TALTZ®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução injetável

80 mg/mL

CDS25MAI22 – CDL26ABR21

TALTZ®
ixequizumabe

APRESENTAÇÕES

TALTZ é disponibilizado como uma solução injetável de dose única em caneta contendo 80 mg de ixequizumabe em 1 mL (80 mg/mL).
Embalagem contendo 1 caneta com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL contém:
ixequizumabe.....80 mg
Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, cloreto de sódio, polissorbato 80 em água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

TALTZ é indicado para o tratamento de pacientes adultos, com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia.
TALTZ é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade e com peso maior que 50 Kg, com psoríase em placas moderada a grave, e que são elegíveis à terapia sistêmica ou fototerapia.
TALTZ, em monoterapia ou em associação com o metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos com uma resposta insuficiente, ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).
TALTZ é indicado para o tratamento de espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos, que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.
TALTZ é indicado para o tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação [ver **RESULTADOS DE EFICÁCIA – Espondiloartrite axial não radiográfica (EpA-ax-nr)**], que não tenham respondido adequadamente à terapia convencional.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Psoríase em placas moderada a grave – adulto:
Três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (Estudos 1, 2 e 3) randomizaram um total de 3.866 pacientes com 18 anos de idade ou mais velhos, com psoríase em placas e, no mínimo, 10% de área de superfície corporal acometida por lesões, pontuação na Avaliação Estática Global pelo Médico (sPGA) ≥ 3 na avaliação geral da psoríase (espessura da placa/endurecimento, eritema e descamação) numa escala de gravidade de 0 a 5, e pontuação do Índice de Gravidade da Psoríase por Área (PASI) ≥ 12, e que eram candidatos para fototerapia ou terapia sistêmica.
Em todos os três estudos, os indivíduos foram randomizados tanto para receber placebo ou TALTZ (80 mg a cada duas semanas [Q2W] por 12 semanas, após uma dose inicial de 160 mg no primeiro dia de tratamento). Em dois estudos com comparador ativo (Estudos 2 e 3), os indivíduos também foram randomizados para receber 50 mg de etanercepte, 2 vezes por semana por 12 semanas.
Todos os três estudos avaliaram as mudanças do patamar inicial para o observado na semana 12, nos dois desfechos co-primários: 1) PASI 75, que é a proporção de indivíduos que atingiram pelo menos uma redução de 75% na pontuação composta PASI que leva em consideração tanto a porcentagem da área de superfície corpórea afetada e a natureza e gravidade das alterações psoriásicas (endurecimento, eritema e descamação) dentro das regiões afetadas, e 2) sPGA de "0" (sem psoríase) ou "1" (mínimo), que é a proporção de indivíduos com sPGA 0 ou 1 e pelo menos 2 pontos de melhora.
Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com pontuação sPGA de 0 (sem psoríase), uma redução mínima de 90% no PASI (PASI 90), uma redução de 100% no PASI (PASI 100) e uma melhora na gravidade de prurido conforme medida por uma redução de, no mínimo, 4 de 11 pontos na Escala de

Classificação Numérica de prurido.
Os indivíduos em todos os grupos de tratamento apresentaram pontuação mediana basal PASI variando de aproximadamente 17 a 18. A pontuação sPGA basal foi grave ou muito grave em 51% dos indivíduos no Estudo 1, 50% no Estudo 2 e 48% no Estudo 3.
De todos os pacientes, 44% receberam fototerapia prévia, 49% receberam terapia sistêmica convencional prévia e 26% receberam terapia biológica prévia para o tratamento da psoríase. Dos indivíduos que receberam terapia biológica prévia, 15% receberam no mínimo um agente anti-TNF alfa e 9% receberam um anti IL-12/IL-23. Um total de 23% dos indivíduos em estudo apresentou histórico de artrite psoriásica.

Resposta clínica em 12 semanas

Os resultados dos Estudos 1, 2 e 3 são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de Eficácia na semana 12 em Adultos com Psoríase em Placas nos Estudos 1, 2 e 3; NRI[a]

	Estudo 1		**Estudo 2**		**Estudo 3**	
	TALTZ 80 mg[c] Q2W (N=433) n (%)	**Placebo (N=431) n (%)**	**TALTZ 80 mg[c] Q2W (N=351) n (%)**	**Placebo (N=168) n (%)**	**TALTZ 80 mg[c] Q2W (N=385) n (%)**	**Placebo (N=193) n (%)**
sPGA de "0" (sem psoríase) ou "1" (mínima)[b]	354 (82)	14 (3)	292 (83)	4 (2)	310 (81)	13 (7)
sPGA de "0" (sem psoríase)	160 (37)	0	147 (42)	1 (1)	155 (40)	0
PASI 75[b]	386 (89)	17 (4)	315 (90)	4 (2)	336 (87)	14 (7)
PASI 90	307 (71)	2 (1)	248 (71)	1 (1)	262 (68)	6 (3)
PASI 100	153 (35)	0	142 (40)	1 (1)	145 (38)	0

[a] Abreviações: N = número de pacientes na população com intenção de tratar; NRI = Imputação de Não Responsivos.
[b] Desfechos co-primários.
[c] Na Semana 0, indivíduos receberam 160 mg de TALTZ.

O exame de idade, gênero, raça, peso corporal e tratamento prévio com um agente biológico não identificou diferenças na resposta de TALTZ entre esses subgrupos na semana 12.
Os indivíduos tratados com TALTZ 80 mg a cada duas semanas (Q2W) apresentaram melhora na gravidade do prurido quando comparado ao placebo na semana 12.
Uma análise integrada dos sites nos EUA nos dois estudos com comparadores ativos utilizando o etanercepte, TALTZ demonstrou superioridade ao etanercepte (na dose de 50 mg duas vezes por semana) nas pontuações sPGA e PASI durante o período de tratamento de 12 semanas. As respectivas taxas de resposta para TALTZ 80 mg Q2W e etanercepte aprovado 50 mg duas vezes por semana foram: sPGA de 0 ou 1 (73% e 27%); PASI 75 (87% e 41%); sPGA de 0 (34% e 5%); PASI 90 (64% e 18%) e PASI 100 (34% e 4%).

Manutenção e durabilidade da resposta

Para avaliar a manutenção e a durabilidade da resposta, os indivíduos originalmente randomizados para TALTZ e que responderam na semana 12 (isto é, pontuação sPGA de 0 ou 1) nos Estudos 1 e 2 foram novamente randomizados a outras 48 semanas de um dos regimes de tratamento a seguir: TALTZ 80 mg a cada 4 semanas (Q4W) ou placebo. Os pacientes não responsivos (sPGA ≥ 1) na semana 12 e pacientes que recidivaram (sPGA ≥ 3) durante o período de manutenção foram tratados com TALTZ 80 mg Q4W.
Para pacientes responsivos na semana 12, a porcentagem de indivíduos que mantiveram essa resposta (sPGA 0 ou 1) na semana 60 (48 semanas seguidas da re-randomização) nos estudos integrados (Estudo 1 e Estudo 2) foi maior para os indivíduos tratados com TALTZ 80 mg Q4W (75%) comparado àqueles que foram tratados com placebo (7%).
Para pacientes responsivos na semana 12 e que foram re-randomizados para retirada do tratamento (isto é, placebo), o tempo médio para recidiva (sPGA > 3) foi 164 dias nos estudos integrados. Entre esses indivíduos,

66% recuperou a resposta de pelo menos 0 ou 1 na pontuação sPGA dentro de 12 semanas do recomeço do tratamento com TALTZ 80 mg Q4W.

Psoríase envolvendo a área genital

Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (Estudo 4) foi conduzido em 149 indivíduos adultos com psoríase em placa, que tinham um acometimento mínimo de 1% da área de superfície corporal (ASC), uma pontuação sPGA ≥ 3 (psoríase moderada), uma pontuação sPGA de Genitália ≥ 3 (psoríase moderada envolvendo a área genital), que não responderam, ou eram intolerantes, a pelo menos uma terapia tópica usada para tratamento de psoríase que afeta a área genital e que eram candidatos a fototerapia e/ou terapia sistêmica.

Os indivíduos tiveram pontuação PASI basal mediana de aproximadamente 12. O envolvimento ASC basal foi de, pelo menos, 10% para aproximadamente 60% dos indivíduos inscritos. A pontuação sPGA de Genitália basal foi grave ou muito grave, em aproximadamente 42% dos indivíduos; a pontuação sPGA basal foi grave ou muito grave, em aproximadamente 47% dos indivíduos.

