

**FIRAZYR®**

**icatibanto**

Solução para injeção

Uso subcutâneo

**APRESENTAÇÃO**

FIRAZYR é apresentado em seringas preenchidas de 3 ml, contendo acetato de icatibanto equivalente a 30 mg de icatibanto, com êmbolo de bromobutil revestido com polímero de fluorocarbono. A seringa preenchida e uma agulha hipodérmica (25 G, 16 mm, acondicionadas separadamente) são embaladas em um blíster. O blíster está contido em um cartucho.

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada seringa preenchida com 3ml contém o equivalente a 30 mg de icatibanto. Cada mL da solução contém 10mg de icatibanto.

Ingredientes inativos: hidróxido de sódio, ácido acético, cloreto de sódio, água para injeção.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**AÇÃO DO MEDICAMENTO**

O angioedema hereditário é uma doença autossômica dominante causada pela ausência ou deficiência do inibidor da C1-esterase. No angioedema hereditário, os níveis de uma substância na sua corrente sanguínea chamada bradicinina aumentam, e isso ocasiona sintomas como inchaço, dor, náusea e diarreia.

O FIRAZYR bloqueia a atividade da bradicinina e, portanto, impede o agravamento dos sintomas decorrentes da crise de angioedema hereditário.

**INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO**

FIRAZYR é usado no tratamento dos sintomas das crises agudas de angioedema hereditário em pacientes adultos.

**RISCOS DO MEDICAMENTO**

**Contra-indicações**

Pacientes alérgicos (com hipersensibilidade) à substância ativa ou a qualquer um dos demais ingredientes de FIRAZYR.

**Advertências**

Alguns dos efeitos colaterais relacionados ao FIRAZYR são semelhantes aos sintomas da sua doença.

Informe seu médico imediatamente, se observar que os sintomas da sua crise pioraram após ter tomado o FIRAZYR.

Se sofre de angina (fluxo sanguíneo reduzido nas artérias do coração ), por favor, consulte seu médico, antes de usar o FIRAZYR.

Se sofreu recentemente de um acidente vascular cerebral (derrame), por favor, consulte seu médico antes de utilizar o FIRAZYR.

**Precauções**

Não dirija nem opere máquinas, se sentir-se cansado ou com tontura devido a crise de angioedema hereditário ou após usar o FIRAZYR.

**Interações Medicamentosas**

A interação do FIRAZYR com outros medicamentos é desconhecida, mas informe seu médico ou farmacêutico, se estiver tomando ou recentemente tomou outros medicamentos, mesmo aqueles que não tenham sido prescritos por um médico. Se estiver tomando um medicamento conhecido como inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) (por exemplo: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril) que é utilizado para reduzir sua pressão alta (hipertensão arterial) ou por qualquer outro motivo, informe seu médico antes de utilizar o FIRAZYR.

Alimentos ou bebidas não têm efeito sobre a ação de FIRAZYR.

**Gravidez – Categoria C**

Se estiver grávida ou planeja engravidar, consulte seu médico antes de iniciar o tratamento com FIRAZYR. Se estiver amamentando, não amamente nas 12 horas seguintes à utilização do FIRAZYR.

*Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.*

*Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.*

*Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.*

*Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.*

**MODO DE USO**

FIRAZYR é apresentado em seringas preenchidas. A solução é um líquido claro e incolor.

O FIRAZYR sempre será injetado por um profissional de saúde de acordo com a recomendação do seu médico.

O FIRAZYR é indicado para injeção subcutânea (debaixo da pele). Cada seringa somente deve ser utilizada uma vez. O FIRAZYR é injetado através de uma agulha curta no tecido adiposo abaixo da pele no abdômen (barriga).

Seu médico determinará a dose exata do FIRAZYR e lhe recomendará a frequência em que ele deve ser utilizado. A dose recomendada do FIRAZYR é uma injeção (3 mL, 30 mg) aplicada via subcutânea (debaixo da pele), logo que observar a crise de angioedema hereditário piorando moderadamente ou gravemente (por exemplo, maior inchaço na pele, principalmente, afetando a face e pescoço, aumento da dor de barriga). Se sentir que não há alívio dos sintomas após 6 horas, uma injeção adicional de FIRAZYR (3 mL) pode ser aplicada. Se depois de mais 6 horas, ainda não sentir alívio, uma terceira injeção de FIRAZYR (3 mL) pode ser aplicada.

