



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2264

BUENÓS AIRES, 10 MAY 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022387-08-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 ( corresponde al Art.4º de dicho Decreto ).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 2264

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 2264

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FIRAZYR y nombre/s genérico/s ICATIBANT, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 2264

lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022387-08-9

DISPOSICIÓN N°:

2264

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**2264**

Nombre comercial: FIRAZYR

Nombre/s genérico/s: ICATIBANT

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: RENTSCHLER  
BIOTECHNOLOGIE GMBH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: ERWIN-RENTSCHLER-STRASSE 21  
D-88471, LAUPHEIM. ALEMANIA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: UNIÓN  
EUROPEA .

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EREZCANO 3350/54  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a  
continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FIRAZYR.

Clasificación ATC: C01EB19.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

2264

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO SINTOMATICO DE CRISIS AGUDAS DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH) EN ADULTOS (CON DEFICIENCIA DEL INHIBIDOR DE LA ESTERASA C1).

Concentración/es: 30 MG de ICATIBANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ICATIBANT 30 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 22.35 MG, HIDROXIDO DE SODIO 1.92 MG, ACIDO ACETICO GLACIAL 3.96 MG, AGUA PARA INYECTABLE 3 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE 3ML (VIDRIO DE TIPO I ) CON TAPON DEL EMBOLO (RECUBIERTO CON BROMOBUTILO CON POLIMERO DE FLUOROCARBONO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO UNA JERINGA PRÉLLENADA DE 3 ML MAS UNA AGUJA HIPODERMICA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO UNA JERINGA PRELLENADA DE 3 ML MAS UNA AGUJA HIPODERMICA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR A TEMPERATURA; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: RENTSCHLER  
BIOTECHNOLOGIE GMBH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: ERWIN-RENTSCHLER-STRASSE 21  
D-88471, LAUPHEIM. ALEMANIA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: UNIÓN  
EUROPEA .

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EREZCANO 3350/54  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

2264

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2264

**DR. CARLOS CHIALE**  
**INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



## PROSPECTO

Firazyr 30 mg

Icatibant

Solución inyectable en jeringa prellenada

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 de 3 ml contiene 37,5 mg 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).

### INDICACIONES

Firazyr está indicado para el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos (con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1.).

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

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

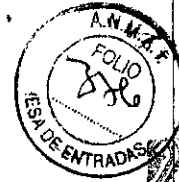
El AEH se manifiesta con crisis intermitentes de edema subcutáneo y/o submucoso que afectan a las vías respiratorias altas, la piel y el tracto gastrointestinal. Por lo general, una crisis suele durar entre 2 y 5 días.

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 proteínógenos. En el AEH, las concentraciones elevadas de bradiquinina son el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos.

En sujetos jóvenes sanos, el icatibant administrado a dosis de 0,8 mg/kg durante 4 horas, 1,5 mg/kg

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO





al día o 0,15 mg/kg al 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.

Los datos de eficacia se obtuvieron de un ensayo clínico inicial fase II abierto y de dos ensayos en fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados (uno con ácido tranexámico por vía oral como comparador activo y otro controlado con placebo). Salvo el comparador, los ensayos pivotaes fase III tuvieron un diseño idéntico. 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.

22671

En los ensayos fase III, la variable principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio de los síntomas utilizando una escala analógica visual (EAV). En ambos ensayos, la mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas fue menor en los pacientes tratados con icatibant (2,0 y 2,5 horas, respectivamente) que en los tratados con ácido tranexámico (12,0 horas) y con placebo (4,6 horas). Las variables secundarias de eficacia confirmaron el efecto terapéutico del icatibant.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de los dos ensayos pivotaes.

