

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar EKTERLY de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para EKTERLY.

EKTERLY (sebetralstat) tabletas, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2025

INDICACIONES Y USO

EKTERLY® es un inhibidor de la calicreína plasmática indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o más. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada: una dosis de 600 mg (2 tabletas) que se toma por vía oral ante el primer indicio de un ataque de AEH. (2.1)

- Se puede tomar una segunda dosis de 600 mg (2 tabletas) 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen. (2.1)
- Dosis máxima recomendada: 1,200 mg en un período de 24 horas. (2.1)
- Consulte la información de prescripción completa para conocer la modificación de la dosis para el uso concomitante con inhibidores e inductores de CYP3A4. (2.2)
- Consulte la información de prescripción completa para conocer la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Tabletas: 300 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más frecuente (incidencia ≥ 2 %) es dolor de cabeza. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con KalVista Pharmaceuticals, Inc. al 1-855-258-4782 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores potentes y moderados de CYP3A4:** Evite el uso con inhibidores potentes de CYP3A4. En el caso de los pacientes que toman inhibidores moderados de CYP3A4, tomar una dosis de 300 mg. Se puede tomar una segunda dosis de 300 mg al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen. (2.2, 7.1, 12.3)
- Inductores de CYP3A4:** Evite el uso con inductores moderados o potentes de CYP3A4. (2.2, 7.1, 12.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Insuficiencia hepática: Evite el uso de EKTERLY en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), tomar una dosis de 300 mg. Se puede tomar una segunda dosis de 300 mg al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen. (2.3, 8.6, 12.3)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 07/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y USO	8.5	Uso Geriátrico
2	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	8.6	Insuficiencia Hepática
2.1	Dosis Recomendada	10	SOBREDOSIS
2.2	Modificación de la Dosis para Inhibidores e Inductores de CYP3A4	11	DESCRIPCIÓN
2.3	Dosis Recomendada en Pacientes con Insuficiencia Hepática	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
3	FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES	12.1	Mecanismo de Acción
4	CONTRAINDICACIONES	12.2	Farmacodinámica
6	REACCIONES ADVERSAS	12.3	Farmacocinética
6.1	Experiencia en Ensayos Clínicos	13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	13.1	Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
7.1	Efecto de Otros Fármacos en Ekterly	14	ESTUDIOS CLÍNICOS
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	16	CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
8.1	Embarazo	17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE
8.2	Lactancia		
8.4	Uso Pediátrico		

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

EKTERLY® está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o más.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de EKTERLY es una dosis de 600 mg (dos tabletas) por vía oral ante el primer indicio de un ataque agudo de AEH.

- Se puede tomar una segunda dosis de 600 mg (dos tabletas) al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen.
- La dosis máxima recomendada es de 1,200 mg (cuatro tabletas) en un período de 24 horas.

2.2 Modificación de la dosis para inhibidores e inductores de CYP3A4

Consulte la Tabla 1 para ver la modificación de la dosis de EKTERLY cuando se toma de forma concomitante con inhibidores e inductores de CYP3A4.

Tabla 1: Modificación de la dosis de EKTERLY para el uso concomitante con inhibidores e inductores de CYP3A4

Modificación de la dosis para el uso concomitante de EKTERLY con inhibidores de CYP3A4	
Inhibidores potentes de CYP3A4	Evite el uso concomitante con EKTERLY.
Inhibidores moderados de CYP3A4	Reduzca la dosis de EKTERLY a 300 mg (una tableta) por vía oral ante el primer indicio de un ataque agudo de AEH. Se puede tomar una segunda dosis de 300 mg (una tableta) al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen <i>[consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)]</i> .
Inhibidores débiles de CYP3A4	Sin modificación de la dosis de EKTERLY <i>[consulte Dosis y administración (2.1)]</i> .
Modificación de la dosis para el uso concomitante de EKTERLY con inductores de CYP3A4	
Inductores potentes y moderados de CYP3A4	Evite el uso concomitante con EKTERLY.

Inductores débiles de CYP3A4	Sin modificación de la dosis de EKTERLY [<i>consulte Dosis y administración (2.1)</i>].
-------------------------------------	---

2.3 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

Consulte la Tabla 2 para ver la dosis recomendada de EKTERLY en pacientes con insuficiencia hepática.

