

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Taltz 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada seringa pré-cheia contém 80 mg ixecizumab em 1 ml.

Ixecizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado produzido em células de Ovário do Hamster Chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para injeção em seringa pré-cheia (injetável).

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Psoríase em placas

Taltz é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Artrite psoriática

Taltz, em monoterapia ou em associação com o metotrexato é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antireumáticos modificadores da doença (DMARD) (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Taltz deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Taltz é indicado.

## Posologia

### Psoríase em placas

A dose recomendada é de 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na Semana 0, seguida de 80 mg (uma injeção) nas Semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e a partir daí uma dose de manutenção de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas.

### Artrite psoriática

A dose recomendada é de 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na Semana 0, seguida de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas. Nos doentes com artrite psoriática e, concomitantemente, com psoríase em placas moderada a grave, a posologia recomendada é a mesma da psoríase em placas.

Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta após 16 a 20 semanas de tratamento. Alguns doentes que inicialmente apresentam apenas uma resposta parcial podem melhorar posteriormente com a manutenção do tratamento para além das 20 semanas.

### Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

A informação sobre o uso em doentes com idade  $\geq 75$  anos é limitada.

### Compromisso renal ou hepático

Taltz não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações de dose.

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Taltz em crianças e adolescentes entre os 6 e os 18 anos no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de Taltz em crianças com menos de 6 anos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Não existe utilização relevante de Taltz na população pediátrica para a indicação de artrite psoriática.

A segurança e a eficácia de Taltz em crianças e adolescentes, entre os 2 e menos de 18 anos, no tratamento de artrite psoriática (uma categoria da artrite idiopática juvenil) ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não há uso relevante de Taltz em crianças menores de 2 anos para a indicação de artrite psoriática.

## Modo de administração

### Uso subcutâneo

A administração de Taltz faz-se por injeção subcutânea. Os locais de injeção podem ser alternados. Se possível, as áreas da pele com psoríase devem ser evitadas como locais de injeção. A solução/seringa não pode ser agitada.

Após treino adequado sobre a técnica de injeção subcutânea, a injeção de Taltz pode ser administrada pelo próprio doente, se o médico considerar apropriado. No entanto, o médico deve assegurar um seguimento apropriado dos doentes. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

### **4.3 Contraindicações**

Reações de hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas clinicamente relevantes (p. ex. tuberculose ativa, ver secção 4.4).

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

#### Infeções

O tratamento com Taltz está associado a uma taxa acrescida de infeções, tais como infeções do trato respiratório superior, candidíase oral, conjuntivite e tinha (ver secção 4.8).

Taltz deve ser utilizado com precaução em doentes com infeções crónicas clinicamente relevantes. Os doentes que desenvolvam uma infeção desse tipo devem ser cuidadosamente monitorizados, e a administração de Taltz deve ser interrompida se o doente não responder ao tratamento convencional ou se a infeção se tornar grave. O doente só deve retomar o tratamento com Taltz após a resolução da infeção.

Taltz não pode ser administrado a doentes com tuberculose ativa (TB). Deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de Taltz em doentes com tuberculose latente.

#### Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo alguns casos de anafilaxia, angioedema, urticária e, raramente, reações graves de hipersensibilidade retardada (10 a 14 dias após a injeção) incluindo urticária generalizada, dispneia e altos títulos de anticorpos. Caso se verifique uma reação grave de hipersensibilidade, deve suspender-se imediatamente a administração de Taltz e instituir-se uma terapêutica apropriada.

#### Doença inflamatória intestinal

Foram notificados casos de desenvolvimento ou exacerbação de doença de Crohn e colite ulcerosa. Recomenda-se precaução na prescrição de Taltz a doentes com doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Vacinações

Taltz não deve ser administrado com vacinas de vírus vivos. Não há dados disponíveis sobre a resposta a vacinas vivas; os dados relativos a resposta a vacinas inativas são insuficientes (ver secção 5.1).

#### Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 80 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Nos estudos na psoríase em placas, não foi avaliada a segurança de Taltz em associação com outros agentes imunomoduladores ou fototerapia.

Não foram efetuados estudos formais de interação farmacológica *in vivo*. Não existe evidência para o papel da IL-17 na regulação de enzimas CYP450. No entanto, a formação de algumas enzimas CYP450 é suprimida pelos níveis aumentados de citocinas durante a inflamação crónica. Por isso, os tratamentos anti-inflamatórios, tais como com o inibidor da IL-17A ixecizumab, podem originar a normalização dos níveis de CYP450 com a correspondente menor exposição aos medicamentos concomitantes metabolizados por CYP450. Não pode, por isso, excluir-se um efeito clinicamente relevante nos substratos CYP450 com um índice terapêutico estreito, cuja dose é ajustada individualmente (p. ex. varfarina). Ao iniciar o tratamento com ixecizumab em doentes tratados com este tipo de medicamentos, deve ser considerada a monitorização terapêutica.

Não foi observada qualquer interação quando Taltz foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX) e/ou corticosteróides em doentes com artrite psoriática.

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

##### Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 10 semanas após o tratamento.

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de ixecizumab em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de Taltz durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se o ixecizumab é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. No entanto, o ixecizumab é excretado em baixos níveis no leite de macacos *cynomolgus*. A decisão de interromper a amamentação ou de interromper a terapêutica com Taltz deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

##### Fertilidade

O efeito de ixecizumab na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

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

Os efeitos de Taltz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento (RAM) mais frequentemente notificadas foram reações no local da injeção e infeções do trato respiratório superior (principalmente nasofaringite).

## Tabela de reações adversas

As RAM observadas nos estudos clínicos e nos relatórios pós-comercialização (Tabela 1) estão listadas por classe de sistemas de órgãos segundo o dicionário MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são ordenadas por frequência, começando pelas mais frequentes. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente para cada frequência de RAM é baseada na seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); Muito raras ( $<1/10.000$ ).

Nos estudos clínicos com e sem ocultação na psoríase em placas, artrite psoriática e outras doenças autoimunes foram tratados com Taltz 7.339 doentes. Dos doentes tratados 4.500 foram expostos a Taltz durante pelo menos um ano, o que corresponde cumulativamente a uma exposição de 13.645,6 doentes-ano.

Na psoríase em placas, três estudos de fase III controlados por placebo, foram integrados com o fim de avaliar a segurança de Taltz em comparação com placebo até 12 semanas após o início do tratamento. No total, foram avaliados 3.119 doentes (1.161 doentes tratados com 80 mg de 4 em 4 semanas (Q4W), 1.167 doentes tratados com 80 mg de 2 em 2 semanas (Q2W) e 791 doentes com placebo).

Na artrite psoriática, dois estudos de fase III controlados por placebo foram integrados com o fim de avaliar a segurança de Taltz em comparação com placebo até 24 semanas após o início do tratamento. No total, foram avaliados 678 doentes (229 doentes tratados com 80 mg de 4 em 4 semanas (Q4W), 225 doentes tratados com 80 mg de 2 em 2 semanas (Q2W) e 224 doentes com placebo. O perfil de segurança observado em doentes com artrite psoriática tratados com Taltz é consistente com o perfil de segurança observado na psoríase em placas, com exceção da frequência das reações adversas de gripe e conjuntivite, que foram frequentes em doentes com artrite psoriática.

**Tabela 1. Lista de reações adversas nos estudos clínicos<sup>a</sup> e relatórios pós-comercialização**

<b>Classe de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior <sup>b</sup>
	Frequentes	Tinha, Herpes simplex (mucocutâneo) <sup>c</sup>
	Pouco frequentes	Gripe <sup>i</sup> , Rinite, Candidíase oral <sup>d</sup> , Conjuntivite <sup>i</sup> , Celulite <sup>e</sup>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Neutropenia <sup>g</sup> , Trombocitopenia <sup>g</sup>
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia <sup>h</sup>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náusea
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária, Erupção cutânea, Eczema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local de injeção <sup>f</sup>

*a Estudos clínicos controlados por placebo (fase III) em doentes com psoríase em placas moderada a grave expostos a ixecizumab 80 mg Q2W, ixecizumab 80 mg Q4W ou placebo até 12 semanas de tratamento, ou em doentes com artrite psoriática ativa expostos a ixecizumab 80 mg Q2W, ixecizumab 80 mg Q4W ou placebo até 24 semanas de tratamento.*

*b Infecção do trato respiratório superior inclui nasofaringite e infecção do trato respiratório superior*

*c Herpes simplex (mucocutâneo) é definido pelos eventos com os termos preferenciais herpes oral, herpes simplex, herpes genital, dermatite herpética e herpes genital simplex.*

*d Candidíase oral definida como acontecimentos com os termos preferidos candidíase oral e infecção fúngica oral*

*e Celulite inclui celulite estafilocócica e do ouvido externo, e erisipela*

*f Nos estudos na psoríase em placas, as reações no local da injeção foram mais frequentes em indivíduos com um peso corporal < 60 kg do que no grupo com um peso corporal ≥ 60 kg (25 % vs. 14% para o conjunto dos grupos Q2W e Q4W). Nos estudos na artrite psoriática, as reações no local da injeção foram mais frequentes em indivíduos com um peso corporal < 100 kg do que no grupo com um peso corporal ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % para o conjunto dos grupos Q2W e Q4W). O aumento da frequência das reações no local da injeção no conjunto dos grupos Q2W e Q4W não resultou numa maior taxa de descontinuação quer nos estudos na psoríase em placas, quer nos estudos na artrite psoriática.*

*g Com base nos acontecimentos adversos notificados*

*h Com base nos relatórios pós-comercialização*

*i As reações adversas medicamentosas em doentes tratados com ixecizumab nos ensaios clínicos na psoríase em placas e na artrite psoriática foram semelhantes, com exceção da frequência de gripe (frequente) e conjuntivite (frequente) nos ensaios clínicos de artrite psoriática.*

#### Descrição de reações adversas selecionadas

(Com base nos dados de reações adversas de 4.204 doentes com psoríase em placas moderada a grave [4.729,7 doentes-ano] e 1.117 doentes com artrite psoriática ativa [1.050,6 doentes-ano] expostos pelo menos a uma dose de ixecizumab.)

#### *Reações no local da injeção*

As reações no local de injeção observadas com maior frequência foram eritema e dor. Estas reações foram predominantemente de gravidade ligeira a moderada e não obrigaram à descontinuação de Taltz.

#### *Infeções*

Nos ensaios clínicos de fase III controlados por placebo, na psoríase em placas, foram notificadas infeções em 27,2% dos doentes tratados com Taltz por um período máximo de 12 semanas em comparação com 22,9% dos doentes tratados com placebo.

Na sua maioria, as infeções foram não graves e ligeiras a moderadas, não tendo sido necessário interromper o tratamento na maioria dos casos. Ocorreram infeções graves em 13 (0,6%) dos doentes tratados com Taltz e em 3 (0,4%) dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4). Durante todo o período de tratamento, foram notificadas infeções em 52,8% dos doentes tratados com Taltz (46,9 por 100 doentes-ano). Foram reportadas infeções graves em 1,6% dos doentes tratados com Taltz (1,5 por 100 doentes-ano).

As taxas de infeção observadas nos estudos clínicos na artrite psoriática foram semelhantes às observadas nos estudos na psoríase em placas, com exceção da frequência das reações adversas de gripe e conjuntivite, que foram frequentes em doentes com artrite psoriática.

#### *Avaliação laboratorial de neutropenia e trombocitopenia*

Nos estudos na psoríase em placas, 9% dos doentes tratados com Taltz desenvolveram neutropenia. Na maioria dos casos, a contagem de neutrófilos foi ≥ 1.000 células/mm<sup>3</sup>. Estes

níveis de neutropenia podem persistir, flutuar ou ser transitórios. 0,1% dos doentes tratados com Taltz apresentaram uma contagem de neutrófilos  $<1.000$  células/mm<sup>3</sup>. Em geral, a neutropenia não obrigou à interrupção de Taltz. 3% dos doentes tratados com Taltz, passaram de uma contagem normal de plaquetas, no início do estudo, para  $<150.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> a  $\geq 75.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>. A trombocitopenia pode persistir, flutuar ou ser transitória.

A frequência de neutropenia e trombocitopenia nos estudos clínicos na artrite psoriática é semelhante à observada nos estudos na psoríase em placas.

#### *Imunogenicidade*

Aproximadamente 9 a 17% dos doentes com psoríase em placas tratados com Taltz, de acordo com o regime posológico recomendado, desenvolveram anticorpos antifármaco, na sua maioria de baixo título e não associados a uma diminuição da resposta clínica até às 60 semanas de tratamento. No entanto, aproximadamente 1% dos doentes tratados com Taltz apresentaram anticorpos neutralizantes associados a baixas concentrações do fármaco e a uma redução da resposta clínica.

Em doentes com artrite psoriática tratados com Taltz de acordo com o regime posológico recomendado até 52 semanas, aproximadamente 11% desenvolveram anticorpos antifármaco, na sua maioria de baixo título, e aproximadamente 8% apresentaram anticorpos neutralizantes. Não se observou qualquer associação aparente entre a presença de anticorpos neutralizantes e o impacto nas concentrações do fármaco ou na sua eficácia.

Não ficou claramente estabelecida a existência de uma associação entre imunogenicidade e acontecimentos adversos decorrentes do tratamento

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Ela 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 [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas doses até 180 mg, por injeção subcutânea, em ensaios clínicos sem toxicidade limitante de dose. Foram notificadas sobredosagens até 240 mg numa única administração subcutânea em ensaios clínicos, sem quaisquer acontecimentos adversos graves. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, Código ATC: L04AC13

#### Mecanismo de ação

O ixecizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga com elevada afinidade ( $<3$  pM) e especificidade à interleucina 17A (IL-17A e IL-17A/F). As concentrações elevadas de IL-17A têm estado implicadas na patogénese da psoríase ao promoverem a proliferação e ativação de queratinócitos, bem como na patogénese da artrite psoriática. A neutralização da IL-17A pelo



ixecizumab inibe estas ações. O ixecizumab não se liga aos ligandos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-17F.

Ensaio de ligação *in vitro* confirmaram que o ixecizumab não se liga aos recetores humanos Fcγ I, IIa e IIIa nem ao componente C1q do complemento.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O ixecizumab é um modulador das respostas biológicas induzidas ou reguladas pela IL-17A. Com base em dados de biópsias de pele psoriática de um estudo de fase I, verificou-se uma tendência relacionada com a dose para uma diminuição da espessura da epiderme, do número de queratinócitos proliferativos, de células T e de células dendríticas, e também uma redução dos marcadores inflamatórios locais entre o início do estudo e o dia 43. Como consequência direta, o tratamento com ixecizumab reduz o eritema, o endurecimento e a descamação presentes nas lesões da psoríase em placas.

Taltz demonstrou diminuir (ao fim de 1 semana de tratamento) os níveis de proteína C-reativa, que é um marcador de inflamação.

#### Eficácia e segurança clínica

##### *Psoríase em placas*

A eficácia e segurança de Taltz foram avaliadas em três estudos de Fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou a terapêutica sistémica (UNCOVER-1, UNCOVER-2 e UNCOVER-3). A eficácia e segurança de Taltz também foram avaliadas em comparação com etanercept (UNCOVER-2 e UNCOVER-3). Os doentes aleatorizados para tratamento com Taltz, sPGA (0,1) respondedores (avaliação global estática pelo médico), na Semana 12 eram realeatorizados para tratamento com placebo ou Taltz durante mais 48 semanas (UNCOVER-1 e UNCOVER-2); os doentes aleatorizados para tratamento com placebo, etanercept ou Taltz, sPGA (0,1) não respondedores, eram tratados com Taltz por um período máximo de 48 semanas.

Dos 3.866 doentes incluídos nestes estudos controlados com placebo, 64 % tinham feito anteriormente terapêutica sistémica (biológica, sistémica convencional ou psoraleno e ultravioleta A (PUVA)), 43,5 % tinham feito fototerapia, 49,3 % tinham feito terapêutica sistémica convencional e 26,4 % tinham feito terapêutica biológica anterior para tratamento da psoríase. De todos os doentes, 14,9 % tinham feito tratamento prévio com pelo menos um agente anti-TNF alfa e 8,7 % tinham feito tratamento com um anti-IL12/IL-23. 23,4 % dos doentes tinha história de artrite psoriática no início do estudo.

Nos três estudos, os objetivos coprimários incluíram a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 (Índice da Gravidade da Psoríase por Área) e um sPGA 0 (“limpa”) ou 1 (“mínima”) na Semana 12 em comparação com o placebo. Os doentes de todos os grupos de tratamento tinham uma pontuação basal PASI com uma mediana que variava entre 17,4 e 18,3; 48,3 % a 51,2 % dos doentes tinham uma pontuação basal sPGA de grave ou muito grave e uma pontuação média basal de prurido da Numeric Rating Scale (prurido NRS) entre 6,3 e 7,1.

##### *Resposta clínica às 12 semanas*

Foram incluídos 1.296 doentes no UNCOVER-1. Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para tratamento com placebo ou Taltz (80 mg a cada duas ou quatro semanas [Q2W ou Q4W] após uma dose inicial de 160 mg) durante 12 semanas.

**Tabela 2. Resultados de Eficácia na Semana 12 no UNCOVER-1**

Objetivos	Número de doentes (%)			Diferença vs. Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (limpa) ou “1” (mínima)	14 (3,2)	330 (76,4) <sup>a</sup>	354 (81,8) <sup>a</sup>	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA de “0” (limpa)	0	149 (34,5) <sup>a</sup>	160 (37,0) <sup>a</sup>	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) <sup>a</sup>	386 (89,1) <sup>a</sup>	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) <sup>a</sup>	307 (70,9) <sup>a</sup>	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) <sup>a</sup>	153 (35,3) <sup>a</sup>	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Redução da NRS (prurido) $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) <sup>a</sup>	336 (85,9) <sup>a</sup>	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abreviaturas: N = número de doentes da população com intenção de tratar

Nota: os doentes com dados em falta foram contabilizados como doentes que não responderam

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  em comparação com placebo

<sup>b</sup> Doentes com NRS prurido  $\geq 4$  no início do estudo: placebo N = 374; Taltz 80 mg Q4W, N = 379; Taltz 80 mg Q2W, N = 391

No UNCOVER-2 foram incluídos 1.224 doentes, que foram aleatorizados (1:2:2:2) para tratamento com placebo ou Taltz (80 mg a cada duas ou quatro semanas [Q2W ou Q4W] após uma dose inicial de 160 mg) ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas.