**Não se deve administrar mais de 3 injeções em um período de 24 horas, nem mais de um total de 8 injeções de FIRAZYR por mês.**

*Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.*

*Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.*

*Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.*

## **REAÇÕES ADVERSAS**

Como todos os medicamentos, o FIRAZYR pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas apresentem. Quase todos os pacientes que utilizam o FIRAZYR apresentarão uma reação no local da injeção (como irritação da pele, inchaço, dor, coceira, eritema (vermelhidão da pele) e sensação de queimação). Esses efeitos são, geralmente, leves e desaparecem sem a necessidade de qualquer tratamento adicional.

A frequência dos possíveis efeitos colaterais listados abaixo é definida usando a seguinte classificação: muito frequentes (afeta mais de 1 usuário em 10), frequentes (afeta 1 a 10 usuários em 100), pouco frequentes (afeta 1 a 10 usuários em 1.000), raros (afeta 1 a 10 usuários em 10.000), muito raros (afeta menos de 1 usuário em 10.000), desconhecidos (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes:

Reações no local da injeção (contusões, hematoma, dormência, edema, sensação de pressão, ardor, prurido, irritação da pele, eritema (vermelhidão da pele), queimação, dor, inchaço e coceira.

Frequentes:

Resultados anormais de alguns exames laboratoriais (de sangue)

Cefaleia

Tontura

Erupção

Vermelhidão cutânea

Prurido (coceira)

Febre

Náusea

Pouco frequentes:

Teste de função do fígado anormal

Asma

Nariz entupido

Tosse

Urticária

Vasodilatação

Aumento dos níveis de ácido úrico no sangue (indicador de gota)

Aumento nos níveis de glicose sanguínea

Espasmo muscular

Herpes zoster

Dor de garganta

Teste positivo com presença de proteína na urina

Vômito

Cansaço

Fraqueza

Aumento de peso

Se qualquer um dos efeitos colaterais se agravar ou se forem observados quaisquer outros efeitos colaterais não relacionados nesta bula, consulte seu médico ou farmacêutico.

Consulte seu médico imediatamente, se observar que os sintomas de sua de crise pioraram após o uso de FIRAZYR.

**Atenção:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

### **CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

Não existem informações clínicas a respeito de superdose.

Uma dose de 3,2 mg/kg via intravenosa (aproximadamente 8 vezes a dose terapêutica) causou eritema temporário, prurido ou hipotensão (pressão baixa) em indivíduos saudáveis. Não foi necessária intervenção terapêutica.

### **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO**

Armazenar entre 2 e 8°C. Não congelar.

O FIRAZYR não deve ser usado, se a embalagem da seringa ou agulha estiver danificada ou se houver sinais visíveis de deterioração, por exemplo, se a solução estiver turva, se tiver partículas em suspensão, ou se a cor da solução tiver sofrido alterações.

FIRAZYR é válido por 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **Propriedades farmacodinâmicas**

O angioedema hereditário (uma doença autossômica dominante) é causado pela ausência ou deficiência do inibidor da C1-esterase. As crises de angioedema são acompanhadas por um aumento da liberação da bradicinina, que é um mediador-chave no desenvolvimento do quadro clínico.

O angioedema hereditário manifesta-se com crises intermitentes de edema subcutâneo e/ou da submucosa que envolve o trato respiratório superior, a pele e o trato gastrointestinal. Uma crise geralmente dura entre 2 e 5 dias.

O icatibanto é um antagonista seletivo competitivo do receptor da bradicinina do tipo 2 (B2). É um decapeptídeo sintético com uma estrutura semelhante à bradicinina, porém com 5 aminoácidos não proteinogênicos. No angioedema hereditário, as concentrações elevadas de bradicinina são o mediador-chave no desenvolvimento do edema.

Em indivíduos jovens saudáveis, o icatibanto, administrado em doses de 0,8 mg/kg durante 4 horas; 1,5 mg/kg/dia ou 0,15 mg/kg/dia durante 3 dias, preveniu o desenvolvimento de hipotensão induzida

pela bradicinina, vasodilatação e taquicardia reflexa. O icatibanto demonstrou ser um antagonista competitivo quando a dose desafio da bradicinina foi aumentada em 4 vezes.

### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do icatibanto foi extensivamente caracterizada por estudos que usam tanto a administração intravenosa como subcutânea em voluntários sadios e pacientes. O perfil farmacocinético do icatibanto em pacientes com angioedema hereditário é similar àquele dos voluntários sadios.