Tabla 2: Dosis recomendada de EKTERLY en pacientes con insuficiencia hepática

Dosis recomendada de EKTERLY en pacientes con insuficiencia hepática	
Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh)	Evite el uso de EKTERLY [<i>consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)</i>].
Insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh)	La dosis recomendada de EKTERLY es una dosis de 300 mg (una tableta) por vía oral ante el primer indicio de un ataque agudo de AEH. Se puede tomar una segunda dosis de 300 mg (una tableta) al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen [<i>consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)</i>].
Insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh)	La dosis recomendada es la misma que la dosis recomendada en pacientes con función hepática normal [<i>consulte Dosis y administración (2.1)</i>].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Tabletas: tabletas recubiertas de 300 mg, amarillas, ovaladas, biconvexas, que tienen grabado en bajorrelieve  en un lado y “300” en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy 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 pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de EKTERLY se basa en datos de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, de tres vías (KONFIDENT) [*consulte Estudios clínicos (14)*]. En

KONFIDENT, un total de 110 pacientes de 12 años de edad o más con AEH trataron 264 ataques. En la población de seguridad, 93 pacientes recibieron 600 mg de EKTERLY, 86 pacientes recibieron EKTERLY 300 mg y 83 pacientes recibieron el placebo. Si bien en el estudio KONFIDENT se usaron las tabletas de EKTERLY 300 mg, los datos de seguridad se basan en la dosis recomendada de EKTERLY 600 mg.

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con EKTERLY 600 mg y más frecuentes que con el placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas con EKTERLY con una incidencia $\geq 2\%$ y más frecuentes que con el placebo en pacientes con angioedema hereditario (KONFIDENT)

Reacción adversa	EKTERLY 600 mg (N = 93)	Placebo (N = 83) ^a
	n (%)	n (%)
Dolor de cabeza	3 (3.2)	1 (1.2)

^aUn (1) paciente asignado a la administración del placebo recibió en realidad EKTERLY 600 mg. Los resultados de seguridad se presentan por tratamiento real recibido.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos en EKTERLY

Inhibidores potentes de CYP3A4

- Evite el uso de EKTERLY con inhibidores potentes de CYP3A4 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

El sebetralstat es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de sebetralstat con un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición al sebetralstat, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas al sebetralstat.

Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4

- Reducir la dosis de EKTERLY a una dosis de 300 mg (una tableta) por vía oral ante el primer indicio de un ataque de AEH cuando se use de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4. Se puede tomar una segunda dosis de 300 mg (una tableta) al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen [*consulte Dosis y administración (2.2) y Farmacología clínica (12.3)*].

El sebetralstat es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de sebetralstat con un inhibidor moderado de CYP3A4 aumenta la exposición al sebetralstat, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas al sebetralstat.

- No se recomienda modificar la dosis cuando se usa EKTERLY de forma concomitante con un inhibidor débil de CYP3A4 [*consulte Dosis y administración (2.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

- No se recomienda el uso de EKTERLY con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

El sebetralstat es un sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de sebetralstat con un inductor potente o moderado de CYP3A4 disminuye la exposición al sebetralstat, lo cual puede disminuir la eficacia.

Inductores débiles de CYP3A4

No se recomienda modificar la dosis cuando se usa EKTERLY de forma concomitante con inductores débiles de CYP3A4 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre EKTERLY en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de sebetralstat a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no produjo evidencia de daño fetal con exposiciones a la dosis de hasta aproximadamente 15 y 11 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de hasta 1,200 mg (en función del área bajo la curva [area under the curve, AUC]). El sebetralstat produjo un aumento de pérdidas embriofetales y malformaciones fetales en ratas con una exposición que fue 60 veces la MRHD (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defecto congénito, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal con ratas preñadas que recibieron dosis por vía oral durante el período de organogénesis, desde el día 6 de gestación hasta el día 17, el sebetralstat provocó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de malformaciones externas y viscerales, descritas como paladares hendidos y defectos del tabique ventricular, y un aumento en las pérdidas embriofetales (muertes fetales tempranas y tardías, número medio de fetos vivos y pérdidas posteriores a la implantación con una exposición que fue 60 veces la MRHD [en función del AUC con una dosis materna de 600 mg/kg/día]). Se observó toxicidad materna, según lo evidenciado por la disminución en el aumento del peso corporal, con exposiciones 60 veces la MRHD (en función del AUC con una dosis oral materna de 600 mg/kg/día). No se observaron toxicidades fetales ni maternas con exposiciones de hasta 15 veces la MRHD (en función del AUC con una dosis oral materna de 300 mg/kg/día).

