

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Firazyr 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia com 3 ml contém acetato de icatibant equivalente a 30 mg de icatibant.  
Cada ml da solução contém 10 mg de icatibant.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é um líquido transparente e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Firazyr é indicado para o tratamento sintomático de episódios agudos de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos, adolescentes e crianças com 2 anos ou mais de idade, com deficiência de funcionamento do inibidor da C1-esterase.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Firazyr destina-se a utilização sob orientação de um profissional de saúde.

#### Posologia

##### *Adultos*

A dose recomendada para adultos é uma única injeção subcutânea de Firazyr 30 mg.

Na maioria dos casos, uma única injeção de Firazyr é suficiente para tratar um episódio. Em caso de alívio insuficiente ou de recorrência dos sintomas, pode ser administrada uma segunda injeção de Firazyr passadas 6 horas. Caso a segunda injeção não produza o alívio suficiente, ou se observe uma 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 num período de 24 horas.

Nos ensaios clínicos, não se administraram mais de 8 injeções de Firazyr por mês.

##### *População pediátrica*

A dose recomendada de Firazyr, com base no peso corporal em crianças e adolescentes (2 a 17 anos de idade) é apresentada no quadro 1 abaixo.

### Quadro 1: Regime posológico para doentes 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 ensaio clínico, não foi administrado mais do que 1 injeção de Firazyr por episódio de AEH.

Não pode ser recomendado qualquer regime posológico para crianças com idade inferior a 2 anos ou com 12 kg ou menos de peso corporal, visto que a segurança e eficácia neste grupo pediátrico não foram estabelecidas.

#### *Idosos*

A informação sobre a utilização em doentes com mais de 65 anos de idade é limitada.

Os idosos demonstraram uma exposição sistémica ao icatibant mais elevada. Desconhece-se a relevância deste facto relativamente à segurança do Firazyr (ver secção 5.2).

#### *Disfunção hepática*

Não são necessários ajustes de posologia em doentes com disfunção hepática.

#### *Disfunção renal*

Não são necessários ajustes de posologia em doentes com disfunção renal.

#### Modo de administração

Firazyr destina-se a administração subcutânea, preferencialmente na zona abdominal.

Firazyr solução injetável deve ser injetado lentamente devido ao volume a ser administrado.

Cada seringa de Firazyr destina-se a uma utilização única.

Consulte o folheto informativo do doente para instruções de utilização.

#### *Administração por um prestador de cuidados de saúde/autoadministração*

A decisão de iniciar a administração de Firazyr por um prestador de cuidados de saúde ou efetuar a autoadministração só deve ser tomada por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário (ver secção 4.4).

#### *Adultos*

Firazyr só pode ser autoadministrado ou administrado por um prestador de cuidados de saúde após formação prática na técnica de administração de injeção subcutânea com um profissional de saúde.

## *Crianças e adolescentes com 2-17 anos de idade*

Firazyr pode ser administrado por um prestador de cuidados de saúde apenas após formação prática na técnica de administração de injeção subcutânea com um profissional de saúde.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Episódios laríngeos

Os doentes com episódios laríngeos devem ser tratados numa instituição médica adequada após a injeção, até o médico considerar que é seguro terem alta.

#### Doença cardíaca isquémica

Em condições de isquemia, poderá ocorrer, em teoria, uma deterioração da função cardíaca e uma redução no fluxo sanguíneo coronário, devido a antagonismo do recetor de bradiquinina do tipo 2. Desta forma, deverão ser tomadas precauções na administração de Firazyr a doentes com doença cardíaca isquémica aguda ou angina *pectoris* instável (ver secção 5.3).

#### Acidente vascular cerebral

Apesar de existirem evidências que apoiam um efeito benéfico do bloqueio do recetor B2 imediatamente após um acidente vascular cerebral, existe a possibilidade teórica de que o icatibant possa atenuar os efeitos positivos neuroprotetores de fase tardia da bradiquinina. Deste modo, deve ser realizada com precaução a administração de icatibant a doentes nas semanas seguintes a um acidente vascular cerebral.

#### Administração por um prestador de cuidados de saúde/autoadministração

Para os doentes que nunca foram tratados com Firazyr, o primeiro tratamento deve ser administrado numa instituição médica ou sob orientação de um médico.

Em caso de alívio insuficiente ou recorrência de sintomas após autotratamento ou administração por um prestador de cuidados de saúde, recomenda-se que o doente ou o prestador de cuidados de saúde procure aconselhamento médico. Para os adultos, as doses subsequentes que podem ser necessárias para o mesmo episódio devem ser administradas numa instituição médica (ver secção 4.2). Não existem dados sobre a administração das doses subsequentes para o mesmo episódio em adolescentes ou crianças.

Os doentes que sofram um episódio laríngeo devem sempre procurar aconselhamento médico e serem observados numa instituição médica, mesmo depois de terem tomado a injeção em casa.

#### Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 miligramas) de sódio por seringa, pelo que pode ser considerado como essencialmente “isento de sódio”.

#### População pediátrica

Há uma experiência limitada no que toca ao tratamento de mais de um episódio de AEH com Firazyr na população pediátrica.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não são previsíveis interações farmacocinéticas envolvendo CYP450 (ver secção 5.2).

A administração concomitante de Firazyr e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) não foi estudada. Os inibidores da ECA são contraindicados em doentes com AEH devido à possibilidade de aumento dos níveis da bradiquinina.

##### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a exposição ao icatibant durante a gravidez. Estudos em animais revelaram efeitos sobre a implantação no útero e sobre o parto (ver secção 5.3), mas o risco potencial para o ser humano é desconhecido.

O Firazyr apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto (p. ex. para o tratamento de um episódio laringeo que põe em risco a vida).

##### Amamentação

O icatibant é eliminado no leite de ratos durante a lactação em concentrações semelhantes às verificadas no sangue materno. Não foram detetados efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal de crias de ratos.

Desconhece-se se o icatibant é excretado no leite humano. Recomenda-se, no entanto, que mulheres a amamentar se abstenham de amamentar nas 12 horas seguintes ao tratamento com Firazyr.

