

FIRAZYR
Icatibant 30 mg
Solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Firazyr 30 mg solución inyectable en jeringa prellenada. La solución es un líquido transparente e incoloro.

Cada jeringa prellenada contiene 3 ml de acetato de icatibant que equivale a 30 mg de icatibant. Cada mililitro de solución contiene 10 mg de icatibant.

Cada jeringa prellenada contiene:

Icatibant	30,00 mg
Hidróxido de sodio	1,92 mg
Ácido acético glacial	3,96 mg
Cloruro de Sodio	22,35 mg
Agua para inyectables c.s.p.	3,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradiquinina de tipo 2 (B2) Código ATC: B06AC02: Otros agentes hematológicos, medicamentos utilizados para tratar el angioedema hereditario.

INDICACIONES

Firazyr está indicado para el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años en adelante, con deficiencia del inhibidor de la C1-esterasa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El AEH (una enfermedad autosómica dominante) está causado por la ausencia o la disfunción del inhibidor de la C1-esterasa. Las crisis de AEH se acompañan de un aumento de la liberación de bradiquinina, que es el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos.

El AEH se manifiesta con crisis intermitentes de edema subcutáneo y/o submucoso que afectan a las vías respiratorias altas, la piel y el tracto gastrointestinal. Por lo general, una crisis suele durar entre 2 y 5 días.

El icatibant es un antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradiquinina de tipo 2 (B2). Es un decapeptido sintético que tiene una estructura similar a la de la bradiquinina, pero con 5 aminoácidos no proteinógenos. En el AEH, las concentraciones elevadas de bradiquinina son el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos.

Efectos farmacodinámicos

En sujetos jóvenes sanos, el icatibant administrado a dosis de 0,8 mg/kg durante 4 horas, 1,5 mg/kg/día o 0,15 mg/kg/día durante 3 días permitió prevenir la aparición de hipotensión inducida por la bradiquinina, vasodilatación y taquicardia refleja. Se demostró que el icatibant es un antagonista competitivo cuando la dosis de provocación de la bradiquinina se multiplicó por cuatro.

Eficacia y seguridad clínica

Los datos de eficacia se obtuvieron de un ensayo clínico inicial fase II abierto y de tres ensayos en fase III controlados.

Los estudios clínicos Fase III (FAST-1 Y FAST-2) fueron aleatorios, doble ciego y controlado y un diseño idéntico a excepción por el comparador (uno con ácido tranexámico por vía oral como comparador y otro controlado con placebo)

Un total de 130 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir una dosis de 30 mg de icatibant (63 pacientes) o del comparador (ácido tranexámico en 38 pacientes o placebo en 29). Los episodios posteriores de AEH recibieron tratamiento en un estudio de extensión abierto. Los pacientes con síntomas de angioedema laríngeo recibieron tratamiento abierto con icatibant. La variable principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio de los síntomas utilizando una escala analógica visual (EAV).

La Tabla 1 muestra los resultados de eficacia de estos estudios.

FAST-3 fue un ensayo aleatorio, controlado con placebo y con grupo paralelo de 98 pacientes adultos con una edad promedio de 36 años. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis de icatibant 30 mg o placebo mediante inyección subcutánea. Un subgrupo de pacientes en dicho ensayo experimentó crisis de AEH agudas cuando se les suministró andrógenos, agentes antifibrinolíticos o inhibidores de la C1. La variable principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio de los síntomas utilizando una escala analógica visual (EAV-3) formada por 3 partes, la cual consiste en la evaluación de la hinchazón de la piel, dolor cutáneo y dolor abdominal. La Tabla 2 muestra los resultados de la eficacia correspondientes a FAST-3

En estos estudios, los pacientes con icatibant tuvieron una mediana del tiempo menor hasta el inicio del alivio de los síntomas (2, 2,5 y 2 horas, respectivamente) comparados con el ácido tranexámico (12 horas) y placebo (4,6 y 19,8 horas). El efecto del tratamiento con icatibant se confirmó a través de la variable secundaria de eficacia.

En un análisis integrado de dichos ensayos de Fase III controlados, el tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas de alivio y el tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas primarios de

alivio fueron similares sin consideración del grupo etario, sexo, peso o si el paciente utilizó o no andrógenos o agentes antifibrinolíticos.

La respuesta fue asimismo consistente a lo largo de crisis repetidas en los ensayos de Fase III controlados. Un total de 237 pacientes fueron tratados con 1386 dosis de 30 mg de icatibant para 1278 ataques de AEH agudo. En los primeros 15 ataques tratados con Firazyr (1.114 dosis para 1.030 ataques), el tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas de alivio fue similar en todos los ataques (2 a 2,5 horas). El 92,4% de estos ataques de AEH fueron tratados con una única dosis de Firazyr.