En un estudio de desarrollo embriofetal con conejas preñadas que recibieron dosis por vía oral durante el período de organogénesis, desde el día 6 de gestación hasta el día 18, la toxicidad materna se evidenció por una disminución en el aumento del peso corporal con una exposición 11 veces la MRHD (en función del AUC con una dosis materna de 300 mg/kg/día). No se observaron efectos adversos en la toxicidad materna con una exposición que fue 2 veces la MRHD (en función del AUC con una dosis materna de 100 mg/kg/día). No se observaron efectos adversos en la toxicidad fetal con una exposición que fue 11 veces la MRHD (en función del AUC con una dosis oral materna de 300 mg/kg/día).

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal con ratas preñadas que recibieron dosis por vía oral durante los períodos de gestación y lactancia, desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, el sebetralstat no tuvo efectos en el crecimiento ni en el desarrollo de las crías con una exposición 40 veces la MRHD (en función del AUC con una dosis oral materna de 450 mg/kg/día).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de sebetralstat o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Hay radioactividad presente en la leche de los animales después de la administración de sebetralstat radiomarcado. Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche humana. Los datos en ratas han mostrado excreción de sebetralstat y/o sus metabolitos en la leche (*consulte Datos*). Se deben tener en cuenta los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna, junto con la necesidad clínica de la madre de tomar EKTERLY y cualquier posible efecto adverso de EKTERLY o de la afección materna subyacente en el bebé lactante.

Datos

Datos en animales

En un estudio de transferencia placentaria y secreción de leche de dosis única en ratas lactantes que recibieron dosis con sebetralstat radiomarcado por vía oral, se detectó radioactividad total en el plasma fetal 1 hora después de la dosis. Se observaron concentraciones similares de radioactividad total en la leche y el plasma de las hembras lactantes, y la concentración radioactiva máxima se observó 1 hora después de la dosis, que regresó a los niveles de base 24 horas después de la dosis. La concentración de radioactividad total en la leche animal no predice necesariamente la concentración del fármaco en la leche humana.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de EKTERLY para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes pediátricos de 12 años de edad o más. El uso de EKTERLY para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado (KONFIDENT) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o más con un análisis adicional de farmacocinética (pharmacokinetic, PK) poblacional de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o más, que no mostró diferencias clínicamente significativas en la PK en función del peso corporal o la edad. Los resultados del análisis de subgrupos para pacientes pediátricos de 12 años de edad o más fueron compatibles con los resultados del estudio para pacientes adultos [*consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EKTERLY en pacientes pediátricos <12 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de EKTERLY no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes adultos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

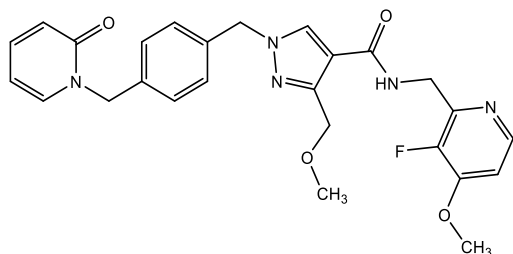
No se recomiendan ajustes de la dosis de EKTERLY para los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada de EKTERLY es una dosis de 300 mg (una tableta) por vía oral ante el primer indicio de un ataque de AEH. Se puede tomar una segunda dosis de 300 mg (una tableta) al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen. Evite el uso de EKTERLY en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) [consulte Dosis y administración (2.3) y Farmacología clínica (12.3)].

10 SOBREDOSIS

Considere comunicarse con la línea de ayuda de control toxicológico (1-800-222-1222) o con un toxicólogo médico para obtener recomendaciones de manejo de una sobredosis.

11 DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de EKTERLY es sebetralstat, un inhibidor de la calicreína plasmática. El nombre químico del sebetralstat es N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)metil]fenil}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida. La estructura química del sebetralstat es:



La fórmula molecular es $C_{26}H_{26}FN_5O_4$ y el peso molecular es 491.5. El sebetralstat es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino. Es ligeramente soluble en etanol, acetona e isopropanol, y prácticamente insoluble en agua.

EKTERLY se suministra en tabletas recubiertas de 300 mg para administración oral. Cada tableta contiene el ingrediente activo sebetralstat. Los ingredientes inactivos incluyen croscarmelosa sódica, mono y dicaprilcaprato de glicerol, goma guar/galactomanano de guar, hipromelosa, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, copolímero de injerto de macrogol y alcohol polivinílico, estearato de magnesio, maltodextrina, triglicéridos de cadena media, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, povidona, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El sebetralstat es un inhibidor competitivo y reversible de la calicreína plasmática. La calicreína plasmática es una serina proteasa que escinde el cininógeno de alto peso molecular (HK) liberando bradicinina, la cual aumenta la permeabilidad vascular mediante la activación de los receptores de bradicinina y provoca edema. El sebetralstat inhibe la escisión del HK y reduce la producción de bradicinina, tratando así los síntomas clínicos de un ataque episódico agudo de AEH. El sebetralstat también inhibe el mecanismo de retroalimentación positiva del sistema

calicreína-cinina mediante la calicreína plasmática, reduciendo así el factor XIIa y la generación de calicreína plasmática adicional.