Os indivíduos randomizados para TALTZ receberam uma dose inicial de 160 mg, seguida de 80 mg a cada duas semanas por 12 semanas. O estudo avaliou como desfecho primário a proporção de indivíduos que obtiveram uma resposta sPGA da Genitália de "0" (ausente) ou "1" (mínima) na semana 12. Outros desfechos avaliados na Semana 12 incluíram a proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação sPGA de "0" (ausente) ou "1" (mínima), melhora da gravidade do prurido genital medida por uma redução de pelo menos 4 dos 11 pontos na classificação numérica de coceira (NRS), que é parte da Escala de Sintomas da Psoríase Genital (GPSS), e o impacto da psoríase percebido pelo paciente afetando a área genital limitando a frequência da atividade sexual (relação sexual ou outras atividades), conforme medido pelo Questionário de Frequência Sexual da Psoríase Genital (GenPs-SFQ) Item 2 (Na semana passada, quantas vezes sua psoríase genital limitou a frequência de sua atividade sexual?). A pontuação do item 2 do SFQ varia de 0 a 4 (0 = nunca, 1 = raramente, 2 = às vezes, 3 = frequentemente, 4 = sempre). Nele, pontuações mais altas indicam maiores limitações na frequência de atividade sexual na última semana.

Os resultados do estudo 4 estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de Eficácia na semana 12 em Adultos com Psoríase Genital no Estudo 4; NRI[a]

Parâmetros	TALTZ 80 mg Q2W[b] n (%)	Placebo n (%)
Número de indivíduos randomizados	**N=75**	**N=74**
sPGA de Genitália "0" (ausente) ou "1" (mínima)	55 (73%)	6 (8%)
sPGA "0" (ausente) ou "1" (mínima)	55 (73%)	2 (3%)
Número de indivíduos com pontuação basal GPSS[a] Prurido NRS ≥ 4	**N=56**	**N=51**
GPSS Prurido Genital (≥ 4 melhora de pontos)	31 (55%)	3 (6%)
Número de indivíduos com pontuação basal GenPs-SFQ[a] Item 2 ≥ 2	**N=37**	**N=42**
Pontuação GenPs-SFQ Item 2 "0" (nunca) ou "1" (raramente)	29 (78%)	9 (21%)

[a]Abreviações: NRI = Imputação de Não Responsivos; GPSS = Escala de Sintomas da Psoríase Genital; GenPs-SFQ = Questionário de Frequência Sexual da Psoríase Genital.

[b] Na semana 0, os indivíduos receberam 160 mg de TALTZ, seguidos de 80 mg a cada 2 semanas durante 12 semanas.

<u>Psoríase em placas moderada a grave – pediátrico</u>

Um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e placebo-controlado (IXORA-Peds) foi conduzido em 201 pacientes pediátricos entre 6 e 18 anos de idade, com psoríase em placas moderada a grave (conforme definido por uma pontuação sPGA ≥3, envolvendo ≥10% da área de superfície corporal e uma pontuação PASI ≥12) que eram candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica, ou foram controlados de forma inadequada com terapia tópica.

Os pacientes foram randomizados para placebo (n=56), etanercepte (n=30) ou TALTZ (n=115), com dosagem estratificada por peso:

<25 Kg: 40 mg na semana 0 seguido por 20 mg a cada 4 semanas (Q4W) (n=4)
25 Kg a 50 Kg: 80 mg na semana 0 seguido por 40 mg Q4W (n=50)
>50 Kg: 160 mg na semana 0 seguido por 80 mg Q4W (n=147)

Os pacientes randomizados para etanercepte (pacientes com psoríase grave) receberam 0,8 mg/Kg, não excedendo 50 mg por dose, todas as semanas, da semana 0 à semana 11.

A resposta ao tratamento foi avaliada após 12 semanas e definida pela proporção de pacientes que atingiram o desfecho co-primário de uma pontuação sPGA de "0" (ausente) ou "1" (mínima) com pelo menos uma melhora

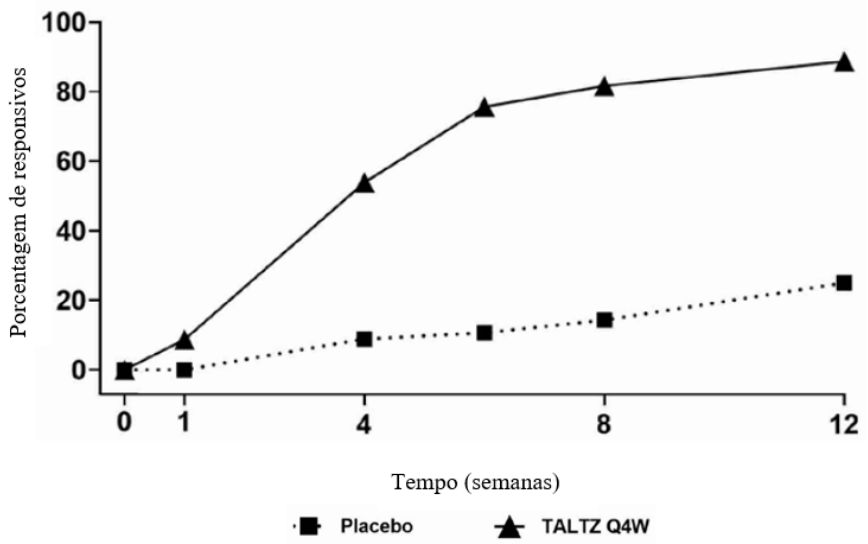
de 2 pontos desde o início do estudo e a proporção de pacientes que alcançaram uma redução na pontuação PASI de pelo menos 75% (PASI 75) desde o início do estudo.
Outros desfechos avaliados na semana 12 incluíram a proporção de pacientes que atingiram PASI 90, PASI 100, sPGA de "0" e uma melhora da gravidade da coceira medida por uma redução de pelo menos 4 pontos em uma Escala de Avaliação Numérica de Coceira de 11 pontos.
Os pacientes tinham uma pontuação inicial mediana PASI de 17, variando de 12-49. A pontuação sPGA inicial foi grave ou muito grave em 49%. De todos os pacientes, 22% haviam recebido fototerapia anterior e 32% haviam recebido terapia sistêmica convencional anterior para o tratamento da psoríase.
25% dos pacientes (n=43) tinham menos de 12 anos [14% dos pacientes (n=24) tinham 6-9 anos e 11% dos pacientes (n=19) tinham 10-11 anos]; 75% (n=128) tinham 12 anos ou mais.
Os dados da resposta clínica são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia em pacientes pediátricos com psoríase em placas, NRI

Desfechos	TALTZ[a] (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Diferença *vs.* placebo (95% CI)	Etanercepte[b] (N=30) n (%)	Diferença *vs* etanercepte (95% CI)[b]
sPGA "0" (ausente) ou "1" (mínima)[c]					
Semana 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0)[f]	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
Semana 12[c]	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0)[f]	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA "0" (ausente)[d]	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2)[f]	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75[c]					
Semana 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Semana 12	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4)[f]	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90[d]	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5)[f]	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100[d]	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6)[f]	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
NRS de coceira (≥4 pontos de melhoria)[d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9)[f]	Não avaliado	---

Abreviações: N = Número de pacientes na população com intenção de tratar; NRI = Imputação de Não Responsivos.
[a] Na semana 0, os indivíduos receberam 160 mg, 80 mg ou 40 mg de TALTZ, seguidos por 80 mg, 40 mg ou 20 mg a cada 4 semanas, dependendo da categoria de peso, durante 12 semanas.
[b] As comparações com etanercepte foram realizadas dentro da subpopulação de pacientes fora dos EUA e Canadá com PsO grave (N para TALTZ = 38).
[c] Desfechos co-primários.
[d] Resultados da semana 12.
[e] NRS de coceira (melhora ≥4) em pacientes com NRS de coceira inicial ≥4. O número de pacientes ITT com pontuação inicial de NRS de coceira ≥4 são os seguintes: TALTZ n=83; PBO n=40.
[f] p <0,001

Figura 1. Porcentagem de pacientes que alcançaram PASI 75 em psoríase pediátrica até a semana 12



Os pacientes no grupo de tratamento com TALTZ tiveram respostas de CDLQI/DLQI (0,1) clinicamente significativas na semana 12 (NRI) em comparação com o placebo. A diferença entre os grupos de tratamento era aparente já na semana 4.
Houve uma melhoria significativamente maior na semana 12 desde o início do estudo em comparação com o placebo na psoríase ungueal (conforme medido pelo Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal [NAPSI=0: TALTZ 18% (6/34), placebo 0% (0/12)]), na psoríase do couro cabeludo (conforme medido pelo Índice de Gravidade da Psoríase do Couro Cabeludo [PSSI=0: TALTZ 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]) e na psoríase palmoplantar (conforme medido pelo Índice de Gravidade da Psoríase Palmoplantar [PPASI 75: TALTZ 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