Tabla 1. Resultados de Eficacia FAST -1 y FAST-2

Ensayo clínico controlado de FIRAZYR comparado con ácido tranexámico/placebo: Resultados de eficacia					
FAST-2			FAST-1		
	Icatibant	Ácido tranexámico		Icatibant	Placebo
Número de sujetos en la población por intención de tratar (ITT)	36	38	Número de sujetos en la población por intención de tratar (ITT)	27	29
Valores iniciales por EAV (mm)	63,7	61,5	Valores iniciales por EAV (mm)	69,3	67,7
Cambio respecto de los valores iniciales tras 4 horas	-41,6	-14,6	Cambio respecto a los valores iniciales tras 4 horas	-44, 8	-23,5
Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-27,8 (-39,4; -16,2) p< 0,001		Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-23,3 (37,1; -9,4) p = 0,002	
Cambio respecto de los valores iniciales tras 12 horas	-54,0	-30,3	Cambio respecto de los valores iniciales tras 12 horas	- 54,2	- 42,4
Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-24,1 (<33,6;<14,6) p<0,001		Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-15,2 (-28,6; -1,7) p=0,028	
Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas (horas)			Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas (horas)		
Todos los episodios (N= 74)	2,0	12,0	Todos los episodios (N= 56)	2,5	4,6

Tasa de respuesta (%IC) 4 hs después del comienzo del tratamiento			Tasa de respuesta (%IC) 4 hs después del comienzo del tratamiento		
Todos los episodios (N= 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Todos los episodios (N= 56)	66,7 (46,0;83,5)	46,4 (27,5;66,1)
Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas: todos los síntomas (horas):			Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas: todos los síntomas (horas):		
Dolor abdominal	1,6	3,5	Dolor abdominal	2,0	3,3
Edema Cutáneo	2,6	18,1	Edema Cutáneo	3,1	10,2
Dolor Cutáneo	1,5	12,0	Dolor Cutáneo	1,6	9,0
Mediana del tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas, según el paciente (horas)			Mediana del tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas, según el paciente (horas)		
Todos los episodios (N= 74)	10,0	51,0	Todos los episodios (N= 56)	8,5	19,4
Mediana del tiempo hasta la remisión de los síntomas, según el paciente (horas)			Mediana del tiempo hasta la remisión de los síntomas, según el paciente (horas)		
Todos los episodios (N= 74)	0,8	7,9	Todos los episodios (N= 56)	0,8	16,9
Mediana del tiempo hasta la mejora total del paciente, según el médico (horas)			Mediana del tiempo hasta la mejora global del paciente, según el médico (horas)		
Todos los episodios (N= 74)	1,5	6,9	Todos los episodios (N= 56)	1	5,7

Tabla 2. Resultado de Eficacia para FAST-3

Resultados de eficacia: FAST-3; Fase Controlada – Población por intención a tratar ITT				
Criterio de valoración fundamental	Estadística	Firazyr (n = 43)	Placebo (n = 45)	Valor p
Criterio de valoración primario				
Transcurso de tiempo hasta el inicio de los síntomas de alivio EAV compuesta (en horas)	Mediana	2,0	19,8	<0,001
Otros criterios de valoración				
Transcurso de tiempo hasta el inicio de los síntomas de alivio primario (hs)	Mediana	1,5	18,5	<0,001
Cambio en la escala EAV compuesta dos horas luego del tratamiento	Media	-19,74	-7,49	<0,001
Cambio en la escala compuesta de síntomas evaluados en el sujeto a las 2 horas	Media	-0,53	-0,22	<0,001
Cambio en la escala compuesta de síntomas evaluados por el investigador a las dos horas	Media	-0,44	-0,19	<0,001
Tiempo transcurrido hasta el alivio casi completo de los síntomas (hs)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Tiempo transcurrido hasta la mejora de los síntomas iniciales evaluado por el sujeto (hs)	Mediana	0,8	3,5	<0,001
Tiempo transcurrido hasta la mejora de los síntomas iniciales evaluado por el investigador (hs)	Mediana	0,8	3,4	<0,001

Un total de 66 pacientes fueron tratados por crisis de AEH que afectaron a la laringe en dichos ensayos clínicos de Fase III controlados. Los resultados fueron similares a los obtenidos en pacientes con crisis no laríngeas de AEH en relación con el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio de los síntomas.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del icatibant se ha descrito con detalle mediante ensayos con voluntarios sanos y pacientes, en los que la administración se realizó por vía intravenosa y por vía subcutánea. El perfil farmacocinético del icatibant en pacientes con AEH es similar al observado en los voluntarios sanos.

Absorción

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

Distribución

El volumen de distribución del icatibant (Vss) es de unos 20-25 litros. La unión a las proteínas plasmáticas es del 44%.

Eliminación

Icatibant se elimina principalmente mediante metabolismo y menos del 10% de las dosis se excreta en la orina como fármaco inalterado. El clearance es de unos 15-20l/h y es independiente de la dosis. La vida media final en plasma es de 1-2 horas aproximadamente.