##### Fertilidade

Em ratos e cães, a utilização repetida de icatibant resultou em efeitos sobre os órgãos reprodutivos. O icatibant não teve efeitos sobre a fertilidade dos ratinhos e ratos machos (ver secção 5.3). Num estudo realizado com 39 adultos saudáveis de ambos os sexos, tratados com 30 mg de 6 em 6 horas, para 3 doses de 3 em 3 dias, num total de 9 doses, não houve quaisquer alterações clinicamente significativas desde o ponto basal na concentração basal e estimulada por GnRH das hormonas reprodutoras nos indivíduos de ambos os sexos. Não houve quaisquer efeitos significativos do icatibant sobre a concentração de progesterona de fase luteal e sobre a função luteal ou na duração do ciclo menstrual nas mulheres, tal como na contagem, motilidade e morfologia dos espermatozoides nos homens. É improvável que o regime posológico utilizado para este estudo seja mantido no cenário clínico.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Firazyr sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram referidos casos de fadiga, letargia, cansaço, sonolência e tonturas na sequência de um tratamento com Firazyr. Estes sintomas podem ocorrer em resultado de um episódio de AEH. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir e a não utilizar máquinas caso se sintam cansados ou tontos.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos utilizados para registo, um total de 999 episódios de AEH foi tratado com Firazyr 30 mg, administrado subcutaneamente por um profissional de saúde. Firazyr 30 mg SC foi administrado por um profissional de saúde a 129 indivíduos saudáveis e 236 doentes com AEH.

Quase todos os indivíduos tratados com uma injeção subcutânea de icatibant nos ensaios clínicos desenvolveram reações no local da injeção (caracterizadas por irritação cutânea, inchaço, dor, prurido, eritema, sensação de ardor). Estas reações foram, em geral, de gravidade ligeira a moderada, temporárias e resolveram-se sem outras intervenções.

### Lista de reações adversas

A frequência das reações adversas indicada no Quadro 1 foi definida de acordo com a seguinte convenção:

muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ).

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

### **Quadro 2: Reações adversas comunicadas relativamente ao icatibant**

Classes de Sistemas de Órgãos (categoria de incidência)	Termo Preferido
Doenças do sistema nervoso (Frequentes, $\geq 1/100, < 1/10$ )	Tonturas Cefaleia
Doenças gastrointestinais (Frequentes, $\geq 1/100, < 1/10$ )	Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (Frequentes, $\geq 1/100, < 1/10$ )	Erupção cutânea Eritema Prurido
<i>(Desconhecido)</i>	<i>Urticária</i>
Perturbações gerais e alterações no local de administração (Muito Frequentes, $> 1/10$ ) (Frequentes, $\geq 1/100, < 1/10$ )	Reações no local da injeção* Pirexia
Exames complementares de diagnóstico (Frequentes, $\geq 1/100, < 1/10$ )	Aumento do nível das transaminases
* Equimose no local de injeção, Hematoma no local da injeção, Sensação de queimadura no local de injeção, Eritema no local da injeção, Hipoestesia no local de injeção, Irritação no local de injeção, Adormecimento no local de injeção, Edema no local de injeção, Dor no local de injeção, Sensação de pressão no local de injeção, Prurido no local da injeção, Tumefação do local de injeção, Urticária no local de injeção e Calor no local da injeção.	

## População pediátrica

Um total de 32 doentes pediátrico (8 crianças com idades compreendidas entre 2 a 11 anos e 24 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos) com AEH foi exposto a tratamento com icatibant durante os estudos clínicos. Trinta e um doentes tratados com uma dose única de icatibant e 1 doente (um adolescente) receberam icatibant para dois episódios de AEH (no total, duas doses). Firazyr foi administrado por injeção subcutânea com uma dose de 0,4 mg/kg, com base no peso corporal, até uma dose máxima de 30 mg.

A maioria dos doentes pediátricos que foram tratados com icatibant subcutâneo teve reações no local da injeção, tais como eritema, edema, sensação de ardor, dor na pele e comichão/prurido; estas foram consideradas ligeiras a moderadas em termos de gravidade e consistentes com reações notificadas nos adultos. Dois doentes pediátricos tiveram reações no local da injeção que foram avaliadas como graves e foram completamente resolvidas em 6 horas. Estas reações foram eritema, edema, ardor e sensação de calor.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas nas hormonas reprodutoras durante os estudos clínicos.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Imunogenicidade

Durante os tratamentos repetidos em adultos em estudos controlados de Fase III, foi observada uma positividade transitória aos anticorpos anti-icatibant em casos raros. Todos os doentes mantiveram a eficácia. Um doente tratado com Firazyr teve um resultado positivo no teste de anticorpos anti-icatibant antes e depois do tratamento com Firazyr. Este doente foi seguido durante 5 meses e as amostras seguintes foram negativas no que toca a anticorpos anti-icatibant. Não foram comunicadas reações de hipersensibilidade ou anafiláticas com Firazyr.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## **4.9 Sobredosagem**

Não existem dados clínicos relativos à sobredosagem.

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes hematológicos, medicamentos usados para tratar o angioedema hereditário; código ATC: B06AC02.

## Mecanismo de ação

A AEH (uma doença autossômica dominante) é causada pela ausência ou pelo funcionamento inadequado do inibidor da C1-esterase. Os episódios de AEH são acompanhados por um aumento da libertação de bradiquinina, um mediador-chave do desenvolvimento dos sintomas clínicos.

A AEH manifesta-se com episódios intermitentes de edema subcutâneo e/ou submucosa que atingem o trato respiratório superior, a pele e o trato gastrointestinal. Um episódio dura habitualmente entre 2 a 5 dias.

O icatibant é um antagonista seletivo que compete pelo recetor da bradiquinina de tipo 2 (B2). Trata-se de um decapeptido sintético com uma estrutura semelhante à bradiquinina, mas apresentando 5 aminoácidos não proteinogénicos. Na AEH, as concentrações de bradiquinina são o mediador-chave no desenvolvimento de sintomas clínicos.

## Efeitos farmacodinâmicos

Em indivíduos jovens saudáveis, o icatibant administrado em doses de 0,8 mg/kg durante um período de 4 horas; 1,5 mg/kg/dia ou 0,15 mg/kg/dia durante 3 dias, evitou o desenvolvimento de hipotensão induzida pela bradiquinina, vasodilatação e taquicardia reflexa. O icatibant demonstrou ser um antagonista competitivo quando a dose de carga de bradiquinina foi aumentada 4 vezes.

