



Firazyr[®]
(acetato de icatibanto)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável



FIRAZYR®

acetato de icatibanto

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 10 mg/mL. Embalagem com 3 mL de solução injetável em uma seringa preenchida.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida com 3 mL contém 37,5 mg de acetato de icatibanto equivalente a 30 mg de icatibanto.

Cada mL da solução injetável contém 10 mg de icatibanto.

Excipientes: hidróxido de sódio, ácido acético, cloreto de sódio e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

O FIRAZYR é indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em adultos, adolescentes e crianças acima de 2 anos de idade com deficiência do inibidor da C1-esterase.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

População adulta

Os dados de eficácia foram obtidos a partir de um estudo aberto inicial de Fase II e de três estudos controlados de fase III.

Os estudos fase III (FAST-1 e FAST-2) foram controlados duplo-cegos e randomizados e possuíram desenho idêntico, exceto pelo comparador (um controlado com ácido tranexâmico oral como comparador e um controlado por placebo). Um total de 130 pacientes foram randomizados para receberem uma dose de 30 mg de icatibanto (63 pacientes) ou o medicamento comparador (ou ácido tranexâmico - 38 pacientes) 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.

O desfecho principal de eficácia foi o período até a manifestação do alívio dos sintomas primários, usando uma escala visual analógica (EVS). A tabela 1 mostra os resultados de eficácia para estes estudos.

FAST-3 foi um estudo randomizado, controlado com placebo e de grupos paralelos de 98 pacientes adultos com idade média de 36 anos. Os pacientes foram randomizados para receber icatibanto 30 mg ou placebo por injeção subcutânea. Um subgrupo de pacientes neste estudo apresentou crises de AEH enquanto recebia andrógenos, agentes antifibrinolíticos ou agentes inibidores de C1. O desfecho primário foi o tempo até início de alívio do sintoma, avaliado com uso de uma pontuação análoga visual composta por 3 itens (VAS-3), que consistiu de avaliações de edema cutâneo, dor cutânea e dor abdominal. A Tabela 2 mostra os resultados de eficácia para o estudo FAST-3.

Nestes estudos, os pacientes tratados com icatibanto apresentaram um período médio mais rápido para manifestação do alívio dos sintomas (2,0, 2,5 e 2,0 horas, respectivamente), quando comparados com o ácido tranexâmico (12,0 horas) e placebo (4,6 e 19,8 horas). O efeito do tratamento do icatibanto foi confirmado pelos desfechos secundários de eficácia.

Em uma análise integrada destes estudos controlados de fase III, o tempo até início do alívio do sintoma e o tempo do alívio do sintoma primário foram similares, independentemente da faixa etária, sexo, raça, peso ou se o paciente utilizou ou não andrógenos ou agentes antifibrinolíticos.

A resposta também foi consistente entre crises repetidas nos estudos clínicos controlados de fase III. Um total de 237 pacientes foi tratado com 1.386 doses de 30 mg de icatibanto para 1.278 crises de AEH aguda. Nas 15 primeiras crises tratadas com FIRAZYR (1.114 doses para 1.030 crises), os tempos medianos até o início do alívio do sintoma foram similares entre as crises (2,0 a 2,5 horas) e 92,4% destas crises de AEH foram tratadas com uma dose única de FIRAZYR.

Tabela 1. Resultados de eficácia para os estudos FAST-1 e FAST-2

Estudo Clínico Controlado do FIRAZYR versus ácido tranexâmico ou placebo: Resultados de Eficácia					
FAST - 2			FAST-1		
	icatibanto	ácido tranexâmico		icatibanto	Placebo
Número de sujeitos na população ITT	36	38	Número de sujeitos na população ITT	27	29
EVS basal (mm)	63,7	61,5	EVS 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 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	
Tempo médio para manifestação do alívio do sintoma (horas)			Tempo médio para manifestação do alívio do sintoma (horas)		

Estudo Clínico Controlado do FIRAZYR versus ácido tranexâmico ou placebo: Resultados de Eficácia