**Tabela 3. Resultados de eficácia na Semana 12 no UNCOVER-2**

Objetivos	Número de doentes (%)				Diferença vs. Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
	Placebo (N =168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg duas vezes por semana (N = 358)	Taltz 80mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (limpa) ou “1” (mínima)	4 (2,4)	253 (72,9) <sup>a</sup>	292 (83,2) <sup>a</sup>	129 (36,0)	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA de “0” (limpa)	1 (0,6)	112 (32,3) <sup>a,b</sup>	147 (41,9) <sup>a,b</sup>	21 (5,9) <sup>c</sup>	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) <sup>a,b</sup>	315 (89,7) <sup>a,b</sup>	149 (41,6) <sup>a</sup>	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) <sup>a,b</sup>	248 (70,7) <sup>a,b</sup>	67 (18,7) <sup>a</sup>	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) <sup>a,b</sup>	142 (40,5) <sup>a,b</sup>	19 (5,3) <sup>c</sup>	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Redução da NRS prurido $\geq 4$ <sup>d</sup>	19 (14,1)	225 (76,8) <sup>a,b</sup>	258 (85,1) <sup>a,b</sup>	177 (57,8) <sup>a</sup>	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Abreviaturas: N = número de doentes da população com intenção de tratar

Nota: os doentes com dados em falta foram contabilizados como doentes que não responderam

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  em comparação com placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  em comparação com etanercept

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  em comparação com placebo

<sup>d</sup> Doentes com NRS prurido  $\geq 4$  no início do estudo: placebo, N=135; Taltz 80 mg Q4W, N =293; Taltz 80 mg Q2W, N = 303, Etanercept, N=306

No UNCOVER-3 foram incluídos 1.346 doentes. Os doentes foram aleatorizados (1:2:2:2) para tratamento com placebo ou Taltz (80 mg a cada duas ou quatro semanas [Q2W ou Q4W] após uma dose inicial de 160 mg) ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas.

**Tabela 4. Resultados de eficácia na Semana 12 no UNCOVER-3**

Objetivos	Número de doentes (%)				Diferença vs. Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg duas vezes por semana (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80mg Q2W
sPGA de “0” (limpa) ou “1” (mínima)	13 (6,7)	291 (75,4) <sup>a,b</sup>	310 (80,5) <sup>a,b</sup>	159 (41,6) <sup>a</sup>	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA de “0” (limpa)	0	139 (36,0) <sup>a,b</sup>	155 (40,3) <sup>a,b</sup>	33 (8,6) <sup>a</sup>	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) <sup>a,b</sup>	336 (87,3) <sup>a,b</sup>	204 (53,4) <sup>a</sup>	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) <sup>a,b</sup>	262 (68,1) <sup>a,b</sup>	98 (25,7) <sup>a</sup>	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) <sup>a,b</sup>	145 (37,7) <sup>a,b</sup>	28 (7,3) <sup>a</sup>	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Redução da NRS prurido $\geq 4$ <sup>c</sup>	33 (20,9)	250 (79,9) <sup>a,b</sup>	264 (82,5) <sup>a,b</sup>	200 (64,1) <sup>a</sup>	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Abreviaturas: N = número de doentes da população com intenção de tratar

Nota: os doentes com dados em falta foram contabilizados como doentes que não responderam

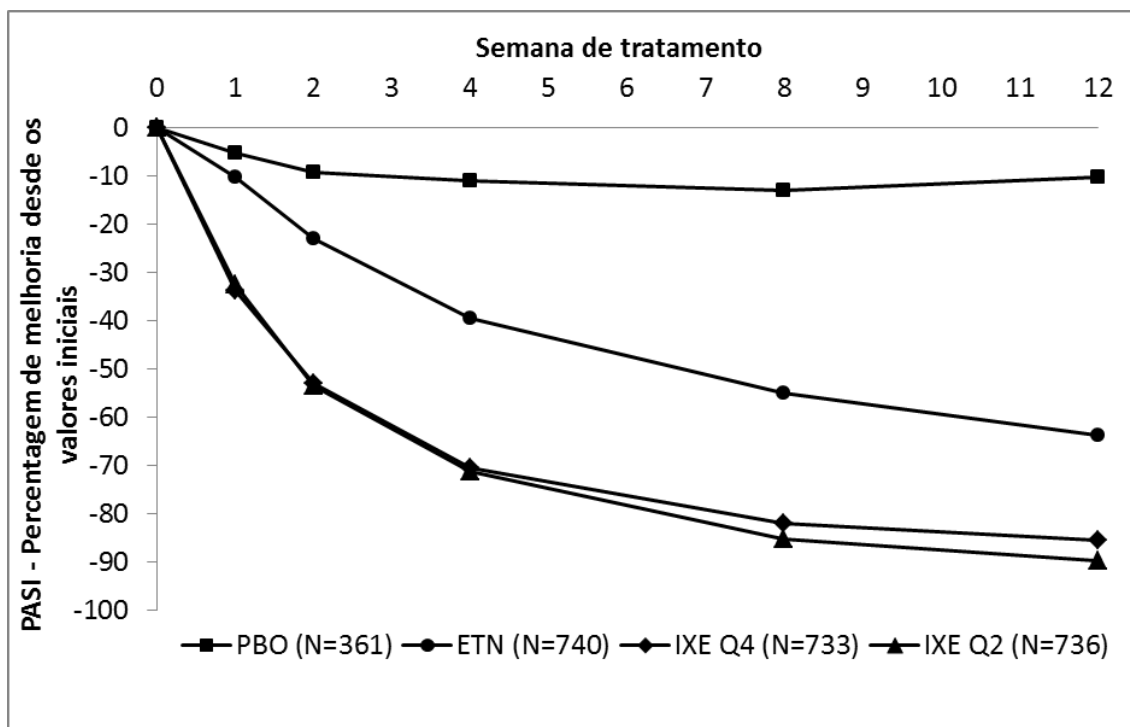
<sup>a</sup>  $p < 0,001$  em comparação com placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  em comparação com etanercept

<sup>c</sup> Doentes com NRS prurido  $\geq 4$  no início do estudo: placebo, N = 158; Taltz 80 mg Q4W, N = 313; Taltz 80 mg Q2W, N = 320; Etanercept, N = 312

Taltz foi associado a um rápido início de eficácia com uma redução média  $>50\%$  PASI na Semana 2 (Figura 1). A percentagem de doentes que atingiram PASI 75 foi significativamente maior com Taltz em comparação com placebo e etanercept logo na Semana 1. Aproximadamente 25 % dos doentes tratados com Taltz atingiram uma pontuação PASI  $< 5$  na Semana 2, mais de 55 % atingiram uma pontuação PASI  $< 5$  na Semana 4 e na Semana 12 esta percentagem aumentou para 85 % (em comparação com 3 %, 14 % e 50 % com etanercept). Observaram-se melhorias significativas na gravidade do prurido, na Semana 1, em doentes tratados com Taltz.

**Figura 1. Melhoria percentual do valor médio PASI em cada uma das visitas a partir dos valores iniciais (mBOCF) na População com intenção de tratar durante o período de indução, do tratamento - UNCOVER-2 e UNCOVER-3**



A eficácia e segurança de Taltz ficaram demonstradas independentemente da idade, sexo, raça, peso corporal, gravidade de acordo com o valor basal PASI, localização das placas, artrite psoriática concomitante e tratamento anterior com um agente biológico. Taltz foi eficaz em doentes, nunca sujeitos a terapêutica sistêmica, em doentes nunca sujeitos a terapêutica biológica, em doentes expostos a terapêutica biológica/anti-TNF e em doentes não respondedores a terapêutica biológica/anti-TNF.

Eficácia em doentes que não responderam ao etanercept: nos doentes identificados como não respondedores ao etanercept, sPGA (0,1) na Semana 12 no UNCOVER-2 (N = 200) e que mudaram para Taltz 80 mg Q4W após um período de washout de 4 semanas, verificou-se que 73 % e 83,5 % dos doentes conseguiram atingir um sPGA (0,1) e PASI 75, respetivamente, após 12 semanas de tratamento com Taltz.

Nos 2 estudos clínicos que incluíram um comparador ativo (UNCOVER-2 e UNCOVER-3), a taxa de acontecimentos adversos graves foi de 1,9 % com etanercept e 1,9% com Taltz, e a taxa de interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 1,2 % com etanercept e 2,0 % com Taltz. A taxa de infeções foi de 21,5 % com etanercept e 26,0 % com Taltz, sendo a maioria dos acontecimentos de gravidade ligeira a moderada. A taxa de infeções graves foi de 0,4 % com etanercept e de 0,5 % com Taltz.

#### *Manutenção da resposta na Semana 60*

Os doentes originariamente aleatorizados para Taltz e que tinham obtido resposta na Semana 12 (ou seja, pontuação sPGA de 0,1) no UNCOVER-1 e UNCOVER-2 foram realeatorizados para mais 48 semanas com um dos seguintes regimes: placebo ou Taltz (80 mg a cada 4 ou 12 semanas [Q4W ou Q12W]).

**Tabela 5. Manutenção da Resposta e Eficácia na Semana 60 (Estudos UNCOVER-1 e UNCOVER-2)**

Objetivos	Número de doentes (%)				Diferença vs. Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
	80 mg Q4W (indução) / Placebo (manutenção) (N = 191)	80 mg Q2W (indução) / Placebo (manutenção) (N = 211)	80 mg Q4W (indução) / 80 mg Q4W (manutenção) (N = 195)	80 mg Q2W (indução) / 80 mg Q4W (manutenção) (N = 221)	80 mg Q4W (indução) / 80 mg Q4W (manutenção)	80 mg Q2W (indução) / 80 mg Q4W (manutenção)
Mantiveram sPGA de “0” (limpa) ou “1” (mínima)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) <sup>a</sup>	173 (78,3) <sup>a</sup>	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Mantiveram ou atingiram sPGA 0 (limpa)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) <sup>a</sup>	130 (58,8) <sup>a</sup>	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Mantiveram ou atingiram PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) <sup>a</sup>	184 (83,3) <sup>a</sup>	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Mantiveram ou atingiram PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) <sup>a</sup>	169 (76,5) <sup>a</sup>	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Mantiveram ou atingiram PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) <sup>a</sup>	127 (57,5) <sup>a</sup>	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Abreviaturas: N = número de doentes na população em análise

Nota: os doentes com dados em falta foram contabilizados como doentes que não responderam

<sup>a</sup>p < 0,001 em comparação com placebo

Taltz foi eficaz na manutenção da resposta em doentes nunca submetidos a terapêutica sistémica, em doentes nunca submetidos a terapêutica biológica, em doentes expostos a terapêutica biológica/anti-TNF e em doentes não respondedores a terapêutica biológica/anti-TNF.

Em doentes que responderam, sPGA (0,1) na Semana 12, e que foram realeatorizados para interrupção da terapêutica (ou seja, para placebo), a mediana do tempo até à recidiva (sPGA ≥ 3) foi de 164 dias no conjunto dos estudos UNCOVER-1 e UNCOVER-2. Destes doentes, 71,5 % recuperaram, pelo menos, sPGA (0,1) num prazo de 12 semanas depois do reinício do tratamento com Taltz 80 mg Q4W.

Foram demonstradas melhorias significativas na Semana 12 relativamente aos valores basais, em comparação com o placebo e etanercept, na psoríase ungueal (medida pelo Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), na psoríase do couro cabeludo (medida pelo Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) e na psoríase palmoplantar (medida pelo Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]). Estas melhorias da psoríase ungueal, psoríase do couro cabeludo e psoríase palmoplantar mantiveram-se na Semana 60, em doentes tratados com Taltz que tinham respondido, sPGA (0,1) na Semana 12.

### Qualidade de vida /Resultados reportados pelos doentes

Na semana 12, nos vários estudos, Taltz associou-se a melhorias estatisticamente significativas da Qualidade de Vida relacionada com a saúde, avaliada por diminuição dos valores médios do Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Taltz 80 mg Q2W, de -10,2 a -11,1; Taltz 80 mg Q4W de -9,4 a -10,7; etanercept de -7,7 a -8,0 e placebo de -1,0 a -2,0). Uma percentagem, significativamente maior, de doentes tratados com Taltz atingiram um DLQI 0 ou 1. Nos vários estudos, Taltz associou-se a melhorias estatisticamente significativas da gravidade do prurido, avaliado pela Itch NRS. Uma percentagem significativamente maior de doentes tratados com Taltz atingiu uma redução do valor da Itch NRS  $\geq 4$  pontos na semana 12 (84,6% para Taltz Q2W; 79,2% para Taltz Q4W e 16,5% para placebo) e este benefício manteve-se ao longo do tempo até à semana 60 em doentes tratados com Taltz que eram sPGA (0 ou 1) na semana 12. Não houve qualquer evidência de agravamento da depressão até às 60 semanas de tratamento com Taltz, avaliada pelo Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

### Relatório pós-comercialização fase 3b, estudo direto comparativo

A eficácia e segurança do ixecizumab foram também avaliadas num estudo em dupla ocultação em comparação com ustecinumab, em que o ixecizumab foi superior no objetivo primário do estudo (resposta PASI 90 à semana 12, Tabela 6). O início da resposta foi superior no PASI 75, logo à semana 2 ( $p < 0,001$ ) e no PASI 90 e PASI 100 à semana 4 ( $p < 0,001$ ). A superioridade do ixecizumab *versus* ustecinumab foi também demonstrada de forma consistente nos subgrupos, em doentes estratificados por peso.

**Tabela 6: Taxa de resposta PASI no estudo comparativo ixecizumab *versus* ustecinumab**

	Semana 12		Semana 24		Semana 52	
	Ixecizumab*	Ustecinumab**	Ixecizumab*	Ustecinumab**	Ixecizumab*	Ustecinumab**
Doentes (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2 %)	114 (68,7 %)	124 (91,2 %)	136 (81,9%)	120 (88,2%)	126 (75,9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72,8%) <sup>§</sup>	70 (42,2 %)	113 (83,1 %)	98 (59,0 %)	104 (76,5%)	98 (59,0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36,0 %)	24 (14,5 %)	67 (49,3%)	39 (23,5 %)	71 (52,2%)	59 (35,5 %)

\* Ixecizumab 160 mg foi dado como uma dose de carga seguido de uma dose de 80 mg às semanas 2,4,6,8,10 e 12, e depois de 80 mg a cada quatro semanas (Q4W).

\*\* Dose com base no peso: Os doentes tratados com ustecinumab receberam 45 mg ou 90 mg às semanas 0 e 4, e a partir daí a cada 12 semanas até à semana 52 (dose por peso de acordo com a posologia aprovada)

<sup>§</sup> valores de p *versus* ustecinumab:  $p < 0,001$  (valor de p fornecido apenas para objetivo primário).

### Eficácia em Psoríase Genital

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (IXORA-Q) foi realizado em 149 doentes adultos (24% mulheres) com psoríase genital moderada a grave (sPGA Genital  $\geq 3$ ), um envolvimento mínimo da área de superfície corporal (ASC) de 1% (60,4% com ASC  $\geq 10\%$ ) e uma falência prévia ou intolerância a pelo menos um tratamento tópico para a psoríase genital. Os doentes apresentavam pelo menos psoríase em placas moderada (sPGA  $\geq 3$  sendo candidatos a fototerapia e/ou terapia sistémica) durante pelo menos 6 meses.

Os indivíduos aleatorizados para TALTZ receberam uma dose inicial de 160 mg, seguida de 80 mg a cada duas semanas durante 12 semanas. O objetivo primário foi a proporção de doentes que atingiram pelo menos uma resposta "0" (limpa) ou "1" (mínima) na sPGA Genital (sPGA Genital 0/1). Na Semana 12, significativamente mais indivíduos no grupo TALTZ *versus* o grupo placebo atingiram um sPGA Genital (0,1) e um sPGA (0,1) independentemente da ASC no início do tratamento (ASC no início do tratamento 1% -  $\leq 10\%$  resp.  $\geq 10\%$ : sPGA Genital 0 ou 1; Taltz 71%, resp. 75%; placebo 0%, resp. 13%). Uma proporção significativamente maior de doentes tratados com TALTZ atingiu uma redução nos PROs da gravidade da dor genital,

prurido genital, impacto da psoríase genital na atividade sexual e Índice de Qualidade de Vida Dermatológica (DLQI).

**Tabela 7: Resultados de eficácia na Semana 12 em adultos com psoríase genital no estudo IXORA-Q; NRI<sup>a</sup>**

Objectivos	TALTZ	Placebo	Diferença do placebo (95% IC)
<b>Número de doentes (N) aleatorizados</b>	<b>N=75</b>	<b>N=74</b>	
sPGA Genital (0 ou 1)	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA (0 ou 1)	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 <sup>b</sup>	45%	3%	43% (31%, 55%)
<b>N com GPSS prurido NRS Score <math>\geq 3</math> no início do estudo</b>	<b>N=62</b>	<b>N=60</b>	
GPSS Prurido Genital (melhoria $\geq 3$ pontos)	60%	8%	51% (37%, 65%)
<b>N com SFQ Item 2 Score <math>\geq 2</math> no início do estudo</b>	<b>N=37</b>	<b>N=42</b>	
SFQ-item 2 score, “0” (sem limitação) or “1” (rara limitação)	78%	21%	57% (39%, 75%)

<sup>a</sup> Abreviaturas: NRI = Imputação de não-respondedores; sPGA = Avaliação global estática pelo médico; GPSS = Escala sintomática de psoríase genital; SFQ = Questionário de frequência sexual; DLQI = Índice de Qualidade de Vida Dermatológica; <sup>b</sup> DLQI Total de 0,1 indica que a condição da pele não tem qualquer efeito na vida do doente. sPGA de “0” ou “1” é equivalente a “limpa” ou “mínima”; NRS = Escala de classificação numérica

#### Artrite psoriática

A segurança e a eficácia de Taltz foram avaliadas em dois estudos de fase III aleatorizados, em dupla ocultação, com 780 doentes com artrite psoriática ativa ( $\geq 3$  articulações tumefactas e  $\geq 3$  articulações dolorosas). Os doentes destes estudos tinham um diagnóstico de artrite psoriática (de acordo com a *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* [CASPAR]) desde há 5,33 anos (mediana). Os doentes aleatorizados também tinham lesões cutâneas de psoríase em placas ativas (94,0%) ou história documentada de psoríase em placas, com 12,1% dos doentes a apresentarem psoríase em placas moderada a grave no início do estudo. Mais de 58,9% e 22,3% dos doentes com artrite psoriática tinham entesite e dactilite no início do estudo, respetivamente. O objetivo primário de ambos os estudos foi a resposta ACR20 do *American College of Rheumatology* (ACR) na semana 24.

No estudo 1 na Artrite Psoriática (SPIRIT-P1), os doentes com artrite psoriática activa, sem tratamento prévio com agentes biológicos foram aleatorizados para tratamento com injeções subcutâneas de placebo, adalimumab 40 mg uma vez de 2 em 2 semanas (braço de controlo ativo de referência), Taltz 80 mg uma vez de 2 em 2 semanas (Q2W) ou 80 mg uma vez de 4 em 4 semanas (Q4W). Ambos os regimes de Taltz incluíam uma dose inicial de 160 mg. 85,3% dos doentes deste estudo tinham feito tratamento prévio com  $\geq 1$  cDMARD. 53% dos doentes fizeram tratamento concomitante com MTX numa dose média semanal de 15,8 mg. 67% dos doentes com tratamento concomitante com MTX utilizaram uma dose igual ou superior a 15 mg. Os doentes de todos os grupos de tratamento com uma resposta insuficiente na semana 16 recebiam terapêutica de regaste (mudança para a terapêutica de base). Os doentes em tratamento com Taltz Q2W ou Q4W mantinham a dose de Taltz inicialmente atribuída. Os doentes tratados com adalimumab ou placebo foram realeatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com Taltz Q2W ou Q4W na semana 16 ou 24 com base na sua resposta.