Biotransformación

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

Los estudios *in vitro* han confirmado que el icatibant no se degrada por vías metabólicas oxidativas.

No es inhibidor de las principales isoenzimas del citocromo P450 (CYP) (CYP 1 A 2, 2 A 6, 2 B 6, 2 C 8, 2 C 9, 2 C 19, 2 D 6, 2 E 1 Y 3 A 4), ni es tampoco inductor de CYP 1 A 2 y 3 A 4.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Los datos sugieren una reducción del clearance dependiente de la edad, que produce una exposición de aproximadamente, más del 50-60% en los ancianos (75-80 años) comparado con pacientes de 40 años.

Género

Los datos sugieren que no existe diferencia en el clearance entre hombres y mujeres luego de la corrección por peso corporal.

Disfunción hepática y renal

Los escasos datos disponibles indican que la exposición al icatibant no resulta afectada por la insuficiencia hepática o renal.

Raza

La información sobre el efecto por raza de individuos es limitada. Los datos de exposición disponible no sugieren diferencia en el clearance entre sujetos no-blancos (n=40) y blancos (n=132).

Población pediátrica

La farmacocinética de icatibant se caracterizó en pacientes pediátricos con AEH en el estudio HGT-FIR-086 (ver “*Propiedades Farmacodinámicas*”). Luego de una única administración subcutánea (0,4 mg/kg hasta un máximo de 30 mg), el tiempo hasta una concentración máxima es de aproximadamente 30 minutos y la vida media terminal es de alrededor de 2 horas. No se observaron diferencias en la exposición a icatibant entre los pacientes con AEH con o sin un ataque. Los modelos de población farmacocinética que usaron tanto datos de adultos como pediátricos mostraron que el clearance de icatibant se encuentra relacionado con el peso corporal, con valores de clearance más bajos observados para pesos corporales menores en la población pediátrica con AEH. En base a los modelos de dosificación basada en peso, la exposición prevista al icatibant en la población pediátrica con AEH (ver “*Posología y Modo de Administración*”) es menor a la exposición observada en estudios conducidos en pacientes adultos con AEH.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y 9 meses en perros. Tanto en ratas como en perros, se observó una reducción relacionada a las dosis en los niveles de hormonas sexuales en circulación, y el uso repetido de icatibant retrasó la maduración sexual, con carácter reversible.

Las exposiciones diarias máximas definidas por el área bajo la curva (AUC) obtenidas con las concentraciones de fármaco sin efectos adversos observados (NOAEL), en el estudio de 9 meses en perros, fueron 2,3 veces mayores, que la AUC en seres humanos después de una dosis subcutánea de 30 mg. No fue posible medir un NOAEL en el estudio en ratas; sin embargo, todos los resultados de ese estudio mostraron efectos totales o parciales 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 icatibant. Se desconoce la relevancia clínica de los hallazgos referentes a las glándulas suprarrenales.

Icatibant no produjo efecto alguno sobre la fertilidad de los ratones machos (dosis máxima 80,8 mg/kg/día) y ratas (dosis máxima 10 mg/kg/día).

En un estudio de 2 años que se realizó a fin de evaluar el potencial carcinogénico de icatibant en ratas, las dosis diarias que arrojaron niveles de exposición aproximadamente dos veces mayor que aquella obtenida luego de una dosis terapéutica en humanos no produjeron efectos sobre la incidencia o morfología de los tumores. Los resultados no manifiestan un potencial carcinogénico para icatibant.

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

El icatibant no resultó teratogénico cuando se administró mediante inyección subcutánea en las primeras fases del desarrollo embrionario y fetal a ratas (dosis máxima de 25 mg/kg/día) y conejas (dosis máxima de 10mg/kg/día). Icatibant es un potente antagonista de la bradiquinina y, por consiguiente, cuando se administra en dosis altas, el tratamiento puede afectar al proceso de implantación uterina y a la posterior estabilidad uterina al comienzo de la gestación. Estos efectos uterinos se manifiestan también en las últimas fases de la gestación, cuando el icatibant 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/día).

En un estudio de 2 semanas de hallazgo de rango de dosis subcutáneas en ratas jóvenes se identificó la dosis de 25 mg/kg/día como la dosis máxima tolerada. En un ensayo de toxicidad

juvenil en el cual se trató a ratas sexualmente inmaduras con 3 mg/kg durante 7 semanas, se observó una atrofia de los testículos y epidídimos; los hallazgos microscópicos observados fueron parcialmente reversibles. Se observaron efectos similares del icatibant sobre el tejido reproductivo en las ratas y perros sexualmente maduros. Los resultados sobre los tejidos fueron consistentes con los efectos registrados sobre las gonadotrofinas y durante el período fuera del tratamiento posterior parecen ser reversibles.

