

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KALBITOR (Ecalantida)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene: Ecalantida 10 mg/~~mL~~

Excipientes: fosfato monobásico de sodio dihidrato, fosfato dibásico de potasio, cloruro de potasio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables, c.s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

KALBITOR es un líquido transparente, incoloro y sin conservantes.

4 INDICACIONES Y USO

KALBITOR (Ecalantida) está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (HAE) en pacientes de 16 años de edad y mayores.

5. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**5.1 Dosis recomendada**

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

5.2 Instrucciones de administración

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

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

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

Las mismas instrucciones se aplican para una dosis adicional administrada en el término de 24 horas. Pueden usarse diferentes lugares de inyección o la misma ubicación anatómica (como se empleó para la primera administración).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL**

6. CONTRAINDICACIONES

No administre KALBITOR a un paciente con hipersensibilidad clínica conocida a **Ecalantida** (KALBITOR) **o excipientes**. [vea *Advertencias y Precauciones* (7.1)].

7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**7.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia**

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad potencialmente serias, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con KALBITOR. En 255 pacientes con HAE tratados con KALBITOR intravenoso o subcutáneo en estudios clínicos, 10 pacientes (4%) experimentaron anafilaxia. En el subgrupo de 187 pacientes tratados con KALBITOR subcutáneo, 5 pacientes (3%) experimentaron anafilaxia. Los síntomas asociados con estas reacciones han incluido malestar torácico, rubefacción, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, sibilancias e hipotensión. Estas reacciones ocurrieron durante la primera hora después de la administración.

Otras reacciones adversas indicativas de reacciones de hipersensibilidad incluyeron las siguientes: prurito (5.1%), dermatosis (3.1%) y urticaria (2.0%).

Los pacientes deben ser observados durante un período de tiempo apropiado después de la administración de KALBITOR, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta el inicio de la anafilaxia observado en estudios clínicos. Dada la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y de HAE agudo, los pacientes deben supervisarse de cerca en caso de una reacción de hipersensibilidad.

No se debe administrar KALBITOR a pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a KALBITOR [vea *Contraindicaciones* (6)].

8. REACCIONES ADVERSAS

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con KALBITOR [vea *Contraindicaciones* (6) y *Advertencias y precauciones* (7.1)].

8.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a KALBITOR en 255 pacientes con HAE tratados con KALBITOR ya sea intravenoso o subcutáneo. De los 255 pacientes, 66% fueron mujeres y 86% fueron caucásicos. Los pacientes tratados con KALBITOR tuvieron entre 10 y 78 años de edad.

En general, las reacciones adversas más comunes en 255 pacientes con HAE fueron cefalea (16.1%), náusea (12.9%), fatiga (11.8%), diarrea (10.6%), infecciones de vías respiratorias superiores (8.2%), reacciones en el sitio de inyección (7.4%), rinofaringitis (5.9%), vómito (5.5%), prurito (5.1%), dolor abdominal superior (5.1%) y pirexia (4.7%). Se reportó anafilaxia en 3.9% de los pacientes con HAE. Las reacciones en el sitio de inyección se caracterizaron por prurito local, eritema, dolor, irritación, urticaria y/o hematoma.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL

La incidencia de las reacciones adversas a continuación se basa en 2 estudios clínicos controlados con placebo (EDEMA3 y EDEMA4) en un total de 143 pacientes únicos con HAE. Los pacientes fueron tratados con 30 mg de KALBITOR subcutáneo o placebo. Se permitió a los pacientes participar de forma secuencial en ambos estudios controlados con placebo; los datos de seguridad recopilados durante la exposición a KALBITOR se atribuyeron al tratamiento con KALBITOR y los datos de seguridad recopilados durante la exposición al placebo se atribuyeron al tratamiento con placebo. La Tabla 1 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con KALBITOR, que también ocurrieron una tasa más alta que en los pacientes tratados con placebo en los dos estudios controlados (EDEMA3 y EDEMA4) de la dosis subcutánea de 30 mg.