O estudo 2 na Artrite Psoriática (SPIRIT-P2) incluiu doentes que tinham sido tratados anteriormente com um agente anti-TNF, e que tinham descontinuado o anti-TN por falta de eficácia ou intolerância (doentes anti-TNF-IR). Os doentes foram aleatorizados para tratamento com injeções subcutâneas de placebo, Taltz 80 mg uma vez de 2 em 2 semanas (Q2W), ou



80 mg uma vez de 4 em 4 semanas (Q4W). Ambos os regimes de Taltz incluíam uma dose inicial de 160 mg. 56% e 35% dos doentes tinham tido uma resposta insuficiente a 1 anti-TNF ou 2 anti-TNF, respetivamente. No SPIRIT-P2 foram avaliados 363 doentes, 41% dos quais fizeram terapêutica concomitante com MTX numa dose semanal média de 16,1 mg. Destes, 73,2% tomaram uma dose de MTX igual ou superior a 15 mg. Os doentes de todos os grupos de tratamento com uma resposta insuficiente na semana 16 recebiam terapêutica de resgate (mudança para a terapêutica de base). Os doentes em tratamento com Taltz Q2W ou Q4W mantinham a dose inicialmente atribuída de Taltz. Os doentes em tratamento com placebo eram re-aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com Taltz Q2W ou Q4W na semana 16 ou 24 com base na sua resposta.

#### Sinais e sintomas

O tratamento com Taltz resultou numa melhoria significativa das medidas de atividade da doença em comparação com o placebo na semana 24 (ver Tabela 8).

**Tabela 8. Resultados de eficácia do SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2 na semana 24**

Objetivos	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	
<b>Resposta ACR 20, n (%)</b>												
Semana 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) <sup>c</sup>	31,9 (19,1, 44,8) <sup>c</sup>	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) <sup>c</sup>	28,5 (17,1, 39,8) <sup>c</sup>	
<b>Resposta ACR 50, n (%)</b>												
Semana 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) <sup>c</sup>	31,5 (19,7, 43,3) <sup>c</sup>	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) <sup>c</sup>	28,3 (19,0, 37,5) <sup>c</sup>	
<b>Resposta ACR 70, n (%)</b>												
Semana 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) <sup>c</sup>	28,3 (18,2, 38,5) <sup>c</sup>	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) <sup>c</sup>	12,2 (6,4, 18,0) <sup>c</sup>	
<b>Atividade Mínima da Doença (MDA) n (%)</b>												
Semana 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) <sup>a</sup>	25,7 (14,0, 37,4) <sup>c</sup>	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) <sup>c</sup>	20,2 (12,0, 28,4) <sup>c</sup>	
<b>ACR 50 e PASI 100 em doentes com envolvimento de superfície cutânea (BSA) pela psoríase ≥3% no início do estudo, n (%)<sup>d</sup></b>												
Semana 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) <sup>c</sup>	30,7 (18,4, 43,0) <sup>b</sup>	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) <sup>c</sup>	14,7 (6,3, 23,1) <sup>c</sup>	

Abreviaturas: ACR 20/50/70 = taxa de resposta do American College of Rheumatology 20%/50%/70%; ADA = adalimumab; BSA = área de superfície corporal; IC = intervalo de confiança; Q4W = Taltz 80 mg de 4 em 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg de 2 em 2 semanas; N = número de doentes na população em análise; n = número de doentes na categoria especificada; NRI = imputação de não-respondedores; PASI 100 = melhoria de 100% no

*Psoriasis Area Severity Index; PBO = placebo.*

*Nota: os doentes que receberam terapêutica de resgate na semana 16, os que interromperam o tratamento ou os com dados em falta foram imputados como não-respondedores nas análises da semana 24.*

*Os cDMARD concomitantes incluíram MTX, leflunomida e sulfasalazina.*

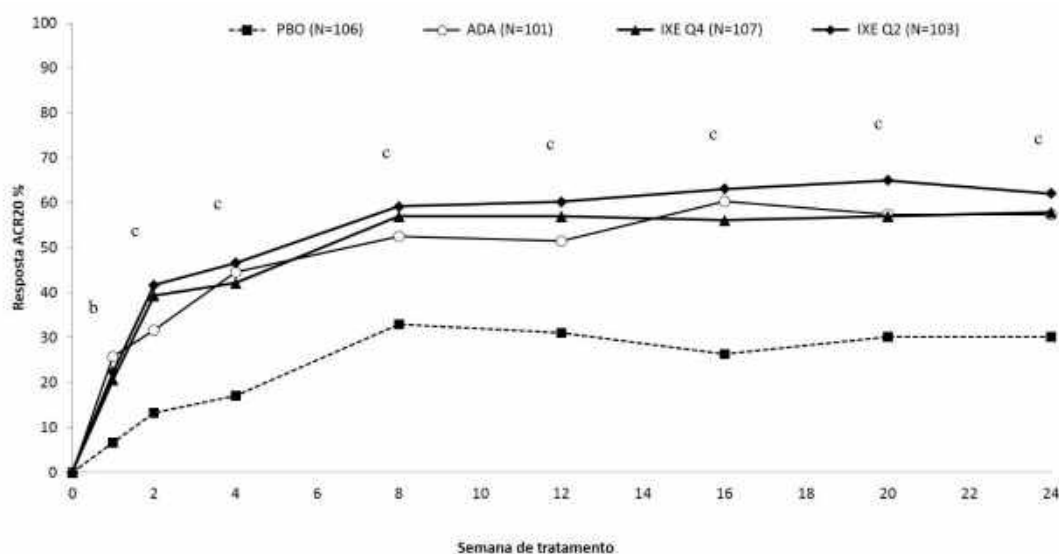
*a  $p < 0,05$ ; b  $p < 0,01$ ; c  $p < 0,001$  em comparação com placebo.*

Em doentes com dactilite ou entesite pré-existentes, o tratamento com Taltz Q4W resultou numa melhoria da dactilite e da entesite à semana 24 em comparação com o placebo (resolução: 78% vs 24%;  $p < 0,001$ , e 39% vs 21%;  $p < 0,01$ , respectivamente).

Em doentes com BSA  $\geq 3\%$ , a melhoria da limpeza da pele na semana 12, medida pela melhoria de 75% no *Psoriasis Area Severity Index* (PASI 75), foi de 67% (94/141) nos doentes tratados com o regime posológico de Q4W, e de 9% (12/134) nos doentes tratados com placebo ( $p < 0,001$ ). A percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 à semana 24 foi maior com Taltz Q4W do que com placebo ( $p < 0,001$ ). Em doentes com psoríase moderada a grave e, concomitantemente, com artrite psoriática, o regime posológico de Taltz Q2W obteve uma taxa de resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 significativamente maior do que o placebo ( $p < 0,001$ ) e demonstrou um benefício clinicamente relevante relativamente ao regime Q4W.

As respostas ao tratamento com Taltz foram significativamente maiores do que as com placebo logo na semana 1 na ACR 20, semana 4 na ACR 50 e semana 8 na ACR 70, e mantiveram-se até à semana 24.

**Figura 2. Resposta ACR 20 no SPIRIT-P1 ao longo do tempo até à semana 24**



*Para Taltz Q2W e Q4W: b  $p < 0,01$  e c  $p < 0,001$  em comparação com o placebo.*

No SPIRIT-P1 e no SPIRIT-P2, observaram-se respostas semelhantes na ACR 20/50/70 em doentes com artrite psoriática, independentemente de estarem ou não em tratamento com cDMARDs, incluindo MTX.

No SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, observaram-se melhorias em todos os componentes das escalas ACR, incluindo a avaliação da dor pelo doente. Na semana 24 a percentagem de doentes que atingiram os critérios de resposta modificados para *Artrite Psoriática* (PsARC) foi maior entre os doentes tratados com Taltz do que com placebo.

No SPIRIT-P1, a eficácia foi mantida até à semana 52, conforme avaliação pelas taxas de resposta ACR 20/50/70, MDA, resolução da entesite, resolução da dactilite e PASI 75/90/100.

A eficácia e segurança de Taltz foram demonstradas, independentemente da idade, sexo, raça, duração da doença, peso corporal, envolvimento pela psoríase no início do estudo, PCR no início do estudo, DAS28-CRP no início do estudo, utilização concomitante de corticosteróides e tratamento anterior com um agente biológico. Taltz foi eficaz em doentes sem tratamento prévio com agentes biológicos, doentes expostos a agentes biológicos e doentes sem resposta a agentes biológicos.

#### Resposta radiográfica

No SPIRIT-P1, a inibição da progressão de danos estruturais foi avaliada radiograficamente e expressa como a variação da pontuação total da escala Sharp modificada - *modified total Sharp Score* (mTSS) e dos seus componentes, da pontuação da erosão - *Erosion Score* (ES) e da pontuação do estreitamento do espaço articular - *Joint Space Narrowing score* (JSN) às semanas 24 e 52, em comparação com o início do estudo. Os dados à semana 24 são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9. Variação da *modified Total Sharp Score* no SPIRIT-P1**

					Diferença do placebo (IC 95%)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Pontuação no início do estudo, média (DP)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Variação desde o início do estudo até à semana 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) <sup>b</sup>	-0,42 (-0,66,-0,19) <sup>c</sup>

Abreviaturas: ADA = adalimumab; IC = intervalo de confiança; Q4W = Taltz 80 mg de 4 em 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg de 2 em 2 semanas; LSM = média dos quadrados mínimos; N = número de doentes na população em análise; PBO = placebo; SE = erro-padrão; SD: desvio-padrão.

<sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  em comparação com o placebo.

A progressão do dano articular, avaliado radiograficamente, foi inibida com Taltz à semana 24 (Tabela 9), e a percentagem de doentes sem progressão dos danos articulares (definida como uma variação do mTSS relativamente ao valor inicial de  $\leq 0,5$ ) entre a aleatorização e a semana 24 foi de 94,8% com Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ), 89,0% com Taltz Q4W ( $p = 0,026$ ), 95,8% com adalimumab ( $p < 0,001$ ), em comparação com 77,4% com placebo. Na semana 52, a variação média do mTSS relativamente ao valor inicial foi de 0,27 com placebo/Taltz Q4W, 0,54 com Taltz Q4W/Taltz Q4W e 0,32 com adalimumab/Taltz Q4W. A percentagem de doentes sem progressão radiográfica do dano articular entre a aleatorização e a semana 52 foi de 90,9% com placebo/Taltz Q4W, 85,6% com Taltz Q4W/Taltz Q4W e 89,4% com adalimumab/Taltz Q4W.

#### Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

No SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, os doentes tratados com Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ) e Q4W ( $p < 0,001$ ) mostraram uma melhoria significativa da função física em comparação com os doentes tratados com placebo, avaliada pelo Índice de Incapacidade *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) à Semana 24. Essa melhoria manteve-se até à semana 52 no SPIRIT-P1.

Os doentes tratados com Taltz relataram melhorias significativas na qualidade de vida medida pela pontuação do Resumo da Componente Física do Short Form-36 (*Short Form-36 Health Survey*

PCS-SF-36 PCS (SF-36 PCS) ( $p < 0,001$ ). Também foram demonstradas melhorias na fadiga, avaliada pelas pontuações da *Fatigue severity NRS* ( $p < 0,001$ ).

#### Vacinações

Num estudo em voluntários saudáveis, não se verificaram preocupações de segurança com duas vacinas inativas (tetânica e pneumocócica), administradas após duas doses de ixecizumab (160 mg seguida por uma segunda dose de 80 mg duas semanas depois). No entanto, os dados relativos a vacinações foram insuficientes para concluir uma resposta imunitária adequada a estas vacinas após administração de Taltz.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Taltz, em um ou mais subgrupos da população pediátrica, no tratamento da psoríase em placas e da artrite psoriática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Após uma administração única de ixecizumab por via subcutânea em doentes com psoríase, com um intervalo de doses de 5 a 160 mg a média das concentrações séricas máximas foi atingida entre 4 e 7 dias após a dose. A concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) média (DP) de ixecizumab, após uma dose inicial de 160 mg, foi de 19,9 (8,15)  $\mu\text{g/ml}$ .

Após a dose inicial de 160 mg, o estado estacionário foi atingido à Semana 8 com o regime posológico de 80 mg Q2W. As médias (DP), estimadas, da concentração pico no estado estacionário  $C_{max,ss}$  e da concentração vale  $C_{vale,ss}$ , são de 21,5 (9,16)  $\mu\text{g/ml}$  e 5,23 (3,19)  $\mu\text{g/ml}$ .

Depois da mudança do regime posológico de 80 mg Q2W para 80 mg Q4W na Semana 12, o estado estacionário seria atingido aproximadamente após 10 semanas. A média (DP) estimada da  $C_{max,ss}$  e  $C_{vale,ss}$  é de 14,6 (6,04)  $\mu\text{g/ml}$  e 1,87 (1,30)  $\mu\text{g/ml}$ , respetivamente.

A biodisponibilidade média do ixecizumab após administração por via subcutânea variou entre 54 % e 90 % nas diversas análises efetuadas.

#### Distribuição

De acordo com as análises da farmacocinética da população, a média do volume total de distribuição no estado estacionário foi de 7,11 litros.

#### Biotransformação

O ixecizumab é um anticorpo monoclonal e espera-se que seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma forma que as imunoglobulinas endógenas.

#### Eliminação

Numa análise farmacocinética da população, a depuração sistémica média foi de 0,0161 l/h. A depuração é independente da dose. O tempo médio de semivida de eliminação, estimado pela análise farmacocinética da população, é de 13 dias em doentes com psoríase em placas.

### Linearidade/não-linearidade

A exposição (AUC) aumentou de uma forma proporcional à dose após a administração por injeção subcutânea de doses situadas no intervalo entre 5 e 160 mg.

### Artrite psoriática

As propriedades farmacocinéticas de Taltz observadas em doentes com artrite psoriática foram semelhantes às apresentadas por doentes com psoríase em placas. A biodisponibilidade de Taltz em doentes com artrite psoriática variou entre 61% e 84%, com base no modelo farmacocinético da população.

### Idosos

Dos 4.204 doentes com psoríase em placas expostos a Taltz em estudos clínicos, um total de 301 tinham idade igual ou superior a 65 anos e 36 doentes tinham 75 ou mais anos. Dos 1.118 doentes com artrite psoriática expostos a Taltz em estudos clínicos, um total de 122 tinham idade igual ou superior a 65 anos e 6 doentes tinham 75 ou mais anos. Com base na análise farmacocinética da população com um número limitado de doentes idosos (n = 94 com idade  $\geq$  65 anos e n = 12 com idade  $\geq$  75 anos), a depuração em doentes idosos e doentes com menos de 65 anos foi semelhante.

### Compromisso renal ou hepático

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito do compromisso renal ou hepático na farmacocinética do ixecizumab. A eliminação renal de ixecizumab inalterado, um anticorpo monoclonal IgG, é expectável que seja baixa e de importância reduzida. Da mesma forma, os anticorpos monoclonais IgG são eliminados principalmente através do catabolismo intracelular, pelo que não é de esperar que o compromisso hepático influencie a eliminação do ixecizumab.

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

Dados não-clínicos de macacos cynomolgus não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base em estudos de toxicidade de dose repetida, avaliações farmacológicas de segurança e estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

A administração de ixecizumab a macacos cynomolgus por via subcutânea durante 39 semanas de doses até 50 mg/kg uma vez por semana não induziu toxicidade em órgãos nem efeitos indesejáveis na função imunitária (por exemplo, resposta de anticorpo dependente das células-T e atividade das células NK). Uma dose semanal por injeção subcutânea de 50 mg/kg em macacos corresponde aproximadamente a 19 vezes a dose inicial de 160 mg de Taltz, e nos macacos resultou numa exposição (AUC) pelo menos 61 vezes superior à exposição média prevista no estado estacionário em seres humanos com o regime posológico recomendado.

Não foram realizados estudos não-clínicos para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico do ixecizumab.

Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores, nos ciclos menstruais ou no esperma em macacos cynomolgus sexualmente maduros aos quais ixecizumab foi administrado por injeção subcutânea uma dose semanal de 50 mg/kg durante 13 semanas.

Em estudos de toxicidade do desenvolvimento, o ixecizumab demonstrou atravessar a barreira placentária e foi detetado no sangue das crias até aos 6 meses de idade. Verificou-se uma incidência mais elevada de mortalidade pós-natal nas crias dos macacos tratados com

ixecizumab em comparação com os controlos. Este facto ficou a dever-se principalmente a parto prematuro ou a negligência materna em relação às crias, achados comuns em estudos com primatas não-humanos e que se considerou clinicamente irrelevante.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Citrato de sódio  
Ácido cítrico anidro  
Cloreto de sódio  
Polissorbato 80  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

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

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Taltz pode ser conservado sem refrigeração até 5 dias a uma temperatura não superior a 30 °C.

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

1 ml de solução em seringa de vidro transparente (tipo I). Embalagens de 1, 2 ou 3 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

#### Instruções de utilização

As instruções de utilização da seringa, fornecidas no folheto informativo, devem ser cuidadosamente seguidas.

A seringa pré-cheia é para utilização única.

Taltz não pode ser utilizado se contiver partículas ou se a solução estiver turva e/ou nitidamente castanha.

Se tiver sido congelado, Taltz não pode ser utilizado.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holanda.

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

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

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

Data da primeira autorização: 25 abril 2016

**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>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Taltz 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada caneta pré-cheia contém 80 mg ixecizumab em 1 ml.

Ixecizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado produzido em células de Ovário do Hamster Chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para injeção em caneta pré-cheia.

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Psoríase em placas

Taltz é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

Artrite psoriática

Taltz, em monoterapia ou em associação com o metotrexato é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença DMARD (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Taltz deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Taltz é indicado.



## Posologia

### *Psoríase em placas*

A dose recomendada é de 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na Semana 0, seguida de 80 mg (uma injeção) nas Semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e a partir daí uma dose de manutenção de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas.

### *Artrite psoriática*

A dose recomendada é de 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na Semana 0, seguida de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas. Nos doentes com artrite psoriática e, concomitantemente, com psoríase em placas moderada a grave, a posologia recomendada é a mesma da psoríase em placas.

Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta após 16 a 20 semanas de tratamento. Alguns doentes que inicialmente apresentam apenas uma resposta parcial podem melhorar posteriormente com a manutenção do tratamento para além das 20 semanas.

### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

A informação sobre o uso em doentes com idade  $\geq 75$  anos é limitada.

### *Compromisso renal ou hepático*

Taltz não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações de dose.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Taltz em crianças e adolescentes entre os 6 e os 18 anos no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de Taltz em crianças com menos de 6 anos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Não existe utilização relevante de Taltz na população pediátrica para a indicação de artrite psoriática.

A segurança e a eficácia de Taltz em crianças e adolescentes, entre os 2 e menos de 18 anos, no tratamento de artrite psoriática (uma categoria da artrite idiopática juvenil) ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não há uso relevante de Taltz em crianças menores de 2 anos para a indicação de artrite psoriática.

## Modo de administração

### Uso subcutâneo

A administração de Taltz faz-se por injeção subcutânea. Os locais de injeção podem ser alternados. Se possível, as áreas da pele com psoríase devem ser evitadas como locais de injeção. A solução/caneta não pode ser agitada.

Após treino adequado sobre a técnica de injeção subcutânea, a injeção de Taltz pode ser administrada pelo próprio doente, se o médico considerar apropriado. No entanto, o médico deve assegurar um seguimento apropriado dos doentes. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

### **4.3 Contraindicações**

Reações de hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas clinicamente relevantes (p. ex. tuberculose ativa, ver secção 4.4).