El icatibant no produjo cambios en la conducción cardíaca *in vitro* (canal hERG) ni en la conducción in vivo en perros normales ni en distintos modelos caninos (marcapasos ventricular, esfuerzo físico y derivación coronaria), en los que tampoco se observaron cambios hemodinámicos relacionados. Se ha demostrado que el icatibant 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Firazyr está previsto para ser utilizado bajo la dirección de un profesional de la salud.

Posología

Adultos

La dosis recomendada es una única inyección subcutánea de Firazyr 30 mg.

En la mayoría de los casos, una sola inyección de Firazyr es suficiente para el tratamiento de una crisis. En caso de no obtener una mejoría satisfactoria, o en caso donde los síntomas reaparezcan, se podrá administrar una segunda inyección de Firazyr después de 6 horas. Si la segunda inyección no produce un alivio satisfactorio o si reaparecen los síntomas, se podrá administrar una tercera inyección de Firazyr después de otras 6 horas. No se deben administrar más de 3 inyecciones de Firazyr en un período de 24 horas.

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

Población pediátrica

La dosis recomendada de Firazyr basado sobre el peso corporal del niño y del adolescente (edad de 2 a 17 años) se facilita en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Régimen de dosis para pacientes pediátricos

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

En el ensayo clínico, no se administró más de 1 inyección de Firazyr por ataque de AEH. No puede recomendarse un régimen de dosis para niños menores de 2 años o con un peso menor a los 12 kg debido a que la seguridad y eficacia en este grupo pediátrico no ha sido establecida.

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 icatibant es mayor en los pacientes de edad avanzada. Se desconoce la relevancia que pueden tener estos datos para la seguridad de Firazyr (ver “*Propiedades Farmacocinéticas*”).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Modo de administración

Firazyr está preparado para administración subcutánea, preferiblemente en la zona abdominal.

Firazyr solución inyectable debe administrarse lentamente, dado el volumen que se debe administrar. Cada jeringa de Firazyr está prevista exclusivamente para un solo uso. Consultar la “Información para el paciente” para ver las instrucciones de uso.

Administración por parte del cuidador/Autoadministración

La decisión de comenzar la administración de Firazyr por el cuidador o una autoadministración solo podrá tomarla un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario (ver “*Advertencias y Precauciones*”).

Adultos

Firazyr podrá ser administrado por el propio paciente o por la persona que lo atiende únicamente después de haber sido capacitado en la técnica para inyecciones subcutáneas por un profesional de la salud.

Niños y adolescentes de 2-17 años

Firazyr podrá ser administrado por la persona que lo atiende únicamente después de haber sido capacitado en la técnica para inyecciones subcutáneas por un profesional de la salud.

Otras consideraciones

La solución debe ser transparente e incolora y no debe contener partículas visibles.

La jeringa prellenada de icatibant y todos los demás componentes son para un solo uso únicamente.

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 deberán descartarse en contenedores aptos para materiales cortantes/punzantes.

Cuando la dosis requerida sea menor a 30 mg (3 ml), es necesario contar con el siguiente equipo para extraer y administrar la dosis adecuada:

- Adaptador (conector/acople proximal y/o distal hembra, luer lock).
- Jeringa graduada de 3 ml (recomendado).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Crisis laríngea

Los pacientes con crisis laríngeas deben permanecer en observación en un centro médico adecuado después de la inyección, hasta que el médico considere seguro darle de alta.

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 bradiquinina de tipo 2. Por consiguiente, Firazyr debe administrarse con precaución a los pacientes con cardiopatía isquémica aguda o angina de pecho inestable (ver "*Datos preclínicos sobre seguridad*").

Accidente cerebrovascular

Aunque existen datos que avalan un efecto beneficioso del bloqueo de los receptores B2 inmediatamente después de un ataque cerebro vascular, existe posibilidad teórica de que el icatibant puede atenuar los efectos neuro protectores positivos de fase retardada de la bradiquinina. En consecuencia, se extremará la precaución cuando se administre el icatibant a pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular en las semanas anteriores.

Administración por parte de un cuidador/ Autoadministración

Para los pacientes que nunca han recibido Firazyr previamente, el primer tratamiento debe ser administrado en una institución médica o bajo la dirección de un médico.

En caso de que el alivio no sea satisfactorio o de recurrencia de los síntomas tras el tratamiento autoadministrado o administrado por un cuidador, se recomienda que el paciente o el cuidador busque asistencia médica. Para los adultos, las dosis posteriores que pudieran ser necesarias para la misma crisis deberán ser administradas en un centro de salud. No se cuenta con datos sobre la administración de dosis subsecuentes para el mismo ataque en adolescentes o niños.

Los pacientes que experimenten un ataque laríngeo en todos los casos deberán buscar atención médica y deberán quedar en observación en un centro médico incluso después de haber administrado la inyección en el hogar.