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 3\%$ y más que con placebo en 2 estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con HAE tratados con KALBITOR

	KALBITOR N=100	Placebo N=81
Reacciones adversas	n (%) ^a	n (%) ^a
Dolor de cabeza	8 (8 %)	6 (7 %)
Náusea	5 (5 %)	1 (1 %)
Diarrea	4 (4 %)	3 (4 %)
Pirexia	4 (4 %)	0
Reacciones en el sitio de la inyección	3 (3 %)	1 (1 %)
Rinofaringitis	3 (3 %)	0

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

Algunos pacientes en EDEMA3 y EDEMA4 recibieron una segunda dosis subcutánea, abierta, de 30 mg de KALBITOR en las siguientes 24 horas después de la dosis inicial. Las reacciones adversas reportadas por estos pacientes que recibieron la dosis adicional subcutánea de 30 mg de KALBITOR fueron consecuentes con aquellas reportadas en los pacientes que recibieron una dosis única.

8.2 Inmunogenicidad

En el programa de KALBITOR en HAE, los pacientes desarrollaron anticuerpos contra KALBITOR. Las tasas de seroconversión aumentaron con la exposición a KALBITOR en el tiempo. En general, 7.4% de los pacientes presentaron seroconversión para anticuerpos anti-Ecalantida. Se determinó que en 4.7% de los pacientes hubo presencia de anticuerpos neutralizantes contra Ecalantida *in vitro*.

También se detectaron anticuerpos IgE anti-Ecalantida y anti-*P. pastoris*. Los pacientes que presentan seroconversión pueden tener un mayor riesgo de una reacción de hipersensibilidad. Se desconocen los efectos de los anticuerpos contra KALBITOR a largo plazo.

Los resultados de las pruebas del programa de Ecalantida se determinaron usando uno de dos formatos de ensayos: ELISA y puente por electroquimioluminiscencia (ECL). Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad con el uso de KALBITOR. La incidencia de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL

recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra KALBITOR con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede provocar confusión.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

10. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

10.1 Embarazo

Categoría C para el embarazo

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

En ratas, KALBITOR intravenoso a una dosis intravenosa aproximadamente 13 veces mayor a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) (en mg/kg) causó un mayor número de resorciones tempranas y porcentajes de productos de la concepción reabsorbidos por camada en presencia de toxicidad materna leve. No se observó toxicidad en el desarrollo en ratas que recibieron una dosis intravenosa aproximadamente 8 veces mayor a la MRHD (en mg/kg). No hubo efectos adversos de KALBITOR en el desarrollo embriofetal en ratas que recibieron dosis subcutáneas de hasta, aproximadamente, 2.4 veces la MRHD con base en el AUC, y en conejos que recibieron dosis intravenosas de hasta aproximadamente 6 veces la MRHD en base al AUC.

10.2 Trabajo de parto y parto

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

10.3 Madres amamantando

Se desconoce si la Ecalantida se excreta en la leche materna. Se debe tener cuidado cuando se administra Ecalantida a una mujer amamantando.

10.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de KALBITOR en pacientes menores de 16 años de edad.

10.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de KALBITOR no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cuidadosa, iniciando usualmente en el extremo bajo del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o de otros tratamientos farmacológicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL**

11. SOBREDOSIS

No hay reportes de sobredosis con KALBITOR. Los pacientes con HAE han recibido dosis únicas de hasta 90 mg por vía intravenosa, sin evidencia de toxicidad relacionada con la dosis. No ocurrieron muertes en monos que recibieron dosis intravenosas o subcutáneas de hasta 25 mg/kg (aproximadamente 22 veces la MRHD en base al AUC).

12. DESCRIPCIÓN

KALBITOR (Ecalantida) es un inhibidor de la calicreína plasmática humana para inyección de uso subcutáneo.

KALBITOR es una solución transparente, incolora, estéril y no pirogénica. Cada vial contiene 10 mg de Ecalantida como ingrediente activo y los siguientes ingredientes inactivos: 0.76 mg de **Fosfato monobásico de sodio dihidrato**, 0.2 mg de **Fosfato dibásico de potasio**, 0.2 mg de cloruro de potasio y 8 mg de cloruro de sodio, **ácido clorhídrico y agua para inyectables c.s.p.**. KALBITOR no contiene conservadores y tiene un pH de aproximadamente 7.0.