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

#### Infeções

O tratamento com Taltz está associado a uma taxa acrescida de infeções, tais como infeções do trato respiratório superior, candidíase oral, conjuntivite e tinha (ver secção 4.8).

Taltz deve ser utilizado com precaução em doentes com infeções crónicas clinicamente relevantes. Os doentes que desenvolvam uma infeção desse tipo devem ser cuidadosamente monitorizados, e a administração de Taltz deve ser interrompida se o doente não responder ao tratamento convencional ou se a infeção se tornar grave. O doente só deve retomar o tratamento com Taltz após a resolução da infeção.

Taltz não pode ser administrado a doentes com tuberculose ativa (TB). Deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de Taltz em doentes com tuberculose latente.

#### Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo alguns casos de anafilaxia, angioedema, urticária e, raramente, reações graves de hipersensibilidade retardada (10 a 14 dias após a injeção) incluindo urticária generalizada, dispneia e altos títulos de anticorpos. Caso se verifique uma reação grave de hipersensibilidade, deve suspender-se imediatamente a administração de Taltz e instituir-se uma terapêutica apropriada.

#### Doença inflamatória intestinal

Foram notificados casos de desenvolvimento ou exacerbação de doença de Crohn e colite ulcerosa. Recomenda-se precaução na prescrição de Taltz a doentes com doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Vacinações

Taltz não deve ser administrado com vacinas de vírus vivos. Não há dados disponíveis sobre a resposta a vacinas vivas; os dados relativos a resposta a vacinas inativas são insuficientes (ver secção 5.1).

#### Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 80 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Nos estudos na psoríase em placas, não foi avaliada a segurança de Taltz em associação com outros agentes imunomoduladores ou fototerapia.

Não foram efetuados estudos formais de interação farmacológica *in vivo*. Não existe evidência para o papel da IL-17 na regulação de enzimas CYP450. No entanto, a formação de algumas enzimas CYP450 é suprimida pelos níveis aumentados de citocinas durante a inflamação crónica. Por isso, os tratamentos anti-inflamatórios, tais como com o inibidor da IL-17A ixecizumab, podem originar a normalização dos níveis de CYP450 com a correspondente menor exposição aos medicamentos concomitantes metabolizados por CYP450. Não pode, por isso, excluir-se um efeito clinicamente relevante nos substratos CYP450 com um índice terapêutico estreito, cuja dose é ajustada individualmente (p. ex. varfarina). Ao iniciar o tratamento com ixecizumab em doentes tratados com este tipo de medicamentos, deve ser considerada a monitorização terapêutica.

Não foi observada qualquer interação quando Taltz foi administrado concomitantemente com metotrexato (MTX) e/ou corticosteróides em doentes com artrite psoriática.

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

##### Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 10 semanas após o tratamento.

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de ixecizumab em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de Taltz durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se o ixecizumab é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. No entanto, o ixecizumab é excretado em baixos níveis no leite de macacos cynomolgus. A decisão de interromper a amamentação ou de interromper a terapêutica com Taltz deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

##### Fertilidade

O efeito de ixecizumab na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

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

Os efeitos de Taltz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento (RAM) mais frequentemente notificadas foram reações no local da injeção e infeções do trato respiratório superior (principalmente nasofaringite).

## Tabela de reações adversas

As RAM observadas nos estudos clínicos e nos relatórios pós-comercialização (Tabela 1) estão listadas por classe de sistemas de órgãos segundo o dicionário MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são ordenadas por frequência, começando pelas mais frequentes. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente para cada frequência de RAM é baseada na seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); Muito raras ( $<1/10.000$ ).

Nos estudos clínicos com e sem ocultação na psoríase em placas, artrite psoriática e outras doenças autoimunes foram tratados com Taltz 7.339 doentes. Dos doentes tratados 4.500 foram expostos a Taltz durante pelo menos um ano, o que corresponde cumulativamente a uma exposição de 13.645,6 doentes-ano.

Na psoríase em placas, três estudos de fase III controlados por placebo foram integrados com o fim de avaliar a segurança de Taltz em comparação com placebo até 12 semanas após o início do tratamento. No total, foram avaliados 3.119 doentes (1.161 doentes tratados com 80 mg de 4 em 4 semanas (Q4W), 1.167 doentes tratados com 80 mg de 2 em 2 semanas (Q2W) e 791 doentes com placebo).

Na artrite psoriática, dois estudos de fase III controlados por placebo foram integrados com o fim de avaliar a segurança de Taltz em comparação com placebo até 24 semanas após o início do tratamento. No total, foram avaliados 678 doentes (229 doentes tratados com 80 mg de 4 em 4 semanas (Q4W), 225 doentes tratados com 80 mg de 2 em 2 semanas (Q2W) e 224 doentes com placebo. O perfil de segurança observado em doentes com artrite psoriática tratados com Taltz é consistente com o perfil de segurança observado na psoríase em placas, com exceção da frequência das reações adversas de gripe e conjuntivite, que foram frequentes em doentes com artrite psoriática.

**Tabela 1. Lista de reações adversas nos estudos clínicos<sup>a</sup> e relatórios pós-comercialização**

<b>Classe de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior <sup>b</sup>
	Frequentes	Tinha, Herpes simplex (mucocutâneo) <sup>c</sup>
	Pouco frequentes	Gripe <sup>i</sup> , Rinite, Candidíase oral <sup>d</sup> , Conjuntivite <sup>i</sup> , Celulite <sup>e</sup>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Neutropenia <sup>g</sup> , Trombocitopenia <sup>g</sup>
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequente	Angioedema
	Raras	Anafilaxia <sup>h</sup>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náusea
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária, Erupção cutânea, Eczema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local de injeção <sup>f</sup>

*a Estudos clínicos controlados por placebo (fase III) em doentes com psoríase em placas moderada a grave expostos a ixecizumab 80 mg Q2W, ixecizumab 80 mg Q4W ou placebo até 12 semanas de tratamento, ou em doentes com artrite psoriática ativa expostos a ixecizumab 80 mg Q2W, ixecizumab 80 mg Q4W ou placebo até 24 semanas de tratamento.*

*b Infecção do trato respiratório superior inclui nasofaringite e infecção do trato respiratório superior*

*c Herpes simplex (mucocutâneo) é definido pelos eventos com os termos preferenciais herpes oral, herpes simplex, herpes genital, dermatite herpética e herpes genital simplex.*

*d Candidíase oral definida como acontecimentos com os termos preferidos candidíase oral e infecção fúngica oral*

*e Celulite inclui celulite estafilocócica e do ouvido externo, e erisipela*

*f Nos estudos na psoríase em placas, as reações no local da injeção foram mais frequentes em indivíduos com um peso corporal < 60 kg do que no grupo com um peso corporal ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % para o conjunto dos grupos Q2W e Q4W). Nos estudos na artrite psoriática, as reações no local da injeção foram mais frequentes em indivíduos com um peso corporal < 100 kg do que no grupo com um peso corporal ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % para o conjunto dos grupos Q2W e Q4W). O aumento da frequência das reações no local da injeção no conjunto dos grupos Q2W e Q4W não resultou numa maior taxa de descontinuação quer nos estudos na psoríase em placas, quer nos estudos na artrite psoriática.*

*g Com base nos acontecimentos adversos notificados*

*h Com base nos relatórios pós-comercialização*

*i As reações adversas medicamentosas em doentes tratados com ixecizumab nos ensaios clínicos na psoríase em placas e na artrite psoriática foram semelhantes, com exceção da frequência de gripe (frequente) e conjuntivite (frequente) nos ensaios clínicos de artrite psoriática.*

#### Descrição de reações adversas selecionadas

(Com base nos dados de reações adversas de 4.204 doentes com psoríase em placas moderada a grave [4.729,7 doentes-ano] e 1.117 doentes com artrite psoriática ativa [1.050,6 doentes-ano] expostos pelo menos a uma dose de ixecizumab.)

##### *Reações no local da injeção*

As reações no local de injeção observadas com maior frequência foram eritema e dor. Estas reações foram predominantemente de gravidade ligeira a moderada e não obrigaram à descontinuação de Taltz.

##### *Infeções*

Nos ensaios clínicos de fase III controlados por placebo, na psoríase em placas, foram notificadas infeções em 27,2% dos doentes tratados com Taltz por um período máximo de 12 semanas em comparação com 22,9% dos doentes tratados com placebo.

Na sua maioria, as infeções foram não graves e ligeiras a moderadas, não tendo sido necessário interromper o tratamento na maioria dos casos. Ocorreram infeções graves em 13 (0,6%) dos doentes tratados com Taltz e em 3 (0,4%) dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4). Durante todo o período de tratamento, foram notificadas infeções em 52,8% dos doentes tratados com Taltz (46,9 por 100 doentes-ano). Foram reportadas infeções graves em 1,6% dos doentes tratados com Taltz (1,5 por 100 doentes-ano).

As taxas de infeção observadas nos estudos clínicos na artrite psoriática foram semelhantes às observadas nos estudos na psoríase em placas, com exceção da frequência das reações adversas de gripe e conjuntivite, que foram frequentes em doentes com artrite psoriática.

##### *Avaliação laboratorial de neutropenia e trombocitopenia*

Nos estudos na psoríase em placas, 9% dos doentes tratados com Taltz desenvolveram neutropenia. Na maioria dos casos, a contagem de neutrófilos foi ≥ 1.000 células/mm<sup>3</sup>. Estes

níveis de neutropenia podem persistir, flutuar ou ser transitórios. 0,1% dos doentes tratados com Taltz apresentaram uma contagem de neutrófilos  $<1.000$  células/mm<sup>3</sup>. Em geral, a neutropenia não obrigou à interrupção de Taltz. 3% dos doentes tratados com Taltz, passaram de uma contagem normal de plaquetas, no início do estudo, para  $<150.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> a  $\geq 75.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>. A trombocitopenia pode persistir, flutuar ou ser transitória.

A frequência de neutropenia e trombocitopenia nos estudos clínicos na artrite psoriática é semelhante à observada nos estudos na psoríase em placas.

#### *Imunogenicidade*

Aproximadamente 9 a 17% dos doentes com psoríase em placas tratados com Taltz, de acordo com o regime posológico recomendado, desenvolveram anticorpos antifármaco, na sua maioria de baixo título e não associados a uma diminuição da resposta clínica até às 60 semanas de tratamento. No entanto, aproximadamente 1% dos doentes tratados com Taltz apresentaram anticorpos neutralizantes associados a baixas concentrações do fármaco e a uma redução da resposta clínica.

Em doentes com artrite psoriática tratados com Taltz de acordo com o regime posológico recomendado até 52 semanas, aproximadamente 11% desenvolveram anticorpos antifármaco, na sua maioria de baixo título, e aproximadamente 8% apresentaram anticorpos neutralizantes. Não se observou qualquer associação aparente entre a presença de anticorpos neutralizantes e o impacto nas concentrações do fármaco ou na sua eficácia.

Não ficou claramente estabelecida a existência de uma associação entre imunogenicidade e acontecimentos adversos decorrentes do tratamento.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Ela 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 [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas doses até 180 mg, por injeção subcutânea, em ensaios clínicos sem toxicidade limitante de dose. Foram notificadas sobredosagens até 240 mg numa única administração subcutânea em ensaios clínicos, sem quaisquer acontecimentos adversos graves. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, Código ATC: L04AC13

#### Mecanismo de ação

O ixecizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga com elevada afinidade ( $<3$  pM) e especificidade à interleucina 17A (IL-17A e IL-17A/F). As concentrações elevadas de IL-17A têm estado implicadas na patogénese da psoríase ao promoverem a proliferação e ativação de queratinócitos, bem como na patogénese da artrite psoriática. A neutralização da IL-17A pelo

ixecizumab inibe estas ações. O ixecizumab não se liga aos ligandos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-17F.

Ensaio de ligação *in vitro* confirmaram que o ixecizumab não se liga aos recetores humanos Fcγ I, IIa e IIIa nem ao componente C1q do complemento.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O ixecizumab é um modulador das respostas biológicas induzidas ou reguladas pela IL-17A. Com base em dados de biópsias de pele psoriática de um estudo de fase I, verificou-se uma tendência relacionada com a dose para uma diminuição da espessura da epiderme, do número de queratinócitos proliferativos, de células T e de células dendríticas, e também uma redução dos marcadores inflamatórios locais entre o início do estudo e o dia 43. Como consequência direta, o tratamento com ixecizumab reduz o eritema, o endurecimento e a descamação presentes nas lesões da psoríase em placas.

Taltz demonstrou diminuir (ao fim de 1 semana de tratamento) os níveis de proteína C-reativa, que é um marcador de inflamação.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Psoríase em placas*

A eficácia e segurança de Taltz foram avaliadas em três estudos de Fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave que eram candidatos a fototerapia ou a terapêutica sistémica (UNCOVER-1, UNCOVER-2 e UNCOVER-3). A eficácia e segurança de Taltz também foram avaliadas em comparação com etanercept (UNCOVER-2 e UNCOVER-3). Os doentes aleatorizados para tratamento com Taltz, sPGA (0,1) respondedores (avaliação global estática pelo médico), na Semana 12 eram realeatorizados para tratamento com placebo ou Taltz durante mais 48 semanas (UNCOVER-1 e UNCOVER-2); os doentes aleatorizados para tratamento com placebo, etanercept ou Taltz, sPGA (0,1) não respondedores, eram tratados com Taltz por um período máximo de 48 semanas.

Dos 3.866 doentes incluídos nestes estudos controlados com placebo, 64 % tinham feito anteriormente terapêutica sistémica (biológica, sistémica convencional ou psoraleno e ultravioleta A (PUVA)), 43,5 % tinham feito fototerapia, 49,3 % tinham feito terapêutica sistémica convencional e 26,4 % tinham feito terapêutica biológica anterior para tratamento da psoríase. De todos os doentes, 14,9 % tinham feito tratamento prévio com pelo menos um agente anti-TNF alfa e 8,7 % tinham feito tratamento com um anti-IL12/IL-23. 23,4 % dos doentes tinha história de artrite psoriática no início do estudo.

Nos três estudos, os objetivos coprimários incluíram a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 (Índice da Gravidade da Psoríase por Área) e um sPGA 0 (“limpa”) ou 1 (“mínima”) na Semana 12 em comparação com o placebo. Os doentes de todos os grupos de tratamento tinham uma pontuação basal PASI com uma mediana que variava entre 17,4 e 18,3; 48,3 % a 51,2 % dos doentes tinham uma pontuação basal sPGA de grave ou muito grave e uma pontuação média basal de prurido da Numeric Rating Scale (prurido NRS) entre 6,3 e 7,1.

##### *Resposta clínica às 12 semanas*

Foram incluídos 1.296 doentes no UNCOVER-1. Os doentes foram aleatorizados (1:1:1) para tratamento com placebo ou Taltz (80 mg a cada duas ou quatro semanas [Q2W ou Q4W] após uma dose inicial de 160 mg) durante 12 semanas.

**Tabela 2. Resultados de Eficácia na Semana 12 no UNCOVER-1**

Objetivos	Número de doentes (%)			Diferença vs. Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (limpa) ou “1” (mínima)	14 (3,2)	330 (76,4) <sup>a</sup>	354 (81,8) <sup>a</sup>	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA de “0” (limpa)	0	149 (34,5) <sup>a</sup>	160 (37,0) <sup>a</sup>	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) <sup>a</sup>	386 (89,1) <sup>a</sup>	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) <sup>a</sup>	307 (70,9) <sup>a</sup>	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) <sup>a</sup>	153 (35,3) <sup>a</sup>	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Redução da NRS (prurido) $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) <sup>a</sup>	336 (85,9) <sup>a</sup>	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abreviaturas: N = número de doentes da população com intenção de tratar

Nota: os doentes com dados em falta foram contabilizados como doentes que não responderam

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  em comparação com placebo

<sup>b</sup> Doentes com NRS prurido  $\geq 4$  no início do estudo: placebo N = 374; Taltz 80 mg Q4W, N = 379; Taltz 80 mg Q2W, N = 391

No UNCOVER-2 foram incluídos 1.224 doentes, que foram aleatorizados (1:2:2:2) para tratamento com placebo ou Taltz (80 mg a cada duas ou quatro semanas [Q2W ou Q4W] após uma dose inicial de 160 mg) ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas.



**Tabela 3. Resultados de eficácia na Semana 12 no UNCOVER-2**

Objetivos	Número de doentes (%)				Diferença vs. Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80mg Q4W (N = 347)	Taltz 80mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg duas vezes por semana (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de "0" (limpa) ou "1" (mínima)	4 (2,4)	253 (72,9) <sup>a</sup>	292 (83,2) <sup>a</sup>	129 (36,0)	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA de "0" (limpa)	1 (0,6)	112 (32,3) <sup>a,b</sup>	147 (41,9) <sup>a,b</sup>	21 (5,9) <sup>c</sup>	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) <sup>a,b</sup>	315 (89,7) <sup>a,b</sup>	149 (41,6) <sup>a</sup>	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) <sup>a,b</sup>	248 (70,7) <sup>a,b</sup>	67 (18,7) <sup>a</sup>	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) <sup>a,b</sup>	142 (40,5) <sup>a,b</sup>	19 (5,3) <sup>c</sup>	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Redução da NRS prurido $\geq$ 4 <sup>d</sup>	19 (14,1)	225 (76,8) <sup>a,b</sup>	258 (85,1) <sup>a,b</sup>	177 (57,8) <sup>a</sup>	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Abreviaturas: N = número de doentes da população com intenção de tratar

Nota: os doentes com dados em falta foram contabilizados como doentes que não responderam

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  em comparação com placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  em comparação com etanercept

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  em comparação com placebo

<sup>d</sup> Doentes com NRS prurido  $\geq 4$  no início do estudo: placebo, N = 135; Taltz 80 mg Q4W, N = 293; Taltz 80 mg Q2W, N = 303, Etanercept, N = 306

No UNCOVER-3 foram incluídos 1.346 doentes. Os doentes foram aleatorizados (1:2:2:2) para tratamento com placebo ou Taltz (80 mg a cada duas ou quatro semanas [Q2W ou Q4W] após uma dose inicial de 160 mg) ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas.