Población pediátrica

Es limitada la experiencia para el tratamiento de más de un ataque de AEH con Firazyr en la población pediátrica.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se espera que se produzcan interacciones farmacocinéticas relacionadas con el CYP450 (ver “*Propiedades farmacocinéticas*”).

No se ha estudiado la administración conjunta de Firazyr 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 bradiquinina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos al icatibant. Los estudios en animales han mostrado efectos sobre la implantación uterina y el parto (ver “*Datos preclínicos sobre seguridad*”), pero se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Firazyr 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

El icatibant 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 ignora si el icatibant se excreta en la leche materna humana, pero se recomienda que las mujeres que se encuentren en período de lactancia que deseen utilizar Firazyr no amamenten a sus hijos en las 12 horas siguientes al tratamiento.

Fertilidad

Tanto en ratas como en perros, el uso repetido de icatibant produjo efectos en los órganos reproductivos. Icatibant no ha tenido efecto sobre la fertilidad de ratones y ratas machos (ver “*Datos preclínicos sobre seguridad*”). En un estudio con 39 adultos sanos de hombres y mujeres tratados con 30 mg cada 6 horas con 3 dosis cada 3 días hasta un total de 9 dosis, no se observaron cambios clínicamente significativos ni en mujeres ni en hombres desde el inicio con un basal y una concentración estimulada por GnRH de hormona reproductiva. No hubo efectos significativos de icatibant sobre la concentración de la progesterona en su fase lútea y función lútea, o en la duración del ciclo menstrual en mujeres como tampoco hubo efectos significativos en la cantidad de esperma, motilidad y morfología en hombres. El régimen de dosis utilizado para este estudio es poco probable que pueda sostenerse en un contexto clínico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Firazyr produce efectos leves sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado con poca frecuencia casos de fatiga, letargo, cansancio, somnolencia y mareo después de la administración de Firazyr. 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 usados para registro, unos 999 ataques de AEH han sido tratados con Firazyr 30 mg administrados en forma subcutánea por un profesional de la salud. Firazyr 30 mg SC ha sido administrado por un profesional médico a 129 sujetos sanos y 236 pacientes con AEH.

Casi todos los sujetos que recibieron tratamiento con icatibant 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 se resolvieron sin necesidad de intervención.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 4** se define utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas con Icatibant

Sistema por Clase de Órgano (categoría de incidencia)	Término preferido
Trastornos del sistema nervioso (Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Mareos Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales (Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$) (Desconocido)	Erupción Eritema Prurito Urticaria**
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración (Muy frecuentes $\geq 1/10$) (Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Reacciones en el sitio de inyección* Pirexia
Investigaciones-Pruebas de laboratorio (Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Aumento de transaminasas

* moretones, hematoma, sensación de ardor, eritema, hipostesia, irritación, entumecimiento, edema, dolor en el sitio de inyección, sensación de presión, prurito, inflamación, urticaria y fiebre

** : Reacciones adversas de la experiencia posterior a su lanzamiento

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 fueron expuestos al tratamiento con icatibant durante estudios clínicos. Treinta y un pacientes recibieron una única dosis de icatibant y 1 paciente (un adolescente) recibió icatibant por dos ataques de AEH (en total, dos dosis). Firazyr se administró por inyección subcutánea con una dosis de 0,4 mg/kg basado en el peso corporal hasta una dosis máxima de 30 mg.

La mayoría de los pacientes pediátricos que fueron tratados con icatibant subcutáneo experimentó reacciones en el sitio de la inyección tales como eritema, inflamación, sensación de ardor, dolor en la piel y picazón/prurito; estos fueron catalogados como de leves a moderados en severidad y consistentes con las reacciones que habían sido reportadas en los adultos. Dos pacientes pediátricos experimentaron reacciones en el sitio de la inyección los cuales fueron evaluados como severos y los que se resolvieron por completo dentro de las 6 horas. Estas reacciones fueron eritema, inflamación, ardor y sensación de fiebre.

No se observaron cambios clínicamente significativos en las hormonas reproductivas durante los estudios clínicos.

Inmunogenicidad

A lo largo de tratamientos repetitivos en ensayos controlados fase III, raramente se observaron resultados positivos de anticuerpos anti-icatibant. Todos los pacientes mantuvieron la eficacia. Un paciente tratado con Firazyr dio resultado positivo de anticuerpos anti-icatibant tanto antes como después del tratamiento con Firazyr. Este paciente fue seguido durante 5 meses y los siguientes resultados dieron negativo para anticuerpos anti-icatibant. No se han reportado reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia con el uso de Firazyr.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe información clínica sobre casos de sobredosificación.

Una dosis de 3,2 mg/kg intravenosa (aproximadamente 8 veces la dosis terapéutica) provocó en sujetos sanos eritema transitorio, prurito o hipotensión. No fue necesario realizar ninguna intervención terapéutica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Una jeringa prellenada de 3 ml (vidrio de tipo I) con tapón de émbolo (bromobutilo recubierto con polímero de fluorocarbono) y una aguja hipodérmica (25 G; 16 mm, acondicionada separadamente) dentro de un blíster.

CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25° C.

No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 55.562

Elaborado por:

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co KG, SCHÜTZENSTRASSE 87, 99-101, 88212
RAVENSBURG, Alemania.

Importado y comercializado por:

Shire Human Genetic Therapies S.A. Domingo de Acassuso 3780, 1er piso, Olivos, (B1636ETT),
Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: enero 2019

Disposición 839/19

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Firazyr 30 mg solución inyectable en jeringa prellenada
Icatibant

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento

- Conserve este prospecto. Tal vez vuelva a necesitarlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se lo han recetado a usted. No se lo de a otros. Puede dañarlos, aunque presente los mismos síntomas que usted.
- Si algunos de los efectos secundarios empeoran, o si advierte cualquier efecto secundario no listado en este prospecto por favor comuníquese con su médico o farmacéutico.

Este prospecto contiene:

1. Que contiene Firazyr y para que se utiliza
2. Antes de usar Firazyr
3. Como usar Firazyr
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar Firazyr
6. Información adicional

1. QUE CONTIENE FIRAZYR Y PARA QUE SE UTILIZA

Firazyr es una solución inyectable que contiene el principio activo Icatibant

Firazyr se utiliza para el tratamiento de los síntomas de angioedema hereditario (AEH), en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años en adelante.

Con el AEH aumentan las concentraciones de una sustancia presente en la sangre llamada Bradiquinina, lo que produce síntomas como hinchazón, dolor, náusea, y diarrea.

Firazyr bloquea la actividad de la Bradiquinina y por lo tanto frena la progresión de síntomas de la crisis de AEH.

2. ANTES DE USAR FIRAZYR

No usar Firazyr

- Si usted es alérgico (hipersensible) al Icatibant o a cualquier ingrediente de Firazyr.

Tenga especial cuidado con Firazyr

-Algunos efectos adversos relacionados con Firazyr son similares a los síntomas de su enfermedad. Comuníquese con su médico inmediatamente si advierte que los síntomas de sus crisis empeoran luego de recibir Firazyr.

-Si sufre angina de pecho (disminución del flujo de sangre al músculo cardíaco), por favor consulte a su médico antes de usar Firazyr.

-Si ha sufrido recientemente un accidente cerebrovascular, por favor consulte con su médico antes de usar Firazyr.

-Debe capacitarse sobre la técnica para inyecciones subcutáneas (bajo la piel) antes de autoadministrarse Firazyr.

-Si se autoadministra Firazyr o si se lo administra la persona quien lo atiende mientras experimenta una crisis laríngea (obstrucción de la vía aérea superior), deberá buscar asistencia médica de inmediato.

- Si sus síntomas no se resuelven después de una autoadministración con una inyección de Firazyr, debe buscar atención médica para un tratamiento posterior.

Uso de otros medicamentos

No se conocen interacciones de Firazyr con otros medicamentos. Si usted está tomando un medicamento que sea un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (por ejemplo: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) utilizado para bajar su presión sanguínea o para cualquier otra situación, debe informar a su médico antes de recibir Firazyr.

Por favor informe a su médico o a su farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta médica.

Tomar Firazyr con alimento y bebida

Los alimentos y las bebidas no alteran los efectos de Firazyr

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o planifica un embarazo coméntelo con su médico antes de iniciar el tratamiento con Firazyr.

Si esta amamantando no deberá dar el pecho durante 12 horas después de haber recibido Firazyr. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Manejar y utilizar maquinarias

No maneje ni utilice maquinarias si se siente cansado o mareado como resultado de una crisis de AEH o después de inyectar Firazyr.

Información importante sobre alguno de los ingredientes de Firazyr

La solución inyectable contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio, por lo que se lo considera "libre de sodio".

3. COMO USAR FIRAZYR

Si nunca ha recibido Firazyr previamente, su primera dosis de Firazyr se la deberá inyectar su médico o enfermera. Su médico le informará cuando considera que se encuentra en condiciones para darle el alta.

Después de analizar junto a su médico o enfermera, y después de aprender la técnica para inyecciones subcutáneas (bajo la piel), usted mismo o la persona que lo atiende pueden administrar Firazyr si tiene una crisis de AEH. Es importante inyectar Firazyr por vía subcutánea (bajo la piel) tan pronto como advierta la crisis de angioedema hereditario. El personal de salud le enseñara a usted o a la persona que lo atiende como inyectar de forma segura siguiendo las instrucciones del prospecto.

Niños y adolescentes de 2-17 años

Firazyr podrá ser administrado por la persona que lo atiende únicamente después de haber sido capacitado en la técnica para inyecciones subcutáneas por un profesional de la salud.