Ensayo clínico controlado de FIRAZYR comparado con ácido tranexámico/placebo: Resultados de eficacia					
ENSAYO 1			ENSAYO 2		
	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 en la escala analógica visual (mm)	63,7	61,5	Valores iniciales en la escala analógica visual (mm)	69,3	67,7
Cambio respecto de los valores iniciales tras 4 horas	-41,6	-14,6	Cambio respecto de los valores iniciales tras 4 horas	-44,6	-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)	-22,3 (-36,1; -9,3) 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	-53,9	-41,0

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



Ensayo clínico controlado de FIRAZYR comparado con ácido tranexámico/placebo: Resultados de eficacia

ENSAYO 1			ENSAYO 2		
	Icatibant	Ácido tranexámico		Icatibant	Placebo
Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-24,1 (-33,6; -14,6) p < 0,001		Diferencia entre tratamientos (95% IC, valor p)	-14,0 (-27,7; -0,3) p = 0,046	
Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas (horas)			Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas (horas)		
Todos los episodios (N = 74)	2,0	12,0	Todos los episodios (N = 56)	2,5	4,6
Tasa de respuesta (% IC) 4 horas después del comienzo del tratamiento			Tasa de respuesta (% IC) 4 horas después del comienzo del tratamiento		
Todos los episodios (N = 74)	80,0 (63,1; 91,6)	30,6 (16,3; 48,1)	Todos los episodios (N = 56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5; 66,1)
Mediana del tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas: todos los síntomas (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
Hinchazón	2,6	18,1	Hinchazón	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 (horas)			Mediana del tiempo hasta el alivio casi completo de los síntomas (horas)		
Todos los episodios (N = 74)	10,0	51,0	Todos los episodios (N = 56)	8,5	23,3
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

2264

MARIA BECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TECNICA  
SHURE PHARMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

  
SHURE PHARMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



Ensayo clínico controlado de FIRAZYR comparado con ácido tranexámico/placebo: Resultados de eficacia

ENSAYO 1			ENSAYO 2		
	Icatibant	Ácido tranexámico		Icatibant	Placebo
Mediana del tiempo hasta la mejora global 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)	1,0	5,7

220

En la fase de extensión abierta del ensayo, ciento dieciocho pacientes recibieron tratamiento para un total de 597 crisis distintas. Los resultados de eficacia fueron similares a los obtenidos en la fase controlada de los ensayos. En los dos estudios, la mayoría de las crisis (89,3% y 90,9%, respectivamente) sólo necesitaron una dosis única de icatibant.

Un total de 36 pacientes recibió tratamiento para un total de 61 crisis de AEH que afectaron a la laringe. Los resultados fueron de nuevo similares a los obtenidos en pacientes con crisis no laríngeas de AEH, con una mediana del tiempo hasta el inicio de la remisión de los síntomas de 0,6 - 1,0 horas (fase controlada).

**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 aproximadamente 0,5 horas.

**Distribución**

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

**Eliminación**

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

**Metabolismo**

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.

MARIA CECILIA BSMORIL  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm. M.N. 13.744

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



No es inhibidor de las principales isoenzimas del citocromo P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, y 3A4), ni es tampoco inductor de CYP 1A2 y 3A4.

#### *Poblaciones especiales*

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) que en un paciente de 40 años. Los datos sugieren que ni el sexo, ni el peso parecen afectar significativamente a la farmacocinética del icatibant.

2264

Los escasos datos disponibles indican que la exposición al icatibant no resulta afectada por la insuficiencia hepática o renal. No se ha evaluado la influencia de la raza en la farmacocinética del icatibant. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han realizado estudios a dosis repetidas de hasta 3 meses de duración en ratas y perros. Las exposiciones diarias máximas (AUC) obtenidas con las concentraciones de fármaco sin efectos adversos observados (NOAEL) fueron, en el estudio de 3 meses realizado en ratas 3,6 veces mayores y, en el estudio de 4 semanas realizado en perros 9,4 veces mayores, que la AUC en seres humanos después de una dosis subcutánea de 30 mg.

Hasta la fecha no se han realizado estudios a largo plazo para determinar el potencial carcinógeno del icatibant.

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

El icatibant 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). El 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 al día).

En ratas y perros inmaduros, el uso repetido del icatibant retrasó de manera reversible la maduración sexual. Los efectos parecen derivar de los cambios en los niveles de gonadotropina inducidos por icatibant, y fueron reversibles. También se produjeron efectos similares del icatibant sobre las gonadotropinas en perros sexualmente maduros.

El icatibant no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de ratones y ratas macho.