## Eficácia e segurança clínicas

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

Os estudos clínicos de Fase III (FAST-1 e FAST-2) foram estudos aleatorizados, controlados em dupla ocultação e tiveram desenhos idênticos, exceto para a comparação (um controlado com ácido tranexâmico oral como comparação e um controlado por placebo). Um número total de 130 doentes foi aleatorizado para receber uma dose de 30 mg de icatibant (63 doentes) ou um medicamento comparador (ácido tranexâmico 38 doentes ou placebo 29 doentes). Os episódios subsequentes de AEH foram tratados numa extensão aberta do estudo. Os doentes com sintomas de angioedema laríngeo receberam tratamento em regime aberto com icatibant. Nos ensaios de Fase III, o objetivo primário de eficácia foi o tempo até à manifestação do alívio dos sintomas, utilizando-se uma escala visual análoga (EVA). O Quadro 3 mostra os resultados de eficácia destes estudos.

FAST-3 foi um estudo de grupo paralelo, aleatorizado e controlado por placebo, com 98 doentes adultos com uma idade mediana de 36 anos. Os doentes foram aleatorizados para receber 30 mg de icatibant ou placebo por injeção subcutânea. Neste estudo, um subgrupo de doentes teve episódios agudos de EAH quando recebiam andrógenos, agentes antifibrinolíticos ou inibidores de C1. O objetivo primário de eficácia foi o tempo até à manifestação do alívio dos sintomas, utilizando-se uma escala visual análoga (EVA-3) composta de 3 elementos, constituída por avaliações da tumefação da pele, dor na pele e dor abdominal. O Quadro 4 mostra os resultados de eficácia de FAST-3.

Nestes estudos, os doentes tratados com icatibant apresentaram um tempo mediano de manifestação de alívio dos sintomas mais rápido (2,0; 2,5 e 2,0 horas, respetivamente) em comparação com o ácido tranexâmico (12,0 horas) e com o placebo (4,6 e 19,8 horas). O efeito do tratamento com icatibant foi confirmado por objetivos de eficácia secundários.

Numa análise integrada destes estudos controlados de Fase III, o tempo até à manifestação do alívio dos sintomas e o tempo até à manifestação do alívio do sintoma primário foram similares, independentemente do grupo etário, sexo, raça, peso ou se o doente utilizou ou não andrógenos ou agentes antifibrinolíticos,

A resposta também foi compatível nos episódios repetidos nos estudos controlados de Fase III. Foi tratado um total de 237 doentes com 1.386 doses de 30 mg de icatibant para 1.278 episódios de EAH

aguda. Nos primeiros 15 episódios tratados com Firazyr (1.114 doses para 1.030 episódios), os tempos médios até ao início do alívio dos sintomas foram similares nos episódios (2,0 a 2,5 horas). 92,4% destes episódios de EAH foram tratados com uma dose única de Firazyr.

### Quadro 3. Resultados de eficácia para FAST-1 e FAST-2

Estudo Clínico Controlado de FIRAZYR vs ácido tranexâmico/placebo: Resultados da Eficácia					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Ácido tranexâmico		icatibant	Placebo
Número de indivíduos na população ITT	36	38	Número de indivíduos na população ITT	27	29
EVA de referência (mm)	63,7	61,5	EVA de referência (mm)	69,3	67,7
Alteração após 4 horas em relação aos valores de referência	-41,6	-14,6	Alteração após 4 horas em relação aos valores de referência	-44,8	-23,5
Diferença entre os tratamentos (95% IC, valor p)	-27,8 (-39,4, -16,2) p < 0,001		Diferença entre os tratamentos (95% IC, valor p)	-23,3 (-37,1, -9,4) p = 0,002	
Alteração após 12 horas em relação aos valores de referência	-54,0	-30,3	Alteração após 12 horas em relação aos valores de referência	-54,2	-42,4
Diferença entre os tratamentos (95% IC, valor p)	-24,1 (-33,6, -14,6) p < 0,001		Diferença entre os tratamentos (95% IC, valor p)	-15,2 (-28,6, -1,7) p = 0,028	
Tempo mediano até à manifestação do alívio dos sintomas (horas)			Tempo mediano até à manifestação do alívio dos sintomas (horas)		
Todos os episódios (N = 74)	2,0	12,0	Todos os episódios (N = 56)	2,5	4,6
Taxa de resposta (% IC) 4 horas após o início do tratamento			Taxa de resposta (% IC) 4 horas após o início do tratamento		
Todos os episódios (N = 74)	80,0 (63,1, 91,6)	30,6 (16,3, 48,1)	Todos os episódios (N = 56)	66,7 (46,0, 83,5)	46,4 (27,5, 66,1)
Tempo mediano até à manifestação do alívio dos sintomas: todos os sintomas (h):			Tempo mediano até à manifestação do alívio dos sintomas: todos os sintomas (h):		
Dor abdominal	1,6	3,5	Dor abdominal	2,0	3,3
Tumefação da pele	2,6	18,1	Tumefação da pele	3,1	10,2
Dor na pele	1,5	12,0	Dor na pele	1,6	9,0
Tempo mediano até ao alívio quase completo dos sintomas (horas)			Tempo mediano até ao alívio quase completo dos sintomas (horas)		

Estudo Clínico Controlado de FIRAZYR vs ácido tranexâmico/placebo: Resultados da Eficácia					
FAST-2			FAST-1		
	icatibant	Ácido tranexâmico		icatibant	Placebo
Todos os episódios (N = 74)	10,0	51,0	Todos os episódios (N = 56)	8,5	19,4
Tempo mediano até à regressão dos sintomas, por doente (horas)			Tempo mediano até à regressão dos sintomas, por doente (horas)		
Todos os episódios (N = 74)	0,8	7,9	Todos os episódios (N = 56)	0,8	16,9
Tempo mediano até à melhoria geral do doente, por médico (horas)			Tempo mediano até à melhoria geral do doente, por médico (horas)		
Todos os episódios (N = 74)	1,5	6,9	Todos os episódios (N = 56)	1,0	5,7