FAST - 2			FAST-1		
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

Tabela 2. Resultados de eficácia para o estudo FAST-3
Resultados de Eficácia: FAST-3; Fase Controlada -- População ITT

Desfecho	Estatística	FIRAZYR (n = 43)	Placebo (n=45)	valor P
<i>Desfecho Primário</i>				
Tempo até Início do Alívio do Sintoma-- EVS Composta (h)	Mediana	2,0	19,8	<0,001
<i>Outros desfechos</i>				
Tempo até Início do Alívio do Sintoma Primário (h)	Mediana	1,5	18,5	<0,001
Alteração na Pontuação EVS Composta em 2 horas após o tratamento	Média	-19,74	-7,49	<0,001
Alteração no Sintoma Composto Avaliado pelo Indivíduo Pontuação após 2 horas	Média	-0,53	-0,22	<0,001
Alteração na Pontuação do Sintoma Composto Avaliado pelo Investigador após 2 horas	Média	-0,44	-0,19	<0,001
Tempo até Alívio Quase Completo do Sintoma (h)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Tempo até Melhora do Sintoma Inicial Avaliada pelo Indivíduo (h)	Mediana	0,8	3,5	<0,001
Tempo até Melhora do Sintoma Inicial do Sintoma Visual Inicial (hrs)	Mediana	0,8	3,4	<0,001

EVS = Escala Visual Analógica

Um total de 66 pacientes com crises de AEH afetando a laringe foram tratados nestes estudos clínicos controlados de fase III. Os resultados foram similares para pacientes com crises não laríngeas de AEH em relação ao tempo mediano até o início do alívio do sintoma.

População pediátrica

Um estudo aberto, não randomizado e de braço único (HGT-FIR-086) foi realizado com um total de 32 pacientes. Todos os pacientes receberam no mínimo uma dose de icatibanto (0,4mg/kg de peso corporal até uma dose máxima de 30 mg) e a maior parte dos pacientes foi acompanhada por no mínimo 6 meses. Onze pacientes estavam em status pré-púbere e 21 pacientes estavam na puberdade ou pós-puberdade.

A população de eficácia foi composta por 22 pacientes que foram tratados com icatibanto (11 pré-púberes e 11 na puberdade/pós-puberdade) para crise de AEH.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo até início do alívio do sintoma (TOSR) medido com uso de uma pontuação composta de sintomas relatados pelo investigador. O tempo até alívio do sintoma foi definido como o tempo (em horas) decorrido para que ocorresse a melhora dos sintomas em uma magnitude de 20%.

De modo geral, o tempo mediano até início do alívio do sintoma foi de 1,0 hora (intervalo de confiança de 95%, 1,0-1,1 hora). Em 1 e 2 horas pós-tratamento, aproximadamente 50% e 90% dos pacientes apresentaram início de alívio do sintoma, respectivamente.

De modo geral, o tempo mediano para sintomas mínimos (período mais inicial após o tratamento quando todos os sintomas foram leves ou ausentes) foi de 1,1 hora (intervalo de confiança de 95%, 1,0-2,0 horas).

Outros estudos

A autoadministração de FIRAZYR por pacientes que apresentaram crises agudas de AEH foi avaliada em um estudo aberto. Pacientes que administraram FIRAZYR durante uma crise aguda de AEH apresentaram um tempo mediano até alívio dos sintomas (2,1 horas) e um tempo mediano até início do alívio do sintoma primário (2,0 horas) similar ao observado após administração por um profissional da saúde (2,0 horas para ambos) nos estudos controlados de fase III.

3. 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 quadro clínico.

Em indivíduos jovens sadios, 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, previu o desenvolvimento de hipotensão induzida pela bradicinina, vasodilação 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 caracterizada por estudos que usaram tanto a administração intravenosa como subcutânea em voluntários sadios e pacientes com angioedema hereditário. 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:

Idosos

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.

Sexo

Os dados sugerem que não há diferença no *clearance* entre homens e mulheres depois da correção para o peso corporal.