Artrite psoriásica (APs):
A segurança e eficácia de TALTZ foram avaliadas em 679 pacientes, em 2 estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados (PsA1 e PsA2) em pacientes adultos, com 18 anos ou mais, com artrite psoriásica ativa (isto é, mais que 3 articulações inchadas e mais que 3 articulações dolorosas) apesar da terapia com medicamento anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), corticosteroides ou medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD). Os pacientes nestes estudos tinham um diagnóstico de APs há pelo menos 6 meses em ambos os estudos. No início do estudo, 60% e 23% dos pacientes apresentavam entesite e dactilite, respectivamente. No estudo PsA2, todos os pacientes descontinuaram o tratamento prévio com agentes anti-TNFα devido a resposta inadequada ou intolerância. Adicionalmente, aproximadamente 47% dos pacientes de ambos os estudos faziam uso concomitante de metotrexato (MTX).
O estudo PsA1 avaliou 417 pacientes não tratados previamente com medicamentos biológicos, que foram tratados com ixequizumabe 160 mg na semana 0, seguido de 80 mg a cada 2 semanas ou 4 semanas, adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas, ou placebo. O estudo PsA2 avaliou 363 pacientes que haviam utilizado agentes anti-TNFα, que foram tratados com ixequizumabe 160 mg na semana 0, seguido por 80 mg a cada 2 ou 4 semanas. Os pacientes que receberam placebo foram re-randomizados para receber ixequizumabe (80 mg a cada 2 ou 4 semanas) na semana 16 ou na semana 24 baseado no status de resposta. O desfecho primário foi a porcentagem dos pacientes que atingiram a reposta ACR20 na semana 24.
Resposta Clínica
Em ambos os estudos, os pacientes tratados com ixequizumabe 80 mg a cada 2 semanas, ou 80 mg a cada 4 semanas, demonstraram uma resposta clínica melhor incluindo ACR20, ACR50 e ACR70 comparado ao placebo na semana 24 (Tabela 4). No estudo PsA2, as respostas foram observadas independentemente da exposição prévia ao agente anti-TNFα.

Tabela 4: Respostas[a] na semana 12 e na 24; NRI[b]

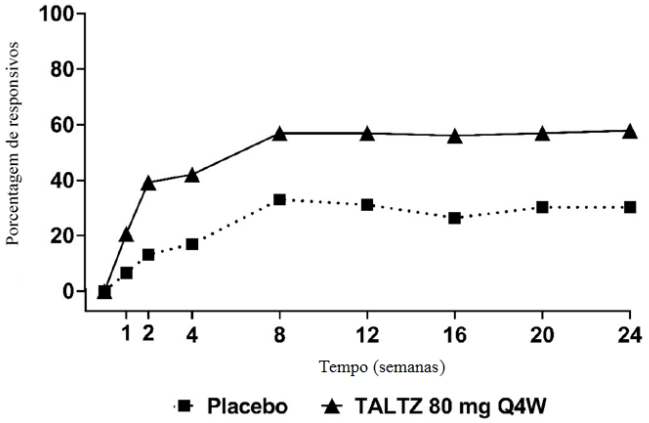
	PsA1 - sem tratamento prévio com agente anti-TNFα	PsA2 - com tratamento prévio com agente anti-TNFα

	TALTZ 80 mg[c] Q4W (N=107)	Placebo (N=106)	Diferença do placebo (IC de 95%)	TALTZ 80 mg[c] Q4W (N=122)	Placebo (N=118)	Diferença do placebo (IC de 95%)
Resposta ACR20						
Semana 12 (%)	57	31	26 (13, 39)	50	22	28 (16, 40)
Semana 24 (%)	58	30	28 (15, 41)	53	20	34 (22, 45)
Resposta ACR50						
Semana 12 (%)	34	5	29 (19, 39)	31	3	28 (19, 37)
Semana 24 (%)	40	15	25 (14, 37)	35	5	30 (21, 40)
Resposta ACR70						
Semana 12 (%)	15	0	15 (8, 22)	15	2	13 (6, 20)
Semana 24 (%)	23	6	18 (9, 27)	22	0	22 (15, 30)

[a] Pacientes que atenderam o critério de escape (menos de 20% de melhora na contagem de articulações inchadas e doloridas) na semana 16 ou que tinham dados faltantes na semana 24, foram considerados não responsivos na semana 24.
[b] Abreviações: N=número de pacientes na população com a intenção de tratar; NRI=Imputação de Não Responsivos.
[c] Na semana 0, os pacientes receberam 160 mg de ixequizumabe.

A porcentagem de pacientes que atingiram resposta ACR20 por visita é demonstrada na Figura 2.

Figura 2: Porcentagem de pacientes atingindo Resposta ACR20[a] no estudo PsA1 ao longo da semana 24



[a] Pacientes que atenderam o critério de escape (menos de 20% de melhora na contagem de articulações inchadas e doloridas) na semana 16 ou que tinham dados faltantes na semana 24, foram considerados não responsivos na semana 24.

As melhoras nos componentes dos critérios de resposta ACR são fornecidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia nos componentes ACR na semana 12 e 16

	PsA1		PsA2	
	TALTZ 80 mg[a] Q4W (N=107)	Placebo (N=106)	TALTZ 80 mg[a] Q4W (N=122)	Placebo (N=118)
Nº de articulações inchadas				
Início do estudo	11,4	10,6	13,1	10,3
Variação Média na semana 12	-6,2	-3,2	-5,8	-2,6
Variação Média na semana 16	-6,2	-3,0	-7,4	-2,6
Nº de articulações doloridas				

Início do estudo	20,5	19,2	22,0	23,0
Variação Média na semana 12	-10,3	-3,5	-9,4	-5,4
Variação Média na semana 16	-9,7	-4,0	-0,1	-3,0
Avaliação de dor pelo paciente				
Início do estudo	60,1	58,5	63,9	63,9
Variação Média na semana 12	-26,6	-9,1	-29,8	-11,9
Variação Média na semana 16	-26,1	-10,6	-30,1	-12,3
Avaliação global do paciente				
Início do estudo	62,7	61,1	66,4	64,1
Variação Média na semana 12	-29,7	-11,1	-34,5	-10,7
Variação Média na semana 16	-30,4	-13,2	-35,3	-15,7
Avaliação global do médico				
Início do estudo	57,6	55,9	60,3	58,9
Variação Média na semana 12	-34,0	-16,6	-34,4	-15,9
Variação Média na semana 16	-35,5	-16,5	-32,9	-9,7
Índice de incapacidade (HAQ-DI)[b]				
Início do estudo	1,2	1,2	1,2	1,2
Variação Média na semana 12	-0,4	-0,1	-0,4	-0,1
Variação Média na semana 16	-0,4	-0,1	-0,5	-0,1
Proteína C-reativa (PCR; mg/L)				
Início do estudo	12,8	15,1	17,0	12,1
Variação Média na semana 12	-8,8	-3,2	-11,4	-4,3
Variação Média na semana 16	-9,3	-3,2	-11,2	-5,9

[a] Na semana 0, os pacientes receberam 160 mg de ixequizumabe.
[b] Índice de incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde; 0 = melhor, 3 = pior, mede as habilidades do paciente em realizar as seguintes atividades: vestir-se/arrumar-se, levantar-se, comer, andar, alcançar, apertar, manter a higiene e manter as atividades diárias.

O tratamento com ixequizumabe resultou em melhora da dactilite e entesite em pacientes com dactilite e entesite pré-existentes.
O tratamento com ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas resultou em melhora das lesões psoriásicas da pele em pacientes com artrite psoriásica.

Resposta radiográfica

Alterações radiográficas foram avaliadas no estudo PsA1. A inibição da progressão do dano estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como a variação na escala total de Sharp-modificada (mTSS) na semana 16, comparada ao início do estudo. A escala total de Sharp foi modificada para artrite psoriásica pela adição da avaliação das articulações interfalangeais distais (DIP).
Ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas inibiu a progressão do dano das articulações estruturais (mTSS) quando comparado ao placebo na semana 16. A média ajustada da variação na mTSS em relação ao início do estudo foi 0,13 para ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas e 0,36 para placebo [diferença na média de TALTZ menos placebo: -0,23, IC de 95%: (-0,42, -0,04)].

Função física

Pacientes tratados com ixequizumabe mostraram melhora na função física comparado a pacientes tratados com placebo, conforme avaliado pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI) na semana 12 e na 24. Em ambos os estudos, a proporção de responsivos ao HAQ-DI (≥ 0,35 de melhora na contagem HAQ-DI) foi maior em grupos de ixequizumabe 80 mg a cada 4 semanas, quando comparado ao placebo na semana 12 e na 24.

Outros resultados relacionados à saúde

O estado geral de saúde foi avaliado pelo Formulário Abreviado da Avaliação de Saúde (SF-36). Na semana 12 nos estudos PsA1 e PsA2, os pacientes tratados com ixequizumabe mostraram melhora em relação ao início do estudo na pontuação do sumário físico do SF-36 comparados aos pacientes tratados com placebo, mas essa melhora não foi consistente em ambos os estudos para a pontuação do sumário mental do SF-36. Na semana 12, houve consistente evidência de efeito nos domínios: capacidade funcional, limitações por aspectos físicos,

dor e estado geral de saúde, mas não nos domínios: limitações por aspectos sociais, limitações por aspectos emocionais, vitalidade e saúde mental.

Espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante:
A segurança e a eficácia de TALTZ foram avaliadas em 567 pacientes, em 2 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (AS1 e AS2) em pacientes adultos, com 18 anos ou mais, com espondilite anquilosante (EA) ativa. Os critérios utilizados para definir a doença em atividade foram: Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4, apesar do tratamento com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides ou medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). No início de ambos os estudos, os pacientes apresentavam sintomas de EA há, em média, 17 anos. No início dos estudos, aproximadamente 32% dos pacientes estavam recebendo um medicamento antirreumático modificador da doença convencional (cDMARD) concomitante. No AS2, todos os pacientes interromperam o tratamento prévio com 1 ou 2 inibidores do TNF devido a resposta inadequada ou intolerância a esses medicamentos.
O estudo AS1 (NCT 02696785) avaliou 341 pacientes sem tratamento biológico prévio. Eles receberam TALTZ 80 mg ou 160 mg na semana 0, seguidos por 80 mg a cada 2 semanas (Q2W) ou 4 semanas (Q4W), adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas, ou placebo. Os pacientes que receberam placebo foram re-randomizados na semana 16 para receber TALTZ (160 mg de dose inicial, seguidos por 80 mg Q2W ou Q4W). Os pacientes que receberam adalimumabe foram re-randomizados na semana 16 para receber TALTZ (80 mg Q2W ou Q4W). No início do estudo, a média de idade dos pacientes era 41,7 anos, sendo a maior parte deles (95,9%) menores de 65 anos. Os pacientes eram predominantemente homens (81,2%), brancos (62,6%), e a maioria foi recrutada na Europa (53,2%). O estudo AS2 (NCT 02696798) avaliou 316 pacientes tratados previamente com inibidores do TNF (90% eram respondedores inadequados e 10% eram intolerantes aos inibidores do TNF). Todos os pacientes foram tratados com TALTZ 80 ou 160 mg na semana 0, seguidos por 80 mg Q2W ou Q4W, ou com placebo. Os pacientes que receberam placebo foram re-randomizados na semana 16 para receber TALTZ (dose inicial de 160 mg, seguida por 80 mg Q2W ou Q4W). No início do estudo, a média de idade dos pacientes era 46,1 anos, sendo a maior parte deles (92,4%) menores de 65 anos. Os pacientes eram predominantemente homens (80,1%), brancos (80,6%), e a maioria foi recrutada na Europa (40,5%). O desfecho primário em ambos os estudos foi o percentual de pacientes que alcançaram resposta ao tratamento medida pela Sociedade Internacional de Avaliação das Espondiloartrites 40 (ASAS40) na semana 16.
Resposta clínica
Em ambos estudos, os pacientes tratados com TALTZ 80 mg Q2W e 80 mg Q4W demonstraram melhores respostas ASAS40 e ASAS20, em comparação com o placebo na semana 16 (Tabela 6). As respostas foram semelhantes em ambos os grupos, independentemente das terapias concomitantes. No estudo AS2, as respostas foram observadas independentemente do número de inibidores do TNF utilizados previamente.

Tabela 6: Respostas ASAS20 e ASAS40 na Semana 16 nos estudos AS1 e AS2, NRI

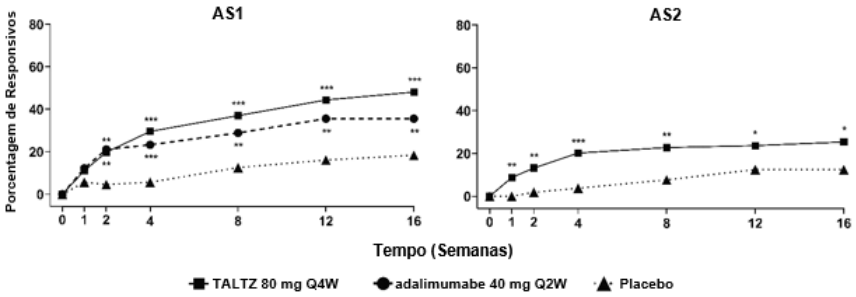
	AS1, sem tratamento biológico prévio				AS2, tratado previamente com inibidor do TNF		
	TALTZ 80 mg Q4W[a] (N=81)	Placebo (N=87)	Diferença do placebo (IC de 95%)	adalimumabe 40 mg Q2W (N=90)	TALTZ 80 mg Q4W[a] (N=114)	Placebo (N=104)	Diferença do placebo (IC de 95%)
Resposta ASAS20[b], %	64	40	24 (9, 39)**	59	48	30	18 (6, 31)**
Resposta ASAS40[b,c], %	48	18	30 (16, 43)***	36	25	13	13 (3, 23)*

Abreviações: N = número de pacientes na população com intenção de tratar; NRI = Imputação de Não Responsivos; pacientes com dados faltantes foram contados como não responsivos.
[a] Na semana 0, os pacientes receberam 80 mg ou 160 mg de TALTZ.
[b] A resposta ASAS20 é definida como uma melhora ≥ 20% e uma melhora absoluta em relação ao valor basal de ≥ 1 unidade (intervalo 0 a 10) em ≥ 3 de 4 domínios (Paciente Global, Dor Espinhal, Função e Inflamação) e ausência de piora ≥ 20% e ≥ 1 unidade (intervalo de 0 a 10) nos domínios restantes. A resposta ASAS40 é definida como uma melhora ≥ 40% e uma melhora absoluta em relação ao início do estudo de ≥ 2 unidades em ≥ 3 de 4 domínios, sem qualquer agravamento nos domínios remanescentes.
[c] Desfecho primário.

[*] p < 0,05; [**] p < 0,01; [***] p < 0,001 comparado com placebo.

A porcentagem de pacientes que alcançaram resposta ASAS40 nos Estudos AS1 e AS2 é mostrada na Figura 3.

Figura 3: Resposta ASAS40 nos Estudos AS1 e AS2 até a Semana 16, NRI[a]



[a] Pacientes com dados faltantes foram contados como não responsivos.
[*] p < 0,05; [**] p < 0,01; [***] p < 0,001 comparado com placebo.

A melhora nos principais componentes dos critérios de resposta ASAS40 e outras medidas da atividade da doença são mostradas na Tabela 7.

Tabela 7: Componentes ASAS e outras medidas da atividade da doença na Semana 16[a]

	AS1 – sem tratamento biológico prévio		**AS2 – tratado previamente com inibidor do TNF**	
	TALTZ 80 mg Q4W[b] (N=81)	**Placebo (N=87)**	**TALTZ 80 mg Q4W[b] (N=114)**	**Placebo (N=104)**
Componentes ASAS				
Avaliação Global do Paciente (0-10)				
Início do Estudo	6,9	7,1	8,0	7,8
Variação Média desde o Início do Estudo	-2,5	-1,4	-2,4	-0,7
Dor Espinhal Total (0-10)				
Início do Estudo	7,2	7,4	7,9	7,8
Variação Média desde o Início do Estudo	-3,2	-1,7	-2,4	-1,0
BASFI (0-10)				
Início do Estudo	6,06	6,35	7,35	7,01
Variação Média desde o Início do Estudo	-2,39	-1,16	-1,69	-0,64
Inflamação (0-10)[c]				
Início do Estudo	6,51	6,76	7,21	7,20
Variação Média desde o Início do Estudo	-3,18	-1,27	-2,42	-0,70
ASDAS				
Início do Estudo	3,71	3,89	4,15	4,05
Variação Média desde o Início do Estudo	-1,43	-0,46	-1,16	-0,11
BASDAI Score				
Início do Estudo	6,75	6,81	7,54	7,32
Variação Média desde o Início do Estudo	-2,92	-1,39	-2,17	-0,92
BASMI				
Início do Estudo	3,87	4,51	4,68	4,88

Variação Média desde o Início do Estudo	-0,50	-0,08	-0,35	-0,05
hsCRP (mg/L)				
Início do Estudo	12,19	15,97	20,16	16,02
Variação Média desde o Início do Estudo	-5,21	1,43	-11,10	9,72
Ressonância magnética da coluna vertebral SPARCC[d]				
Início do Estudo	14,53	15,80	8,30	6,37
Variação Média desde o Início do Estudo	-11,02	-1,51	-2,99	3,29
BASDAI50[e] (%), NRI[f]	42	17	22	10
ASDAS < 2,1 (%) (Baixa Atividade da Doença), NRI[f]	43	13	18	5

[a] Abreviações: ASDAS = Escore de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante; BASDAI = Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante de Bath; BASFI = Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath; BASMI = Índice de Metrologia de Espondilite Anquilosante de Bath; hsCRP = Proteína C-reativa ultrassensível; Ressonância magnética da coluna vertebral SPARCC = Consórcio de Pesquisa de Espondiloartrite do Canadá, Escore da Imagem de Ressonância Magnética da Coluna vertebral (escala com 23 unidades discovertebrais); NRI = Imputação de Não Responsivos.
[b] Na semana 0, os pacientes receberam 80 ou 160 mg de TALTZ.
[c] Inflamação é a média das autoavaliações de rigidez relatadas pelo paciente (questões 5 e 6) no BASDAI.
[d] O número de pacientes da população com intenção de tratar (ITT) com dados de ressonância magnética no início dos estudos foi seguinte: AS1: TALTZ, n = 81; PBO, n = 82. AS2: TALTZ, n = 58; PBO, n = 51.
[e] A resposta BASDAI50 é definida como uma melhora de ≥ 50% na pontuação do BASDAI desde o início dos estudos.
[f] Pacientes com dados faltantes foram contados como não-responsivos.