#### Quadro 4. Resultados de eficácia para FAST-3

Resultados de Eficácia: FAST-3; Fase Controlada – População ITT				
Objetivo	Estatística	Firazyr (n = 43)	Placebo (n=45)	Valor-p
Objetivo primário				
Tempo até à manifestação do alívio dos sintomas – EVA composta (horas)	Mediana	2,0	19,8	< 0,001
Outros objetivos				
Tempo até à manifestação do alívio de sintoma primário (horas)	Mediana	1,5	18,5	< 0,001
Alteração na escala EVA composta, 2 horas depois do tratamento	Média	-19,74	-7,49	< 0,001
Alteração na escala composta de sintomas avaliados pelo indivíduo às 2 horas	Média	-0,53	-0,22	< 0,001
Alteração na escala composta de sintomas, avaliada pelo investigador às 2 horas	Média	-0,44	-0,19	< 0,001
Tempo até à manifestação do alívio quase completo dos sintomas (horas)	Mediana	8,0	36,0	0,012
Tempo até à melhoria inicial dos sintomas avaliada pelo indivíduo (horas)	Mediana	0,8	3,5	< 0,001
Tempo até à melhoria visual	Mediana	0,8	3,4	< 0,001

<b>Resultados de Eficácia: FAST-3; Fase Controlada – População ITT</b>				
<b>Objetivo</b>	<b>Estatística</b>	<b>Firazyr</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor-p</b>
		(n = 43)	(n=45)	
inicial dos sintomas avaliada pelo investigador (horas)				

Um número total de 66 doentes com episódios de AEH afetando a laringe foi tratado nestes estudos clínicos controlados de Fase III. Os resultados foram semelhantes aos observados em doentes com episódios de AEH que não afetaram a laringe, relativamente ao tempo até à manifestação do alívio dos sintomas.

#### População pediátrica

Foi realizado um estudo aberto, não randomizado de braço único (HGT-FIR-086) com um total de 32 doentes. Todos os doentes receberam, pelo menos, uma dose de icatibant (0,4 mg/kg de peso corporal até uma dose máxima de 30 mg) e a maioria dos doentes foi seguida durante um período mínimo de 6 meses. Onze doentes estavam em estado pré-púbere e 21 doentes eram púberes ou pós-púberes.

A população da eficácia foi constituída por 22 doentes que tinham sido tratados com icatibant (11 pré-púberes e 11 púberes/pós-púberes) por causa de um episódio de AEH.

O *endpoint* de eficácia primário foi o tempo para o início do alívio dos sintomas (TIAS) medido usando uma avaliação composta de sintomas notificados pelo investigador. O tempo para o alívio dos sintomas foi definido como a duração de tempo (em horas) despendido até a melhoria dos sintomas ocorrer numa magnitude de 20%.

Em termos globais, o tempo mediano para o início do alívio dos sintomas foi de 1,0 hora (intervalo de confiança de 95%, 1,0-1,1 hora). Uma e duas horas depois do tratamento, aproximadamente 50% e 90% dos doentes registaram o início do alívio dos sintomas, respetivamente.

Globalmente, o tempo mediano para sintomas mínimos (tempo mais cedo pós-tratamento quando todos os sintomas foram ligeiros ou ausentes) foi de 1,1 hora (intervalo de confiança de 95%, 1,0-2,0 horas).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do icatibant foi caracterizada em estudos que utilizaram tanto a administração intravenosa como subcutânea em voluntários saudáveis e em doentes. O perfil farmacocinético do icatibant em doentes com AEH é semelhante ao de voluntários saudáveis.

#### Absorção

Na sequência da administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta de icatibant é de 97%. O tempo até à concentração máxima é de aproximadamente 30 minutos.

#### Distribuição

O volume de distribuição ( $V_{ss}$ ) do icatibant é de cerca de 20-25 L. A ligação às proteínas plasmáticas é de 44%.

#### Biotransformação

O icatibant é extensivamente metabolizado por enzimas proteolíticas que o transformam em metabolitos inativos que são principalmente excretados na urina.

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

### Eliminação

O icatibant é eliminado principalmente pelo metabolismo, sendo menos de 10% da dose eliminada na urina na forma não modificada. A depuração é de cerca de 15-20 l/h e é independente da dose. A semivida plasmática terminal é de cerca de 1-2 horas.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Os dados sugerem um declínio da depuração (*clearance*) relacionado com a idade que se traduz numa exposição mais elevada (em cerca de 50-60%) em idosos (75-80 anos de idade) em comparação com doentes de 40 anos.

#### *Género*

Os dados sugerem que não há diferença na depuração entre homens e mulheres, após correção por causa do peso corporal.

#### *Compromisso hepático e renal*

Os dados limitados disponíveis sugerem que a exposição ao icatibant não é influenciada por disfunção hepática ou renal.

#### *Raça*

A informação sobre o efeito individual da raça é limitada. Os dados de exposição disponíveis sugerem que não existe diferença na depuração entre indivíduos não-caucasianos (n=40) e caucasianos (n=132).

#### *População pediátrica*

A farmacocinética do icatibant foi caracterizada nos doentes pediátricos com AEH no estudo HGT-FIR-086 (ver secção 5.1). Após uma única administração subcutânea (0,4 mg/kg até uma dose máxima de 30 mg), o tempo para a concentração máxima é aproximadamente de 30 minutos e a semivida terminal é cerca de 2 horas. Não foram observadas diferenças na exposição ao icatibant entre doentes com AEH com e sem um episódio. O modelo farmacocinético da população, usando tanto dados de doentes adultos como pediátricos, demonstrou que a depuração de icatibant está relacionada com o peso corporal, visto que valores de depuração menores foram observados com pesos corporais mais baixos na população pediátrica com AEH. Com base no modelo de posologia consoante o peso, a exposição prevista ao icatibant na população pediátrica com AEH (ver secção 4.2) é menor que a exposição observada nos estudos realizados com doentes adultos com AEH.

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

Foram realizados estudos de dose repetida durante 6 meses em ratos e durante 9 meses em cães. Tanto nos ratos como nos cães, houve uma redução relacionada com a dose nos níveis de hormonas sexuais em circulação e a utilização repetida de icatibant atrasou reversivelmente a maturação sexual.