Cuando y con qué frecuencia debe usar Firazyr

Su médico ha determinado la dosis exacta de Firazyr y le informará cuando y con qué frecuencia deberá utilizarlo. La dosis recomendada de Firazyr es una inyección (3ml, 30mg) aplicados por vía subcutánea (bajo la piel) tan pronto como advierta un ataque de angioedema hereditario (por ejemplo, aumento de la inflamación cutánea, particularmente afectando el rostro y el cuello o aumento de dolor abdominal). Si no advierte mejoría de los síntomas transcurridas 6 horas, se puede aplicar otra dosis inyectable de Firazyr (3 ml). Si transcurridas otras 6 horas sigue sin experimentar alivio puede inyectarse una tercera dosis (3ml).

No debe inyectarse más de tres dosis en un período de 24 horas y no más de ocho inyecciones de Firazyr en un mes.

Población pediátrica

La dosis recomendada de Firazyr basado sobre el peso corporal del niño y del adolescente (edad de 2 a 17 años) se facilita en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1: régimen de dosis para pacientes pediátricos

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

En el ensayo clínico, no se administró más de 1 inyección de Firazyr por ataque de AEH.

No puede recomendarse un régimen de dosis para niños menores de 2 años o con un peso menor a los 12 kg debido a que la seguridad y eficacia en este grupo pediátrico no ha sido establecida.

Como debe administrarse Firazyr

Firazyr está preparada para inyectarse en forma subcutánea (bajo la piel). Cada jeringa debe utilizarse una sola vez.

Firazyr se inyecta con una aguja corta en el tejido graso de la piel del abdomen (estomago).

Si tiene consultas adicionales sobre el uso de este medicamento consulte a su médico o farmacéutico.

Las siguientes instrucciones paso a paso están preparadas únicamente para la autoadministración:

Las instrucciones incluyen los siguientes pasos:

- 1) Información importante general.
- 2) Preparación de la jeringa y la aguja para la inyección.
- 3) Preparación del área de inyección.
- 4) Inyectando la solución.
- 5) Como descartar el material inyectable.

Instrucciones paso a paso para la inyección

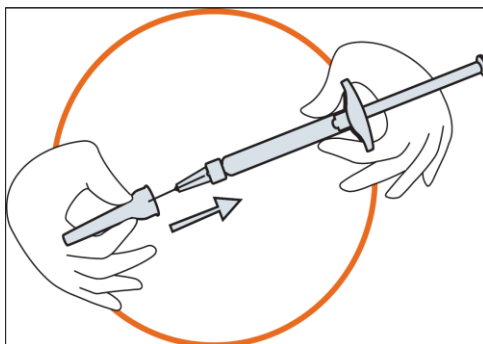
1) Información importante general.

- Lave sus manos con jabón y agua antes de iniciar el proceso.
- Abra el blíster retirando el sello.
- Retire la jeringa prellenada de la bandejita.
- Desenrosque y quite la tapa del extremo de la jeringa prellenada.
- Deje la jeringa prellenada una vez que desenrosque la tapa.

2) Preparación de la jeringa y la aguja para la inyección.



- Retire la tapa de la aguja del blíster.
- Retire el sello de la tapa de la aguja (la aguja debe permanecer dentro de la tapa).



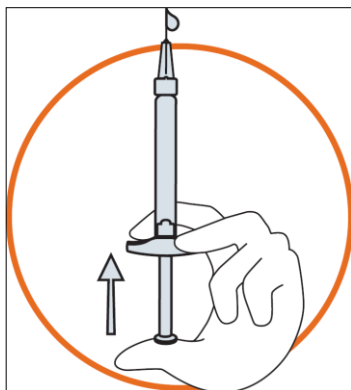
- Sostenga la jeringa firmemente. Cuidadosamente conecte la aguja a la jeringa prellenada que contiene una solución incolora.
- Enrosque la jeringa prellenada a la aguja que todavía se encuentra fija a la tapa.
- Tire de la jeringa para retirar la tapa de la aguja. No tire del embolo.
- La jeringa ya está lista para la aplicación.

3) Preparar el área de inyección.

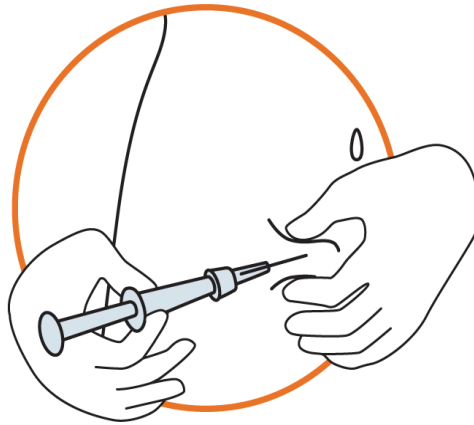


- Elija el área de inyección. El Área de la inyección deberá ser un pliegue de su abdomen aproximadamente de 5-10cms (2-4 pulgadas) sobre cualquiera de los dos lados debajo del ombligo. Esta área deberá estar como mínimo a 5 cm (2 pulgadas) de cualquier cicatriz. No escoja un área que muestre hematomas, inflamación o con dolor.
- Limpie el lugar de la inyección frotando con un apósito con alcohol y deje secar.