**Tabela 4. Resultados de eficácia na Semana 12 no UNCOVER-3**

Objetivos	Número de doentes (%)				Diferença vs. Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80mg Q4W (N = 386)	Taltz 80mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg duas vezes por semana (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (limpa) ou “1” (mínima)	13 (6,7)	291 (75,4) <sup>a,b</sup>	310 (80,5) <sup>a,b</sup>	159 (41,6) <sup>a</sup>	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA de “0” (limpa)	0	139 (36,0) <sup>a,b</sup>	155 (40,3) <sup>a,b</sup>	33 (8,6) <sup>a</sup>	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) <sup>a,b</sup>	336 (87,3) <sup>a,b</sup>	204 (53,4) <sup>a</sup>	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) <sup>a,b</sup>	262 (68,1) <sup>a,b</sup>	98 (25,7) <sup>a</sup>	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) <sup>a,b</sup>	145 (37,7) <sup>a,b</sup>	28 (7,3) <sup>a</sup>	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Redução da NRS prurido $\geq 4^c$	33 (20,9)	250 (79,9) <sup>a,b</sup>	264 (82,5) <sup>a,b</sup>	200 (64,1) <sup>a</sup>	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Abreviaturas: N = número de doentes da população com intenção de tratar

Nota: os doentes com dados em falta foram contabilizados como doentes que não responderam

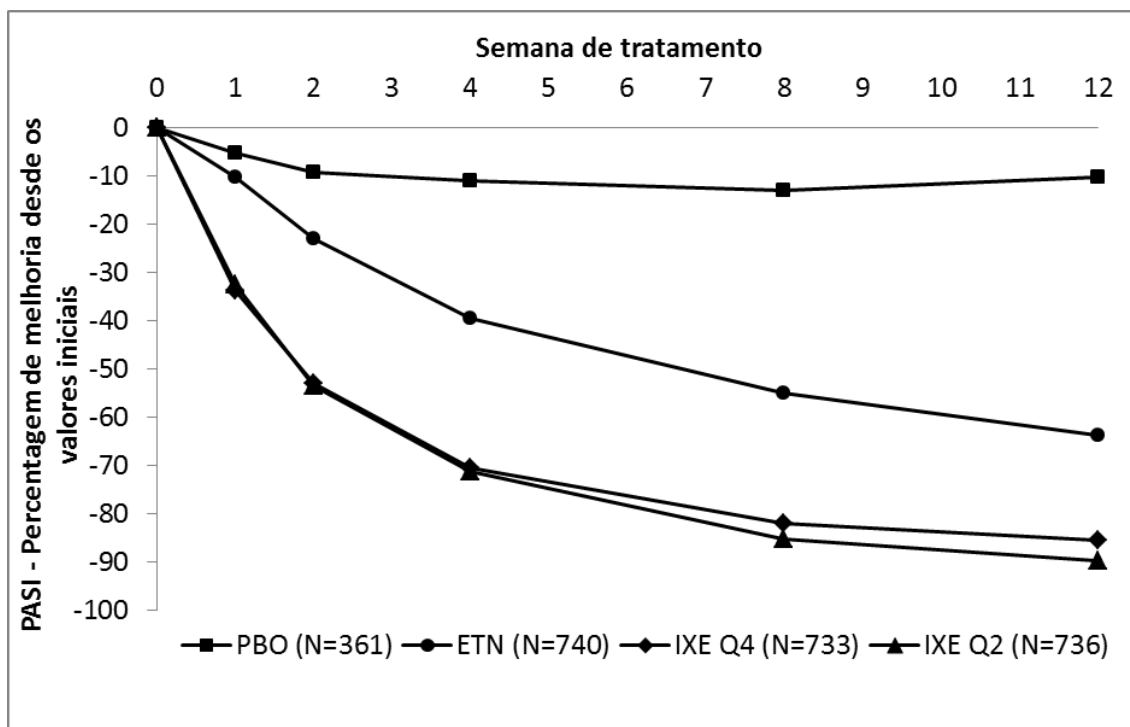
<sup>a</sup>  $p < 0,001$  em comparação com placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  em comparação com etanercept

<sup>c</sup> Doentes com NRS prurido  $\geq 4$  no início do estudo: placebo, N = 158; Taltz 80 mg Q4W, N = 313; Taltz 80 mg Q2W, N = 320; Etanercept, N = 312

Taltz foi associado a um rápido início de eficácia com uma redução média  $>50\%$  PASI na Semana 2 (Figura 1). A percentagem de doentes que atingiram PASI 75 foi significativamente maior com Taltz em comparação com placebo e etanercept logo na Semana 1. Aproximadamente 25% dos doentes tratados com Taltz atingiram uma pontuação PASI  $< 5$  na Semana 2, mais de 55% atingiram uma pontuação PASI  $< 5$  na Semana 4 e na Semana 12 esta percentagem aumentou para 85 % (em comparação com 3%, 14 % e 50% com etanercept). Observaram-se melhorias significativas na gravidade do prurido, na Semana 1, em doentes tratados com Taltz.

**Figura 1. Melhoria percentual do valor médio PASI em cada uma das visitas a partir dos valores iniciais (mBOCF) na População com intenção de tratar durante o período de indução, do tratamento - UNCOVER-2 e UNCOVER-3**



A eficácia e segurança de Taltz ficaram demonstradas independentemente da idade, sexo, raça, peso corporal, gravidade de acordo com o valor basal PASI, localização das placas, artrite psoriática concomitante e tratamento anterior com um agente biológico. Taltz foi eficaz em doentes, nunca sujeitos a terapêutica sistémica, em doentes nunca sujeitos a terapêutica biológica, em doentes expostos a terapêutica biológica/anti-TNF e em doentes não respondedores a terapêutica biológica/anti-TNF.

Eficácia em doentes que não responderam ao etanercept: nos doentes identificados como não respondedores ao etanercept, sPGA (0,1) na Semana 12 no UNCOVER-2 (N = 200) e que mudaram para Taltz 80 mg Q4W após um período de washout de 4 semanas, verificou-se que 73 % e 83,5 % dos doentes conseguiram atingir um sPGA (0,1) e PASI 75, respetivamente, após 12 semanas de tratamento com Taltz.

Nos 2 estudos clínicos que incluíram um comparador ativo (UNCOVER-2 e UNCOVER-3), a taxa de acontecimentos adversos graves foi de 1,9 % com etanercept e 1,9% com Taltz, e a taxa de interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 1,2 % com etanercept e 2,0 % com Taltz. A taxa de infeções foi de 21,5 % com etanercept e 26,0 % com Taltz, sendo a maioria dos acontecimentos de gravidade ligeira a moderada. A taxa de infeções graves foi de 0,4 % com etanercept e de 0,5 % com Taltz.

#### *Manutenção da resposta na Semana 60*

Os doentes originariamente aleatorizados para Taltz e que tinham obtido resposta na Semana 12 (ou seja, pontuação sPGA de 0,1) no UNCOVER-1 e UNCOVER-2 foram realeatorizados para mais 48 semanas com um dos seguintes regimes: placebo ou Taltz (80 mg a cada 4 ou 12 semanas [Q4W ou Q12W]).

**Tabela 5. Manutenção da Resposta e Eficácia na Semana 60 (Estudos UNCOVER-1 e UNCOVER-2)**

Objetivos	Número de doentes (%)				Diferença vs. Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
	80 mg Q4W (indução) / Placebo (manutenção) (N = 191)	80 mg Q2W (indução) / Placebo (manutenção) (N = 211)	80 mg Q4W (indução) / 80 mg Q4W (manutenção) (N = 195)	80 mg Q2W (indução) / 80 mg Q4W (manutenção) (N = 221)	80 mg Q4W (indução) / 80 mg Q4W (manutenção)	80 mg Q2W (indução) / 80 mg Q4W (manutenção)
Mantiveram sPGA de “0” (limpa) ou “1” (mínima)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) <sup>a</sup>	173 (78,3) <sup>a</sup>	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Mantiveram ou atingiram sPGA 0 (limpa)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) <sup>a</sup>	130 (58,8) <sup>a</sup>	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Mantiveram ou atingiram PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) <sup>a</sup>	184 (83,3) <sup>a</sup>	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Mantiveram ou atingiram PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) <sup>a</sup>	169 (76,5) <sup>a</sup>	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Mantiveram ou atingiram PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) <sup>a</sup>	127 (57,5) <sup>a</sup>	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Abreviaturas: N = número de doentes na população em análise

Nota: os doentes com dados em falta foram contabilizados como doentes que não responderam

<sup>a</sup>p < 0,001 em comparação com placebo

Taltz foi eficaz na manutenção da resposta em doentes nunca submetidos a terapêutica sistémica, em doentes nunca submetidos a terapêutica biológica, em doentes expostos a terapêutica biológica/anti-TNF e em doentes não respondedores a terapêutica biológica/anti-TNF.

Em doentes que responderam, sPGA (0,1) na Semana 12, e que foram realeatorizados para interrupção da terapêutica (ou seja, para placebo), a mediana do tempo até à recidiva (sPGA ≥ 3) foi de 164 dias no conjunto dos estudos UNCOVER-1 e UNCOVER-2. Destes doentes, 71,5 % recuperaram, pelo menos, sPGA (0,1) num prazo de 12 semanas depois do reinício do tratamento com Taltz 80 mg Q4W.

Foram demonstradas melhorias significativas na Semana 12 relativamente aos valores basais, em comparação com o placebo e etanercept, na psoríase ungueal (medida pelo Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), na psoríase do couro cabeludo (medida pelo Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) e na psoríase palmoplantar (medida pelo Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]). Estas melhorias da psoríase ungueal, psoríase do couro cabeludo e psoríase palmoplantar mantiveram-se na Semana 60, em doentes tratados com Taltz que tinham respondido, sPGA (0,1) na Semana 12.

### *Qualidade de vida /Resultados reportados pelos doentes*

Na semana 12, nos vários estudos, Taltz associou-se a melhorias estatisticamente significativas da Qualidade de Vida relacionada com a saúde, avaliada por diminuição dos valores médios do Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Taltz 80 mg Q2W, de -10,2 a -11,1; Taltz 80 mg Q4W de -9,4 a -10,7; etanercept de -7,7 a -8,0 e placebo de -1,0 a -2,0). Uma percentagem, significativamente maior, de doentes tratados com Taltz atingiram um DLQI 0 ou 1. Nos vários estudos, Taltz associou-se a melhorias estatisticamente significativas da gravidade do prurido, avaliado pela Itch NRS. Uma percentagem significativamente maior de doentes tratados com Taltz atingiu uma redução do valor da Itch NRS  $\geq 4$  pontos na semana 12 (84,6% para Taltz Q2W; 79,2% para Taltz Q4W e 16,5% para placebo) e este benefício manteve-se ao longo do tempo até à semana 60 em doentes tratados com Taltz que eram sPGA (0 ou 1) na semana 12. Não houve qualquer evidência de agravamento da depressão até às 60 semanas de tratamento com Taltz, avaliada pelo Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

### *Relatório pós-comercialização fase 3b, estudo direto comparativo*

A eficácia e segurança do ixecizumab foram também avaliadas num estudo em dupla ocultação em comparação com ustecinumab, em que o ixecizumab foi superior no objetivo primário do estudo (resposta PASI 90 à semana 12, Tabela 6). O início da resposta foi superior no PASI 75, logo à semana 2 ( $p < 0,001$ ) e no PASI 90 e PASI 100 à semana 4 ( $p < 0,001$ ). A superioridade do ixecizumab *versus* ustecinumab foi também demonstrada de forma consistente nos subgrupos, em doentes estratificados por peso.

**Tabela 6: Taxa de resposta PASI no estudo comparativo ixecizumab *versus* ustecinumab**

	Semana 12		Semana 24		Semana 52	
	Ixecizumab*	Ustecinumab**	Ixecizumab*	Ustecinumab**	Ixecizumab*	Ustecinumab**
Doentes (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2 %)	114 (68,7 %)	124 (91,2 %)	136 (81,9%)	120 (88,2%)	126 (75,9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72,8%) <sup>§</sup>	70 (42,2 %)	113 (83,1 %)	98 (59,0 %)	104 (76,5%)	98 (59,0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36,0 %)	24 (14,5 %)	67 (49,3%)	39 (23,5 %)	71 (52,2%)	59 (35,5 %)

\* Ixecizumab 160 mg foi dado como uma dose de carga seguido de uma dose de 80 mg às semanas 2,4,6,8,10 e 12, e depois de 80 mg a cada quatro semanas (Q4W).

\*\* Dose com base no peso: Os doentes tratados com ustecinumab receberam 45 mg ou 90 mg às semanas 0 e 4, e a partir daí a cada 12 semanas até à semana 52 (dose por peso de acordo com a posologia aprovada)

<sup>§</sup> valores de *p* *versus* ustecinumab:  $p < 0,001$  (valor de *p* fornecido apenas para objetivo primário).

### *Eficácia em Psoríase Genital*

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (IXORA-Q) foi realizado em 149 doentes adultos (24% mulheres) com psoríase genital moderada a grave (sPGA Genital  $\geq 3$ ), um envolvimento mínimo da área de superfície corporal (ASC) de 1% (60,4% com ASC  $\geq 10\%$ ) e uma falência prévia ou intolerância a pelo menos um tratamento tópico para a psoríase genital. Os doentes apresentavam pelo menos psoríase em placas moderada (sPGA  $\geq 3$  sendo candidatos a fototerapia e/ou terapia sistémica) durante pelo menos 6 meses.

Os indivíduos aleatorizados para TALTZ receberam uma dose inicial de 160 mg, seguida de 80 mg a cada duas semanas durante 12 semanas. O objetivo primário foi a proporção de doentes que atingiram pelo menos uma resposta "0" (limpa) ou "1" (mínima) na sPGA Genital (sPGA Genital 0/1). Na Semana 12, significativamente mais indivíduos no grupo TALTZ *versus* o grupo placebo atingiram um sPGA Genital (0,1) e um sPGA (0,1) independentemente da ASC no início do tratamento (ASC no início do tratamento 1% -  $\leq 10\%$  resp.  $\geq 10\%$ : sPGA Genital 0 ou 1; Taltz 71%, resp. 75%; placebo 0%, resp. 13%). Uma proporção significativamente maior de doentes tratados com TALTZ atingiu uma redução nos PROs da gravidade da dor genital,

prurido genital, impacto da psoríase genital na atividade sexual e Índice de Qualidade de Vida Dermatológica (DLQI).

**Tabela 7: Resultados de eficácia na Semana 12 em adultos com psoríase genital no estudo IXORA-Q; NRI<sup>a</sup>**

Objectivos	TALTZ	Placebo	Diferença do placebo (95% IC)
<b>Número de doentes (N) aleatorizados</b>	<b>N=75</b>	<b>N=74</b>	
sPGA Genital (0 ou 1)	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA (0 ou 1)	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 <sup>b</sup>	45%	3%	43% (31%, 55%)
<b>N com GPSS prurido NRS Score <math>\geq 3</math> no início do estudo</b>	<b>N=62</b>	<b>N=60</b>	
GPSS Prurido Genital (melhoria $\geq 3$ pontos)	60%	8%	51% (37%, 65%)
<b>N com SFQ Item 2 Score <math>\geq 2</math> no início do estudo</b>	<b>N=37</b>	<b>N=42</b>	
SFQ-item 2 score, “0” (sem limitação) or “1” (rara limitação)	78%	21%	57% (39%, 75%)

<sup>a</sup> Abreviaturas: NRI = Imputação de não-respondedores; sPGA = Avaliação global estática pelo médico; GPSS = Escala sintomática de psoríase genital; SFQ = Questionário de frequência sexual; DLQI = Índice de Qualidade de Vida Dermatológica; <sup>b</sup> DLQI Total de 0,1 indica que a condição da pele não tem qualquer efeito na vida do doente. sPGA de “0” ou “1” é equivalente a “limpa” ou “mínima”; NRS = Escala de classificação numérica

#### Artrite psoriática

A segurança e a eficácia de Taltz foram avaliadas em dois estudos de fase III aleatorizados, em dupla ocultação, com 780 doentes com artrite psoriática ativa ( $\geq 3$  articulações tumefactas e  $\geq 3$  articulações dolorosas). Os doentes destes estudos tinham um diagnóstico de artrite psoriática (de acordo com a *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* [CASPAR]) desde há 5,33 anos (mediana). Os doentes aleatorizados também tinham lesões cutâneas de psoríase em placas ativas (94,0%) ou história documentada de psoríase em placas, com 12,1% dos doentes a apresentarem psoríase em placas moderada a grave no início do estudo. Mais de 58,9% e 22,3% dos doentes com artrite psoriática tinham entesite e dactilite no início do estudo, respetivamente. O objetivo primário de ambos os estudos foi a resposta ACR20 do *American College of Rheumatology* (ACR) na semana 24.

No estudo 1 na artrite psoriática (SPIRIT-P1), os doentes com artrite psoriática activa, sem tratamento prévio com agentes biológicos foram aleatorizados para tratamento com injeções subcutâneas de placebo, adalimumab 40 mg uma vez de 2 em 2 semanas (braço de controlo ativo de referência), Taltz 80 mg uma vez de 2 em 2 semanas (Q2W) ou 80 mg uma vez de 4 em 4 semanas (Q4W). Ambos os regimes de Taltz incluíam uma dose inicial de 160 mg. 85,3% dos doentes deste estudo tinham feito tratamento prévio com  $\geq 1$  cDMARD. 53% dos doentes fizeram tratamento concomitante com MTX numa dose média semanal de 15,8 mg. 67% dos doentes com tratamento concomitante com MTX utilizaram uma dose igual ou superior a 15 mg. Os doentes de todos os grupos de tratamento com uma resposta insuficiente na semana 16 recebiam terapêutica de resgate (mudança para a terapêutica de base). Os doentes em tratamento com Taltz Q2W ou Q4W mantinham a dose de Taltz inicialmente atribuída. Os doentes tratados com adalimumab ou placebo foram realeatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com Taltz Q2W ou Q4W na semana 16 ou 24 com base na sua resposta.

O estudo 2 na Artrite Psoriática (SPIRIT-P2) incluiu doentes que tinham sido tratados anteriormente com um agente anti-TNF, e que tinham descontinuado o anti-TN por falta de eficácia ou intolerância (doentes anti-TNF-IR). Os doentes foram aleatorizados para tratamento com injeções subcutâneas de placebo, Taltz 80 mg uma vez de 2 em 2 semanas (Q2W), ou

80 mg uma vez de 4 em 4 semanas (Q4W). Ambos os regimes de Taltz incluíam uma dose inicial de 160 mg. 56% e 35% dos doentes tinham tido uma resposta insuficiente a 1 anti-TNF ou 2 anti-TNF, respetivamente. No SPIRIT-P2 foram avaliados 363 doentes, 41% dos quais fizeram terapêutica concomitante com MTX numa dose semanal média de 16,1 mg. Destes, 73,2% tomaram uma dose de MTX igual ou superior a 15 mg. Os doentes de todos os grupos de tratamento com uma resposta insuficiente na semana 16 recebiam terapêutica de resgate (mudança para a terapêutica de base). Os doentes em tratamento com Taltz Q2W ou Q4W mantinham a dose inicialmente atribuída de Taltz. Os doentes em tratamento com placebo eram re-aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com Taltz Q2W ou Q4W na semana 16 ou 24 com base na sua resposta.

#### Sinais e sintomas

O tratamento com Taltz resultou numa melhoria significativa das medidas de atividade da doença em comparação com o placebo na semana 24 (ver Tabela 8).