As exposições diárias máximas definidas pela área sob a curva (AUC) nos níveis Sem Efeitos Adversos Observados (*No Observed Adverse Effect Levels - NOAEL*) no estudo de 9 meses realizado em cães foram 2,3 vezes a AUC em seres humanos adultos após uma dose subcutânea de 30 mg. Um nível NOAEL não foi mensurável no estudo realizado em ratos, contudo, todos os resultados desse

estudo demonstraram efeitos reversíveis quer completa ou parcialmente nos ratos tratados. Foi observada hipertrofia da glândula adrenal em todas as doses testadas em ratos. Observou-se uma reversão da hipertrofia da glândula adrenal, após a cessação do tratamento com icatibant. Desconhece-se a relevância clínica dos resultados a nível da glândula adrenal.

O icatibant não teve qualquer efeito sobre a fertilidade dos ratinhos (dose máxima de 80,8 mg/kg/dia) e dos ratos (dose máxima 10 mg/kg/dia) machos.

Num estudo de 2 anos para avaliar o potencial carcinogénico do icatibant em ratos, as doses diárias que proporcionam níveis de exposição até aproximadamente o dobro dos níveis atingidos após uma dose terapêutica nos seres humanos não tiveram qualquer efeito sobre a incidência ou a morfologia dos tumores. Os resultados não indicam que o icatibant tenha um potencial carcinogénico.

O icatibant não demonstrou ser genotóxico numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

O icatibant não demonstrou ser teratogénico quando administrado por injeção SC durante o desenvolvimento embrionário precoce e fetal do rato (dose máxima de 25 mg/kg/dia) e do coelho (dose máxima 10 mg/kg/dia). O icatibant é um antagonista potente da bradiquinina e, desta forma, em doses elevadas, o tratamento pode ter efeito sobre o processo de implantação no útero e a estabilidade uterina subsequente durante as fases iniciais da gravidez. Estes efeitos uterinos também se manifestam nas fases mais avançadas da gravidez, exibindo o icatibant um efeito tocolítico que resulta no atraso do parto no rato, com o aumento do sofrimento fetal e das mortes perinatais em doses elevadas (10 mg/kg/dia).

Um estudo de investigação do intervalo de doses subcutâneas com a duração de 2 semanas, realizado em ratos juvenis, identificou 25 mg/kg/dia como a dose máxima tolerada. No estudo principal de toxicidade juvenil, no qual ratos sexualmente imaturos foram tratados diariamente com 3 mg/kg/dia durante 7 semanas, observou-se atrofia dos testículos e dos epidídimos; os resultados microscópicos observados foram parcialmente reversíveis. Foram observados efeitos similares do icatibant no tecido reprodutivo em ratos e cães sexualmente maduros. Estes resultados observados nos tecidos foram coincidentes com os efeitos relatados com as gonadotrofinas e parecem ser reversíveis durante o subsequente período sem tratamento.

O icatibant não provocou quaisquer alterações na condução cardíaca *in vitro* (canal hERG) ou *in vivo* em cães normais ou em vários modelos caninos (*pacings* ventricular, esforço físico e ligação coronária) onde não foram observadas alterações hemodinâmicas associadas. O icatibant demonstrou agravar a isquemia cardíaca induzida em vários modelos não clínicos, apesar de não ter sido demonstrado um efeito negativo consistente na isquemia aguda.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Ácido acético glacial (para ajuste do pH)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Uma solução de 3 ml numa seringa pré-cheia de 3 ml (vidro tipo I) com êmbolo-rolha (bromobutilo revestido com polímero de fluorocarbono). Encontra-se incluída uma agulha hipodérmica (25 G, 16 mm) na embalagem.

Embalagem contendo uma seringa pré-cheia com uma agulha ou embalagem múltipla contendo três seringas pré-cheias com três agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução deve ser transparente e incolor e livre de partículas visíveis.

Utilização na população pediátrica

A dose adequada a ser administrada baseia-se no peso corporal (ver secção 4.2).

Quando a dose necessária é inferior a 30 mg (3 ml), é necessário o seguinte equipamento para extrair e administrar a dose adequada:

- Adaptador (acoplador/conexão Luer Lock fêmea proximal e/ou distal)
- Seringa graduada de 3 ml (recomendada)

A seringa pré-cheia de icatibant e todos os outros componentes destinam-se apenas a utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Todas as agulhas e seringas devem ser eliminadas num recipiente para material perfurante.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/461/001

EU/1/08/461/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 11 de julho de 2008

Data da última renovação: 13 de março de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlanda

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 Y754  
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Firazyr 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
icatibant

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 3 ml contém acetato de icatibant equivalente a 30 mg de icatibant.  
Cada ml da solução contém 10 mg de icatibant.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém: ácido acético glacial, hidróxido de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
Uma seringa pré-cheia.  
Uma agulha 25 G

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Exclusivamente para utilização única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/461/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Firazyr 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR MÚLTIPLA (INCLUINDO “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Firazyr 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
icatibant

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 3 ml contém acetato de icatibant equivalente a 30 mg de icatibant.  
Cada ml da solução contém 10 mg de icatibant.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém: ácido acético glacial, hidróxido de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
Embalagem múltipla contendo três seringas pré-cheias e três agulhas 25 G

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Exclusivamente para utilização única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/461/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Firazyr 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Firazyr 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
icatibant

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia de 3 ml contém acetato de icatibant equivalente a 30 mg de icatibant.  
Cada ml da solução contém 10 mg de icatibant.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém: ácido acético glacial, hidróxido de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
Uma seringa pré-cheia e uma agulha 25 G  
Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Exclusivamente para utilização única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/461/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Firazyr 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**{FOLHA DE COBERTURA DA EMBALAGEM BLISTER}**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Firazyr 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
icatibant

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

Via subcutânea

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Firazyr 30 mg  
icatibant  
sc

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

30 mg/3 ml

**6. OUTROS**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto Informativo: Informação para o utilizador**

### **Firazyr 30 mg solução injetável em seringa pré-cheia icatibant**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Firazyr e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Firazyr
3. Como utilizar Firazyr
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Firazyr
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Firazyr e para que é utilizado**

Firazyr contém a substância ativa icatibant.