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 lo 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

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



perjudicial en la isquemia aguda.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Firazyr para el tratamiento de una crisis de angioedema hereditario es una inyección subcutánea de 30 mg administrada por un profesional de la salud, preferentemente en la zona abdominal.

Firazyr no está destinado a la autoadministración.

Firazyr debe administrarse por vía subcutánea. Exclusivamente para un solo uso.

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

La inyección debe aplicarse lentamente, dado el gran volumen que hay que administrar (3 ml).

En la mayoría de los casos, una sola inyección de Firazyr 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 Firazyr 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 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.

#### *Niños y adolescentes*

No hay experiencia en niños.

#### *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 sección **Propiedades Farmacocinéticas**).

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### *Cardiopatía isquémica*

En condiciones isquémicas, teóricamente puede producirse un deterioro de la función cardíaca y

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



una disminución del flujo sanguíneo coronario debido al antagonismo del receptor bradiquinina de tipo 2. Por consiguiente, Firazyr debe administrarse con precaución a los pacientes con cardiopatía isquémica aguda o angina de pecho inestable (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**).

#### **Ictus**

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

#### **Identificación de las pruebas de laboratorio**

No se utilizan pruebas de laboratorio para el seguimiento de la respuesta o para la identificación de reacciones adversas.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se espera que se produzcan interacciones farmacocinéticas relacionadas con el CYP450 (ver sección **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.

#### **Interacciones entre la droga y las pruebas de laboratorio**

No se conocen interacciones entre la droga y las pruebas de laboratorio.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

Hasta la fecha no se han realizado estudios a largo plazo para determinar el potencial carcinógeno del icatibant (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**).

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

Los datos en animales sugieren que la implantación uterina podría verse afectada.

#### **Embarazo y lactancia**

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 sección **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).

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

MARIA CECILIA ESMORIL  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



las 12 horas siguientes al tratamiento.

En animales inmaduros, el uso repetido del icatibant retrasó de manera reversible la maduración sexual (ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**).

2 2 6 4

#### **Efectos teratogénicos**

Ver sección **Datos preclínicos sobre seguridad**.

#### **Trabajo de parto y alumbramiento**

No se dispone de experiencia. No se han reportado embarazos en mujeres bajo el tratamiento con Firazyr.

#### **Empleo en pediatría**

La seguridad y eficacia en niños no se ha establecido.

#### **Empleo en ancianos**

Ver sección **Posología y modo de administración**.

#### **Empleo en insuficiencia hepática y renal**

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

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Firazyr sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. 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. Sin embargo, no se puede descartar una relación causal con el uso de Firazyr. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten cansancio o mareo.


#### **REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad del icatibant se ha establecido en ensayos clínicos en fases I-III que incluyeron 1022 sujetos tratados en diversas indicaciones, a distintas dosis, pautas posológicas y vías de administración.

Sesenta y tres pacientes (AEH) recibieron icatibant en dos estudios de fase III para el tratamiento de una crisis durante la fase controlada y 118 pacientes fueron tratados en la fase abierta.

Casi todos los sujetos que recibieron tratamiento con icatibant subcutáneo en ensayos clínicos sufrieron reacciones en el lugar de la inyección, como eritema, hinchazón, sensación de calor, ardor, prurito y/o dolor cutáneo. Esas reacciones fueron en general leves y transitorias, y remitieron sin necesidad de intervención.

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

  
MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TECNICA  
SHINE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

  
SHINE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO





Nota: dado el escaso número de pacientes, cada uno de los efectos adversos descritos como frecuentes se ha registrado en un solo paciente.

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con icatibant en los ensayos clínicos en fase III.**

	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		Angioedema hereditario*	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dolor abdominal	Vómitos
Trastornos generales y en la zona de administración	Eritema, hinchazón, sensación de calor, ardor, prurito, dolor cutáneo	Astenia	Fatiga, pirexia
Infecciones e infestaciones			Faringitis
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Contusión
Exploraciones		Aumento de la concentración sanguínea de creatina fosfoquinasa, alteraciones de las pruebas de función hepática	Aumento de peso, prolongación del tiempo de protrombina
Trastornos del metabolismo y nutrición			Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea	
Trastornos renales y urinarios			Proteinuria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Asma, tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Prurito, eritema
Trastornos vasculares			Sofocos

\* Se notificaron crisis de AEH como reacciones adversas; sin embargo, en base al momento de su aparición, la mayoría fueron crisis recurrentes que no estaban relacionadas con el tratamiento con Firazyr.

