

**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 37,5 mg de acetato de icatibanto 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 se sentir 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. A reação pode incluir ardor, vermelhidão da pele (eritema), dor, inchaço, sensação de calor e coceira (prurido). 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 freqüentes:**

Reações no local da injeção (ardor, vermelhidão da pele, dor, inchaço, sensação de calor e coceira).

**Freqüentes:**

Resultados anormais de alguns exames laboratoriais (de sangue)

Nariz entupido

Cefaléia

Tontura

Fraqueza muscular

Náusea

Dor abdominal (barriga)

Erupção, vermelhidão cutânea

**Pouco Freqüentes:**

Asma

Contusões

Tosse

Febre

Vasodilatação

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

Prurido

Dor de garganta

Teste positivo com presença de proteína na urina

Vômito

Cansaço

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 seus sintomas 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.

**TUDO 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 proteínogênicos. No angioedema hereditário, as concentrações elevadas de bradicinina são o mediador-chave no desenvolvimento do quadro clínico.

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, previniu 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 saudáveis e pacientes. O perfil farmacocinético do icatibanto em pacientes com angioedema hereditário é similar àquele dos voluntários saudáveis.

*Absorção*

Após a administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta do icatibanto é de 97%. O tempo até a concentração máxima é de aproximadamente 0,5 horas.

*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 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 de modo reversível retardou a maturação sexual. 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	-44,6	-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> )	-22,3 (-36,1;-9,3) <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	-53,9	-41,0
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> )	-14,0 (-27,7;-0,3) <i>p</i> =0,046	
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	23,3
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

Cento e dezoito pacientes foram tratados na fase de extensão aberta para um total de 597 crises independentes. Os resultados de eficácia foram similares àqueles na fase controlada dos estudos. A maioria das crises (89,3% e 90,9%, respectivamente) em ambos os estudos exigia somente uma dose única de icatibanto.

Um total de 36 pacientes foi tratado para um total de 61 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 laríngeas 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.

**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 críes laringeas que colocam em risco a vida).

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 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 subseqüentes 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****Crianças e adolescentes**

Não há experiências em crianças.

**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 1.022 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 118 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, incluindo eritema, inchaço, sensação de calor, ardor, prurido e/ou dor cutânea. 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, dor abdominal	Vômito
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Eritema, inchaço, sensação de calor, queimação, coceira, dor cutânea	Astenia	Fadiga, pirexia
Infecções e infestações			Faringite
Lesão, intoxicação e complicações decorrentes das intervenções			Contusão
Alterações clínicas e laboratoriais		Aumento dos níveis de creatinina fosfoquinase sangüínea, teste da função hepática anormal.	Aumento de peso, aumento do tempo de protrombina
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Hiperuricemia
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, cefaléia	
Distúrbios renais e urinários			Proteinúria
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Congestão nasal	Asma, tosse
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Erupção da pele	Prurido, eritema
Distúrbios vasculares			Vasodilatação

\*As crises de antioedema 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.

*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

**FIRAZYR (icatibanto)**

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: Paulo Rogerio Martin Giaquinto

CRF-SP: 18.604

Fabricado por:

Rentschler Biotechnologie GmbH

Erwin-Rentschler-Strasse 21

D-88471 – Laupheim - Alemanha

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