Firazyr é utilizado no tratamento dos sintomas de angioedema hereditário (AEH) em adultos, adolescentes e crianças com 2 ou mais anos de idade.

No AEH os níveis sanguíneos de uma substância denominada bradiquinina aumentam, resultando no aparecimento de sintomas como inchaço, dor, náusea e diarreia.

O Firazyr bloqueia a atividade da bradiquinina e, desta forma, impede o agravamento dos sintomas de um episódio de AEH.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Firazyr**

##### **Não utilize Firazyr**

- se tem alergia ao icatibant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Firazyr.

- se sofre de angina (irrigação sanguínea insuficiente do músculo cardíaco)
- se sofreu recentemente um acidente vascular cerebral

Os efeitos indesejáveis relacionados com o Firazyr são parecidos aos sintomas da sua doença. Informe o seu médico imediatamente se verificar que os seus sintomas do episódio pioram após ter tomado o Firazyr.

Além disso:

- O doente ou o prestador de cuidados de saúde tem de estar treinado na técnica de injeção subcutânea (debaixo da pele) antes de autoinjetar ou o seu prestador de cuidados de saúde lhe injetar Firazyr.
- Imediatamente depois de autoinjetar Firazyr, ou o seu prestador de cuidados de saúde lhe injetar Firazyr, durante um ataque laríngeo (obstrução das vias aéreas superiores), deve procurar tratamento médico numa instituição médica.
- Se os seus sintomas não se tiverem resolvido após uma injeção de Firazyr autoadministrada ou administrada pelo prestador de cuidados de saúde, deve procurar aconselhamento médico sobre injeções adicionais de Firazyr. No caso de doentes adultos, podem ser administradas até mais 2 injeções no espaço de 24 horas.

### **Crianças e adolescentes**

O uso de Firazyr não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade ou com peso inferior a 12 kg porque ainda não foi estudado nestes doentes.

### **Outros medicamentos e Firazyr**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A interação do Firazyr com outros medicamentos é desconhecida. Se está a tomar medicamentos conhecidos, como inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) (por exemplo: captopril, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril), os quais são utilizados para reduzir a tensão arterial ou por outras razões, deve informar o seu médico antes de utilizar Firazyr.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de começar a utilizar Firazyr.

Se está a amamentar, não deve fazê-lo nas 12 horas seguintes à última utilização de Firazyr.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza veículos ou utilize máquinas caso se sinta cansado ou tonto na sequência do episódio de AEH ou após ter utilizado Firazyr.

### **Firazyr contém sódio**

A solução injetável contém menos de 1 mmol (23 miligramas) de sódio por seringa, pelo que pode ser considerada como essencialmente “isenta de sódio”.

## **3. Como utilizar Firazyr**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Se nunca foi tratado com Firazyr, a primeira dose de Firazyr deve ser injetada pelo médico ou pelo enfermeiro. O seu médico irá informá-lo da altura em que é seguro voltar para casa. Depois de ter conversado com o seu médico ou enfermeiro e depois de ter treinado a técnica de injeção subcutânea (debaixo da pele), estará em condições de autoinjetar Firazyr, ou o seu prestador de cuidados de saúde

pode fazê-lo por si quando tiver um episódio de angioedema hereditário (AEH). É importante que Firazyr seja injetado por via subcutânea (debaixo da pele) assim que detetar um episódio de angioedema. O profissional de saúde explicar-lhe-á a si e ao seu cuidador como injetar Firazyr em segurança, seguindo as instruções do Folheto Informativo.

### **Quando utilizar Firazyr e com que frequência?**

O seu médico terá determinado a dose exata de Firazyr e dir-lhe-á com que frequência pode ser utilizado.

#### **Adultos**

- A dose recomendada de Firazyr é uma injeção (3 ml, 30 mg) administrada por via subcutânea (por baixo da pele) logo que se detete o episódio de angioedema (por exemplo, inchaço na pele, em particular afetando a face e o pescoço, ou aumento da dor abdominal).
- Caso os sintomas não aliviem passadas 6 horas, deve procurar aconselhamento médico em relação a injeções adicionais de Firazyr. No caso de doentes adultos, podem ser administradas até mais 2 injeções no espaço de 24 horas.
- **Não deve receber mais de 3 injeções num período de 24 horas e se necessitar de mais de 8 injeções por mês, deve procurar aconselhamento médico.**

#### **Crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos**

- A dose recomendada de Firazyr é uma injeção de 1 ml até um máximo de 3 ml com base no peso corporal, administrada por via subcutânea (por baixo da pele) logo que desenvolver sintomas de um episódio de angioedema (por exemplo, aumento de inchaço na pele, em particular afetando a face e o pescoço ou aumento da dor abdominal).
- Ver secção sobre as instruções de utilização relativamente à dose a injetar.
- Se não tiver a certeza sobre a dose a injetar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- **Se os seus sintomas se agravarem ou não melhorarem, deve procurar cuidados médicos de imediato.**

### **Como deve ser administrado o Firazyr?**

O Firazyr destina-se a administração por injeção subcutânea (debaixo da pele). Cada seringa deverá ser utilizada apenas uma vez.

O Firazyr é injetado por meio de uma agulha curta no tecido gordo por baixo da pele do abdómen (barriga).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **As seguintes instruções passo a passo destinam-se a:**

- **autoadministração (adultos)**
- **administração efetuada por um cuidador ou profissional de saúde a adultos, adolescentes ou crianças com idade superior a 2 anos (no mínimo, com 12 kg de peso corporal).**

As instruções incluem os seguintes passos principais:

- 1) Informações gerais
- 2a) Preparar a seringa para crianças e adolescentes (2-17 anos) com 65 kg de peso corporal ou menos
- 2b) Preparar a seringa e a agulha para a injeção (todos os doentes)
- 3) Preparar o local da injeção
- 4) Injetar a solução
- 5) Eliminação do *kit* de injeção

### Instruções Passo a Passo para a Injeção

#### 1) Informações gerais

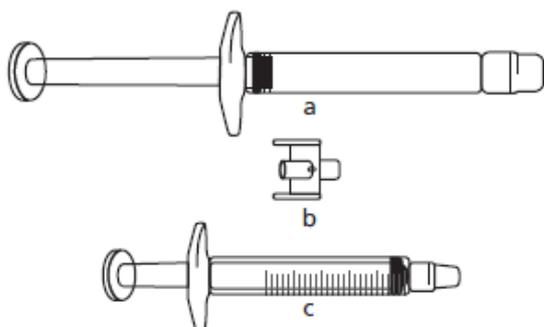
- Limpe a área (superfície) a utilizar antes de iniciar o processo.
- Lave as mãos com sabão e água.
- Abra a bandeja, removendo a proteção.
- Retire a seringa pré-cheia da bandeja.
- Retire a tampa da extremidade da seringa pré-cheia, desenroscando-a.
- Depois de desenroscar a tampa, coloque a seringa pré-cheia numa superfície plana.

