Agnes®
Icatibanto 30 mg/3 ml

Solución inyectable
Vía de administración: subcutánea (SC)
Venta bajo receta
INDUSTRIA ESPAÑOLA

FÓRMULA
Cada jeringa prellenada de **Agnes®** contiene: Icatibanto 30,00 mg (equivalente a Icatibanto Acetato 31.38mg). Excipientes: cloruro de sodio, ácido acético glacial, hidróxido de sodio, agua para inyectables.
Cada jeringa prellenada contiene 3 ml de solución de Acetato de Icatibanto que equivale a 30 mg de Icatibanto. Cada mililitro de solución contiene 10 mg de Icatibanto.

ACCIÓN TERAPEÚTICA
Icatibanto es un antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradicinina de tipo 2 (B2).

INDICACIONES
Agnes® 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Código ATC: B06AC02
Agnes® es del grupo farmacoterapéutico: otros agentes hematológicos, fármacos usados en el angioedema hereditario.
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
El AEH (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 puede durar entre 2 y 5 días.
Icatibanto es un antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradicinina de tipo 2 (B2). Es un decapéptido sintético que tiene una estructura similar a la de la bradicinina, pero con 5 aminoácidos no proteinógenos. En el AEH, las concentraciones elevadas de bradicinina son el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos.
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.
Propiedades farmacocinéticas
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 (Vss) 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. No es 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 de, aproximadamente, más del 50-60% en las personas de edad avanzada (75-80 años) que en pacientes de 40 años.
Sexo/Género
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.
Población pediátrica
La farmacocinética de Icatibanto se caracterizó en pacientes pediátricos con AEH. 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 es menor que la exposición observada en estudios realizados con pacientes adultos con AEH.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Agnes® está previsto para ser utilizado bajo la dirección de un profesional de salud calificado.
Posología
Adultos
La dosis recomendada para adultos es una única inyección subcutánea de **Agnes®** 30 mg.
En la mayoría de los casos, una sola inyección de **Agnes®** 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 **Agnes®** 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 **Agnes®** después de otras 6 horas. No se deben administrar más de 3 inyecciones de **Agnes®** en un periodo de 24 horas. En los ensayos clínicos, no se han administrado más de 8 inyecciones de **Agnes®** al mes.
Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.
Población pediátrica
En la tabla 1 que se muestra a continuación, se proporciona la dosis recomendada de **Agnes®**, en función del peso corporal, en niños y adolescentes (de 2 a 17 años).

Tabla 1

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 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.
La dosis adecuada que se debe administrar se basa en el peso corporal. 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.
La jeringa de Icatibanto precargada 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
Pacientes de edad avanzada
Se dispone de poca información sobre el uso en pacientes mayores de 65 años.
Se ha demostrado que la exposición sistémica al Icatibanto es mayor en los pacientes de edad avanzada. Se desconoce la relevancia que pueden tener estos datos para la seguridad de **Agnes®**.
Modo de administración
Este medicamento se administra por vía subcutánea, preferiblemente en la zona abdominal. **Agnes®** solución inyectable se debe administrar lentamente, debido al volumen que hay que administrar.
Cada jeringa de **Agnes®** está destinada únicamente para un solo uso.
Cuidador/autoadministración
La decisión de comenzar la administración de **Agnes®** por el cuidador o por el propio paciente debe ser tomada únicamente por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario.
Adultos
Agnes® puede ser administrado por el propio paciente o por el cuidador únicamente tras haber sido entrenados por un profesional de la salud, en la técnica para inyección subcutánea.
Niños y adolescentes de 2 a 17 años
Agnes® puede ser administrado por el propio paciente o por el cuidador únicamente tras haber sido entrenados por un profesional de la salud en la técnica para inyección subcutánea.
Información preclínica de 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 in vitro 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).