Comprometimento hepático e renal

Dados limitados sugerem que a exposição ao icatibanto não é influenciada pela insuficiência hepática ou renal.

Raça

As informações sobre o efeito individual da raça são limitadas. Os dados disponíveis sobre a exposição não sugerem diferença no *clearance* entre indivíduos não brancos (n=40) e brancos (n=132).

População pediátrica

A farmacocinética do icatibanto foi caracterizada em pacientes pediátricos com AEH no estudo HGT-FIR-086 (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas**). Após uma administração subcutânea única (0,4 mg/kg até o máximo de 30 mg), o tempo até a concentração máxima é de aproximadamente 30 minutos e a meia-vida terminal é de aproximadamente 2 horas. Não há diferenças observadas na exposição ao icatibanto entre pacientes com AEH com e sem uma crise. O modelo de farmacocinética populacional com uso de dados em adultos e crianças demonstrou que o *clearance* de icatibanto está relacionado ao peso corporal, com valores mais baixos de *clearance* observados para pesos corporais menores na população pediátrica com AEH. Com base no modelo para administração por faixa de peso, a exposição prevista ao icatibanto na população pediátrica com AEH (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) é menor que a exposição observada em estudos realizados com pacientes adultos com AEH.

Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de doses repetidas de até 6 meses de duração em ratos e de até 9 meses em cães. Tanto em ratos como em cães, houve uma correlação dose-relacionada na diminuição dos níveis de hormônios sexuais circulantes e o uso repetido de icatibanto atrasou a maturação sexual de forma reversível.

As exposições diárias máximas definidas pela área abaixo da curva (AUC) nos Níveis de Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL) no estudo de 9 meses em cães foram 2,3 vezes a AUC em seres humanos após uma dose subcutânea de 30 mg. NOAEL não foi mensurado no estudo realizado com ratos, no entanto, todos os achados desse estudo demonstram que os efeitos nos ratos tratados foram totalmente ou parcialmente reversíveis. Foi observada hipertrofia da glândula adrenal em todas as doses testadas em ratos. Essa hipertrofia da glândula adrenal se mostrou reversível após a descontinuação do tratamento com icatibanto. A relevância clínica dos achados nas glândulas adrenais é desconhecida.

Icatibanto não exerceu efeitos na fertilidade de camundongos machos (dose máxima de 80,8 mg/kg/dia) e ratos machos (dose máxima de 10 mg/kg/dia).

Em um estudo de 2 anos para avaliar o potencial carcinogênico em ratos, doses diárias com exposição de até aproximadamente 2 vezes a dose terapêutica em humanos não tiveram efeito na incidência ou morfologia de tumores. Os resultados não indicam potencial carcinogênico para o 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).

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Autoadministração

Para pacientes que nunca receberam FIRAZYR, o primeiro tratamento deve ser administrado em uma unidade de saúde sob orientação de um médico especialista.

No caso de alívio insuficiente ou recorrência de sintomas após a autoadministração, é recomendado que o paciente procure orientação médica. Para adultos, as doses subsequentes que sejam necessárias para o mesmo ataque devem ser administradas em unidade de saúde (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Não há dados sobre a administração de doses subsequentes para a mesma crise em adolescentes ou crianças.

Pacientes sofrendo crises laríngeas, após a administração da injeção, devem sempre procurar orientação médica e ficar sob observação em unidade de saúde mesmo após terem administrado a injeção em casa.

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 (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica**).

Acidente vascular cerebral

Apesar de existir evidência que apoie 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 (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica**), 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 (por exemplo, para o tratamento de crises laringeas que colocam em risco a vida).