### SOBREDOSIFICACIÓN

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRAZ HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

SHIRAZ HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

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.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

**Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:**

No se conocen antidotos específicos. Pueden aplicarse medidas estándares de emergencia cardio-pulmonar.

**PRESENTACIÓN**

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

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

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

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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


Elaborado por: Rentschler Biotechnologie GmbH. Erwin Rentschler Str. 21 88471 Laupheim, Alemania para Jerini AG Invalidenstr. 130 D-10115 Berlin, Alemania.

Importado y comercializado por: Shire Human Genetic Therapies S.A. Ezezano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

  
MARÍA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



**ESTUCHE**

**Firazyr 30 mg**

**Icatibant**

2 2 6 4

**Solución inyectable en jeringa prellenada**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Alemana**

**COMPOSICIÓN**

Cada jeringa prellenada de 3 ml contiene 37,5 mg 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

Excipientes: 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

**PRESENTACIÓN:**

1 jeringa prellenada.

1 aguja hipodérmica (25G; 16 mm).

**MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Vía subcutánea.

Lea el prospecto antes de usar.

Solución inyectable para un solo uso.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

**Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Lote:

Vencimiento:


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

Elaborado por: Rentschler Biotechnologie GmbH. Erwin Rentschler Str. 21 88471 Laupheim, Alemania para Jerini AG Invalidenstr. 130 D-10115 Berlín, Alemania.

Importado y comercializado por: Shire Human Genetic Therapies S.A. Ezeccano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Página 1 de 3

  
MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TÉCNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



2267

**BLISTER**

**Firazyr 30 mg**

**Icatibant**


**30 mg/3 ml**

Solución inyectable en jeringa prellenada


Vía subcutánea

Lote:

Vencimiento:

  
MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TECNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

Página 2 de 3

  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO

**ETIQUETA DE LA JERINGA**

**Firazyr 30 mg**

**Icatibant**

**30 mg/3 ml**

Vía subcutánea

Lote:

Vencimiento:



2264

MARIA CECILIA ESMORIS  
DIRECTORA TECNICA  
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
Farm M.N. 13.744

SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.  
ALBERTO ROSSI  
APODERADO



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-022387-08-9

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2264, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FIRAZYR

Nombre/s genérico/s: ICATIBANT

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: RENTSCHLER BIOTECHNOLOGIE GMBH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: ERWIN-RENTSCHLER-STRASSE 21  
D-88471, LAUPHEIM. ALEMANIA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: UNIÓN EUROPEA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EREZCANO 3350/54 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

17/11



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Nombre Comercial: FIRAZYR.

Clasificación ATC: C01EB19.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO SINTOMATICO DE CRISIS AGUDAS DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH) EN ADULTOS (CON DEFICIENCIA DEL INHIBIDOR DE LA ESTERASA C1).

Concentración/es: 30 MG de ICATIBANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ICATIBANT 30 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 22.35 MG, HIDROXIDO DE SODIO 1.92 MG, ACIDO ACETICO GLACIAL 3.96 MG, AGUA PARA INYECTABLE 3 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE 3ML (VIDRIO DE TIPO I ) CON TAPON DEL EMBOLO (RECUBIERTO CON BROMOBUTILO CON POLIMERO DE FLUOROCARBONO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO UNA JERINGA PRELLENADA DE 3 ML MAS UNA AGUJA HIPODERMICA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO UNA JERINGA PRELLENADA DE 3 ML MAS UNA AGUJA HIPODERMICA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR. CONSERVAR A TEMPERATURA; hasta 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: RENTSCHLER BIOTECHNOLOGIE GMBH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: ERWIN-RENTSCHLER-STRASSE 21 D-88471, LAUPHEIM. ALEMANIA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: UNIÓN EUROPEA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: EREZCANO 3350/54 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., el Certificado N° 55582, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 10 MAY 2010 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7 2 6 4

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.