#### *Absorção*

Após a administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta do icatibanto é de 97%. O tempo até a concentração máxima é de aproximadamente 30 minutos

#### *Distribuição*

O volume de distribuição (Vd) do icatibanto é de aproximadamente 20-25 L. A ligação às proteínas plasmáticas é de 44%.

#### *Eliminação*

O icatibanto é, principalmente, eliminado através do metabolismo, sendo menos de 10% da dose eliminada na urina como droga inalterada. O *clearance* é de, aproximadamente, 15-20 l/h e independente da dose. A meia-vida plasmática terminal é de, aproximadamente, 1-2 horas.

#### *Metabolismo*

O icatibanto é extensivamente metabolizado pelas enzimas proteolíticas para metabólitos inativos que são, principalmente, excretados na urina.

Os estudos *in vitro* confirmaram que o icatibanto não é degradado pelas vias metabólicas oxidativas e não é um inibidor das principais isoenzimas do citocromo P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) e nem um indutor do CYP 1A2 e 3A4.

#### *Populações Especiais*

Os dados sugerem um declínio no *clearance* relacionado com a idade resultando em aproximadamente 50-60% de maior exposição em pacientes idosos (75-80 anos) quando comparados com um paciente com 40 anos. Os dados sugerem que o sexo e peso não possuem uma influência significativa na farmacocinética do icatibanto.

Os dados limitados sugerem que a exposição ao icatibanto não é influenciada pela insuficiência hepática ou renal. A influência da raça na farmacocinética do icatibanto não foi avaliada. Não existem dados farmacocinéticos em crianças.

### **Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de doses repetidas de até 3 meses de duração foram realizados em ratos e cães. As exposições diárias máximas (AUC) nos Níveis de Efeito Adversos Não Observados no estudo de 3 meses em ratos foram 3,6 vezes e no estudo de 4 semanas realizado em cachorros foram 9,4 vezes a AUC em seres humanos após uma dose subcutânea de 30 mg.

Não foram realizados até o momento estudos de longo prazo para determinar o potencial carcinogênico do icatibanto.

Em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, o icatibanto não demonstrou ser genotóxico.

O icatibanto não demonstrou ser teratogênico quando administrado por injeção subcutânea durante o desenvolvimento embrionário e fetal precoce em rato (dose máxima de 25 mg/kg/dia) e coelho (dose máxima 10 mg/kg/dia). O icatibanto é um antagonista potente da bradicinina e, portanto, em doses elevadas, o tratamento pode ter efeitos sobre o processo de implantação no útero e a estabilidade uterina subsequente na fase inicial da gravidez. Esses efeitos uterinos também se manifestam na fase mais avançada da gravidez, onde o icatibanto apresenta um efeito tocolítico que resulta no atraso do parto no rato, com aumento do sofrimento fetal e morte perinatal em doses elevadas (10 mg/kg/dia).

Em ratos e cães imaturos, o uso repetido de icatibanto retardou a maturação sexual de modo reversível. Os efeitos pareciam ser secundários às alterações induzidas pelo icatibanto nos níveis de gonadotrofina e foram reversíveis. Os efeitos similares do icatibanto sobre as gonadotrofinas também ocorreram em cães com maturação sexual completa.

O icatibanto não exerceu qualquer efeito sobre a fertilidade dos camundongos e ratos machos.

O icatibanto não provocou qualquer alteração na condução cardíaca *in vitro* (canal hERG) ou *in vivo* em cães normais ou em vários modelos caninos (ritmo ventricular, esforço físico e ligação coronária), em que não foram observadas alterações hemodinâmicas associadas. O icatibanto demonstrou agravar a isquemia cardíaca induzida em vários modelos não clínicos, embora um efeito negativo não tenha sido apresentado na isquemia aguda.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Os dados de eficácia foram obtidos a partir de um estudo aberto inicial de Fase II e de dois estudos multicêntricos controlados duplo-cegos e randomizados de Fase III (um controlado com ácido tranexâmico oral como comparador e um controlado por placebo). Os estudos piloto de Fase III foram, desta forma, idênticos quanto ao desenho. Um total de 130 pacientes foram randomizados para receberem tanto uma dose de 30mg de icatibanto (63 pacientes) ou o medicamento comparador (ácido tranexâmico, -38 ou placebo -29 pacientes). As crises subsequentes do angioedema hereditário foram tratadas em uma extensão aberta. Os pacientes com sintomas de angioedema laríngeo receberam tratamento de rótulo aberto com icatibanto.