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 lo 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.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al Icatibanto o a alguno de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Crisis laríngeas
Los pacientes con crisis laríngeas deben recibir tratamiento en una institución médica adecuada 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 cardíaca y una disminución del flujo sanguíneo coronario debido al antagonismo del receptor de la bradicinina de tipo 2. Por consiguiente, **Agnes®** debe administrarse con precaución a los pacientes con cardiopatía isquémica aguda o angina de pecho inestable.
Accidente cerebrovascular
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 el Icatibanto pueda atenuar los efectos neuroprotectores positivos de face retardada de la bradicinina. En consecuencia, se extremará la precaución cuando se administre el Icatibanto a pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular en las semanas anteriores.
Cuidador/autoadministración
Para los pacientes que nunca han recibido **Agnes®** previamente, el primer tratamiento debe ser administrado en una institución médica 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 procuren asesoramiento médico. Para los adultos, los datos posteriores que puedan requerirse para la misma crisis deben administrarse en una institución médica. 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 procurar siempre asesoramiento médico, y se los observará en una institución médica incluso tras haber recibido la inyección en casa.
Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 miligramos) de sodio por jeringa; esto es, esencialmente "exento de sodio".
Población pediátrica
En población pediátrica la experiencia es limitada en el tratamiento de más de una crisis de AEH con Icatibanto.
Interacciones
No se espera que se produzcan interacciones farmacocinéticas relacionadas con el CYP450.
No se ha estudiado la administración conjunta de **Agnes®** 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.
Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos al Icatibanto. Los estudios en animales han mostrado efectos sobre la implantación uterina y el parto, pero se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.
Agnes® 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 recibir **Agnes®**, no amamantan 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. 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 del 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 del 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.
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad.
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 observaron 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.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de **Agnes®** 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 **Agnes®**. 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.

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 (S.C) por un profesional sanitario. Se ha administrado Icatibanto 30 mg S.C. 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia

Sistema de Clasificación de Órganos (categoría de la frecuencia)	Término preferido (MedDRA)
Trastornos del sistema nervioso	
(Frecuentes, ≥1/100 a <1/10)	Mareo; cefalea.
Trastornos gastrointestinales	
(Frecuentes, ≥1/100 a <1/10)	Náuseas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
(Frecuentes, ≥1/100 a <1/10)	Erupción; eritema; prurito.
(Frecuencia no conocida)	Urticaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
(Muy frecuentes, ≥1/10)	Reacciones en la zona de inyección*
(Frecuentes, ≥1/100 a <1/10)	Pirexia
Exploraciones complementarias	
(Frecuentes, ≥1/100 a <1/10)	Transaminasas elevadas

**Moretones 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.*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Inmunogenicidad
En los tratamientos repetidos en adultos de los ensayos clínicos, se observó positividad transitoria a los anticuerpos contra el Icatibanto en muy pocos casos. Todos los pacientes mantuvieron la eficacia. Un paciente tratado con **Agnes®** resultó positivo para anticuerpos contra el Icatibanto antes y después del tratamiento contra **Agnes®**. Se hizo un seguimiento de este paciente durante 5 meses, y otras muestras posteriores fueron negativas para anticuerpos contra el Icatibanto. No se notificó ninguna reacción anafiláctica ni de hipersensibilidad con **Agnes®**.
Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
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). **Agnes®** 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 los 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 leve o 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.
Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN
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. No se conocen antídotos específicos. Pueden aplicarse medidas estándares de emergencia cardiopulmonar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo GUTIERREZ". Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital "Dr. A. Posadas". Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro Nacional de Intoxicaciones. Tel.: 0800-333-0160.
Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532.**

INFORMACIÓN ADICIONAL
Este medicamento no debe congelarse. La solución debe ser transparente e incolora y no debe tener partículas visibles. Está destinada a un solo uso.
No debe utilizarse si el empaque, la jeringa o la aguja se encuentra dañada o si se observa cualquier signo visible de deterioro, por ejemplo, si la solución está opaca, si tiene sedimentos, si el color de la solución ha cambiado.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües, ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234".