**Tabela 8. Resultados de eficácia do SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2 na semana 24**

Objetivos	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	Diferença do Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Diferença do Placebo na Taxa de Resposta (IC 95%)	
<b>Resposta ACR 20, n (%)</b>												
Semana 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) <sup>c</sup>	31,9 (19,1, 44,8) <sup>c</sup>		23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) <sup>c</sup>	28,5 (17,1, 39,8) <sup>c</sup>
<b>Resposta ACR 50, n (%)</b>												
Semana 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) <sup>c</sup>	31,5 (19,7, 43,3) <sup>c</sup>		6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) <sup>c</sup>	28,3 (19,0, 37,5) <sup>c</sup>
<b>Resposta ACR 70, n (%)</b>												
Semana 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) <sup>c</sup>	28,3 (18,2, 38,5) <sup>c</sup>		0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) <sup>c</sup>	12,2 (6,4, 18,0) <sup>c</sup>
<b>Atividade Mínima da Doença (MDA) n (%)</b>												
Semana 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) <sup>a</sup>	25,7 (14,0, 37,4) <sup>c</sup>		4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) <sup>c</sup>	20,2 (12,0, 28,4) <sup>c</sup>
<b>ACR 50 e PASI 100 em doentes com envolvimento de superfície cutânea (BSA) pela psoríase ≥3% no início do estudo, n (%)<sup>d</sup></b>												
Semana 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) <sup>c</sup>	30,7 (18,4, 43,0) <sup>b</sup>		0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) <sup>c</sup>	14,7 (6,3, 23,1) <sup>c</sup>

Abreviaturas: ACR 20/50/70 = taxa de resposta do American College of Rheumatology 20%/50%/70%; ADA = adalimumab; BSA = área de superfície corporal; IC = intervalo de confiança; Q4W = Taltz 80 mg de 4 em 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg de 2 em 2 semanas; N = número de doentes na população em análise; n = número de doentes na categoria especificada; NRI = imputação de não-respondedores; PASI 100 = melhoria de 100% no

*Psoriasis Area Severity Index; PBO = placebo.*

*Nota: os doentes que receberam terapêutica de resgate na semana 16, os que interromperam o tratamento ou os com dados em falta foram imputados como não-respondedores nas análises da semana 24.*

*Os cDMARD concomitantes incluíram MTX, leflunomida e sulfasalazina.*

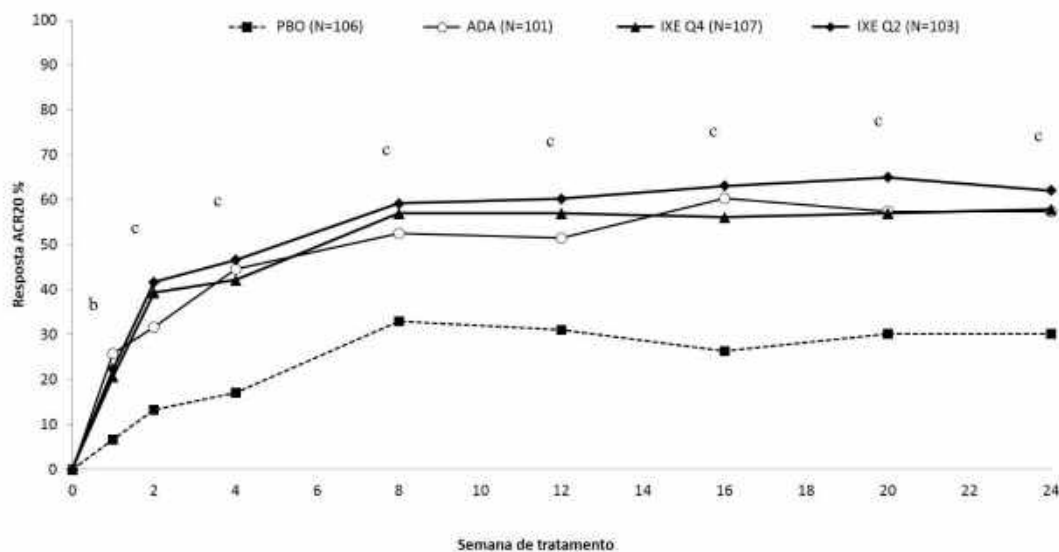
*a  $p < 0,05$ ; b  $p < 0,01$ ; c  $p < 0,001$  em comparação com placebo.*

Em doentes com dactilite ou entesite pré-existentes, o tratamento com Taltz Q4W resultou numa melhoria da dactilite e da entesite à semana 24 em comparação com o placebo (resolução: 78% vs 24%;  $p < 0,001$ , e 39% vs 21%;  $p < 0,01$ , respectivamente).

Em doentes com BSA  $\geq 3\%$ , a melhoria da limpeza da pele na semana 12, medida pela melhoria de 75% no *Psoriasis Area Severity Index* (PASI 75), foi de 67% (94/141) nos doentes tratados com o regime posológico de Q4W, e de 9% (12/134) nos doentes tratados com placebo ( $p < 0,001$ ). A percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 à semana 24 foi maior com Taltz Q4W do que com placebo ( $p < 0,001$ ). Em doentes com psoríase moderada a grave e, concomitantemente, com artrite psoriática, o regime posológico de Taltz Q2W obteve uma taxa de resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 significativamente maior do que o placebo ( $p < 0,001$ ) e demonstrou um benefício clinicamente relevante relativamente ao regime Q4W.

As respostas ao tratamento com Taltz foram significativamente maiores do que as com placebo logo na semana 1 na ACR 20, semana 4 na ACR 50 e semana 8 na ACR 70, e mantiveram-se até à semana 24.

**Figura 2. Resposta ACR 20 no SPIRIT-P1 ao longo do tempo até à semana 24**



*Para Taltz Q2W e Q4W: b  $p < 0,01$  e c  $p < 0,001$  em comparação com o placebo*

No SPIRIT-P1 e no SPIRIT-P2, observaram-se respostas semelhantes na ACR 20/50/70 em doentes com artrite psoriática, independentemente de estarem ou não em tratamento com cDMARDs, incluindo MTX.

No SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, observaram-se melhorias em todos os componentes das escalas ACR, incluindo a avaliação da dor pelo doente. Na semana 24 a percentagem de doentes que atingiram os critérios de resposta modificados para Artrite Psoriática (PsARC) foi maior entre os doentes tratados com Taltz do que com placebo.



No SPIRIT-P1, a eficácia foi mantida até à semana 52, conforme avaliação pelas taxas de resposta ACR 20/50/70, MDA, resolução da entesite, resolução da dactilite e PASI 75/90/100.

A eficácia e segurança de Taltz foram demonstradas, independentemente da idade, sexo, raça, duração da doença, peso corporal, envolvimento pela psoríase no início do estudo, PCR no início do estudo, DAS28-CRP no início do estudo, utilização concomitante de corticosteróides e tratamento anterior com um agente biológico. Taltz foi eficaz em doentes sem tratamento prévio com agentes biológicos, doentes expostos a agentes biológicos e doentes sem resposta a agentes biológicos.

#### Resposta radiográfica

No SPIRIT-P1, a inibição da progressão de danos estruturais foi avaliada radiograficamente e expressa como a variação da pontuação total da escala Sharp modificada - *modified total Sharp Score* (mTSS) e dos seus componentes, da pontuação da erosão - *Erosion Score* (ES) e da pontuação do estreitamento do espaço articular - *Joint Space Narrowing score* (JSN) às semanas 24 e 52, em comparação com o início do estudo. Os dados à semana 24 são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9. Variação da *modified Total Sharp Score* no SPIRIT-P1**

					Diferença do placebo (IC 95%)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Pontuação no início do estudo, média (DP)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Variação desde o início do estudo até à semana 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) <sup>b</sup>	-0,42 (-0,66,-0,19) <sup>c</sup>

Abreviaturas: ADA = adalimumab; IC = intervalo de confiança; Q4W = Taltz 80 mg de 4 em 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg de 2 em 2 semanas; LSM = média dos quadrados mínimos; N = número de doentes na população em análise; PBO = placebo; SE = erro-padrão; SD: desvio-padrão.

<sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  em comparação com o placebo.

A progressão do dano articular, avaliado radiograficamente, foi inibida com Taltz à semana 24 (Tabela 9), e a percentagem de doentes sem progressão dos danos articulares (definida como uma variação do mTSS relativamente ao valor inicial de  $\leq 0,5$ ) entre a aleatorização e a semana 24 foi de 94,8% com Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ), 89,0% com Taltz Q4W ( $p = 0,026$ ), 95,8% com adalimumab ( $p < 0,001$ ), em comparação com 77,4% com placebo. Na semana 52, a variação média do mTSS relativamente ao valor inicial foi de 0,27 com placebo/Taltz Q4W, 0,54 com Taltz Q4W/Taltz Q4W e 0,32 com adalimumab/Taltz Q4W. A percentagem de doentes sem progressão radiográfica do dano articular entre a aleatorização e a semana 52 foi de 90,9% com placebo/Taltz Q4W, 85,6% com Taltz Q4W/Taltz Q4W e 89,4% com adalimumab/Taltz Q4W.

#### Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

No SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2, os doentes tratados com Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ) e Q4W ( $p < 0,001$ ) mostraram uma melhoria significativa da função física em comparação com os doentes tratados com placebo, avaliada pelo Índice de Incapacidade *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) à semana 24. Essa melhoria manteve-se até à semana 52 no SPIRIT-P1.

Os doentes tratados com Taltz relataram melhorias significativas na qualidade de vida medida pela pontuação do resumo da componente física do Short Form-36 (*Short Form-36 Health Survey PCS-SF-36 PCS* (SF-36 PCS) ( $p < 0,001$ ). Também foram demonstradas melhorias na fadiga, avaliada pelas pontuações da *Fatigue severity NRS* ( $p < 0,001$ ).

#### Vacinações

Num estudo em voluntários saudáveis, não se verificaram preocupações de segurança com duas vacinas inativas (tetânica e pneumocócica), administradas após duas doses de ixecizumab (160 mg seguida por uma segunda dose de 80 mg duas semanas depois). No entanto, os dados relativos a vacinações foram insuficientes para concluir uma resposta imunitária adequada a estas vacinas após administração de Taltz.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Taltz, em um ou mais subgrupos da população pediátrica, no tratamento da psoríase em placas e da artrite psoriática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Após uma administração única de ixecizumab por via subcutânea em doentes com psoríase, com um intervalo de doses de 5 a 160 mg a média das concentrações séricas máximas foi atingida entre 4 e 7 dias após a dose. A concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) média (DP) de ixecizumab, após uma dose inicial de 160 mg, foi de 19,9 (8,15)  $\mu\text{g/ml}$ .

Após a dose inicial de 160 mg, o estado estacionário foi atingido à Semana 8 com o regime posológico de 80 mg Q2W. As médias (DP), estimadas, da concentração pico no estado estacionário  $C_{max,ss}$  e da concentração vale  $C_{vale,ss}$ , são de 21,5 (9,16)  $\mu\text{g/ml}$  e 5,23 (3,19)  $\mu\text{g/ml}$ .

Depois da mudança do regime posológico de 80 mg Q2W para 80 mg Q4W na Semana 12, o estado estacionário seria atingido aproximadamente após 10 semanas. A média (DP) estimada da  $C_{max,ss}$  e  $C_{vale,ss}$  é de 14,6 (6,04)  $\mu\text{g/ml}$  e 1,87 (1,30)  $\mu\text{g/ml}$ , respetivamente.

A biodisponibilidade média do ixecizumab após administração por via subcutânea variou entre 54 % e 90 % nas diversas análises efetuadas.

#### Distribuição

De acordo com as análises da farmacocinética da população, a média do volume total de distribuição no estado estacionário foi de 7,11 litros.

#### Biotransformação

O ixecizumab é um anticorpo monoclonal e espera-se que seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma forma que as imunoglobulinas endógenas.

#### Eliminação

Numa análise farmacocinética da população, a depuração sistémica média foi de 0,0161 l/h. A depuração é independente da dose. O tempo médio de semivida de eliminação, estimado pela análise farmacocinética da população, é de 13 dias em doentes com psoríase em placas.

### Linearidade/não-linearidade

A exposição (AUC) aumentou de uma forma proporcional à dose após a administração por injeção subcutânea de doses situadas no intervalo entre 5 e 160 mg.

### Artrite psoriática

As propriedades farmacocinéticas de Taltz observadas em doentes com artrite psoriática foram semelhantes às apresentadas por doentes com psoríase em placas. A biodisponibilidade de Taltz em doentes com artrite psoriática variou entre 61% e 84%, com base no modelo farmacocinético da população.

### Idosos

Dos 4.204 doentes com psoríase em placas expostos a Taltz em estudos clínicos, um total de 301 tinham idade igual ou superior a 65 anos e 36 doentes tinham 75 ou mais anos. Dos 1.118 doentes com artrite psoriática expostos a Taltz em estudos clínicos, um total de 122 tinham idade igual ou superior a 65 anos e 6 doentes tinham 75 ou mais anos. Com base na análise farmacocinética da população com um número limitado de doentes idosos (n = 94 com idade  $\geq$  65 anos e n = 12 com idade  $\geq$  75 anos), a depuração em doentes idosos e doentes com menos de 65 anos foi semelhante.

### Compromisso renal ou hepático

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito do compromisso renal ou hepático na farmacocinética do ixecizumab. A eliminação renal de ixecizumab inalterado, um anticorpo monoclonal IgG, é expectável que seja baixa e de importância reduzida. Da mesma forma, os anticorpos monoclonais IgG são eliminados principalmente através do catabolismo intracelular, pelo que não é de esperar que o compromisso hepático influencie a eliminação do ixecizumab.

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

Dados não-clínicos de macacos cynomolgus não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base em estudos de toxicidade de dose repetida, avaliações farmacológicas de segurança e estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

A administração de ixecizumab a macacos cynomolgus por via subcutânea durante 39 semanas de doses até 50 mg/kg uma vez por semana não induziu toxicidade em órgãos nem efeitos indesejáveis na função imunitária (por exemplo, resposta de anticorpo dependente das células-T e atividade das células NK). Uma dose semanal por injeção subcutânea de 50 mg/kg em macacos corresponde aproximadamente a 19 vezes a dose inicial de 160 mg de Taltz, e nos macacos resultou numa exposição (AUC) pelo menos 61 vezes superior à exposição média prevista no estado estacionário em seres humanos com o regime posológico recomendado.

Não foram realizados estudos não-clínicos para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico do ixecizumab.

Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores, nos ciclos menstruais ou no esperma em macacos cynomolgus sexualmente maduros aos quais ixecizumab foi administrado por injeção subcutânea uma dose semanal de 50 mg/kg durante 13 semanas.

Em estudos de toxicidade do desenvolvimento, o ixecizumab demonstrou atravessar a barreira placentária e foi detetado no sangue das crias até aos 6 meses de idade. Verificou-se uma incidência mais elevada de mortalidade pós-natal nas crias dos macacos tratados com

ixecizumab em comparação com os controlos. Este facto ficou a dever-se principalmente a parto prematuro ou a negligência materna em relação às crias, achados comuns em estudos com primatas não-humanos e que se considerou clinicamente irrelevante.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Citrato de sódio  
Ácido cítrico anidro  
Cloreto de sódio  
Polissorbato 80  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

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

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).  
Não congelar.  
Manter dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Taltz pode ser conservado sem refrigeração até 5 dias a uma temperatura não superior a 30 °C.

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

1 ml de solução em seringa de vidro transparente (tipo I). A seringa encontra-se dentro de uma caneta descartável, contendo uma única dose. Embalagens de 1, 2 ou 3 canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

#### Instruções de utilização

As instruções de utilização da caneta, fornecidas no folheto informativo, devem ser cuidadosamente seguidas.

A caneta pré-cheia é para utilização única.

Taltz não pode ser utilizado se contiver partículas ou se a solução estiver turva e/ou nitidamente castanha.

Se tiver sido congelado, Taltz não pode ser utilizado.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holanda.

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

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

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

Data da primeira autorização: 25 abril 2016

**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) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E 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) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Eli Lilly Kinsale Limited  
Dunderrow  
Kinsale  
Co. Cork  
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Itália

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

Medicamento de receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação dos relatórios periódicos de segurança 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 publicada no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após concessão da autorização.

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve efetuar as atividades 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 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**

### **CARTONAGEM EXTERIOR - SERINGA PRÉ-CHEIA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Taltz 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
ixecizumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 80 mg de ixecizumab em 1 ml de solução

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato de sódio; ácido cítrico anidro; cloreto de sódio; polissorbato 80; água para preparações injetáveis. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

- 1 seringa pré-cheia com 1 ml de solução
- 2 seringas pré-cheias com 1 ml de solução
- 3 seringa pré-cheias com 1 ml de solução

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para uma única utilização.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

#### **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**

Não use, se o selo estiver violado.  
Não agitar.

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Manter na embalagem original para proteger da luz.

**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**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Holanda

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

EU/1/15/1085/004 1 seringa pré-cheia  
EU/1/15/1085/005 2 seringas pré-cheias  
EU/1/15/1085/006 3 seringas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Taltz

**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**

### **CARTONAGEM EXTERIOR - CANETA PRÉ-CHEIA**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Taltz 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
ixecizumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 80 mg de ixecizumab em 1 ml de solução

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: citrato de sódio; ácido cítrico anidro; cloreto de sódio; polissorbato 80; água para preparações injetáveis. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

1 caneta pré-cheia com 1 ml de solução

2 canetas pré-cheias com 1 ml de solução

3 canetas pré-cheias com 1 ml de solução

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para uma única utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

#### **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**

Não use, se o selo estiver violado.

Não agitar.

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Manter na embalagem original para proteger da luz.

**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**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Holanda

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

EU/1/15/1085/001 1 caneta pré-cheia  
EU/1/15/1085/002 2 canetas pré-cheias  
EU/1/15/1085/003 3 canetas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Taltz

**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 EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO (SERINGA PRÉ-CHEIA)**

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

Taltz 80 mg injetável  
Ixecizumab  
Uso subcutâneo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

1 ml

**6. OUTRAS**

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

**RÓTULO (CANETA PRÉ-CHEIA)**

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

Taltz 80 mg solução injetável  
Ixecizumab  
Uso subcutâneo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

1 ml

**6. OUTRAS**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Taltz 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia ixecizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

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

Taltz contém a substância ativa ixecizumab.

O ixecizumab pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores das interleucinas (IL). Este medicamento atua neutralizando a atividade de uma proteína chamada IL-17A, que promove a psoríase e a artrite psoriática.

##### Psoríase em placas

Taltz é utilizado para tratar uma doença da pele chamada “psoríase em placas” em adultos nos quais a doença é moderada a grave. Taltz reduz os sinais e sintomas da doença.

A utilização de Taltz irá beneficiá-lo melhorando a limpeza da pele e reduzindo sintomas como a descamação, a comichão e a dor.

##### Artrite psoriática

Taltz é utilizado para tratar uma doença chamada “artrite psoriática”, uma doença inflamatória das articulações, muitas vezes acompanhada por psoríase. Se tiver artrite psoriática, ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a esses medicamentos, ser-lhe-á prescrito Taltz para reduzir os sinais e sintomas da doença. Taltz pode ser utilizado isoladamente ou em associação com outro medicamento chamado metotrexato.

A utilização de Taltz irá beneficiá-lo reduzindo os sinais e sintomas da doença, melhorando a função física (capacidade para realizar tarefas diárias habituais) e atrasando os danos articulares.

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

### **Não utilize Taltz**

- se tem alergia ao ixecizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar Taltz.
- se tem uma infeção que o seu médico pensa ser importante (por exemplo, tuberculose ativa).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de utilizar Taltz:

- se tem atualmente uma infeção ou se tiver infeções prolongadas ou infeções recorrentes.
- se tem doença de Crohn.
- se tem colite ulcerosa.
- se está a receber qualquer outro tratamento para a psoríase (como, por exemplo, um imunossupressor ou fototerapia com radiação ultravioleta) ou para a artrite psoriática.