Nos estudos da Fase III, o desfecho principal de eficácia foi o período até a manifestação do alívio dos sintomas, usando uma escala analógica visual (VAS). Em ambos os estudos, os pacientes tratados com icatibanto apresentaram um período médio mais rápido para manifestação do alívio dos sintomas (2,0 e 2,5 horas, respectivamente), quando comparados com o ácido tranexâmico (12,0 horas) e placebo (4,6 horas). O efeito do tratamento do icatibanto foi confirmado pelos desfechos secundários de eficácia.

A tabela seguinte mostra os resultados dos dois estudos piloto.

Estudo Clínico Controlado do FIRAZYR versus ácido tranexâmico ou placebo: Resultados de Eficácia					
ESTUDO 1			ESTUDO 2		
	icatibanto	ácido tranexâmico		icatibanto	Placebo
Número de sujeitos na população ITT	36	38	Número de sujeitos na população ITT	27	29

Estudo Clínico Controlado do FIRAZYR versus ácido tranexâmico ou placebo: Resultados de Eficácia					
ESTUDO 1			ESTUDO 2		
	icatibanto	ácido tranexâmico		icatibanto	Placebo
VAS basal (mm)	63,7	61,5	VAS basal (mm)	69,3	67,7
Alteração em relação ao valor basal em 4 horas	-41,6	-14,6	Alteração em relação ao valor basal em 4 horas	-44,8	-23,5
Diferença entre os tratamentos (95% de IC, valor <i>p</i> )	-27,8 (-39,4;-16,2) <i>p</i> <0,001		Diferença entre os tratamentos (95% de IC, valor <i>p</i> )	-23,3 (-37,1;-9,4) <i>p</i> = 0,002	
Alteração em relação ao valor basal em 12 horas	-54,0	-30,3	Alteração em relação ao valor basal em 12 horas	-54,2	-42,4
Diferença entre os tratamentos (95% de IC, valor <i>p</i> )	-24,1 (-33,6;-14,6) <i>p</i> <0,001		Diferença entre os tratamentos (95% de IC, valor <i>p</i> )	- 15,2 (-28,6, -1,7) <i>p</i> = 0,028	

			valor p)		
Tempo médio para manifestação do alívio do sintoma (horas)			Tempo médio para manifestação do alívio do sintoma (horas)		
Todas as crises (N=74)	2,0	12,0	Todas as crises (N=56)	2,5	4,6
Taxa de resposta (%; IC) em 4 horas após o início do tratamento			Taxa de resposta (%; IC) em 4 horas após o início do tratamento		
Todas as crises (N=74)	80,0 (63,1;91,6)	30,6 (16,3;48,1)	Todas as crises (N=56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5;66,1)
Tempo médio até a manifestação do alívio do sintoma: todos os sintomas (horas): Dor abdominal Inchaço na pele Dor na pele	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Tempo médio até a manifestação do alívio do sintoma: todos os sintomas (horas): Dor abdominal Inchaço na pele Dor na pele	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Tempo médio até o alívio quase completo do sintoma (horas)			Tempo médio até o alívio quase completo do sintoma (horas)		
Todas as crises (N=74)	10,0	51,0	Todas as crises (N=56)	8,5	19,4
Tempo médio até a regressão dos sintomas, por paciente (horas)			Tempo médio até a regressão dos sintomas, por paciente (horas)		
Todas as crises (N=74)	0,8	7,9	Todas as crises (N=56)	0,8	16,9

Tempo médio até a melhora geral do paciente, por médico (horas)			Tempo médio até a melhora geral do paciente, por médico (horas)		
Todas as crises (N=74)	1,5	6,9	Todas as crises (N=56)	1,0	5,7

126 pacientes foram tratados na fase de extensão aberta para um total de 714 crises independentes. Os resultados de eficácia foram similares àqueles na fase controlada dos estudos. A maioria das crises (88,2% no Estudo 2 e 89,8% no Estudo 1) em ambos os estudos exigia somente uma dose única de icatibanto.

Um total de 38 pacientes foi tratado para um total de 78 crises do angioedema hereditário que comprometeram a laringe. Os resultados foram, novamente, similares aos pacientes com crises de angioedema hereditário que não atingiram a laringe com um tempo médio até o início da regressão dos sintomas de 0,6-1,0 horas (fase controlada).