Resultados relacionados à saúde
O estado geral de saúde e a qualidade de vida foram avaliados pelo Formulário Abreviado de Avaliação de Saúde (SF-36). Na semana 16 dos estudos AS1 e no AS2, em comparação com placebo, os pacientes tratados com TALTZ apresentaram melhora mais significativa desde o início do estudo na pontuação do sumário físico do SF-36, e também nos domínios de capacidade funcional, limitações por aspectos físicos, dor, vitalidade e estado geral de saúde; não foram observadas melhoras consistentes no sumário mental, nem nos domínios de limitações por aspectos sociais, limitações por aspectos emocionais e saúde mental. Na semana 16, os pacientes tratados com TALTZ apresentaram melhora no desempenho geral e na qualidade de vida, conforme avaliado pelo Índice de Avaliação da Saúde da Sociedade Internacional de Espondiloartrite (ASAS HI), em comparação com os pacientes tratados com placebo.

Espondiloartrite axial não radiográfica (EpA-ax-nr):
A eficácia e segurança de TALTZ foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 52 semanas (COAST-X) em 303 pacientes ≥ 18 anos com espondiloartrite axial não radiográfica (EpA-ax-nr) ativa por pelo menos 3 meses e nunca tratados com medicamento biológico antirreumático modificador da doença (bDMARD). Os pacientes tinham sacroileíte presente na ressonância magnética [de acordo com o critério da Sociedade Internacional de Avaliação das Espondiloartrites (ASAS)/OMERACT e baseado na leitura central] e ≥ 1 característica de espondiloartrites, ou eram positivos para HLA-B27 e tinham ≥ 2 características de espondiloartrites. Os pacientes tinham um histórico de dor lombar por pelo menos 3 meses iniciada com < 45 anos de idade. Os pacientes tinham que ter sinais objetivos de inflamação indicados por elevação na proteína C-reativa (PCR) e/ou sacroileíte na ressonância magnética, e nenhuma evidência radiográfica de danos estruturais definitivos nas articulações sacroilíacas. Os pacientes tiveram a doença ativa definida de acordo com o Índice de Atividade de Doença da Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4, e dor nas costas ≥ 4 em uma Escala de Classificação Numérica (NRS) de 0 a 10. Os pacientes deveriam ter intolerância ou ter apresentado resposta inadequada, conforme determinado pelo investigador, a dois ou mais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) por um período total de pelo menos 4 semanas. Os pacientes tinham um histórico de tratamento prévio para espondiloartriartrite axial de pelo menos 12 semanas. Os pacientes foram tratados com placebo, TALTZ 80 mg ou TALTZ 160 mg na semana 0, seguido por TALTZ 80 mg a cada duas semanas (Q2W) ou TALTZ 80 mg a cada 4 semanas (Q4W). A introdução e/ou ajuste de dose de medicações concomitantes (AINEs, cDMARDs, corticosteroides, analgésicos) foi permitida a partir da semana 16. Os

pacientes foram autorizados a fazer a transição para uso aberto de TALTZ 80 mg a cada 2 semanas a partir da semana 16 até a semana 44, a critério do investigador.
No início do estudo, os pacientes tinham sintomas de EpA-ax-nr há um tempo médio de 11 anos. Aproximadamente 39% dos pacientes usavam concomitantemente um cDMARD.
O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes alcançando 40% de melhora pela Sociedade Internacional de Avaliação das Espondiloartrites (ASAS40) na semana 52. A resposta ASAS40 foi também avaliada na semana 16 como um objetivo secundário principal.

Resposta clínica

Maiores proporções de pacientes tratados com TALTZ 80 mg a cada 4 semanas atingiram uma resposta ASAS40 comparado ao placebo na semana 16 e na semana 52 (Tabela 8). As respostas foram semelhantes, independente das terapias concomitantes.

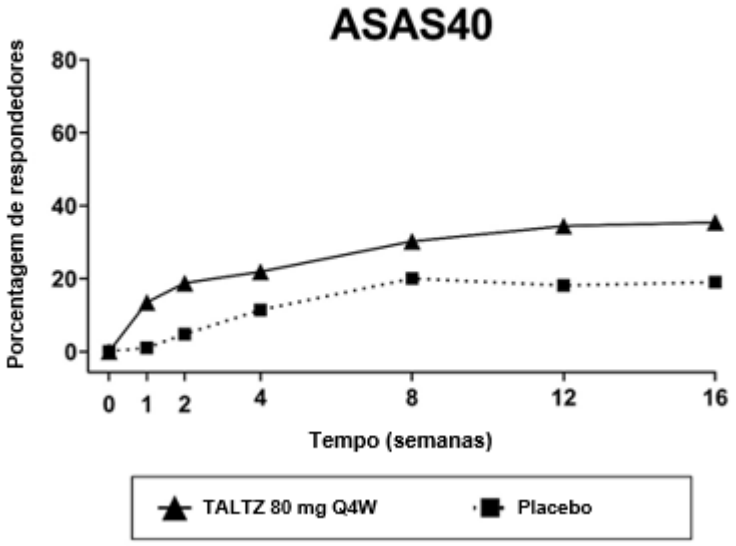
Tabela 8: Respostas ASAS40 na semana 16 e na semana 52, NRI[a,b]

	Semana 16			Semana 52		
	TALTZ 80 mg Q4W[c,d] (N=96)	**Placebo (N=105)**	**Diferença do placebo (95% IC)**	**TALTZ 80 mg Q4W[c,d] (N=96)**	**Placebo (N=105)**	**Diferença do placebo (95% IC)**
Resposta ASAS40[e], %	35,4	19,0	16,4 (4,2, 28,5)	30,2	13,3	16,9 (5,6, 28,1)

[a] Abreviações: N = número de pacientes na população com intenção de tratar; NRI = Imputação de Não Responsivos.
[b] Pacientes que iniciaram o estudo aberto com TALTZ Q2W, ou descontinuaram o tratamento randomizado no início e continuaram no estudo, ou dados faltantes na semana 16 ou na semana 52 foram contabilizados como não responsivos.
[c] A partir da semana 16 até a semana 44, para os pacientes que foram determinados como respondedores inadequados pelos investigadores foi dada a opção de fazer mudanças na terapia de suporte e/ou a transição para o estudo aberto com TALTZ 80 mg Q2W.
[d] Na semana 0, pacientes receberam 80 mg ou 160 mg de TALTZ.
[e] A resposta ASAS40 é definida como uma melhora ≥ 40% e uma melhora absoluta do início ≥ 2 unidades em ≥ 3 dos 4 domínios, sem qualquer piora dos demais domínios.

A porcentagem de pacientes atingindo resposta ASAS40 por visita é demonstrada na Figura 4. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes tratados com TALTZ 80 mg Q4W atingiu resposta ASAS40 na semana 1 comparado com placebo.

Figura 4: Respostas ASAS40 até a semana 16, NRI[a]



[a] Pacientes com dados faltantes foram contabilizados como não responsivos.

A melhora nos componentes principais do critério de resposta ASAS40 e em outras medidas de atividade da doença estão demonstradas na Tabela 9.

