

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tivacoma 30 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 3 ml contiene acetato de icatibanto equivalente a 30 mg de icatibanto.
Cada ml de solución contiene 10 mg de icatibanto.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable).
La solución es un líquido transparente e incoloro.

pH: 5.2-5.8

Osmolalidad: 285-330 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tivacoma 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

Tivacoma 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 Tivacoma 30 mg.

En la mayoría de los casos, una sola inyección de Tivacoma 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 Tivacoma 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 Tivacoma después de otras 6 horas. No se deben administrar más de 3 inyecciones de Tivacoma en un período de 24 horas.

En los ensayos clínicos, no se han administrado más de 8 inyecciones de icatibanto al mes.

Población pediátrica

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

Tabla 1: Pauta posológica para pacientes pediátricos

Peso corporal	Dosis (volumen de inyección)
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 icatibanto 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.

Edad avanzada

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

Se ha demostrado que la exposición sistémica a icatibanto es mayor en los pacientes de edad avanzada. Se desconoce la relevancia que pueden tener estos datos para la seguridad de Tivacoma (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

Tivacoma está destinado para administración subcutánea, preferiblemente en la zona abdominal.

Tivacoma solución inyectable se debe administrar lentamente debido al volumen que hay que administrar.

Cada jeringa de Tivacoma 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 Tivacoma 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

Tivacoma 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

Tivacoma puede ser administrado 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 un centro médico adecuado 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 cardiaca y una disminución del flujo sanguíneo coronario debido al antagonismo del receptor de la bradicinina de tipo 2. Por consiguiente, Tivacoma 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 icatibanto pueda atenuar los efectos neuroprotectores positivos de fase retardada de la bradicinina. En consecuencia, se extremará la precaución cuando se administre icatibanto a pacientes que hayan sufrido un ictus en las semanas anteriores.

Cuidador/autoadministración

Para los pacientes que nunca han recibido Tivacoma previamente, el primer tratamiento debe ser administrado en un centro médico 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 busquen asesoramiento médico. Para los adultos, las dosis posteriores que puedan requerirse para la misma crisis deben administrarse en un centro médico (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 buscar siempre asesoramiento médico, y se los observará en un centro médico incluso tras haber recibido la inyección en casa.

Población pediátrica

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

Tivacoma contiene sodio

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

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 este icatibanto 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 a icatibanto. 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.

Tivacoma 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

Icatibanto 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 icatibanto se excreta en la leche materna humana, pero se recomienda que las mujeres que se encuentren en periodo de lactancia, que deseen tomar icatibanto, no amamenten a sus hijos en las 12 horas siguientes al tratamiento.

Fertilidad

Tanto en ratas como en perros, el uso repetido de icatibanto provocó efectos sobre los órganos reproductivos. Icatibanto 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 de icatibanto 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 de icatibanto 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 icatibanto 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 este medicamento. 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 icatibanto 30 mg administrado por vía subcutánea (SC) por un profesional sanitario. Se ha administrado icatibanto 30 mg SC por un profesional sanitario a 129 sujetos sanos y a 236 pacientes con AEH.

Casi todos los sujetos que recibieron tratamiento con icatibanto 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 2 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con icatibanto.

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 $< 1/10$)	Erupción Eritema Prurito
<i>(Frecuencia no conocida)</i>	<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 icatibanto durante los estudios clínicos. Treinta y un pacientes recibieron una única dosis de icatibanto y 1 paciente (un adolescente) recibió icatibanto para dos crisis de AEH (en total, dos dosis). Icatibanto 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 icatibanto subcutáneo tuvieron reacciones en el lugar de la inyección como eritema, hinchazón, ardor, dolor cutáneo y picor/prurito; estas fueron de intensidad de leve a 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 de 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 icatibanto en muy pocos casos. Todos los pacientes mantuvieron la eficacia. Un paciente tratado con icatibanto resultó positivo para anticuerpos contra el icatibanto antes y después del tratamiento con icatibanto. Se hizo un seguimiento de este paciente durante 5 meses, y otras muestras posteriores fueron negativas para anticuerpos contra icatibanto. No se notificó ninguna reacción anafiláctica ni de hipersensibilidad con icatibanto.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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.

Icatibanto 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 proteínógenos. 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 icatibanto 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 icatibanto 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 icatibanto (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 icatibanto. 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 icatibanto 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 icatibanto (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 de icatibanto.

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, peso 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 icatibanto para 1.278 crisis agudas de AEH. En las primeras 15 crisis tratadas con icatibanto (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 icatibanto.

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

Ensayo clínico controlado de icatibanto comparado con ácido tranexámico/placebo: Resultados de eficacia					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibanto	Ácido tranexámico		Icatibanto	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	63,7	61,5	Valores iniciales en	69,3	67,7

la escala analógica visual (EVA) (mm)			la escala analógica visual (EAV) (mm)		
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): Dolor abdominal Edema cutáneo Dolor cutáneo	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas: todos los síntomas (h): Dolor abdominal Edema cutáneo Dolor cutáneo	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
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			Mediana del tiempo hasta la mejora global del paciente,		

paciente, según el médico (horas)			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	Icatibanto	Placebo	Valor de p
		(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
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 laringeas 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 icatibanto (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 icatibanto (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 horas (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 eran 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 icatibanto 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 icatibanto en pacientes con AEH es parecido al observado en los voluntarios sanos.

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Los estudios *in vitro* han confirmado que icatibanto no se degrada por vías metabólicas oxidativas y no es un 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

Icatibanto 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 mayor del 50-60% aproximadamente 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 icatibanto 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 icatibanto 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 icatibanto 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 icatibanto 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 icatibanto 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 icatibanto 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 icatibanto. Se desconoce la relevancia clínica de los hallazgos referentes a las glándulas suprarrenales.

Icatibanto 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 icatibanto 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 icatibanto.

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

Icatibanto no resultó teratógeno 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). Icatibanto 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 icatibanto 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 icatibanto 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.

Icatibanto 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 los que tampoco se observaron cambios hemodinámicos relacionados. Se ha demostrado que icatibanto 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 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
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). La caja incluye una aguja hipodérmica (25 G; 16 mm).

Tamaños de envase: envase de una jeringa precargada con una aguja, o envase múltiple con tres jeringas precargadas con tres agujas (3 envases individuales).

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 precargada de icatibanto 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

Day Zero ehf.
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/ 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).