Tanto em ratos como em cães, o uso repetido de icatibanto resultou em efeitos em órgãos reprodutivos. Icatibanto não exerceu efeito na fertilidade de camundongos e ratos machos (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica**). Em um estudo com 39 homens e mulheres adultos sadios tratados com 30 mg a cada 6 horas com 3 doses a cada 3 dias por um total de 9 doses, não houve alterações clinicamente significativas do valor basal na concentração basal e estimulada por GnRH dos hormônios reprodutores tanto em mulheres quanto em homens. Não houve efeitos significativos do icatibanto na concentração de progesterona de fase lútea e função lútea, ou na duração do ciclo menstrual em mulheres, e não houve efeitos significativos do icatibanto na contagem, motilidade e morfologia de espermatozoides em homens.

O regime de administração utilizado para este esquema de administração provavelmente não será mantido no protocolo clínico.

O icatibanto é excretado no leite de ratas durante a lactação a concentrações similares àquelas 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.

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. Recomenda-se não dirigir e a não operar máquinas, caso o paciente sinta cansaço ou tontura.

População pediátrica

Há experiência limitada com o tratamento de mais de uma crise de AEH com FIRAZYR na população pediátrica.

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 (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas**).

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.

Crises laríngeas

Pacientes com crises laríngeas deverão ser tratados em uma instituição médica adequada após injeção até que o médico considere a alta segura.

A solução injetável contém 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa, então é essencialmente livre de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas envolvendo o sistema CYP450 (veja o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas**).

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

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

FIRAZYR, solução injetável, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência: 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

FIRAZYR é indicado para uso sob orientação de um profissional da saúde.

Adultos

A dose recomendada de FIRAZYR para adultos é uma injeção subcutânea de 30 mg

Na maior parte dos casos, uma injeção única 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. Caso a segunda injeção produza alívio insuficiente ou se observe uma recorrência de sintomas, uma terceira injeção de FIRAZYR poderá ser administrada após outras 6 horas. Não mais que 3 injeções de FIRAZYR deverão ser administradas em um período de 24 horas.

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

População pediátrica

A dose recomendada de FIRAZYR com base no peso corporal em crianças e adolescentes (2 a 17 anos) é fornecida na tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Regime de Administração para Pacientes Pediátricos

Peso Corporal	Dose (Volume de Injeção)
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)

No estudo clínico, não mais que 1 injeção de FIRAZYR por crise de AEH foi administrada.

Não há doses recomendadas para crianças menores de 2 anos ou com peso menor que 12 kg, uma vez que a segurança e a eficácia neste grupo pediátrico não foram estabelecidas.

Método de administração

FIRAZYR é indicado para administração subcutânea preferencialmente na área abdominal.

FIRAZYR solução injetável deverá ser injetado lentamente devido ao grande volume a ser administrado .

Cada seringa de FIRAZYR é indicada apenas para uso único.

A decisão de início de autoadministração de FIRAZYR deverá ser tomada apenas por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de angioedema hereditário (vide seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Autoadministração**).

Adultos

FIRAZYR pode ser autoadministrado ou administrado por um cuidador apenas após treinamento em técnicas de injeção subcutânea, por um profissional da saúde.

Crianças e adolescentes entre 2 e 17 anos de idade

FIRAZYR poderá ser administrado por um cuidador apenas após treinamento na técnica de injeção subcutânea por um profissional da saúde.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos utilizados para registro, um total de 999 crises de AEH foram tratadas com 30 mg de FIRAZYR administrados via subcutânea por um profissional da saúde. FIRAZYR 30 mg SC foi administrado por um profissional da saúde a 129 indivíduos saudáveis e 236 pacientes com AEH.

Quase todos os indivíduos tratados com icatibanto subcutâneo em estudos clínicos desenvolveram reações no local de injeção (caracterizadas por irritação cutânea, edema, dor, prurido, eritema, sensação de ardência). Estas reações foram geralmente de gravidade leve a moderada, temporárias e se resolvem sem intervenção adicional.