12.2 Farmacodinámica

En análisis exploratorios, se observó una inhibición, dependiente de la concentración, de la calicreína plasmática, que se midió como una reducción con respecto al inicio de la actividad enzimática específica. Tras la administración de una dosis oral única de 600 mg de sebetralstat a sujetos sanos, se observó una inhibición media superior al 90 % de la actividad de calicreína plasmática a partir de los 30 minutos posteriores a la administración y que se mantuvo durante aproximadamente 6 horas después de la dosis.

Electrofisiología cardíaca

El mayor aumento medio en el intervalo QTc fue de 10.4 ms (intervalo de confianza superior = 15.3 ms) después de la administración de sebetralstat (2.5 veces la dosis máxima recomendada) en sujetos sanos. El aumento en el intervalo QTc fue dependiente de la concentración.

12.3 Farmacocinética

Después de una dosis oral única de 600 mg de sebetralstat en sujetos con AEH, la media geométrica (CV%) de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) es de 6,080 ng/ml (40 %) y el $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ es de 17,600 ng•h/ml (36 %). Después de la administración de una segunda dosis oral de 600 mg de sebetralstat 3 horas después de la primera dosis, la $C_{\text{máx}}$ aumenta un 10 % y el $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ aumenta un 90 % en comparación con los valores observados después de una dosis única.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del sebetralstat entre los sujetos sanos y los pacientes con AEH.

Absorción

Después de una dosis oral única de 600 mg de sebetralstat, la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 1 hora.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del sebetralstat después de la administración de una comida rica en grasas (900-1,000 calorías en total: 500-600, 250 y 150 calorías de grasas, carbohidratos y proteínas, respectivamente).

Distribución

El volumen de distribución aparente (V_z/F) típico estimado para el sebetralstat es de 70.1 l (intervalo de confianza [confidence interval, CI] de 95 %: 64.8, 75.4). La unión del sebetralstat a proteínas plasmáticas es de 77 % *in vitro*.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de 600 mg de sebetralstat, la media (desviación estándar [standard deviation, SD]) de la semivida de eliminación del sebetralstat osciló entre 5.3 (2.3) y 8.9 (5.1) horas. La depuración aparente (CL/F) típica estimada es 30.7 l/h (CI del 95 %: 29.1, 32.2).

Metabolismo

El sebetralstat es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C8.

Excreción

Tras la administración de una dosis oral única de 600 mg de sebetralstat radiomarcado a sujetos sanos de sexo masculino, aproximadamente el 63 % de la dosis se recuperó en las heces (12.5 % como sebetralstat inalterado) y 32 % en la orina (8.7 % como sebetralstat inalterado).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del sebetralstat en función del peso corporal (45-135 kg), la edad (19-68 años), el sexo, la raza (71 % blanca, 17 % negra, 11 % asiática) y la insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [estimated glomerular filtration rate, eGFR] 60-89 ml/min/1.73 m²). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal moderada y grave (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) en la farmacocinética del sebetralstat.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del sebetralstat se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh) después de la administración de una dosis única de 600 mg. En sujetos con insuficiencia hepática leve, la C_{máx} aumentó en un 7 % y el AUC aumentó en un 16 % en comparación con los sujetos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática moderada, la C_{máx} aumentó en un 63 % y el AUC aumentó en un 100 % en comparación con los sujetos con función hepática normal. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en la farmacocinética del sebetralstat [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Inhibidores potentes de CYP3A4: la C_{máx} del sebetralstat aumentó 2.4 veces y el AUC_{0-inf} aumentó 5.2 veces después de la administración concomitante con itraconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) 200 mg una vez al día durante 6 días [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Inhibidores moderados de CYP3A4: la C_{máx} del sebetralstat aumentó 1.8 veces y el AUC_{0-inf} aumentó 2 veces después de la administración concomitante con verapamil (un inhibidor moderado de CYP3A4) 240 mg una vez al día durante 6 días [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Inductores potentes de CYP3A4: la C_{máx} del sebetralstat disminuyó en un 66 % y el AUC_{0-inf} disminuyó en un 83 % después de la administración concomitante con fenitoína (un inductor potente de CYP3A4) 100 mg tres veces al día durante 15 días [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Inductores moderados de CYP3A4: la C_{máx} del sebetralstat disminuyó en un 63 % y el AUC_{0-inf} disminuyó en un 79 % después de la administración concomitante con efavirenz (un inductor moderado de CYP3A4) 600 mg una vez al día durante 14 días [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Agentes reductores de ácidos: se calcula que la C_{máx} del sebetralstat disminuye hasta en un 56 % y se calcula que el AUC_{0-inf} disminuye hasta en un 30 % con un pH 6 en comparación con un pH 0.5.