Se não tem a certeza se algum dos pontos anteriores se aplica ao seu caso, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Taltz.

### **Esteja atento a infeções ou reações alérgicas**

Taltz pode potencialmente causar efeitos secundários graves, incluindo infeções e reações alérgicas. Enquanto estiver a utilizar Taltz, deve ter atenção a sinais destas doenças.

Pare de tomar Taltz e informe imediatamente o seu médico ou procure de imediato cuidados médicos, se notar quaisquer sinais de uma infeção grave ou de uma reação alérgica. Esses sinais estão descritos na secção 4 em “Efeitos secundários graves”.

### **Crianças e adolescentes**

Taltz não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Taltz**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro

- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou possa vir a tomar qualquer outro medicamento.
- se foi recentemente vacinado ou está previsto ser vacinado. Alguns tipos de vacinas não devem ser administrados enquanto estiver em tratamento com Taltz.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. É preferível evitar a utilização de Taltz na gravidez. Os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas não são conhecidos. Se é uma mulher em idade fértil, deverá evitar engravidar e deverá utilizar um método contraceutivo adequado durante o tratamento com Taltz e durante pelo menos 10 semanas após a última administração de Taltz.

Se está a amamentar ou planeia vir a amamentar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se vai amamentar ou utilizar Taltz. Não deve fazer ambas as coisas.

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

É improvável que Taltz tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Taltz contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 80 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como utilizar Taltz**

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre a forma de utilizar este medicamento.

Taltz é administrado por injeção debaixo da pele (injeção subcutânea). Você e o seu médico ou enfermeiro devem decidir se deve injetar Taltz em si próprio.

É importante não tentar injetar em si próprio enquanto não for treinado pelo seu médico ou enfermeiro. Também pode ser um prestador de cuidados de saúde a administrar-lhe a injeção de Taltz, após formação adequada.

Cada seringa contém uma dose de Taltz (80 mg). Cada seringa injeta apenas uma dose. A seringa não pode ser agitada.

Leia atentamente as “Instruções de Utilização” da seringa antes de administrar Taltz.

#### **Qual a dose de Taltz administrada e durante quanto tempo**

O seu médico decidirá qual a dose de Taltz de que necessita e durante quanto tempo.

Psoríase em placas

- A primeira dose é de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea. Esta primeira dose poderá ser-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro.
- Depois da primeira dose, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) nas Semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. A partir da Semana 12, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas.

Artrite psoriática

Para os doentes com artrite psoriática que também têm psoríase em placas moderada a grave:

- A primeira dose é de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea. Esta primeira dose poderá ser-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro.
- Depois da primeira dose, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) nas Semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. A partir da Semana 12, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas.

Para outros doentes com artrite psoriática:

- A primeira dose é de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea. Esta primeira dose poderá ser-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro.
- Depois da primeira dose, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas.

Para o ajudar a lembrar-se da dose seguinte, poderá ser útil tomar nota num calendário ou numa agenda para evitar falhar ou repetir doses.

Taltz destina-se a um tratamento prolongado. O seu médico ou enfermeiro monitorizarão regularmente o seu estado de saúde para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

#### **Se utilizar mais Taltz do que deveria**

Se tiver recebido mais Taltz do que deveria ou se a dose foi administrada mais cedo do que de acordo com a prescrição, informe o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Taltz**

Se se tiver esquecido de injetar uma dose de Taltz, fale com o seu médico.

#### **Se parar de utilizar Taltz**

Não deixe de utilizar Taltz sem falar primeiro com o seu médico. Se parar o tratamento, os sintomas de psoríase ou artrite psoriática podem reaparecer.

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

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos secundários graves**

Pare de utilizar Taltz e informe o seu médico ou procure de imediato cuidados médicos, se tiver algum dos seguintes efeitos secundários. O seu médico decidirá se e quando poderá retomar o tratamento:

**Possível infeção grave** (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) - os sinais podem incluir:

- febre, sintomas de tipo gripal, suores noturnos
- sensação de cansaço ou falta de ar, tosse que não desaparece
- pele quente, vermelha e dolorosa, ou erupção na pele dolorosa e com bolhas

**Reação alérgica grave** (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas) - os sinais podem incluir:

- dificuldade em respirar ou engolir
- pressão arterial baixa, a qual pode causar tonturas ou sensação de vertigem
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- comichão intensa na pele com erupção avermelhada ou altos

#### **Outros efeitos secundários que foram notificados**

**Alguns efeitos secundários são muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- infeções do trato respiratório superior com sintomas como dor de garganta e nariz entupido (nasofaringite).
- reações no local de injeção (por exemplo, vermelhidão, dor).

**Alguns efeitos secundários são frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- náuseas (má disposição).
- tinha (infeções fúngicas), como o pé de atleta.
- dor de garganta.
- feridas herpéticas da boca, pele e mucosas (herpes simplex, mucocutâneo)

**Alguns efeitos secundários são pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sapinhos (candidíase oral).
- gripe.
- corrimento nasal.
- infeção bacteriana da pele.
- urticária.
- secreção ocular com comichão, vermelhidão e inchaço (conjuntivite).

- sinais de níveis baixos do número de glóbulos brancos (neutropenia), como febre, garganta irritada ou úlceras na boca devido a infecções.
- contagem baixa de plaquetas (trombocitopenia).
- eczema.
- erupção na pele.
- inchaço rápido do pescoço, face, boca ou garganta (angioedema).

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Taltz**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da seringa e na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Conserve dentro da embalagem original para proteger da luz.

Taltz pode ser deixado fora do frigorífico até 5 dias a uma temperatura não superior a 30 °C.

Não utilize o medicamento se notar que a seringa está danificada ou se o medicamento estiver turvo, nitidamente castanho ou se apresentar partículas.

Este medicamento destina-se a uma única utilização.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, enfermeiro ou 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 Taltz**

- A substância ativa é o ixecizumab.  
Cada seringa pré-cheia contém 80 mg de ixecizumab em 1 ml de solução.
- Os outros ingredientes são citrato de sódio; ácido cítrico anidro; cloreto de sódio; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.

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

Taltz é uma solução numa seringa de vidro transparente. A cor da solução pode variar de incolor a ligeiramente amarelada.

Embalagens de 1, 2, 3 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holanda.

**Fabricante**

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Itália.

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

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly e Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250



**Κύπρος**

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība

Latvijā

Tel: +371 67364000

**United Kingdom**

Eli Lilly e Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

**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>.

---

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Taltz 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia ixecizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

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

Taltz contém a substância ativa ixecizumab.

O ixecizumab pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores das interleucinas (IL). Este medicamento atua neutralizando a atividade de uma proteína chamada IL-17A, que promove a psoríase e a artrite psoriática.

##### Psoríase em placas

Taltz é utilizado para tratar uma doença da pele chamada “psoríase em placas” em adultos nos quais a doença é moderada a grave. Taltz reduz os sinais e sintomas da doença.

A utilização de Taltz irá beneficiá-lo melhorando a limpeza da pele e reduzindo sintomas como a descamação, a comichão e a dor.

##### Artrite psoriática

Taltz é utilizado para tratar uma doença chamada “artrite psoriática”, uma doença inflamatória das articulações, muitas vezes acompanhada por psoríase. Se tiver artrite psoriática, ser-lhe-ão dados primeiro outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a esses medicamentos, ser-lhe-á prescrito Taltz para reduzir os sinais e sintomas da doença. Taltz pode ser utilizado isoladamente ou em associação com outro medicamento chamado metotrexato.

A utilização de Taltz irá beneficiá-lo reduzindo os sinais e sintomas da doença, melhorando a função física (capacidade para realizar tarefas diárias habituais) e atrasando os danos articulares.

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

### **Não utilize Taltz**

- se tem alergia ao ixecizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar Taltz.
- se tem uma infeção que o seu médico pensa ser importante (por exemplo, tuberculose ativa).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de utilizar Taltz:

- se tem atualmente uma infeção ou se tiver infeções prolongadas ou infeções recorrentes.
- se tem doença de Crohn.
- se tem colite ulcerosa.
- se está a receber qualquer outro tratamento para a psoríase (como, por exemplo, um imunossupressor ou fototerapia com radiação ultravioleta) ou para a artrite psoriática.

Se não tem a certeza se algum dos pontos anteriores se aplica ao seu caso, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Taltz.

### **Esteja atento a infeções ou reações alérgicas**

Taltz pode potencialmente causar efeitos secundários graves, incluindo infeções e reações alérgicas. Enquanto estiver a utilizar Taltz, deve ter atenção a sinais destas doenças.

Pare de tomar Taltz e informe imediatamente o seu médico ou procure de imediato cuidados médicos, se notar quaisquer sinais de uma infeção grave ou de uma reação alérgica. Esses sinais estão descritos na secção 4 em “Efeitos secundários graves”.

### **Crianças e adolescentes**

Taltz não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Taltz**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro

- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou possa vir a tomar qualquer outro medicamento.
- se foi recentemente vacinado ou está previsto ser vacinado. Alguns tipos de vacinas não devem ser administrados enquanto estiver em tratamento com Taltz.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. É preferível evitar a utilização de Taltz na gravidez. Os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas não são conhecidos. Se é uma mulher em idade fértil, deverá evitar engravidar e deverá utilizar um método contraceutivo adequado durante o tratamento com Taltz e durante pelo menos 10 semanas após a última administração de Taltz.

Se está a amamentar ou planeia vir a amamentar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se vai amamentar ou utilizar Taltz. Não deve fazer ambas as coisas.

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

É improvável que Taltz tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Taltz contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 80 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como utilizar Taltz**

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre a forma de utilizar este medicamento.

Taltz é administrado por injeção debaixo da pele (injeção subcutânea). Você e o seu médico ou enfermeiro devem decidir se deve injetar Taltz em si próprio.

É importante não tentar injetar em si próprio enquanto não for treinado pelo seu médico ou enfermeiro. Também pode ser um prestador de cuidados de saúde a administrar-lhe a injeção de Taltz, após formação adequada.

Cada caneta contém uma dose de Taltz (80 mg). Cada caneta injeta apenas uma dose. A caneta não pode ser agitada.

Leia atentamente as “Instruções de Utilização” da caneta antes de administrar Taltz.

#### **Qual a dose de Taltz administrada e durante quanto tempo**

O seu médico decidirá qual a dose de Taltz de que necessita e durante quanto tempo.

Psoríase em placas

- A primeira dose é de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea. Esta primeira dose poderá ser-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro.
- Depois da primeira dose, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) nas Semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. A partir da Semana 12, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas.

Artrite psoriática

Para os doentes com artrite psoriática que também têm psoríase em placas moderada a grave:

- A primeira dose é de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea. Esta primeira dose poderá ser-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro.
- Depois da primeira dose, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) nas Semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. A partir da Semana 12, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas.

Para outros doentes com artrite psoriática:

- A primeira dose é de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea. Esta primeira dose poderá ser-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro.
- Depois da primeira dose, passará a administrar uma dose de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas.

Para o ajudar a lembrar-se da dose seguinte, poderá ser útil tomar nota num calendário ou numa agenda para evitar falhar ou repetir doses.

Taltz destina-se a um tratamento prolongado. O seu médico ou enfermeiro monitorizarão regularmente o seu estado de saúde para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

#### **Se utilizar mais Taltz do que deveria**

Se tiver recebido mais Taltz do que deveria ou se a dose foi administrada mais cedo do que de acordo com a prescrição, informe o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Taltz**

Se se tiver esquecido de injetar uma dose de Taltz, fale com o seu médico.

#### **Se parar de utilizar Taltz**

Não deixe de utilizar Taltz sem falar primeiro com o seu médico. Se parar o tratamento, os sintomas de psoríase ou artrite psoriática podem reaparecer.

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

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos secundários graves**

Pare de utilizar Taltz e informe o seu médico ou procure de imediato cuidados médicos, se tiver algum dos seguintes efeitos secundários. O seu médico decidirá se e quando poderá retomar o tratamento:

**Possível infeção grave** (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) - os sinais podem incluir:

- febre, sintomas de tipo gripal, suores noturnos
- sensação de cansaço ou falta de ar, tosse que não desaparece
- pele quente, vermelha e dolorosa, ou erupção na pele dolorosa e com bolhas

**Reação alérgica grave** (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas) - os sinais podem incluir:

- dificuldade em respirar ou engolir
- pressão arterial baixa, a qual pode causar tonturas ou sensação de vertigem
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- comichão intensa na pele com erupção avermelhada ou altos

#### **Outros efeitos secundários que foram notificados**

**Alguns efeitos secundários são muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- infeções do trato respiratório superior com sintomas como dor de garganta e nariz entupido (nasofaringite).
- reações no local de injeção (por exemplo, vermelhidão, dor).

**Alguns efeitos secundários são frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- náuseas (má disposição).
- tinha (infeções fúngicas), como o pé de atleta.
- dor de garganta.
- feridas herpéticas da boca, pele e mucosas (herpes simplex, mucocutâneo).

**Alguns efeitos secundários são pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sapinhos (candidíase oral).
- gripe.
- corrimento nasal.
- infeção bacteriana da pele.
- urticária.
- secreção ocular com comichão, vermelhidão e inchaço (conjuntivite).

- sinais de níveis baixos do número de glóbulos brancos (neutropenia), como febre, garganta irritada ou úlceras na boca devido a infecções.
- contagem baixa de plaquetas (trombocitopenia).
- eczema.
- erupção na pele.
- inchaço rápido do pescoço, face, boca ou garganta (angioedema).

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Taltz**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Conserve dentro da embalagem original para proteger da luz.

Taltz pode ser deixado fora do frigorífico até 5 dias a uma temperatura não superior a 30 °C.

Não utilize o medicamento se notar que a caneta está danificada ou se o medicamento estiver turvo, nitidamente castanho ou se apresentar partículas.

Este medicamento destina-se a uma única utilização.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, enfermeiro ou 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 Taltz**

- A substância ativa é o ixecizumab.  
Cada caneta pré-cheia contém 80 mg de ixecizumab em 1 ml de solução.
- Os outros ingredientes são citrato de sódio; ácido cítrico anidro; cloreto de sódio; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.

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

Taltz é uma solução numa seringa de vidro transparente. A cor da solução pode variar de incolor a ligeiramente amarelada.

A seringa está inserida numa caneta descartável, com uma dose única.

Embalagens de 1, 2, 3 canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holanda.

**Fabricante**

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Itália.

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

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly e Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250



**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**  
Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**  
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 67364000

**United Kingdom**  
Eli Lilly e Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**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>.

---

## Instruções de utilização

### Taltz 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Ixecizumab



Antes de utilizar a sua seringa pré-cheia:

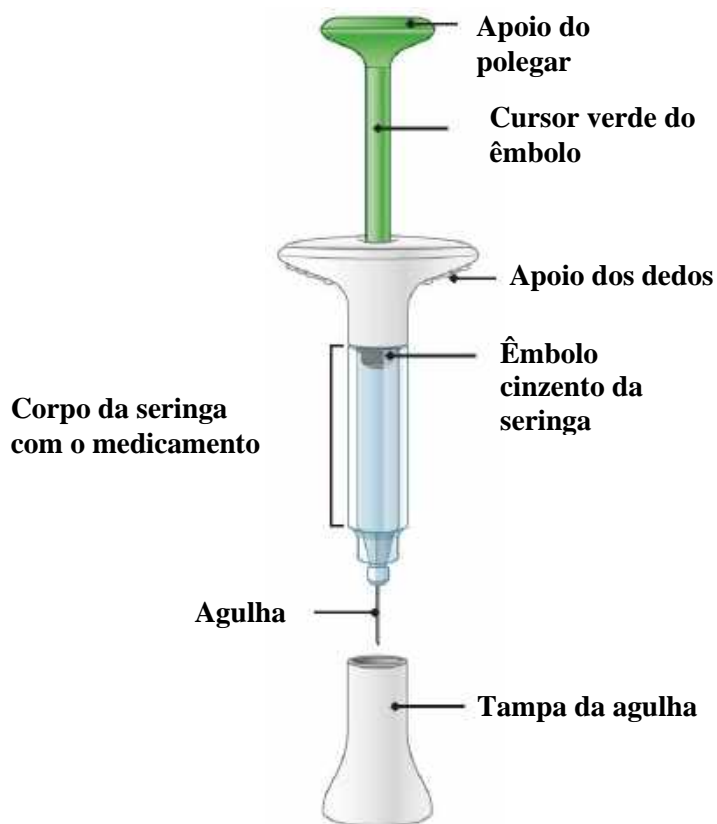
#### Pontos importantes a saber

- Antes de utilizar a seringa pré-cheia de Taltz, leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. Guarde as Instruções de Utilização para poder voltar a consultá-las sempre que necessário.
- A seringa pré-cheia contém 1 dose de Taltz. A seringa destina-se a uma ÚNICA UTILIZAÇÃO.
- A seringa não pode ser agitada.
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro poderá ajudá-lo a decidir em que local do corpo irá injetar a sua dose.
- Leia o Folheto Informativo de Taltz que se encontra dentro desta embalagem para obter mais informações sobre o seu medicamento.

#### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**Antes de utilizar a seringa pré-cheia de TALTZ, leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.**

## Componentes



### 1 PREPARAÇÃO

- 1a Tire a seringa do frigorífico.** Não retire a tampa da agulha enquanto não estiver pronto para dar a injeção. **Espera 30 minutos** para que a seringa fique à temperatura ambiente antes de a utilizar.

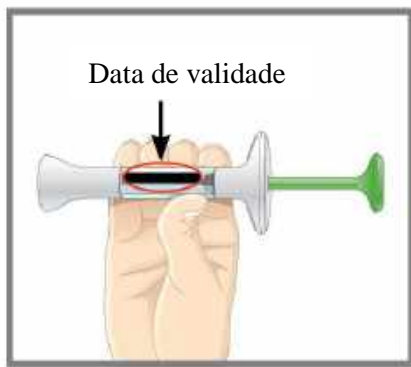


**NÃO** utilize fontes de calor para aquecer o medicamento, tais como micro-ondas, água quente ou luz solar direta.

- 1b Reúna os materiais para a sua injeção:**

- 1 toalhete com álcool
- 1 bola de algodão ou gaze
- 1 contentor para objetos cortantes para eliminação das seringas

1c



**Inspeccione a seringa pré-cheia para confirmar se não está danificada.** Mantenha a tampa da agulha na seringa enquanto não estiver preparado para a injeção. Verifique o rótulo. Certifique-se de que a designação que aparece no rótulo é Taltz.

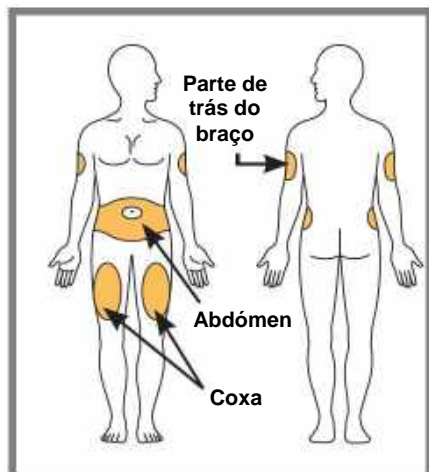
O medicamento que se encontra no interior da seringa deve estar límpido e ser incolor a ligeiramente amarelado.