Tabela 9: Componentes ASAS e outras medidas de atividade da doença na semana 16 e na semana 52[a]

	Semana 16		Semana 52	
	TALTZ 80 mg Q4W[b] (N=96)	**Placebo (N=105)**	**TALTZ 80 mg Q4W[b] (N=96)**	**Placebo (N=105)**
Componentes ASAS				
Avaliação Global do Paciente (0-10)				
Início do Estudo	7,1	7,4	7,1	7,4
Variação Média desde o Início do Estudo	-2,3	-1,3	-2,8	-1,8
Dor Espinhal Total (0-10)				
Início do Estudo	7,3	7,4	7,3	7,4
Variação Média desde o Início do Estudo	-2,4	-1,5	-2,9	-2,3
BASFI (0-10)				
Início do Estudo	6,4	6,7	6,4	6,7
Variação Média desde o Início do Estudo	-2,0	-1,3	-2,6	-1,6
Inflamação (0-10)[c]				
Início do Estudo	6,8	7,0	6,8	7,0
Variação Média desde o Início do Estudo	-2,4	-1,4	-3,2	-1,9
ASDAS				
Início do Estudo	3,8	3,8	3,8	3,8
Variação Média desde o Início do Estudo	-1,1	-0,6	-1,4	-0,8
BASDAI Score				
Início do Estudo	7,0	7,2	7,0	7,2
Variação Média desde o Início do Estudo	-2,2	-1,5	-2,9	-1,8
BASMI				
Início do Estudo	3,2	3,2	3,2	3,2
Variação Média desde o Início do Estudo	-0,4	-0,2	-0,6	-0,2
PCRus (mg/L)				
Início do Estudo	12,4	14,3	12,4	14,3
Variação Média desde o Início do Estudo	-8,1	-4,8	-8,6	-4,8
Ressonância magnética da coluna vertebral SPARCC[d]				
Início do Estudo	5,1	6,3	5,7	8,0
Variação Média desde o Início do Estudo	-3,4	-0,3	-4,4	-1,9
ASDAS < 2,1 (%) (Baixa Atividade da Doença) NRI[e]	27,7%	12,4%	29,8%	8,6%

[a] Abreviações: ASDAS = Pontuação de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante; BASDAI = Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante de Bath; BASFI = Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath; BASMI = Índice de Metrologia de Espondilite Anquilosante de Bath; PCRus = Proteína C-reativa ultrassensível; Ressonância magnética da coluna vertebral SPARCC = Consórcio de Pesquisa de Espondiloartrite do Canadá, Pontuação da Imagem de Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca; NRI = Imputação de Não Responsivos.

[b] Na semana 0, pacientes receberam 80 ou 160 mg de TALTZ.

[c] Inflamação é a média das autoavaliações de rigidez relatadas pelo paciente (questões 5 e 6) no BASDAI.

[d] Os números de pacientes na população com intenção de tratar (ITT) com dados de ressonância magnética no início dos estudos e na semana 16 foram os seguintes: TALTZ, N=85; PBO, N=90. O número de pacientes na

população com intenção de tratar (ITT) com dados de ressonância magnética no início dos estudos e na semana 52 foram os seguintes: TALTZ, N=46; PBO, N=33.
[e] Pacientes com dados faltantes foram contabilizados como não responsivos. As porcentagens são baseadas no número de pacientes na população com intenção de tratar no início do estudo ASDAS ≥ 2,1.

Resultados relacionados à saúde
O estado geral de saúde e a qualidade de vida foram avaliados pelo Formulário Abreviado da Avaliação de Saúde (SF-36). Na semana 16 e na semana 52, os pacientes com EpA-ax-nr tratados com TALTZ 80 mg Q4W apresentaram maior melhora desde o início do estudo na pontuação do sumário físico do SF-36 em comparação com o placebo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Descrição: ixequizumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humanizado de imunoglobulina G subclasse 4 (IgG4) com atividade neutralizante contra IL-17A. Ixequizumabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em linhagem celular mamífera recombinante e purificada com o uso de tecnologia padrão para bioprocessamento. A estrutura proteica da molécula de ixequizumabe possui peso molecular de 146.158 Daltons.

Propriedades farmacodinâmicas
Mecanismo de ação: ixequizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga com alta afinidade (< 3 pM) e especificidade à interleucina 17A (IL-17A), uma citocina pró-inflamatória. Níveis elevados de IL-17A têm sido relacionados na patogênese de uma variedade de doenças autoimunes. Na psoríase, o ligante IL-17A desempenha um papel importante na condução do excesso de proliferação e ativação de queratinócitos. A neutralização da IL-17A pelo ixequizumabe inibe essas ações. Ixequizumabe não se liga aos ligantes IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-17F.
Farmacodinâmica: ixequizumabe modula respostas biológicas que são induzidas ou reguladas pela IL-17A. Baseado nos dados de biópsia da pele psoriásica do estudo de fase 1, houve uma tendência, relacionada com a dose, de redução da espessura da epiderme, número de queratinócitos em proliferação, células T e células dendríticas desde o início até o dia 43, refletindo na melhora da doença.
Um mês após a imunização com vacinas antitetânica e pneumocócica, indivíduos saudáveis que receberam ixequizumabe tiveram respostas humorais semelhantes às observadas em indivíduos que não receberam ixequizumabe. No entanto, a eficácia clínica das vacinas não foi avaliada em pacientes em tratamento com ixequizumabe.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção: após uma dose única subcutânea de ixequizumabe nos pacientes com psoríase, as concentrações médias de pico foram atingidas entre 4 e 7 dias, com uma variação de dose entre 5 a 160 mg. A média (desvio padrão) da concentração máxima plasmática ($C_{máx}$) de ixequizumabe, após a dose inicial de 160 mg, foi de 19,9 (8,15) µg/mL.
Após a dose inicial de 160 mg, o estado de equilíbrio foi alcançado na Semana 8 com 80 mg no regime de dose a cada duas semanas. As médias (desvio padrão) da $C_{máx,ss}$ e $C_{mín,ss}$ estimadas são 21,5 (9,16) µg/mL e 5,23 (3,19) µg/mL.
Após trocar o regime de dose de 80 mg a cada duas semanas para 80 mg a cada 4 semanas na Semana 12, o estado de equilíbrio foi atingido após aproximadamente 10 semanas. As médias (desvio padrão) da $C_{máx,ss}$ e $C_{mín,ss}$ estimadas são 14,6 (6,04) µg/mL e 1,87 (1,30) µg/mL.
A biodisponibilidade média subcutânea de ixequizumabe foi estimada no intervalo de 54% a 90% entre as análises.
Distribuição: a partir da análise farmacocinética da população, o volume total médio de distribuição no estado de equilíbrio foi de 7,11 L.
Biotransformação: ixequizumabe é um anticorpo monoclonal e espera-se que seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas, da mesma maneira como as IgGs endógenas.
Eliminação: na análise farmacocinética da população, o *clearance* médio do soro foi de 0,0161 L/h. O *clearance* é independente da dose. A média da meia-vida de eliminação, estimada a partir da análise farmacocinética da população, é de 13 dias em pacientes com psoríase em placas.
Proporcionalidade de dose: a exposição (AUC) aumentou proporcionalmente ao longo de uma variação da dose de 5 a 160 mg administrada como uma injeção subcutânea.

Farmacocinética em populações especiais

Idade: com base na análise farmacocinética da população, o *clearance* foi semelhante entre os pacientes idosos e pacientes com menos de 65 anos de idade. Pacientes pediátricos com psoríase (acima de 6 anos de idade) receberam ixequizumabe no regime de dose pediátrico recomendado por 12 semanas. Pacientes com peso >50 Kg tiveram uma concentração mínima média ± DP no estado estacionário de 3,8 ± 2,2 µg/mL, na semana 12.
Insuficiência renal ou hepática: estudos de farmacologia clínica específicos para avaliar os efeitos da insuficiência renal e da insuficiência hepática sobre a farmacocinética do ixequizumabe não foram realizados.
As propriedades farmacocinéticas de ixequizumabe foram semelhantes nas indicações de psoríase em placas, artrite psoriásica, espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica.