Otros fármacos: no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del sebetralstat cuando se administró de forma concomitante con quinidina (inhibidor de la P-gp), eltrombopag (inhibidor de la BCRP), cimetidina (evaluado como inhibidor débil de CYP3A4) o modafinilo (inductor débil de CYP3A4).

Estudios in vitro

Enzimas del CYP450: el sebetralstat es un sustrato de CYP3A4 y CYP2C8, y no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1. El sebetralstat es un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4. El sebetralstat no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2D6.

Sistemas de transportadores: el sebetralstat es un sustrato de P-gp y BCRP, y no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 o MATE1. El sebetralstat es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K y BSEP. El sebetralstat no inhibió la P-gp o el OAT1.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2-Tg para evaluar el potencial carcinogénico del sebetralstat. El sebetralstat no demostró potencial tumorigénico en un estudio con ratones macho y hembra que recibieron dosis orales de hasta 200 mg/kg/día y 300 mg/kg/día, respectivamente.

Mutagénesis

El sebetralstat no fue mutagénico ni clastogénico en los siguientes análisis: prueba de mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro*, análisis de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana y análisis de micronúcleos de rata *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad

La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en ratas macho o hembra que recibieron sebetralstat por vía oral en niveles de dosis de hasta 600 mg/kg/día (aproximadamente 38 veces la MRHD en adultos en función del AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de EKTERLY para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o más se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, cruzado (KONFIDENT [NCT05259917]). KONFIDENT empleó un diseño cruzado completo de 3 vías que comparó EKTERLY 600 mg y EKTERLY 300 mg con el placebo. Si era necesario (según lo determinado por el paciente), se podía administrar una segunda dosis después de 3 horas. Los pacientes debían tratar un ataque de AEH elegible antes de cruzarse al siguiente período de tratamiento. No se trataron ataques laríngeos graves en KONFIDENT. La duración de la participación en el ensayo fue de aproximadamente 25 semanas. Aunque se evaluó en KONFIDENT, EKTERLY 300 mg no es una dosis recomendada para el tratamiento de ataques agudos de AEH.

Las características demográficas e iniciales de los pacientes en KONFIDENT se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4: Características demográficas e iniciales de los pacientes en el ensayo KONFIDENT

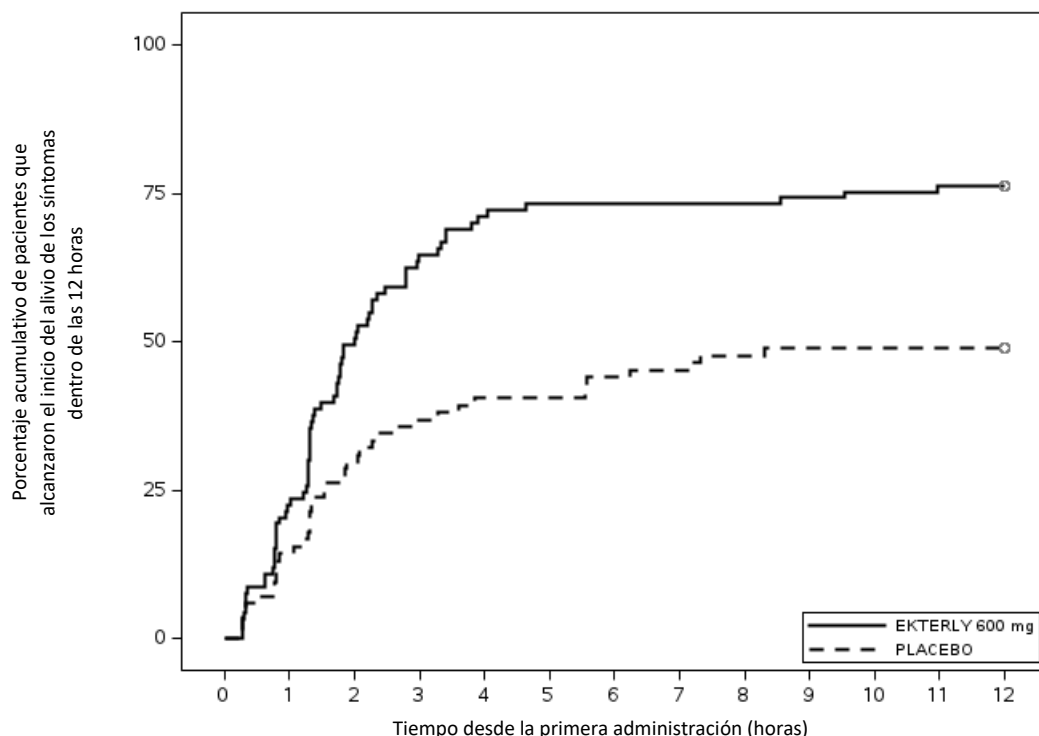
	KONFIDENT (N = 110)
Mujeres, n (%)	66 (60)
Media de edad, años (SD)	38 (15)
12 a <18 años, n (%)	13 (12)
≥18 años, n (%)	97 (88)
Raza, n (%)	
Asiática	10 (9)
Negra o afroamericana	1 (1)
Blanca	92 (84)
Otro	1 (1)
No informada	6 (5)
Hispano o latino, n (%)	7 (6)
AEH tipo I, n (%)	101 (92)
Profilaxis de base para el AEH, n (%)	24 (22)