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.
Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hágaselo saber a su médico.
CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Agnes® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Agnes®.
3. ¿Cómo utilizar Agnes®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Agnes®?
5. Conservación de Agnes®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Agnes® y para qué se utiliza?
Agnes® contiene el principio activo Icatibanto.
Agnes® se utiliza para el tratamiento de los síntomas del angioedema hereditario (AEH) en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años. En el AEH aumentan las concentraciones de una sustancia presente en la sangre llamada bradicinina, lo que produce síntomas como hinchazón, dolor, náuseas y diarrea. **Agnes®** actúa bloqueando la actividad de la bradicinina y, por tanto, frena la progresión de los síntomas de una crisis de AEH.

2. Antes de usar Agnes®
No debe utilizar Agnes®:
- Si Ud. es alérgico a Icatibanto o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
Su médico debe conocer la siguiente información previo a que Ud. inicie el tratamiento:
- Si Ud. tiene problemas del corazón como angina de pecho (disminución del flujo de sangre que llega al corazón).
- Si ha sufrido recientemente un accidente cerebrovascular (ACV).
Los efectos adversos relacionados con **Agnes®** son similares a los síntomas de su propia enfermedad. Consulte inmediatamente con su médico si nota que los síntomas de la crisis se agravan después de que le administren **Agnes®**.
Además:
- Usted o su cuidador deben aprender la técnica de administración de inyecciones subcutáneas (bajo la piel) antes de autoadministrarse o de que su cuidador le administre **Agnes®**.
- Inmediatamente después de autoadministrarse **Agnes®** o de que se lo administre su cuidador mientras experimenta una crisis laríngea (obstrucción de la vía aérea superior), deberá procurar atención médica en una institución médica.
- Si sus síntomas no se resuelven tras una inyección de **Agnes®** autoadministrada o administrada por su cuidador, debe consultar al médico sobre la administración de inyecciones adicionales de **Agnes®**. En pacientes adultos, se pueden administrar hasta 2 inyecciones adicionales en el plazo de 24 horas.
Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de **Agnes®** en niños menores de 2 años o que pesen menos de 12 kg porque no se ha estudiado en estos pacientes.
Uso de otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
No se conocen interacciones de **Agnes®** con otros medicamentos. Si está tomando algún medicamento que sea un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (por ejemplo: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) para reducir la presión arterial o por cualquier otro motivo, informe a su médico antes de utilizar **Agnes®**.
Consulte a su médico si tiene dudas sobre otro medicamento que usted está tomando.
Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de empezar a usar **Agnes®**. Si se encuentra en periodo de lactancia, no debe amamantar a su hijo durante las 12 horas siguientes a la última administración de **Agnes®**.
Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado o mareado como consecuencia de la crisis de AEH o después de utilizar **Agnes®**.