CONTRAINDICAÇÕES
TALTZ é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao ixequizumabe ou a qualquer um dos excipientes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Infecções: o tratamento com TALTZ está associado a um aumento da taxa de infecções, como infecção do trato respiratório superior, candidíase oral, conjuntivite e infecções por tínea (ver **REAÇÕES ADVERSAS**). TALTZ deve ser usado com cautela em pacientes com infecção crônica ou infecção ativa clinicamente importante, tais como os tratados para HIV, HBV e HCV. É importante instruir os pacientes a buscar aconselhamento médico em caso de ocorrência de sinais e sintomas sugestivos de uma infecção. Se tal infecção se desenvolver, monitorar cuidadosamente e interromper TALTZ se o paciente não responder à terapia padrão, ou se a infecção se tornar grave. Não retomar TALTZ até que a infecção esteja resolvida.
Tuberculose: TALTZ não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa (TB). Avaliar os pacientes quanto a infecção por tuberculose antes de iniciar o tratamento com TALTZ. Iniciar o tratamento da TB latente antes da administração de TALTZ. Considerar terapia anti-TB antes de iniciar TALTZ em pacientes com passado histórico de tuberculose latente ou ativa, no qual um tratamento adequado não pode ser confirmado. Os pacientes recebendo TALTZ devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento.
Hipersensibilidade: reações graves de hipersensibilidade, incluindo alguns casos de anafilaxia, angioedema e urticária, foram relatadas. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de TALTZ deve ser interrompida imediatamente e o tratamento apropriado deve ser iniciado.
Doença inflamatória intestinal: casos novos ou exacerbações da doença de Crohn e colite ulcerativa foram relatados. Recomenda-se precaução ao prescrever TALTZ para pacientes com doença inflamatória intestinal, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.
Imunizações: antes do início da terapia com TALTZ, considerar a conclusão de todas as imunizações adequadas à idade de acordo com as diretrizes atuais de imunização. TALTZ não deve ser utilizado com vacinas vivas. Não estão disponíveis dados sobre a resposta imunológica à administração de vacinas vivas durante o tratamento com TALTZ.
Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: estudos não-clínicos não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico do ixequizumabe. Os dados não-clínicos de macacos cinomolgos não revelaram quaisquer riscos especiais para o ser humano, com base em estudos de toxicidade de dose repetida, avaliações de farmacologia de segurança e estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, realizados com ixequizumabe. Nenhum efeito nos órgãos reprodutores, ciclos menstruais ou esperma foram observados em macacos cinomolgos, sexualmente maduros, que receberam ixequizumabe durante 13 semanas, a uma dose subcutânea semanal de 50 mg/Kg (pelo menos 19 vezes a dose inicial de 160 mg de ixequizumabe).
Uso durante a gravidez e amamentação (Categoria B): estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados com macacas tratadas com ixequizumabe subcutâneo durante a gestação em doses de até 19 vezes a dose recomendada em humanos não revelaram evidência de risco ao feto ou à prole. Ixequizumabe atravessou a placenta em macacas. Não existem dados suficientes em humanos para estabelecer a segurança de ixequizumabe durante a gravidez. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de TALTZ durante a gravidez. Mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com TALTZ e durante pelo menos 10 semanas após o tratamento. Não se sabe se ixequizumabe é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. No entanto, ixequizumabe é excretado no leite de macacas cinomolgos. Os benefícios da amamentação sobre o desenvolvimento e a saúde do bebê devem ser

considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe quanto ao uso de TALTZ e com quaisquer efeitos adversos potenciais de TALTZ ou da condição materna subjacente sobre o lactente.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de TALTZ em pacientes pediátricos (< 18 anos de idade) não foram avaliadas nas indicações artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica. A segurança e eficácia de TALTZ em pacientes pediátricos menores de 6 anos de idade não foram avaliadas na indicação psoríase.
Uso geriátrico: dos 4.204 pacientes com psoríase expostos à TALTZ, um total de 301 tinham ≥ 65 anos e 36 pacientes tinham ≥ 75 anos. Embora não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais idosos e mais jovens, o número de pacientes de ≥ 65 anos não é suficiente para determinar se estes respondem de modo diferente de pacientes mais jovens.
Imunogenicidade: nos estudos clínicos de psoríase em adultos, aproximadamente 9-17% dos pacientes tratados com ixequizumabe, no regime de dose recomendado, desenvolveram anticorpos anti-droga, a maioria dos quais eram em títulos baixos e não relacionados com resposta clínica reduzida até 60 semanas de tratamento. No entanto, cerca de 1% dos pacientes tratados com ixequizumabe apresentaram anticorpos neutralizantes, associados com baixas concentrações do medicamento e resposta clínica reduzida. Dos pacientes com artrite psoriásica tratados com ixequizumabe no regime de dose recomendado por até 52 semanas, aproximadamente 11% desenvolveram anticorpos anti-droga, a maioria dos quais eram em títulos baixos, e aproximadamente 8% apresentaram anticorpos neutralizantes. Nenhuma associação aparente entre a presença de anticorpos neutralizantes e impacto na concentração ou eficácia do medicamento foi observada. Dos pacientes com espondiloartrite axial radiográfica tratados com ixequizumabe no regime de dose recomendado de até 16 semanas, 10 pacientes (5,2%) desenvolveram anticorpos anti-droga, a maioria dos quais eram em títulos baixos, e 3 pacientes (1,5%) tiveram anticorpos neutralizantes. Dos pacientes com espondialoartrite axial não radiográfica tratados com ixequizumabe no regime de dose recomendado por até 52 semanas, 5 pacientes (8,9%) desenvolveram anticorpos anti-droga, dos quais todos eram em títulos baixos. Nenhum paciente apresentou anticorpos neutralizantes. Nenhuma associação aparente entre a presença de anticorpos anti-droga e a concentração do medicamento, eficácia ou segurança foi observada. Uma associação entre a imunogenicidade e o surgimento de eventos adversos emergentes do tratamento não foi estabelecida.
Em pacientes pediátricos com psoríase tratados com ixequizumabe no regime de dose recomendado por até 12 semanas, 21 pacientes (18%) desenvolveram anticorpos anti-droga, aproximadamente metade eram em títulos baixos e 5 pacientes (4%) tiveram anticorpos neutralizantes confirmados associados a baixas concentrações do medicamento. Não houve associação com resposta clínica ou eventos adversos.
Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas: não há efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas associados ao uso de TALTZ.
Insuficiência renal ou hepática: não foi conduzido nenhum estudo formal do efeito da insuficiência hepática ou renal na farmacocinética de ixequizumabe.
Desordens psiquiátricas: não houve nenhuma evidência de piora de depressão até 60 semanas de tratamento com TALTZ, conforme avaliado pelo Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva (auto-relato).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapias concomitantes: nos estudos clínicos de psoríase, a segurança de TALTZ em combinação com outros agentes imunomoduladores ou com fototerapia não foi avaliada. A farmacocinética de ixequizumabe não foi afetada com a administração concomitante de metotrexato. Na análise farmacocinética populacional, foi determinado que a terapia concomitante com os seguintes medicamentos não tem impacto no *clearance* de ixequizumabe: corticosteroides orais, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (incluindo os inibidores da COX2), medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (cDMARDs) avaliados em conjunto (sulfassalazina, metotrexato ou hidroxicloroquina), e sulfassalazina e metotrexato avaliados individualmente.
Vacinas vivas: vacinas vivas não deverão ser administradas concomitantemente com TALTZ (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Substratos do citocromo P450: os resultados do estudo de interação medicamentosa em pacientes com psoríase moderada a severa determinaram que a administração concomitante de ixequizumabe com medicamentos metabolizados pela CYP3A4 (por exemplo: midazolam), CYP2C9 (por exemplo: varfarina), CYP2C19 (por

exemplo: omeprazol), CYP1A2 (por exemplo: cafeína) ou CYP2D6 (por exemplo: dextrometorfano), não tem um impacto clinicamente relevante na farmacocinética destes medicamentos.
Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre TALTZ e plantas medicinais, álcool, nicotina e exames laboratoriais e não laboratoriais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
TALTZ deve ser protegido da luz até sua utilização. Armazenar refrigerado de 2°C a 8°C. TALTZ pode ser armazenado sem refrigeração por até 5 dias a uma temperatura que não exceda 30°C. Não congelar. Não usar TALTZ se tiver sido congelado. Não agitar.
O prazo de validade de TALTZ é de 24 meses após a data de fabricação quando armazenado de 2°C a 8°C.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
TALTZ é uma solução estéril, livre de conservantes, límpida e incolor a ligeiramente amarela. Descartar qualquer porção não utilizada.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia
Psoríase em placas – adulto
A dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e então, 80 mg a cada 4 semanas.
Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentaram resposta após 16 a 20 semanas de tratamento. Alguns pacientes com resposta inicialmente parcial podem posteriormente melhorar com o tratamento continuado além de 20 semanas.
Psoríase em placas – pediátrico
A dose recomendada para pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade e com peso maior que 50 Kg é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida por uma injeção de 80 mg a cada 4 semanas.
Artrite psoriásica
A dose recomendada é 160 mg por injeção subcutânea (duas injeções de 80 mg) na semana 0, seguida de 80 mg a cada 4 semanas. Para pacientes com artrite psoriásica e psoríase em placas moderada a severa coexistentes, utilizar o regime de dose para psoríase em placas.
TALTZ pode ser administrado sozinho ou em combinação com um medicamento antirreumático modificador da doença convencional (*conventional Disease Modifying Anti-rheumatoid Drug* - cDMARD) (por exemplo, metotrexato).
Espondiloartrite axial radiográfica/espondilite anquilosante
A dose recomendada é 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Para pacientes que tiverem uma resposta inadequada ou sejam intolerantes a pelo menos um inibidor do TNF, a dose de 160 mg (duas injeções de 80 mg) por injeção subcutânea na semana 0, seguida por 80 mg a cada 4 semanas pode ser considerada.
Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (cDMARDs) (como por exemplo, sulfassalazina), corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e/ou analgésicos podem ser usados durante o tratamento com TALTZ.
Espondiloartrite axial não radiográfica
A dose recomendada é 80 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (cDMARDs) (como por exemplo, sulfassalazina), corticosteroides, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), e/ou analgésicos podem ser usados durante o tratamento com TALTZ (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Terapias concomitantes**).