Se aleatorizó a un total de 110 pacientes, que experimentaron al menos un ataque de AEH. De los 264 ataques de AEH tratados, 142 (54 %) solo tenían síntomas periféricos, 85 (32 %) solo tenían síntomas abdominales, 27 (10 %) tenían síntomas abdominales y periféricos, 8 (3 %) tenían síntomas laríngeos de leves a moderados y en 2 (1 %) no se especificó el lugar del ataque.

El criterio de valoración principal de KONFIDENT fue el “tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas”, definido como al menos “un poco mejor” en dos momentos consecutivos dentro de las 12 horas siguientes a la administración de la primera dosis, evaluado mediante una escala de siete puntos denominada Impresión global del paciente sobre el cambio (Patient Reported Global Impression of Change, PGI-C), que iba de “mucho peor” a “mucho mejor”.

Como se muestra en la Figura 1, se observó un tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas significativamente más rápido desde el punto de vista estadístico para EKTERLY 600 mg en comparación con el placebo. Un total de 71 de 93 (76 %) pacientes que recibieron EKTERLY 600 mg y 41 de 84 (49 %) pacientes que recibieron el placebo alcanzaron el criterio de valoración principal. La mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas dentro de las 12 horas de la primera dosis fue de 2.0 horas (CI del 95 %: 1.5, 2.8) en los pacientes que recibieron EKTERLY 600 mg.

Figura 1: Kaplan-Meier para el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas dentro de las 12 horas de la administración de la primera dosis con EKTERLY en KONFIDENT



Nota: En el grupo de EKTERLY 600 mg, el 38 % de los pacientes recibió una segunda dosis dentro de las 12 horas.

Menos del 50 % de los pacientes que recibieron el placebo alcanzaron el inicio del alivio de los síntomas dentro de las 12 horas; por lo tanto, no se pudo calcular la mediana del tiempo.

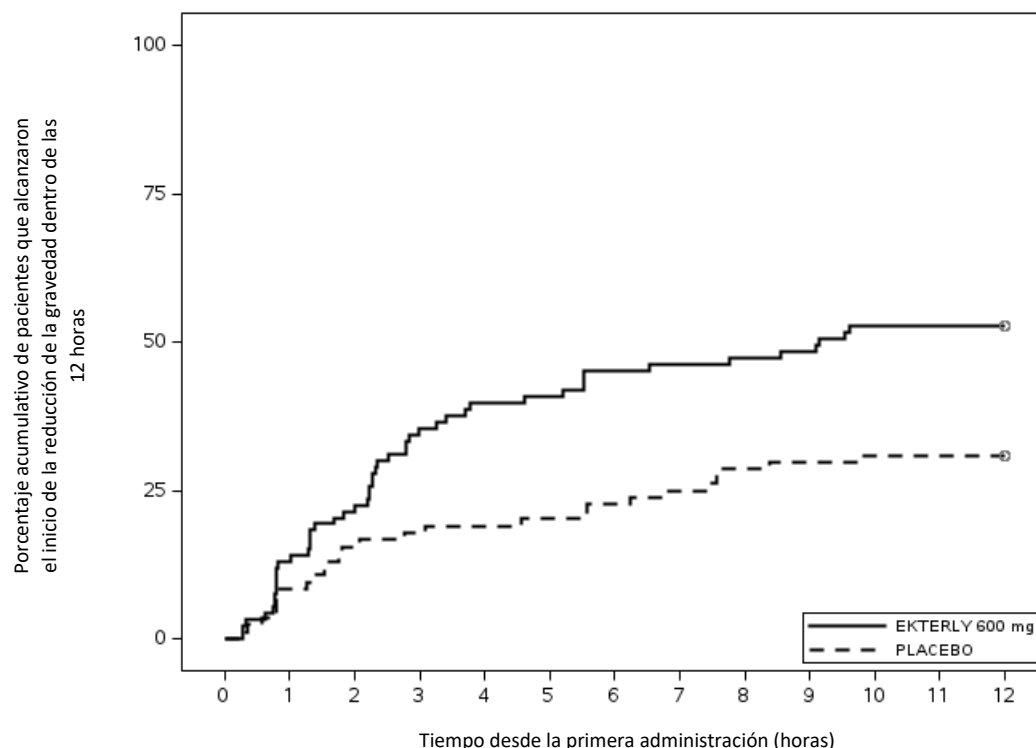
Los pacientes que no alcanzaron el criterio de valoración, que recibieron terapia alternativa a demanda o que no tuvieron al menos 2 evaluaciones consecutivas posteriores al inicio fueron censurados por la derecha a las 12 horas.