Una dosis de 30 mg se suministra como 3 viales, conteniendo cada uno 1 mL de KALBITOR 10 mg/mL. Los viales están destinados para un uso único. Ecalantida es una proteína de 60 aminoácidos producida a partir de células de levadura de *Pichia pastoris* mediante tecnología de ADN recombinante.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**13.1 Mecanismo de acción**

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

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

a. Farmacodinamia

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL

Se midió el efecto de KALBITOR en el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) debido al posible efecto en la vía de coagulación intrínseca. Se ha observado una prolongación del aPTT después de la administración intravenosa de KALBITOR a dosis ≥ 20 mg/m². A 80 mg administrados por vía intravenosa en sujetos sanos, los valores del aPTT se prolongaron aproximadamente el doble con respecto de los valores de inicio y regresaron a la normalidad a las 4 horas después de la dosis.

Para pacientes que reciben KALBITOR, no se ha observado una prolongación del QT significativa. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo (EDEMA4) que estudió la dosis subcutánea de 30 mg en comparación con placebo, se obtuvieron electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones basales, a las 2 horas y a las 4 horas después de la dosis (cubriendo el tiempo de la C_{máx} esperada) y en el seguimiento (día 7). Los ECGs fueron evaluados para el intervalo PR, complejo QRS e intervalo QTc. KALBITOR no tuvo un efecto significativo en el intervalo QTc, en la frecuencia cardíaca o en cualquier otro componente del ECG.

b. Farmacocinética

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

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes o sujetos con insuficiencia hepática o renal.

14. TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No hay estudios en animales o seres humanos para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de KALBITOR (Ecallantida).

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

14.2 Toxicología animal

Estudios de toxicología reproductiva

Se ha demostrado que KALBITOR produce toxicidad en el desarrollo en ratas, pero no en conejos. El tratamiento de ratas con una dosis intravenosa de 15 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces la MRHD en mg/kg) ocasionó un mayor número de resorciones prematuras y porcentajes de productos de la concepción reabsorbidos por camada en presencia de toxicidad materna leve. Sin embargo, no se observó toxicidad en el desarrollo en ratas que recibieron una dosis intravenosa de 10 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la MRHD en mg/kg). KALBITOR

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL

no fue teratogénico en ratas a dosis subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día (aproximadamente 2.4 veces la MRHD con base en el AUC) y conejos que recibieron dosis intravenosas de hasta 5 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la MRHD con base en el AUC).

15. ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de KALBITOR se evaluaron en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (EDEMA4 y EDEMA3) en 168 pacientes con HAE. Los pacientes que tuvieron un ataque de angioedema hereditario, en cualquier ubicación anatómica, con por lo menos 1 síntoma moderado o grave, fueron tratados con 30 mg de KALBITOR subcutáneo o placebo. Debido a que los pacientes podían participar en ambos estudios, participó un total de 143 pacientes únicos. De los 143 pacientes, 94 fueron femeninos, 123 fueron caucásicos y la edad media fue de 36 años. Hubo 64 pacientes con ataques abdominales, 55 con ataques periféricos y 24 con ataques laríngeos.

En ambos estudios se evaluaron los efectos de KALBITOR usando la puntuación de la Gravedad del Complejo de Síntomas Media (MSCS) y la Puntuación del Resultado de Tratamiento (TOS). Estas mediciones evaluaron la gravedad del ataque en todas las ubicaciones anatómicas (puntuación MSCS) y la respuesta al tratamiento (TOS).

La puntuación MSCS es una medida puntual en el tiempo de la gravedad de los síntomas. En la basal, a las 4 horas y a las 24 horas, los pacientes calificaron en una escala categórica (0 = normal, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave) la gravedad de los síntomas en cada ubicación anatómica afectada. Las puntuaciones se promediaron para obtener la puntuación MSCS. Una disminución en la puntuación MSCS reflejó una mejoría en los síntomas.

El TOS es una medición de la respuesta de los síntomas al tratamiento. A las 4 horas y a las 24 horas se registró la evaluación del paciente de la respuesta caracterizada por el cambio desde la basal en la gravedad de los síntomas y recolectada por sitio anatómico afectado por el ataque, en una escala categórica (mejoría significativa [100], mejoría [50], igual [0], empeoramiento [-50], empeoramiento significativo [-100]). La respuesta en cada lugar anatómico se ponderó según la gravedad basal y, posteriormente, se promediaron las puntuaciones ponderados en todos los lugares afectados para calcular el TOS. Un valor TOS >0 reflejó una mejoría de los síntomas desde la basal.