3. ¿Cómo utilizar Agnes®?
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Si nunca se le ha administrado **Agnes®** previamente, la primera dosis siempre deberá ser inyectada por personal médico o de enfermería. El médico le dará el alta cuando considere seguro que se vaya a su casa. Tras analizarlo con su médico o enfermero, y tras aprender la técnica para inyecciones subcutáneas (bajo la piel), usted mismo o la persona que lo atiende podrán administrar **Agnes®** si tiene una crisis de AEH. Es importante inyectar **Agnes®** por vía subcutánea tan pronto como advierta una crisis de angioedema. El personal sanitario le enseñará a usted, y a quien lo atiende, el modo de inyectarse en forma segura, siguiendo las instrucciones del prospecto.
Cómo aplicar/administrar Agnes®?
Siga las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
El medicamento es de administración subcutánea.
¿Cuándo y con qué frecuencia debe usar Agnes®?
Su médico ha determinado la dosis exacta de **Agnes®** y le dirá con qué frecuencia debe utilizarse.
Adultos
- La dosis recomendada de **Agnes®** es de una inyección (3 ml, 30 mg) administrada por vía subcutánea tan pronto como usted advierta la crisis de angioedema (por ejemplo, con aumento de la hinchazón de la piel, sobre todo en la cara y el cuello, o aumento del dolor abdominal).
- Si no nota una mejoría de los síntomas, después de seis horas, debe procurar asesoramiento médico sobre la administración de inyecciones adicionales de **Agnes®**. En adultos, se pueden administrar hasta 2 inyecciones adicionales en el plazo de 24 horas.
- **No debe recibir más de 3 inyecciones en un periodo de 24 horas y si necesita más de 8 inyecciones en un mes, debe procurar asesoramiento médico.**
Niños y adolescentes de 2 a 17 años
- La dosis recomendada de **Agnes®** es una inyección de 1 ml hasta un máximo de 3 ml en función del peso corporal por vía subcutánea tan pronto como presente síntomas de una crisis de angioedema (por ejemplo, un aumento de la hinchazón de la piel, sobre todo en la cara y el cuello, o aumento del dolor abdominal).
- Consulte la sección de las instrucciones de uso para ver la dosis que debe inyectar.
- Si no está seguro sobre la dosis que debe inyectar, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- **Si sus síntomas empeoran o no mejoran, debe procurar asesoramiento médico inmediatamente.**
¿Cómo debe administrarse Agnes®?
Agnes® se administra mediante inyección subcutánea (debajo de la piel). Cada jeringa debe utilizarse sólo una vez.
Agnes® se inyecta con una aguja corta en el tejido graso situado debajo de la piel del abdomen. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.
Las siguientes instrucciones paso a paso están previstas para:
- La autoadministración (adultos)
- La administración por parte de un cuidador o un profesional sanitario para adultos, adolescentes o niños mayores de 2 años (que pesen 12 kg como mínimo).

Las instrucciones incluyen los siguientes pasos principales:
1) Información general
2a) Preparación de la jeringa para niños y adolescentes (2-17 años) que pesen 65 kg o menos
2b) Preparación de la jeringa y la aguja para la inyección (todos los pacientes)
3) Preparación del lugar de la inyección
4) Inyección de la solución
5) Desecho de los materiales de la inyección

1) Información general
- Limpie el área (superficie) de trabajo que se vaya a utilizar antes de empezar el proceso.
- Lávese las manos con agua y jabón.
- Abra la bandeja retirando el sello.
- Retire la jeringa precargada de la bandeja.
- Desenrosque y retire la tapa del extremo de la jeringa precargada.
- Deje la jeringa precargada una vez desenroscada la tapa.

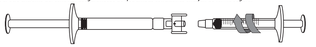
2a) Preparación de la jeringa para niños y adolescentes (2–17 años) que pesen 65 kg o menos:
Información importante para profesionales sanitarios y cuidadores:
Cuando la dosis es inferior a 30 mg (3 ml), se necesita el siguiente equipo para extraer la dosis adecuada (ver a continuación):
a) Jeringa precargada de **Agnes®** (con solución de Icatibanto).
b) Conector (adaptador).
c) Jeringa.

El volumen de inyección requerido en ml se debe preparar en una jeringa vacía (ver tabla a continuación).

Dosis para niños y adolescentes

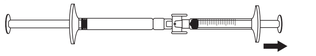
Peso corporal	Dosis (volumen de inyección)
12 kg a 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg a 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg a 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg a 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

Si no está seguro sobre el volumen de solución que debe extraer, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
1) Retire las tapas de un extremo del conector.
Evite tocar los extremos del conector y las puntas de las jeringas, para prevenir la contaminación.
2) Enrosque el conector sobre la jeringa precargada.
3) Acople la jeringa al otro extremo del conector asegurándose de que ambas conexiones encajen de forma segura.