Criterios de valoración secundarios

El primer criterio de valoración secundario clave fue el “tiempo hasta la primera incidencia de reducción de la gravedad” en dos puntos cronológicos consecutivos dentro de las 12 horas de la administración de la primera dosis, evaluado mediante una escala de cinco puntos denominada Impresión global del paciente sobre la gravedad (Patient Global Impression of Severity, PGI-S), que iba de “ninguna” a “grave”.

El “tiempo hasta la primera incidencia de reducción de la gravedad” (Figura 2) fue estadística y significativamente más rápido para EKTERLY 600 mg en comparación con el placebo. Un total de 49 de 93 (53 %) pacientes que recibieron EKTERLY 600 mg y 26 de 84 (31 %) pacientes que recibieron el placebo alcanzaron una reducción de la gravedad dentro de las 12 horas. La mediana del tiempo hasta alcanzar este criterio de valoración fue de 9.1 horas (CI del 95 %: 3.8, no alcanzado) en los pacientes que recibieron EKTERLY 600 mg.

Figura 2: Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera incidencia de reducción de la gravedad dentro de las 12 horas de la administración de la primera dosis con EKTERLY en KONFIDENT



Nota: En el grupo de EKTERLY 600 mg, el 38 % de los pacientes recibió una segunda dosis dentro de las 12 horas.

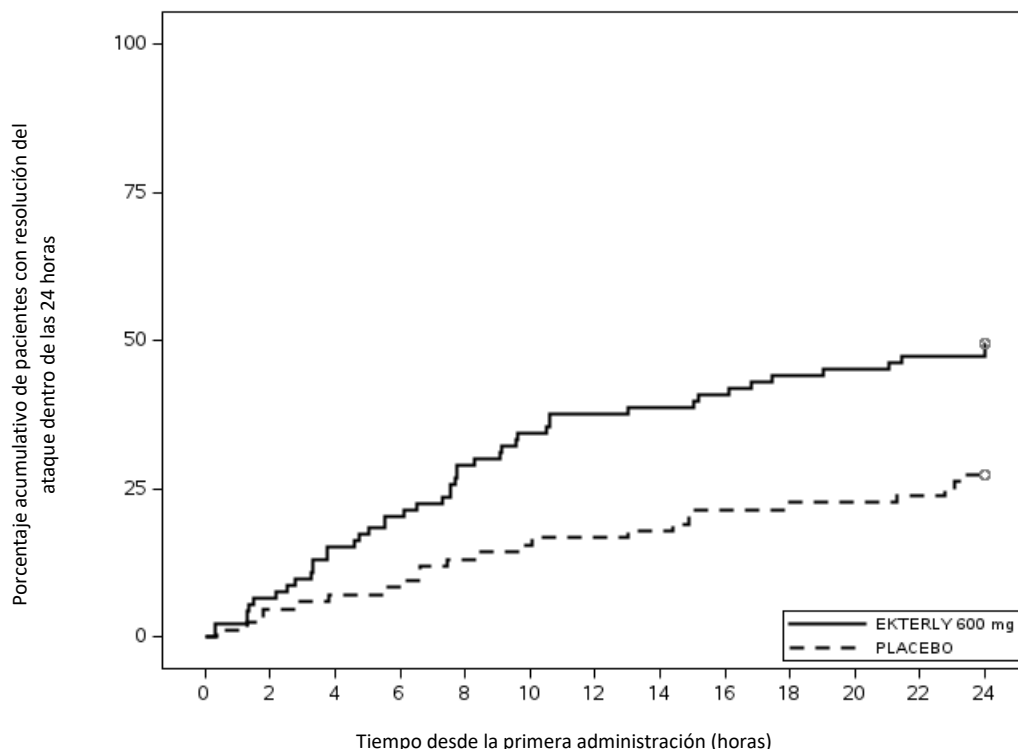
Menos del 50 % de los pacientes que recibieron el placebo alcanzaron el inicio de la reducción de la gravedad en un plazo de 12 horas; por lo tanto, no se pudo calcular la mediana del tiempo.