### INDICAÇÕES

O FIRAZYR é indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em adultos (com deficiência do inibidor da C1-esterase).

### CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

A solução deve ser transparente e incolor e livre de partículas visíveis. Somente para uso único. O produto não utilizado ou qualquer resíduo deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

### POSOLOGIA

A dose recomendada de FIRAZYR é uma injeção subcutânea de 30mg administrada por um profissional de saúde, preferencialmente na área abdominal, para o tratamento de uma crise de angioedema hereditário.

O FIRAZYR não é indicado para a auto-administração.

O FIRAZYR é indicado para a administração via subcutânea. Somente para uso único.

Os pacientes com crises laringeas precisam ser atentamente monitorados após a injeção em uma unidade de saúde apropriada, até que o médico considere seguro conceder-lhes a alta.

A injeção deve ser administrada lentamente devido ao grande volume a ser administrado (3 ml).

Na maioria dos casos, uma única injeção de FIRAZYR é suficiente para tratar uma crise. No caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda injeção de FIRAZYR pode ser administrada após 6 horas. Se a segunda injeção produzir um alívio insuficiente ou se for observada a recorrência dos sintomas, uma terceira injeção de FIRAZYR pode ser administrada passadas mais 6 horas. Não devem ser administradas mais de 3 injeções de FIRAZYR em um período de 24 horas.

Nos estudos clínicos, não foram administradas mais do que 8 injeções de FIRAZYR por mês.

## **ADVERTÊNCIAS**

### **Doença cardíaca isquêmica**

Na vigência de doença isquêmica, uma piora da função cardíaca e uma redução no fluxo sanguíneo coronário poderiam teoricamente surgir decorrente do antagonismo do receptor de bradicinina do tipo 2. Deve-se tomar cuidado, portanto, na administração de FIRAZYR em pacientes com doença cardíaca isquêmica aguda ou angina *pectoris* instável.

### **Acidente vascular cerebral**

Apesar de existir evidência que apóie um efeito benéfico do bloqueio do receptor B2 imediatamente após um acidente vascular cerebral, há a possibilidade teórica de que o icatibanto possa atenuar os efeitos positivos neuroprotetores de fase tardia da bradicinina. Desta forma, deve-se tomar cuidado na administração de icatibanto a pacientes nas semanas seguintes a um acidente vascular cerebral.

### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

#### *Gravidez – Categoria C*

Não existem dados clínicos sobre a exposição ao icatibanto durante a gravidez. Estudos em animais demonstraram efeitos sobre a implantação uterina e sobre o parto, porém o risco potencial para o ser humano é desconhecido.

O FIRAZYR deve ser usado durante a gravidez, somente se o benefício justificar o potencial risco para o feto (p.e. para o tratamento de crises laringeas que colocam em risco a vida).

#### Fertilidade

Em animais prematuros, o uso repetido de icatibanto retardou de forma reversível a maturação sexual.

#### *Lactação*

O icatibanto é excretado no leite de ratas durante a lactação a concentrações similares às aquelas verificadas no sangue materno. Não foram detectados efeitos no desenvolvimento pós-natal de filhotes de rato.

É desconhecido se o icatibanto é eliminado no leite humano, porém, recomenda-se que as mulheres que estejam amamentando e que precisem tomar o FIRAZYR não amamentem nas 12 horas subsequentes ao tratamento.

*Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.*

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

O FIRAZYR possui influência mínima ou moderada sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Fadiga, letargia, cansaço, sonolência e tontura foram raramente registrados após o uso do FIRAZYR. Esses sintomas podem ocorrer como resultado de uma crise de angioedema hereditário. Entretanto, uma relação casual ao uso do FIRAZYR não pode ser excluída. Recomenda-se não dirigir e a não operar máquinas, caso sintam cansaço ou tontura.

**USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

População pediátrica: A segurança e eficácia de FIRAZYR em crianças de 0-18 anos não foram estabelecidas. Dados pediátricos não estão disponíveis.

**Pacientes idosos**

A informação disponível sobre pacientes com mais de 65 anos de idade é limitada.

Os pacientes idosos demonstraram um aumento da exposição sistêmica ao icatibanto. A relevância deste fato quanto à segurança do FIRAZYR é desconhecida.