#### 2a) Preparar a seringa para crianças e adolescentes (2-17 anos) com 65 kg de peso ou menos:

##### Informação importante para os profissionais de saúde e prestadores de cuidados de saúde:

Quando a dose for inferior a 30 mg (3 ml), é necessário o seguinte equipamento para extrair a dose adequada (ver abaixo):

- a) Seringa pré-cheia Firazyr (contendo a solução de icatibant)
- b) Conector (adaptador)
- c) Seringa graduada de 3 ml



O volume de injeção necessário em ml deve ser retirado para uma seringa graduada vazia de 3 ml (ver quadro abaixo).

### Quadro 1: Regime posológico para crianças e adolescentes

Peso corporal	Volume de injeção
12 kg a 25 kg	1,0 ml
26 kg a 40 kg	1,5 ml
41 kg a 50 kg	2,0 ml
51 kg a 65 kg	2,5 ml

Os doentes que pesem **mais de 65 kg** utilizarão todo o conteúdo da seringa pré-cheia (3 ml).

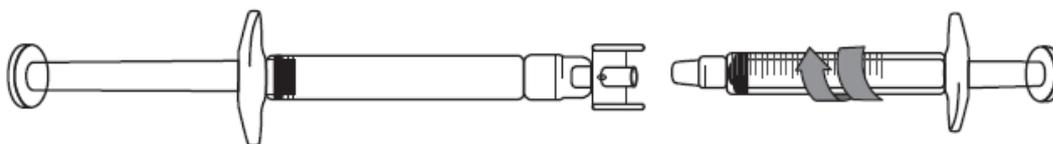
 **Se tiver dúvidas sobre o volume de solução a extrair, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro**

1) Retire as tampas de cada extremidade do conector.

 **Evite tocar nas extremidades do conector e nas pontas da seringa para evitar contaminações**

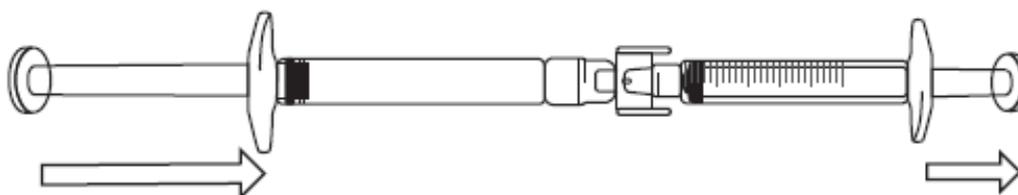
2) Enrosque o conector na seringa pré-cheia.

3) Encaixe a seringa graduada à outra extremidade do conector, garantindo que ambas as conexões estão corretamente encaixadas.

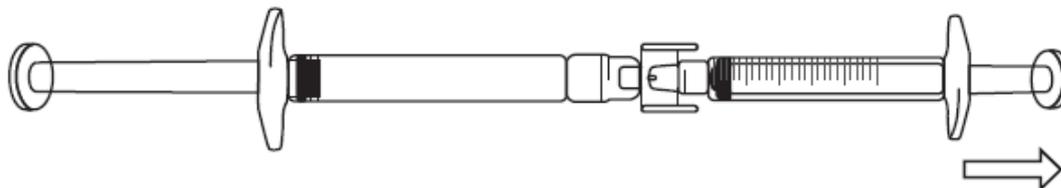


#### Transferência da solução de icatibant para a seringa graduada:

1) Para iniciar a transferência da solução de icatibant, empurre o êmbolo da seringa graduada (na extremidade esquerda da imagem abaixo).



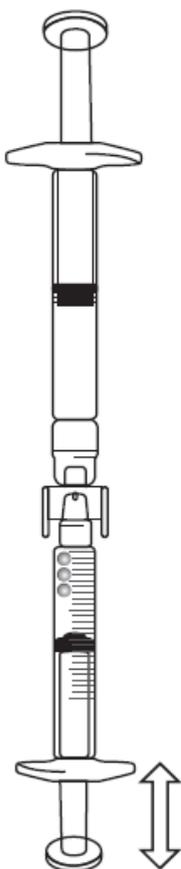
- 2) Se a solução de icatibant não começar a passar para a seringa graduada, puxe ligeiramente o êmbolo da seringa graduada até a solução de icatibant começar a fluir para a seringa graduada (ver imagem abaixo).



- 3) Continue a empurrar o êmbolo da seringa pré-cheia até o volume de injeção necessário (dose) ser transferido para a seringa graduada. Consulte o quadro 1 para informações sobre a posologia.

**Se houver ar na seringa graduada:**

- Vire as seringas acopladas de modo a que a seringa pré-cheia fique por cima



- Empurre o êmbolo da seringa graduada, de modo a que qualquer ar existente seja retransferido para a seringa pré-cheia (pode ser necessário repetir este passo várias vezes).
- Retire o volume necessário de solução de icatibant.

- 4) Retire a seringa pré-cheia e o conector da seringa graduada.
- 5) Elimine a seringa pré-cheia e o conector no recipiente para material perfurante.