Transferir la solución de Icatibanto a la jeringa:
1) Para iniciar la transferencia de la solución de Icatibanto, empuje el émbolo de la jeringa precargada (en el extremo izquierdo de la imagen que aparece a continuación).

2) Si la solución de Icatibanto no empieza a transferirse a la jeringa, tire un poco del émbolo de la jeringa hasta que la solución de icatibanto empiece a fluir dentro de la jeringa (ver la imagen a continuación).

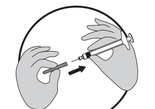


3) Siga empujando el émbolo de la jeringa precargada hasta que el volumen de inyección requerido (dosis) se transfiera a la jeringa. Consulte la tabla 1 para obtener información sobre la dosis.

Si hay aire en la jeringa:
- Gire las jeringas conectadas de forma que la jeringa precargada esté arriba (ver la imagen a continuación).
- Empuje el émbolo de la jeringa para que el aire se transfiera de nuevo a la jeringa precargada (puede que este paso deba repetirse varias veces).
- Extraiga el volumen requerido de solución de Icatibanto.
4) Retire la jeringa precargada y el conector de la jeringa.
5) Deseche la jeringa precargada y el conector en el recipiente para objetos punzantes o cortantes.

2b) Preparación de la jeringa y la aguja para la inyección: Todos los pacientes (adultos, adolescentes y niños)

- Retire del blister la tapa de la aguja.
- Gire la tapa del capuchón de la aguja para romper el sello (la aguja debe permanecer dentro del capuchón).



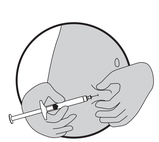
- Sostenga firmemente la jeringa. Conecte con cuidado la aguja a la jeringa precargada con la solución incolora.
- Atornille la jeringa precargada a la aguja, todavía fija en la tapa.
- Tire de la jeringa para retirar la aguja de la tapa. No tire del émbolo.
- La jeringa ya está lista para aplicar la inyección.

3) Preparación del lugar de la inyección

- Seleccione el lugar para la inyección. El lugar de la inyección deberá ser un pliegue del abdomen, a una distancia aproximada de 5-10 cm (2-4 pulgadas) por debajo del ombligo, hacia uno u otro lado. El área deberá estar como mínimo a 5 cm (2 pulgadas) de cualquier cicatriz. No escoja un área con hematomas, inflamada o dolorida.
- Limpie el lugar de la inyección frotando con un apósito con alcohol, y déjelo secar.

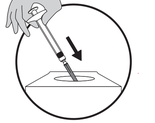
4) Inyección de la solución

- Sostenga la jeringa entre dos dedos, con el pulgar en el extremo del émbolo
- Verifique que no haya aire en la jeringa, presionando el émbolo hasta que aparezca la primera gota en la punta de la aguja.



- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando a la piel en un ángulo entre 45 a 90 grados.
- Manteniendo la jeringa en una mano, con la otra tome suavemente un pliegue de piel entre el pulgar y los dedos, en el lugar previamente desinfectado.
- Sostenga el pliegue de piel, acerque la jeringa e inserte rápidamente la aguja en el pliegue.
- Presione lentamente el émbolo con el pulso firme, hasta que todo el fluido se haya inyectado en la piel y no quede líquido en la jeringa.
- Presione lentamente, de modo que el proceso demore aproximadamente 30 segundos.
- Suelte el pliegue de piel y retire la aguja con suavidad.

5) Desecho de los materiales de la inyección



- Tire la jeringa, la aguja y la tapa de ésta en el recipiente para elementos cortantes destinado al desecho de residuos que pueden lesionar a terceros si no se manipulan correctamente.

Si se aplica más Agnes® del que debe (sobredosis)
Si se ha aplicado más cantidad de **Agnes®**, o si otra persona se ha aplicado su medicamento, **consulte a su médico inmediatamente.** Puede necesitar atención médica. Si va a visitar a un médico o al hospital más próximo, lleve el envase.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0