**Insuficiência hepática**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

**Insuficiência renal**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas envolvendo o sistema CYP450.

A administração concomitante de FIRAZYR e inibidores da ECA não foi estudada. Os inibidores da ECA são contra-indicados em pacientes com angioedema hereditário devido ao possível aumento dos níveis de bradicinina.

**REAÇÕES ADVERSAS**

A segurança do icatibanto foi estabelecida em 1304 pacientes tratados com várias doses, posologias e vias de administração durante os estudos da Fase I-III em várias indicações.

Sessenta e três pacientes (angioedema hereditário) receberam o icatibanto em dois estudos de Fase III para tratamento de uma crise na fase controlada e 126 pacientes foram tratados na fase aberta.

Quase todos os pacientes que foram tratados com injeção subcutânea de icatibanto nos estudos clínicos desenvolveram reações no local da injeção (caracterizado por equimoses, hematoma, hiperestesia, dormência, edema, sensação de pressão, ardor, prurido, irritação da pele, inchaço, dor, coceira, eritema e sensação de queimação) Essas reações foram, em geral, de gravidade leve, temporárias e tratadas sem outras intervenções.

A frequência das reações adversas indicada na Tabela 1 é definida usando a seguinte classificação: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ).

Observação: Devido ao número reduzido de pacientes, cada um dos eventos pouco frequentes foi registrado em um único paciente.

Tabela 1: Reações adversas registradas com o icatibanto nos estudos clínicos da fase III.

	Reações Adversas		
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Distúrbios congênitos, familiares e genéticos.		Angioedema hereditário*	
Distúrbios gastrointestinais		Náusea	Vômito
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reações no local da injeção	Pirexia	Astenia, fadiga
Infecções e infestações			Herpes zoster, faringite
Lesão, intoxicação e complicações decorrentes das intervenções			Contusão
Alterações clínicas e laboratoriais		Aumento dos níveis de creatinina fosfoquinase sanguínea, aumento do tempo de protrombina, aumento dos níveis de transaminase	Aumento de peso, aumento de glicose sanguínea, teste de função hepática anormal
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Hiperuricemia, hiperglicemia

Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			Espasmos musculares
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, cefaléia	
Distúrbios renais e urinários			Proteinúria
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			Asma, tosse, congestão nasal
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Erupção da pele, prurido, eritema	Urticária generalizada
Distúrbios vasculares			Vasodilatação

\*As crises de angioedema hereditário foram registradas como reações adversas; entretanto, com base no período da ocorrência, a maioria foi de crises recorrentes e não foi relacionada ao tratamento com FIRAZYR.

### Imunogenicidade

Através de tratamentos repetidos em estudos Controlados de fase 3, foram observados raros casos de positividade temporária de anticorpos anti-icatibanto. A eficácia de icatibanto foi mantida para todos os pacientes. Um paciente tratado com FIRAZYR teve resultado positivo para anticorpos anti-icatibanto antes e depois do tratamento. Esse paciente foi acompanhado por 5 meses e todas as amostras adicionais tiveram resultado negativo para anticorpos anti-icatibanto. Nenhuma reação anafilática ou de hipersensibilidade foi relatada com o uso de FIRAZYR.

*Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.*

### SUPERDOSE

Não existem informações clínicas a respeito de superdose.

Uma dose de 3,2 mg/kg via intravenosa (aproximadamente 8 vezes a dose terapêutica) causou eritema temporário, prurido ou hipotensão em indivíduos saudáveis. Não foi necessária intervenção terapêutica.

### ARMAZENAGEM

Armazenar entre 2 e 8°C. Não congelar.

Reg. MS- 1.6979.0003

Farmacêutico Responsável: Carla C. G. Chimikus Mugarte

CRF-SP: 19.302

**FIRAZYR (icatibanto)**



Fabricado por:

Rentschler Biotechnologie GmbH

Erwin-Rentschler-Strasse 21

D-88471 – Laupheim - Alemanha

Embalado por:

Rentschler Biotechnologie GmbH

Erwin-Rentschler-Strasse 21

D-88471 – Laupheim - Alemanha

ou DHL Supply Chain BV

por: Bijsterhuizen11-27

6546 AR Nimegue - Holanda

ou Shire Human Genetic Therapies

por: 200 Riverpark Drive

North Reading, MA 01864

Estados Unidos

Registrado e Importado por:

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Av. Nações Unidas, 14.171 – 5º andar

São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 07.898.671/0001-60

Indústria Brasileira

SAC 0800-773-8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/02/2013**