**2b) Preparar a seringa e a agulha para a injeção:  
Todos os doentes (adultos, adolescentes e crianças)**

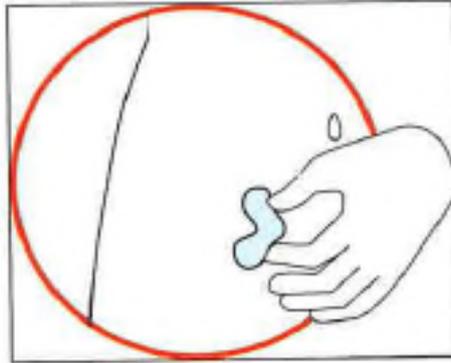


- Retire a cápsula de fecho da agulha do blister.
- Gire a cápsula de fecho da agulha de forma a partir o selo (a agulha deve permanecer na cápsula de fecho da agulha).



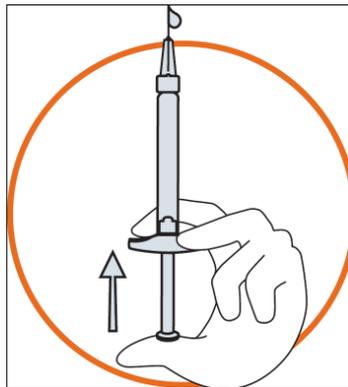
- Segure com firmeza na seringa. Cuidadosamente, encaixe a agulha na seringa pré-cheia com a solução incolor.
- Enrosque a seringa pré-cheia na agulha sem retirar esta última da cápsula de fecho da agulha.
- Retire a agulha da cápsula de fecho da agulha puxando pela seringa. Não puxe pelo êmbolo.
- A seringa já está pronta para a injeção.

### 3) Preparar o local da injeção

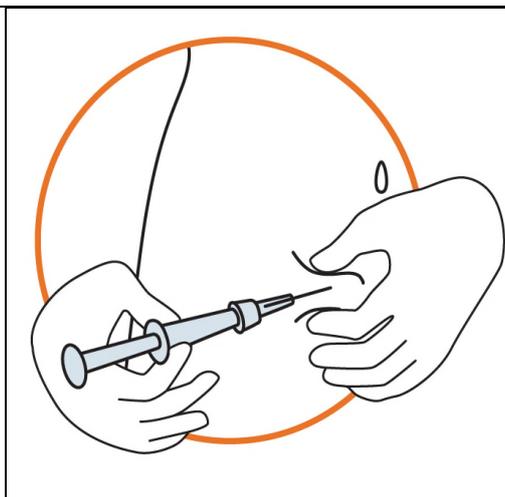


- Escolha o local da injeção. Este deve ser uma prega de pele, em qualquer lado do abdómen, aproximadamente 5-10 cm abaixo do umbigo. O local deve distar 5 cm, pelo menos, de qualquer cicatriz. Não escolha um local ferido, inchado ou dorido.
- Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool e deixe secar.

### 4) Injetar a solução

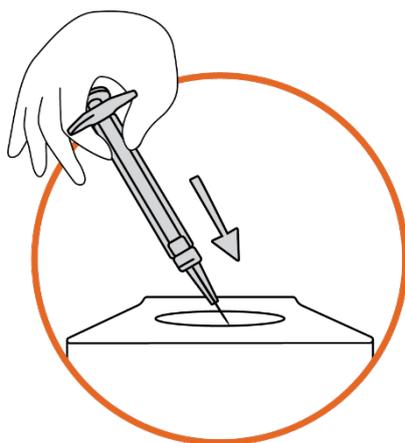


- Segure na seringa entre dois dedos de uma mão, com o polegar na base do êmbolo.
- Certifique-se de que não há bolhas de ar empurrando o êmbolo até aparecer a primeira gota na ponta da agulha.



- Segure a seringa num ângulo de 45-90 graus em relação à pele, com a agulha apontada para a pele.
- Com a seringa numa mão, use a outra para formar suavemente uma prega de pele entre o polegar e os dedos, no local de injeção previamente desinfetado.
- Segurando na prega de pele, aproxime a seringa e introduza rapidamente a agulha na prega de pele.
- Empurre lentamente o êmbolo da seringa mantendo a mão firme, até a solução ser injetada na pele e já não restar qualquer líquido na seringa.
- Empurre lentamente o êmbolo de modo a que a injeção demore aproximadamente 30 segundos.
- Solte a prega de pele e retire suavemente a agulha.

### 5) Eliminação do *kit* de injeção



- Elimine a seringa, a agulha e a cápsula de fecho da agulha depositando-as no recipiente apropriado para o efeito, de modo a eliminar material que pode causar danos, se for manuseado de forma inadequada.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas. Quase todos os doentes que recebam Firazyr irão apresentar uma reação no local da injeção (como irritação da pele, inchaço, dor, comichão, vermelhidão e sensação de ardor). Estes efeitos são habitualmente ligeiros e desaparecem por si próprios sem necessidade de tratamento adicional.

##### Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

Reações adicionais no local da injeção (sensação de pressão, hematoma, diminuição da sensibilidade e/ou dormência, erupção cutânea com inchaço e comichão e calor).

##### Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Enjoos

Dor de cabeça

Tonturas

Febre

Prurido (comichão)

Erupção

Vermelhidão cutânea

Provas funcionais do fígado anormais

##### Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Urticária (reação cutânea)

Informe de imediato o seu médico se sentir que os sintomas do seu episódio se agravaram depois de ter tomado Firazyr.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar Firazyr**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Não utilize este medicamento se verificar que a seringa ou a embalagem da seringa estão danificadas ou caso existam quaisquer sinais de deterioração, por exemplo, se a solução se apresentar turva, tiver partículas em suspensão ou se a cor da solução tiver sofrido alterações.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Firazyr**

A substância ativa é icatibant. Cada seringa pré-cheia contém 30 miligramas de icatibant (na forma de acetato). Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido acético glacial, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

### **Qual o aspeto de Firazyr e conteúdo da embalagem**

Firazyr é apresentado sob a forma de solução injetável transparente e incolor contida numa seringa pré-cheia de 3 ml. Uma agulha hipodérmica encontra-se incluída na embalagem.

Firazyr está disponível em embalagem unitária contendo uma seringa pré-cheia de vidro com uma agulha ou em embalagem múltipla contendo três seringas pré-cheias com três agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlanda

#### **Fabricante**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlanda

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 Y754  
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Takeda България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy

Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.