**NÃO UTILIZE** a seringa, e elimine-a de acordo com as instruções, se verificar:

- Que a data de validade está ultrapassada
- Que parece danificada
- Que o medicamento está turvo, nitidamente castanho ou que contém pequenas partículas.

1d **Lave as mãos antes de injetar o seu medicamento.**

1e



**Escolha o local de injeção.**

Pode dar a injeção no abdómen (zona do estômago), na coxa ou na parte exterior do braço. Para a injeção na parte exterior do braço, vai precisar da ajuda de alguém.

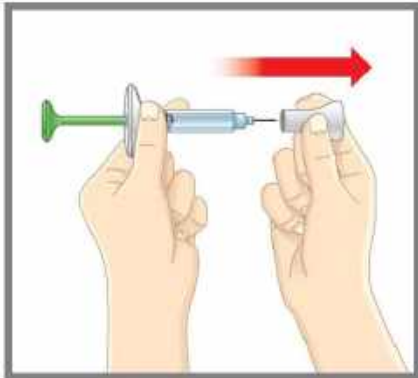
**NÃO** injete em áreas onde a pele esteja sensível à palpação, com nódos negros, vermelha ou dura ou em zonas com cicatrizes ou estrias. **NÃO** injete a menos de 2,5 cm do umbigo.

**Alterne os locais de injeção.** **NÃO** injete sempre no mesmo sítio. Por exemplo, se a última injeção foi na coxa esquerda, a seguinte deverá ser na coxa direita, no abdómen ou na parte exterior de um dos braços.

1f **Prepare a pele.** Limpe-a com um toalhete com álcool. Deixe o local de injeção secar naturalmente antes de injetar o medicamento.

## 2 INJEÇÃO

2a

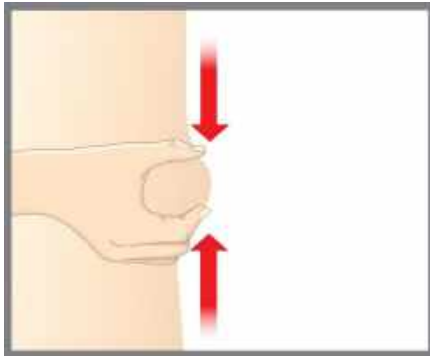


**Remova a tampa da agulha e deite-a fora.**

**NÃO** volte a tapar a agulha - poderá danificá-la ou picar-se acidentalmente.

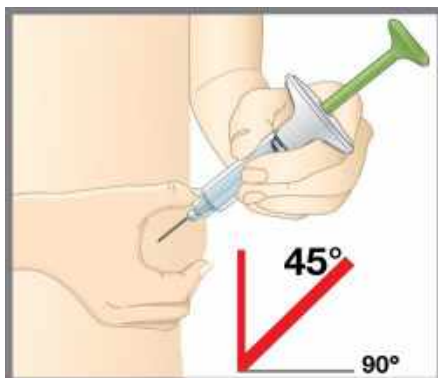
**NÃO** toque na agulha.

2b



**Aperte suavemente e faça uma prega na pele no local onde irá injetar.**

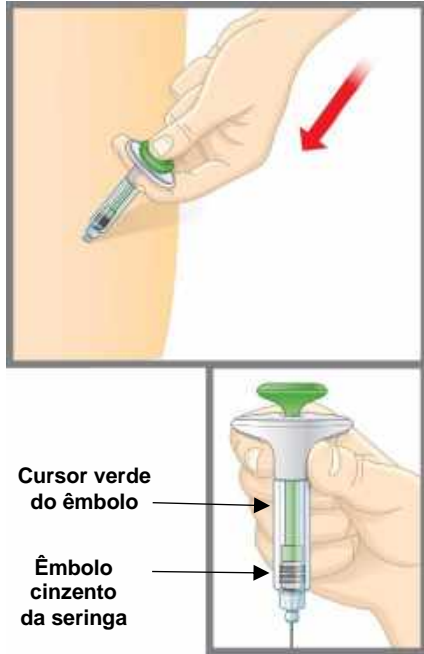
2c



**Insira a agulha num ângulo de 45°.** Depois solte lentamente a pele. Certifique-se de que a agulha se mantém na mesma posição.



2d



### **Empurre o êmbolo.**

Empurre lentamente o êmbolo até injetar todo o medicamento. O êmbolo cinzento deve ser empurrado até ao final da seringa. Retire cuidadosamente a agulha da pele.

Pressione o local de injeção com uma bola de algodão ou gaze. **NÃO** esfregue a pele, pois isso poderá causar uma nódoa negra. Pode existir uma pequena quantidade de sangue. Isto é normal.

**Quando a injeção estiver concluída, deverá ver o cursor verde do êmbolo introduzido no corpo da seringa.**

## **3 TERMINAR**

3a



### **Deite fora a seringa pré-cheia.**

**NÃO** volte a pôr a tampa da agulha. Elimine a seringa num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Ao eliminar a seringa e o recipiente para objetos cortantes:**

- Deite fora a seringa utilizada num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Não recicle o recipiente para objetos cortantes quando este estiver cheio.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deverá eliminar medicamentos que já não utiliza.

## **Dicas de segurança**

- Se tiver dúvidas ou precisar de ajuda relativamente à sua seringa pré-cheia, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tem problemas de visão, **NÃO** utilize a seringa pré-cheia sem a ajuda de uma pessoa treinada para a utilizar.
- **NÃO** partilhe nem reutilize a sua seringa pré-cheia Taltz. Pode transmitir ou apanhar uma infeção
- Mantenha a seringa fora do alcance e da vista das crianças.
- Se não tiver um recipiente para objetos cortantes, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro onde poderá arranjar um.

## **Perguntas frequentes**

### **P. Se eu vir bolhas de ar na seringa?**

**R.** É normal por vezes aparecerem bolhas de ar na seringa. Taltz é injetado sob a pele (injeção subcutânea). Neste tipo de injeção, as bolhas de ar não têm qualquer problema. Não lhe causarão problema algum nem afetarão a dose.

### **P. E se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando retiro a tampa?**

**R.** É normal haver uma gota de líquido na ponta da agulha. Isso não lhe causará problema algum nem afetará a dose.

### **P. E se não conseguir pressionar o êmbolo?**

#### **R. Se o êmbolo estiver preso ou danificado:**

- **NÃO** continue a utilizar a seringa.
- Retire a agulha da pele.

### **P. Como é que eu sei que a injeção está terminada?**

#### **R. Quando a sua injeção estiver concluída:**

- O cursor verde do êmbolo deverá ser visível dentro do corpo da seringa.
- O êmbolo cinzento deverá ter sido empurrado até à ponta da seringa.

**Leia as Instruções de Utilização e o Folheto Informativo de Taltz que se encontram dentro desta embalagem para obter mais informações sobre o seu medicamento.**

## Instruções de utilização

### Taltz 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Ixecizumab



Antes de utilizar a sua caneta pré-cheia:

#### Pontos importantes a saber

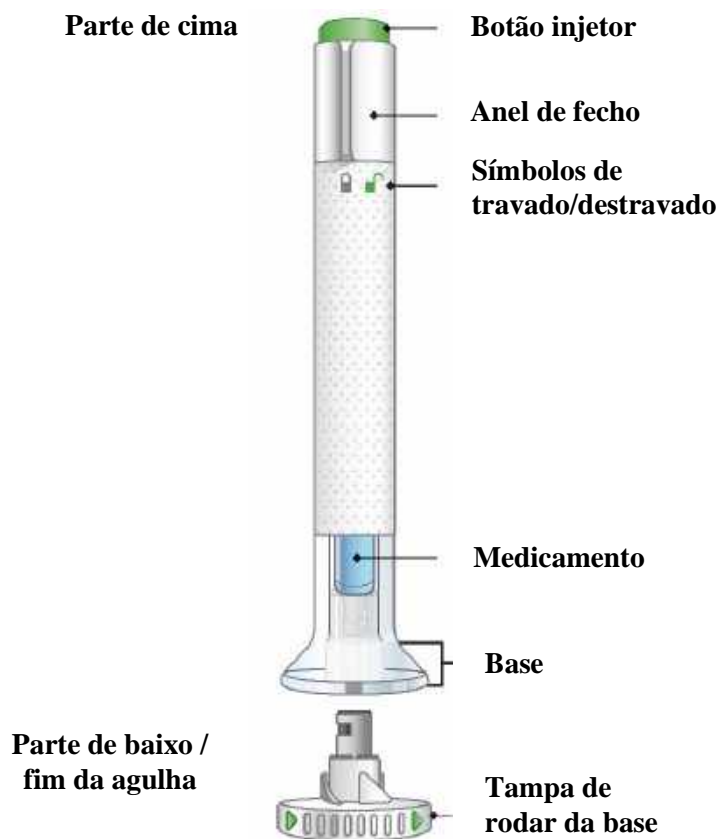
- Antes de utilizar a caneta pré-cheia de Taltz, leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. Guarde as Instruções de Utilização para poder voltar a consultá-las sempre que necessário.
- A caneta pré-cheia contém 1 dose de Taltz. A caneta pré-cheia destina-se a uma ÚNICA UTILIZAÇÃO.
- A caneta pré-cheia não pode ser agitada.
- A caneta pré-cheia contém partes de vidro. Manuseie-a com cuidado. Se a deixar cair sobre uma superfície dura, não a utilize. Utilize uma nova caneta pré-cheia para a sua injeção.
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro poderá ajudá-lo a decidir em que local do corpo irá injetar a sua dose.
- Leia o Folheto Informativo de Taltz que se encontra dentro desta embalagem para obter mais informações sobre o seu medicamento.

## INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**Antes de utilizar a caneta pré-cheia de TALTZ, leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.**



## Componentes



### 1 PREPARAÇÃO

- 1a Tire a caneta pré-cheia do frigorífico.** Não retire a tampa da agulha enquanto não estiver pronto para dar a injeção. **Espere 30 minutos** para que a caneta pré-cheia fique à temperatura ambiente antes de a utilizar.

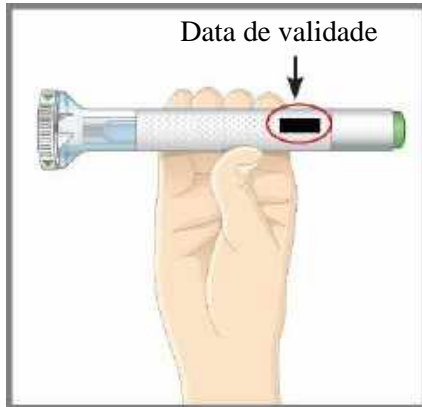


**NÃO** utilize fontes de calor para aquecer o medicamento, tais como micro-ondas, água quente ou luz solar direta.

- 1b Reúna os materiais para a sua injeção:**

- 1 toalhete com álcool
- 1 bola de algodão ou gaze
- 1 contentor para objetos cortantes para eliminação da caneta pré-cheia

1c



**Inspecione a caneta pré-cheia.** Verifique o rótulo. Certifique-se de que a designação que aparece no rótulo é Taltz.

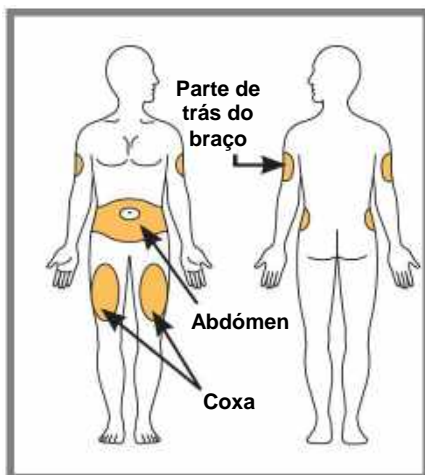
O medicamento que se encontra no interior deve estar límpido e ser incolor a ligeiramente amarelado.

**NÃO UTILIZE** a caneta pré-cheia e elimine-a de acordo com as instruções, se verificar:

- Que a data de validade está ultrapassada
- Que parece danificada
- Que o medicamento está turvo, nitidamente castanho ou que contém pequenas partículas.

1d **Lave as mãos antes de injetar o seu medicamento.**

1e



**Escolha o local de injeção.**

Pode dar a injeção no abdómen (zona do estômago), na coxa ou na parte exterior do braço. Para injetar na parte exterior do braço, vai precisar da ajuda de alguém.

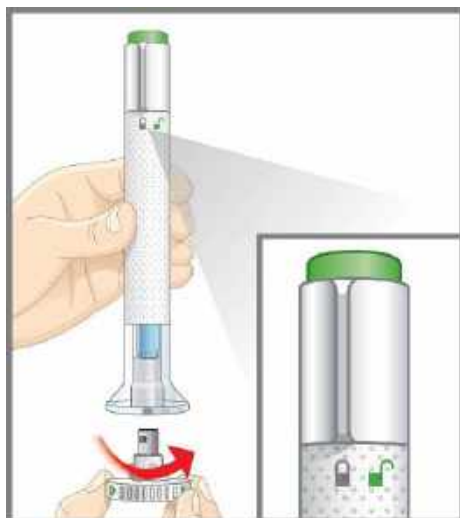
**NÃO** injete em áreas onde a pele esteja sensível à palpação, com nódos negras, vermelha ou dura ou em zonas com cicatrizes ou estrias. **NÃO** injete a menos de 2,5 cm do umbigo.

**Alterne os locais de injeção.** **NÃO** injete sempre no mesmo sítio. Por exemplo, se a última injeção foi na coxa esquerda, a seguinte deverá ser na coxa direita, no abdómen ou na parte exterior de um dos braços.

1f **Prepare a pele.** Limpe-a com uma compressa com álcool. Deixe o local de injeção secar naturalmente antes de injetar o medicamento.

## 2 INJEÇÃO

2a



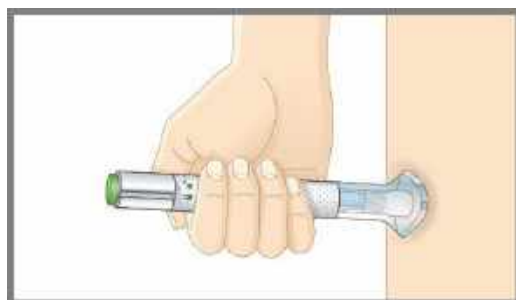
**Certifique-se de que o anel de fecho está na posição travado.**

Mantenha a tampa da base enquanto não estiver pronto para a injeção. **NÃO** toque na agulha.

**Retire a tampa da base, rodando-a.**

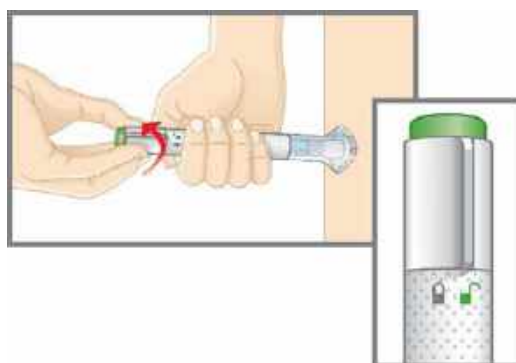
Deite a tampa para o caixote do lixo. Não vai precisar de voltar a pôr a tampa – se o fizesse, poderia danificar a agulha ou picar-se acidentalmente.

2b



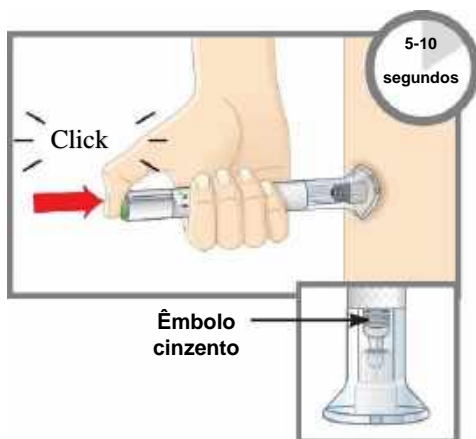
**Encoste a base a direito e com firmeza à sua pele.**

2c



**Mantenha a base encostada à pele e rode o anel para a posição “destravado”. Agora está pronto para injetar o medicamento.**

2d



**Pressione o botão de injeção verde.** Irá ouvir um estalido.

**Mantenha a base firmemente encostada à pele.** Irá ouvir um segundo estalido cerca de 5 a 10 segundos depois do primeiro. **O segundo estalido significa que a injeção está terminada.**

Além disso, irá ver o êmbolo cinzento no topo da base.

Retire a caneta pré-cheia da pele.

Pressione o local de injeção com uma bola de algodão ou gaze. **NÃO** esfregue a pele, pois isso poderá causar uma nódoa negra. Pode existir uma pequena quantidade de sangue. Isto é normal.

### 3 TERMINAR

3a



**Elimine a caneta pré-cheia.**

**NÃO** volte a pôr a tampa. Deite fora a caneta pré-cheia num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**Ao eliminar a caneta pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes:**

- Deite a caneta utilizada num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Não recicle o recipiente para objetos cortantes quando este estiver cheio.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deverá eliminar medicamentos que já não utiliza.

## Dicas de segurança

- Se tiver dúvidas ou precisar de ajuda relativamente à sua caneta pré-cheia, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tem problemas de visão, NÃO utilize a caneta pré-cheia sem a ajuda de uma pessoa treinada para a utilizar.
- Mantenha a caneta pré-cheia fora do alcance e da vista das crianças.
- Se não tiver um recipiente para objetos cortantes, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro onde poderá arranjar um.

## Perguntas frequentes

**P. Se eu vir bolhas de ar na caneta pré-cheia?**

**R.** É normal aparecerem bolhas de ar na caneta pré-cheia. Taltz é injetado sob a pele (injeção subcutânea). Neste tipo de injeção, as bolhas de ar não têm qualquer problema. Não lhe causarão problema algum nem afetarão a dose.

**P. E se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando retiro a tampa?**

**R.** É normal haver uma gota de líquido na ponta da agulha. Isso não lhe causará problema algum nem afetará a dose.

**P. E se eu destravar a caneta pré-cheia e pressionar o botão injetor verde antes de desenroscar a tampa?**

**R.** Não retire a tampa. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**P. Tenho de continuar a pressionar o botão injetor até a injeção estar concluída?**

**R.** Não é necessário, mas pode ajudá-lo a manter a caneta pré-cheia imóvel e firme contra a pele.

**P. E se a agulha não recolher depois da injeção?**

**R.** Não toque na agulha nem volte a pôr a tampa. Deite a caneta pré-cheia num recipiente para objetos cortantes que possa ser fechado. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**P. Se eu ouvir mais de dois estalidos durante a injeção – 2 estalidos sonoros e um mais suave. Será que dei a injeção até ao fim?**

**R.** Alguns doentes podem ouvir um estalido suave imediatamente antes do segundo estalido sonoro. É normal. Não retire a caneta pré-cheia da pele enquanto não ouvir o segundo estalido sonoro.

**P. Como é que eu sei que a injeção está terminada?**

**R.** Quando pressionar o botão injetor verde, ouvirá dois estalidos. O segundo significa que a injeção está terminada. Além disso, verá o êmbolo cinzento no topo da base.

**Leia as Instruções de Utilização e o Folheto Informativo de Taltz que se encontram dentro desta embalagem para obter mais informações sobre o seu medicamento.**