Los pacientes que no alcanzaron el criterio de valoración, que recibieron terapia alternativa a demanda o que no tuvieron al menos 2 evaluaciones consecutivas posteriores al inicio fueron censurados por la derecha a las 12 horas.

El segundo criterio de valoración secundario clave fue el “tiempo hasta la resolución del ataque”, definido como una puntuación PGI-S de “ninguna” dentro de las 24 horas de la administración de la primera dosis.

El “tiempo hasta la resolución del ataque” (Figura 3) fue estadística y significativamente más rápido para EKTERLY 600 mg en comparación con el placebo. Un total de 46 de 93 (49 %) pacientes que recibieron EKTERLY 600 mg y 23 de 84 (27 %) pacientes que recibieron el placebo alcanzaron la resolución del ataque dentro de las 24 horas.

Figura 3: Kaplan-Meier para el tiempo hasta la resolución del ataque dentro de las 24 horas de la administración de la primera dosis con EKTERLY en KONFIDENT



Nota: En el grupo de 600 mg de EKTERLY, el 39 % de los pacientes recibió una segunda dosis en un plazo de 24 horas.

Menos del 50 % de los pacientes que recibieron 600 mg de EKTERLY y placebo tuvieron resolución del ataque dentro de las 24 horas; por lo tanto, no se pudo calcular la mediana del tiempo.

Los pacientes que no alcanzaron el criterio de valoración, que recibieron terapia alternativa a demanda o que no tuvieron evaluaciones posteriores al inicio fueron censurados por la derecha a las 24 horas.

Otros criterios de valoración

Se evaluó el tiempo hasta el inicio de al menos “mejor” en dos puntos cronológicos consecutivos en la PGI-C dentro de las 12 horas de la administración de la primera dosis. Un total de 54 de 93 (58 %) pacientes que recibieron EKTERLY 600 mg y 21 de 84 (25 %) pacientes que recibieron el placebo alcanzaron este criterio de valoración. La mediana del tiempo fue de 4.6 horas (CI del 95 %: 3.3, 9.5) en los pacientes que recibieron EKTERLY 600 mg.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

EKTERLY (sebetralstat) tabletas: tabletas recubiertas de 300 mg, amarillas, ovaladas, biconvexas, que tienen grabado en bajorrelieve  en un lado y “300” en el otro.

- EKTERLY se presenta en una caja que contiene cuatro blísteres a prueba de niños. Cada blíster a prueba de niños contiene 1 tableta de 300 mg (NDC 82928-300-04).
- Cada caja contiene un sello inviolable. No se debe usar si el sello inviolable está roto o falta.

Almacenar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F). Se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [consulte *Temperatura ambiente controlada de la USP*].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje a los pacientes que lean la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Modificación de la dosis para inhibidores potentes y moderados de CYP3A4

Aconseje a los pacientes que no usen EKTERLY con inhibidores potentes de CYP3A4 [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)*]. Cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4, aconseje a los pacientes que reduzcan la dosis a una tableta de 300 mg (dosis total de 300 mg) ante el primer indicio de un ataque de AEH. Se puede tomar una segunda dosis de 300 mg (una tableta) al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen [consulte *Dosis y administración (2.2), Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

Aconseje a los pacientes con insuficiencia hepática grave que eviten el uso de EKTERLY. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, aconseje a los pacientes que tomen una tableta de 300 mg (dosis total de 300 mg) ante el primer indicio de un ataque de AEH. Se puede tomar una segunda dosis de 300 mg (una tableta) al menos 3 horas después de la primera dosis si la respuesta es inadecuada, o si los síntomas empeoran o reaparecen [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

Para obtener más información, visite www.EKTERLY.com

EKTERLY® es una marca comercial registrada de KalVista Pharmaceuticals Limited.

Distribuido por:

KalVista Pharmaceuticals, Inc.

200 Crossing Blvd

Framingham, MA 01702