1975/001

EU/1/25/1975/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE 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. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Irlanda del Norte
BT63 5UA
Reino Unido

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.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ekterly 300 mg comprimidos recubiertos con película
sebetralstat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de sebetralstat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

4 comprimidos recubiertos con película

6 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

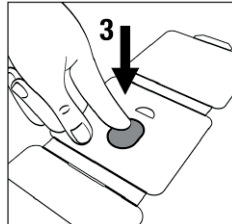
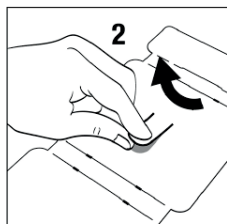
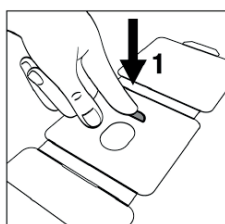
EU/1/25/1975/001 4 comprimidos recubiertos con película
EU/1/25/1975/002 6 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO



1. Empuje por el medio círculo.
2. Dele la vuelta y retire la lengüeta.
3. Empuje el comprimido a través de la lámina.

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ekterly

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ESTUCHE A PRUEBA DE NIÑOS
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ekterly 300 mg comprimidos recubiertos con película
sebetralstat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de sebetralstat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

1 comprimido recubierto con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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
--

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

KalVista Pharmaceuticals [Logotipo]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

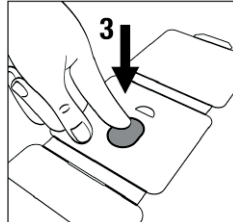
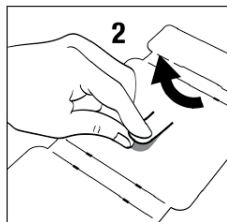
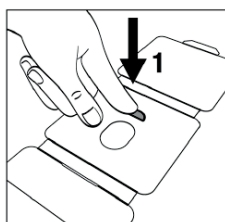
EU/1/25/1975/001 4 comprimidos recubiertos con película
EU/1/25/1975/002 6 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO



1. Empuje por el medio círculo.
2. Dele la vuelta y retire la lengüeta.
3. Empuje el comprimido a través de la lámina.

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[El braille aparecerá en la caja exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ekterly 300 mg comprimidos recubiertos con película
sebetralstat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KalVista Pharmaceuticals [Logotipo]

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ekterly 300 mg comprimidos recubiertos con película sebetralstat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar 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 Ekterly y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ekterly
3. Cómo tomar Ekterly
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ekterly
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ekterly y para qué se utiliza

Ekterly es un medicamento que contiene el principio activo sebetralstat.

Ekterly está indicado para el tratamiento sintomático de los ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

El AEH suele ser hereditario, pero algunas personas pueden no tener antecedentes familiares. Se conocen tres tipos de AEH, según el tipo de defecto genético y su efecto en una proteína que circula por la sangre llamada inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH). Una persona puede tener niveles bajos del C1-INH en el organismo (AEH de tipo 1), un mal funcionamiento del C1-INH (AEH de tipo 2) o AEH con inhibidor de la C1 esterasa normal (AEH con C1-INH normal). Este último tipo es sumamente raro. Los tres tipos pueden provocar ataques y producir los mismos síntomas clínicos de hinchazón localizada y dolor en distintas partes del cuerpo, incluidas:

- las manos y los pies;
- la cara, los párpados, los labios o la lengua;
- la laringe, que puede dificultar la respiración;
- los genitales.

Cuando el C1-INH no funciona correctamente, se produce demasiada cantidad de la enzima “calicreína plasmática”, que a su vez aumenta los niveles de “bradicinina” en el torrente sanguíneo. La producción excesiva de bradicinina produce hinchazón e inflamación.

El principio activo de Ekterly, sebetralstat, actúa bloqueando la actividad de la calicreína plasmática y ayuda a reducir los niveles de bradicinina. Si se toma al inicio de un ataque o durante el mismo, impedirá que avance y detendrá la inflamación y el dolor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ekterly

No tome Ekterly

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ekterly si:

- tiene insuficiencia hepática moderada o grave que podría aumentar los niveles de sebetralstat en sangre;
- corre el riesgo de sufrir una determinada anomalía del ritmo cardíaco, conocida como prolongación del intervalo QT, o toma un medicamento que se sabe que prolonga el intervalo QT.