EDEMA4

EDEMA4 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se aleatorizaron 96 pacientes en una proporción 1:1 para recibir 30 mg de KALBITOR subcutáneo o placebo para ataques agudos de HAE. La variable primaria fue el cambio con respecto al inicio en la puntuación MSCS a las 4 horas, y la TOS a las 4 horas fue una variable secundaria clave. Los pacientes tratados con KALBITOR demostraron una mayor disminución desde la basal en la MSCS que el placebo y una mayor TOS que los pacientes con placebo; los resultados fueron estadísticamente significativos (Tabla 2). A las 24 horas, los pacientes tratados con KALBITOR también demostraron una mayor disminución desde la basal en la MSCS que el placebo (-1.5 vs. -1.1; p = 0.04) y una mayor TOS (89 vs. 55, p = 0.03).

Tabla 2: Cambio en las puntuaciones MSCS y TOS a las 4 horas

EDEMA4		EDEMA3	
KALBITOR	Placebo	KALBITOR	Placebo
(N=48)	(N=48)	(N=36)	(N=36)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL

Cambio en la puntuación MSCS a las 4 horas

N	47	42	34	35
Media	-0.8	-0.4	-1.1	-0.6
IC 95 %	-1.0, -0.6	-0.6, -0.1	-1.4, -0.8,	-0.8, -0.4
Valor p	0.010		0.041	
TOS a las 4 horas				
N	47	42	34	35
Media	53	8	63	36
IC 95 %	39, 68	-12, 28	49, 76	17, 54
Valor p	0.003		0.045	

MSCS: Gravedad del Complejo de Síntomas Media

TOS: Puntuación del Resultado del Tratamiento

IC: intervalo de confianza

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

Algunos pacientes reportaron mejoría después de una segunda dosis subcutánea de 30 mg de KALBITOR, administrada en las siguientes 24 horas después de la dosis inicial por persistencia o recurrencia de los síntomas, pero la eficacia no se evaluó sistemáticamente para la segunda dosis.

EDEMA3

EDEMA3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se aleatorizaron 72 pacientes en una proporción 1:1 para recibir KALBITOR o placebo para ataques agudos de HAE. EDEMA3 tuvo un diseño similar a EDEMA4, con la excepción del orden de las variables de eficacia predeterminadas. En EDEMA3, la variable principal fue la TOS a las 4 horas y la variable de eficacia secundaria fue el cambio desde la basal en la MSCS a las 4 horas. Al igual que en EDEMA4, los pacientes tratados con KALBITOR demostraron una mayor disminución desde la basal en la MSCS que el placebo y una mayor TOS que los pacientes tratados con placebo; los resultados estadísticamente significativos (Tabla 2).

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

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

KALBITOR (Ecalantida) se suministra en ~~X tres~~ **X** viales de 10 mg/**1** mL de uso único empacados en una caja.

Cada vial contiene 10 mg de Ecalantida.

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

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

Proteja los viales de la luz hasta su uso. No usar después de la fecha de caducidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KALBITOR SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/1 mL

17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

- Se debe informar a los pacientes que KALBITOR puede causar anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad. Se debe informar a los pacientes que KALBITOR debe ser administrado por un profesional de la salud con apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia y el angioedema hereditario. Se debe indicar a los pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a KALBITOR no recibir dosis adicionales de KALBITOR. [Vea el *Recuadro de advertencia, Contraindicaciones (6) y Advertencias y Precauciones (7.1)*].
- Se debe informar a los pacientes que consulten el Folleto Paciente para obtener información adicional con respecto al riesgo de la anafilaxia y de otras reacciones de hipersensibilidad.

Fabricado por Jubilant Hollister **Stier** LLC, 3525 North Regal Street, Spokane, WA 99207, **EE. UU.**

Bajo licencia de Pint Pharma International S.A., Route de Chenaux 9, 1091 Bourg-en-Lavaux, Grandvaux, Suiza.

Importado por Laboratorios Pint-Pharma Chile S.p.A., Avda. Bicentenario 3883, piso 6, Vitacura, Santiago, Chile.

Acondicionado por Laboratorios Pharma Isa Ltda., Colo Colo 261, Quilicura, Santiago, Chile.

Almacenado y Distribuido por Inversiones Perilogistics Ltda., Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile **y/o Laboratorio Pharma Isa Ltda., Colo Colo 263, Quilicura, Santiago, Chile.**