A frequência das reações adversas indicada na Tabela 4 é definida usando a seguinte classificação:

Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Todas as reações adversas do período pós-comercialização estão em itálico

Tabela 4: Reações adversas relatadas com icatibanto

Classe de Sistemas e Órgãos (categoria de incidência)	Termo preferido
Distúrbios do sistema nervoso (Comuns, $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Tontura Dor de cabeça
Distúrbios gastrointestinais (Comuns, $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Náusea
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo (Comuns, $\geq 1/100$ a $< 1/10$) <i>(Desconhecida)</i>	Erupção cutânea Eritema Prurido <i>Urticaria</i>
Distúrbios gerais e condições do local de administração (Muito Comuns, $\geq 1/10$) (Comuns, $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Reações no local de injeção* Pirexia
Investigações	

(Comuns, $\geq 1/100$ a $<1/10$)	Aumento de transaminases
* Equimose no local de injeção, Hematoma no local de injeção, Ardência no local de injeção, Eritema no local de injeção, Hipoestesia no local de injeção, Irritação no local de injeção, Dormência no local de injeção, Edema no local de injeção, Dor no local de injeção, Sensação de pressão no local de injeção, Prurido no local de injeção, Inchaço no local de injeção, Urticária no local de injeção e Calor no local de injeção.	

População pediátrica

Um total de 32 pacientes pediátricos (8 crianças de 2 a 11 anos e 24 adolescentes de 12 a 17 anos) com AEH foram expostos ao tratamento com icatibanto durante estudos clínicos. Trinta e um pacientes receberam uma dose única de icatibanto e 1 paciente (um adolescente) recebeu icatibanto para duas crises de HAE (no total, duas doses). FIRAZYR foi administrado por via subcutânea em uma dose de 0,4 mg/kg com base no peso corporal, até uma dose máxima de 30 mg.

A maior parte dos pacientes pediátricos tratados com icatibanto subcutâneo apresentou reações no local de injeção, como eritema, edema, sensação de ardência, dor cutânea e coceira/prurido; estas demonstraram ser leves a moderadas em gravidade e compatíveis com reações relatadas em adultos. Dois pacientes pediátricos apresentaram reações no local de injeção avaliadas como graves e completamente resolvidas no período de 6 horas. Estas reações foram eritema, edema, sensação de ardência e calor.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos hormônios reprodutivos durante estudos clínicos.

Imunogenicidade

Através de tratamentos repetidos em adultos em estudos Controlados de fase III, 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.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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, rubor ou hipotensão em indivíduos saudáveis. Não foi necessária intervenção terapêutica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0639.0305

Farm. Resp.: Alex Bernacchi,

CRF-SP 33.461



Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.
Jaguariúna -SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

SAC 0800-7710345

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG
Ravensburg, Alemanha

Embalado por (emb. secundária):

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.
Wijchen, Holanda

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

FIR_0619_1123_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/10/2022	4769985/22-0	RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento	17/11/2022	--Dizeres legais	VPS	10 mg/mL
31/08/2023	3435046/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2021	1642498/21-1	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	29/04/2021	- Apresentação - Advertências e precauções - Dizeres Legais	VPS	10 mg/mL
15/02/2021	0612251/21-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2020	2615871/20-0	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	19/10/2020	- Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS	10 mg/mL
05/05/2019	0593707/19-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2019	0593707/19-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/05/2019	- Características Farmacológicas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS	10 mg/mL
28/01/2019	0082991/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2018	1004231/18-8	11119 - RDC 73/2016 - NOVO – Ampliação de Uso	14/01/2019	- Identificação do Produto - Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS	10 mg/mL
03/07/2018	0529667/18-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2015	0874874/15-8	10218 MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do Prazo de Validade	04/06/2018	- Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	10 mg/mL
18/04/2018	0304371/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2018	0304371/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2018	- Reações adversas - Dizeres Legais	VPS	10 mg/mL
16/12/2015	1093268/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação	16/12/2015	1093268/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação	16/12/2015	- Reações adversas - Superdose	VPS	10 mg/mL

		de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				
21/10/2014	0945306/14-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/11/2011	0998631/11-6	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de bula	14/10/2014	- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS	10 mg/mL
18/11/2013	0965207/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2013	0965207/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2013	N/A	VPS	10 mg/mL