Después de tomar Ekterly por un ataque laríngeo (que afecta a la laringe), es importante **acudir inmediatamente al médico, especialmente si los síntomas del ataque laríngeo empeoran después del tratamiento.**

Puede que el angioedema hereditario con inhibidor de C1 normal no responda al tratamiento con Ekterly. Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre este medicamento.

Niños

Ekterly no está recomendado en niños menores de 12 años de edad. Esto se debe a que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ekterly

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa Ekterly.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando los siguientes medicamentos.

- Estos medicamentos pueden aumentar los niveles de Ekterly en la sangre y, por tanto, aumentar el riesgo de presentar efectos adversos:
 - antibióticos (p. ej., eritromicina, claritromicina);
 - algunos medicamentos para las infecciones fúngicas (p. ej., itraconazol, ketoconazol);
 - antivirales (p. ej., ritonavir).
- Estos medicamentos pueden reducir los niveles de Ekterly en la sangre y, por tanto, puede ser necesario ajustarle la dosis:
 - antibióticos (p. ej., rifampicina);
 - antivirales (p. ej., efavirenz);
 - algunos medicamentos utilizados para la epilepsia (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

En caso de duda, consulte a su a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ekterly.

Uso de Ekterly con alimentos y bebidas

Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 3).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. La información relativa a la seguridad de Ekterly cuando se utiliza durante el embarazo y la lactancia es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Ekterly durante el embarazo y evitar la lactancia materna durante las 24 horas siguientes a la toma de Ekterly. Su médico le comentará los beneficios y los riesgos de tomar Ekterly durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si se encuentra mareado como consecuencia de su ataque de AEH o después de usar Ekterly.

Ekterly contiene sodio

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

3. Cómo tomar Ekterly

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

La dosis recomendada es de un comprimido de 300 mg de Ekterly, que se debe tomar ante el primer signo de que está sufriendo un ataque. Se puede tomar una dosis adicional de un comprimido de 300 mg de Ekterly 3 horas después de la primera dosis si los síntomas persisten. No se deben tomar más de dos comprimidos de 300 mg de Ekterly en un periodo de 24 horas.

Trague el comprimido entero con un poco de agua, si es necesario. El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

Su médico le recetará únicamente un comprimido de 300 mg de Ekterly para tratar un ataque si tiene problemas de hígado (insuficiencia hepática moderada) **y si también** está tomando medicamentos conocidos como inhibidores potentes del CYP3A4, como itraconazol, que se utiliza para tratar las infecciones fúngicas.

Si está tomando medicamentos conocidos como inductores potentes o moderados del CYP3A4, como fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia) o efavirenz (un antiviral), su médico le recetará tres comprimidos de 300 mg de Ekterly para tomarlos juntos a la misma hora cuando trate un ataque.

Si toma más Ekterly del que debe

Informe inmediatamente a su médico si ha tomado demasiados comprimidos de Ekterly.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Mareos
- Dolor de espalda
- Sofocos
- Diarrea

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, 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 Ekterly

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 la caja y en el estuche blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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 Ekterly

- El principio activo es sebetralstat.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; povidona K30; estearato de magnesio (ver sección 2 “Ekterly contiene sodio”).
Recubrimiento con película: copolímero injertado de poli(alcohol vinílico) y macrogol, talco, dióxido de titanio (E 171), monocaprilocaprato de glicerol (tipo 1), poli(alcohol vinílico), óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro negro (E 172), maltodextrina, galactomanano de goma guar, hipromelosa, triglicéridos de cadena media.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ekterly 300 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos amarillos, ovalados (de aproximadamente 15 mm x 9 mm), biconvexos, con la inscripción del logotipo KalVista “K” en una cara y “300” en la otra. Los comprimidos recubiertos con película se presentan en un blíster dentro de un estuche de cartón a prueba de niños. Los estuches van dentro de una caja. Consultar las instrucciones de apertura en el envase. El envase contiene 4 o 6 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.
Magennis Place,
Block C,
Dublin 2,
D02 FK76
Irlanda

Responsable de la fabricación:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
Irlanda del Norte
BT63 5UA
Reino Unido

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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