4) Inyectando la solución.

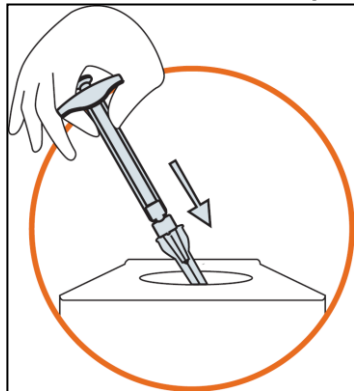


- Sostenga la jeringa con una mano entre dos dedos con el pulgar en el extremo del embolo.
- Verifique que no haya aire en la jeringa presionando el embolo hasta que aparezca la primera gota en la punta de la aguja.



- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando a la piel en un ángulo entre 45° a 90°.
- Manteniendo la jeringa con una mano, utilice la otra mano suavemente para tomar un pliegue de la piel entre el pulgar y los otros dedos, en el lugar previamente desinfectado para la inyección.
- Sostenga el pliegue de la piel, acerque la jeringa e inserte rápidamente la aguja en el pliegue.
- Presione lentamente a fin de que el proceso demore aproximadamente 30 segundos.
- Suelte el pliegue de piel y retire la aguja con suavidad.

5) Como descartar el material inyectable.



- Tire la jeringa, la aguja y la tapa en el recipiente para elementos cortantes preparado para recibir residuos que pueden lesionar a terceros si no se los manipula correctamente.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

- Al igual que todos los medicamentos, Firazyr puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Casi todos los pacientes que reciben Firazyr experimentarán una reacción en el área de inyección (tales como irritación cutánea, hinchazón, dolor, picazón, eritema y ardor). Estos efectos suelen ser leves y mejoran sin necesidad de ningún tratamiento adicional.
- La frecuencia de posibles efectos adversos que se enumeran a continuación se definen siguiendo esta norma: "Muy frecuentes" (afectan a más de 1 usuario entre 10), "Frecuentes" (afectan 1 a 10 usuarios en 100), "Poco frecuentes" (afectan 1 a 10 usuarios en 1000), "Raros" (afectan 1 de 10 usuarios en 10000), "Muy raros" (afectan a menos de 1 usuario en 10000), "Se desconoce" (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles).

Muy frecuente

Reacciones en el área de inyección (moretones, hematoma, sensación de ardor, eritema, hipostesia, irritación, entumecimiento, edema, dolor en el sitio de inyección, sensación de presión, prurito, inflamación, urticaria y fiebre)

Frecuente:

Dolor de cabeza.

Mareos.

Sarpullido

Eritema

Prurito

Poco frecuente:

Náusea o vómito.

Urticaria generalizada.

Pirexia

Astenia

Fatiga

Aumento de transaminasas

Informe a su médico inmediatamente si nota que los síntomas de sus ataques empeoran después de recibir Firazyr.

Si cualquier efecto adverso empeora o si advierte cualquier efecto adverso no listado en este prospecto por favor notifique a su médico o farmacéutico.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. COMO CONSERVAR FIRAZYR

Mantener fuera del alcance o vista de los niños.

No utilizar Firazyr luego de su fecha de vencimiento que se muestra en el rótulo después de las letras VEN. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

No almacenar por encima de los 25°C. No congelar.

Firazyr 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 esta opaca, si tiene partículas, o si el color de la solución ha cambiado.

Los medicamentos no deben descartarse por los desagües ni tirarse a la basura consulte con su farmacéutico para saber o conocer como desechar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudan a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACION ADICIONAL

Que contiene Firazyr

El principio activo es Icatibant 30mg (como acetato) en una solución para inyección de 3ml en cada jeringa prellenada.

Los otros ingredientes son cloruro de sodio, ácido acético glacial, hidróxido de sodio y agua para inyección. La solución no contiene conservantes.

Aspecto de Firazyr y contenido del envase

Firazyr es una solución para inyección transparente, incolora en una jeringa de vidrio prellenada de 3 ml. Se incluye en el envase una aguja hipodérmica (25G; 16mm).
Firazyr se presenta como un empaque unitario con una jeringa prellenada y una aguja o empaque múltiple conteniendo 3 jeringas prellenadas con tres agujas.
Puede ser que no todos los empaques se encuentren a la venta.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 55.562

Elaborado por:

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co KG, SCHÜTZENSTRASSE 87, 99-101, 88212
RAVENSBURG, Alemania.

Importado y comercializado por:

Shire Human Genetic Therapies S.A. Domingo de Acassuso 3780, 1er piso, Olivos, (B1636ETT),
Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: enero 2019

Disposición 839/19