Método de administração: TALTZ é para administração subcutânea. Após o treinamento sobre a técnica de injeção subcutânea, o paciente pode se auto aplicar TALTZ.
Para pacientes pediátricos com peso >50 Kg, os cuidadores podem aplicar a injeção após treinamento na técnica de administração subcutânea. Pacientes pediátricos com peso >50 Kg podem se auto aplicar caso, na opinião do médico, o paciente for capaz de demonstrar a técnica de injeção subcutânea apropriada após o treinamento.

Administrar cada injeção em um local anatômico diferente (como braços, coxas ou qualquer quadrante do abdome) da injeção anterior, e não em áreas onde a pele está sensível, com hematoma, eritematosa, com tumefação ou afetada por psoríase. A administração de TALTZ na parte externa do braço poderá ser realizada por um cuidador ou profissional da saúde.
As INSTRUÇÕES DE USO que acompanham o produto contêm informações mais detalhadas sobre a preparação e administração de TALTZ. Em caso de problemas de funcionamento do dispositivo injetor de TALTZ, consulte o folheto informativo e entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444.

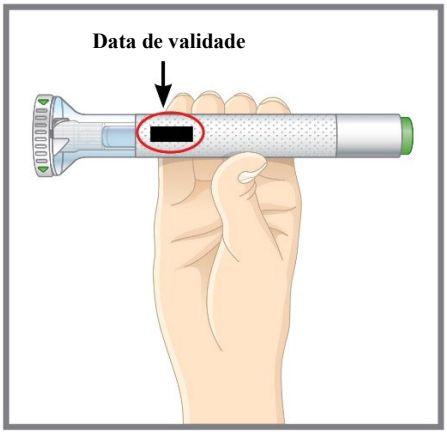
INSTRUÇÕES DE USO DE TALTZ®

1 PREPARE-SE

1a **Retire a caneta do refrigerador.** Deixe a tampa da base até que você esteja pronto para injetar. **Espere 30 minutos** para que a caneta atinja a temperatura ambiente antes de você usá-la. Isso fará com que o medicamento fique mais fácil de injetar.
NÃO levar a caneta ao micro-ondas, **NÃO** colocar água quente sobre a caneta e **NÃO** expor a caneta à luz solar direta.

1b **Junte os materiais para a sua injeção:**
- 1 compressa embebida em álcool
- 1 bola de algodão ou gaze
- 1 recipiente para descarte de materiais cortantes da caneta

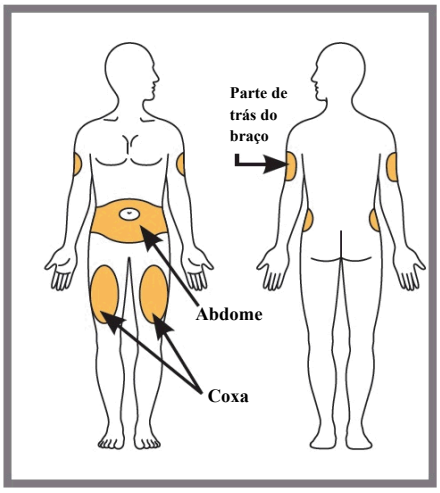
1c



Inspecione a caneta. Verifique o rótulo. Certifique-se que o nome TALTZ apareça no rótulo. Também certifique-se que o medicamento não esteja vencido.
O medicamento dentro deve estar límpido. A cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela. É normal ter bolhas de ar na caneta.
Se você vir qualquer um dos itens seguintes, **NÃO USE** a caneta e descarte-a como indicado:
- Já passou a data de validade
- Ela parece danificada
- O medicamento está turvo, com cor marrom, ou tem pequenas partículas

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

1e



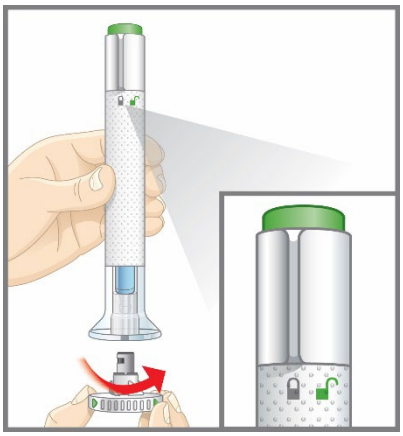
Converse com o seu médico sobre o melhor local do seu corpo para injetar sua dose.

Escolha o local da sua injeção.
Você pode injetar em seu abdome (área do estômago), em sua coxa ou na parte de trás do seu braço. Para injetar em seu braço, você vai precisar de alguém para ajudá-lo.
NÃO injetar em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou dura, ou onde você tem cicatrizes ou estrias. **NÃO** injetar dentro da área de 2,5 cm (aproximadamente do tamanho do seu polegar) próxima ao umbigo.
Alternar os seus locais de injeção.
NÃO injetar exatamente no mesmo local toda vez. Por exemplo, se a sua última injeção foi em sua coxa esquerda, a sua próxima injeção deve ser na sua coxa direita, abdome ou na parte de trás de qualquer braço.

1f **Prepare sua pele.** Limpe a pele com uma compressa embebida em álcool. Deixe o local da injeção secar antes de injetar o medicamento.

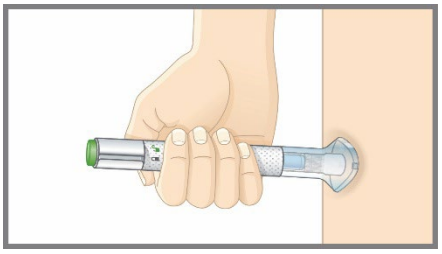
2 **INJEÇÃO**

2a



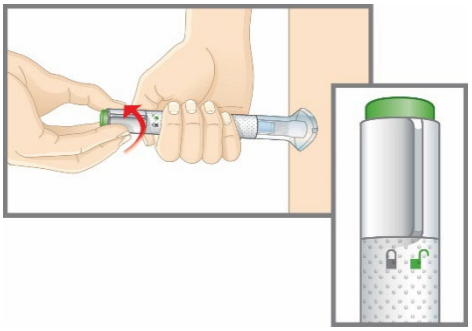
Certifique-se que o anel de travamento está na posição travada.
Deixe a tampa da base até que esteja pronto para injetar.
NÃO toque na agulha.
Gire a tampa da base.
Jogue fora a tampa da base. Você não vai precisar colocar a tampa da base de volta – isso poderia danificar a agulha ou você poderia furar-se por acidente.

2b



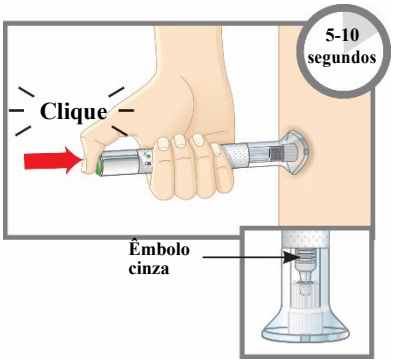
Coloque a base transparente de forma plana e firme contra a sua pele.

2c



Mantenha a base sobre a sua pele, e em seguida, vire o anel de travamento para a posição destravada. Agora você está pronto para injetar.

2d



Pressione o botão verde de injeção. Você irá ouvir um clique alto.
Continue segurando a base transparente firmemente contra a sua pele. Você vai ouvir um segundo clique cerca de 5 a 10 segundos após o primeiro. **O segundo clique diz que a injeção está completa.**
Você também verá o êmbolo cinza na parte superior da base transparente.
Remova a caneta da sua pele.
Pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local da injeção.
NÃO esfregue o local da injeção, pois isso pode causar hematomas. Você pode ter um leve sangramento. Isto é normal.

REAÇÕES ADVERSAS
Dados de estudos clínicos:

Tabela 10 - Lista dos eventos adversos nos estudos clínicos[a]

Frequência da ocorrência	Reações	TALTZ		Placebo
		Q4W (N=1161) n (%)	Q2W (N=1167) n (%)	(N=791) n (%)
Muito comum (> 10%)	Infecção do trato respiratório superior[b]	155 (13,4)	163 (14,0)	101 (12,8)
	Reações no local da injeção[c]	150 (12,9)	196 (16,8)	26 (3,3)
Comum (> 1% e ≤ 10%)	Dor orofaríngea	20 (1,7)	16 (1,4)	4 (0,5)
	Náusea	15 (1,3)	23 (2,0)	5 (0,6)
	Infecção por tínea	10 (0,9)	17 (15)	1 (0,1)
Incomum (> 0,1% e ≤ 1%)	Influenza	10 (0,9)	8 (0,7)	0
	Rinite	10 (0,9)	9 (0,8)	0
	Celulite[d]	10 (0,9)	9 (0,8)	2 (0,3)
	Urticária	6 (0,5)	10 (0,9)	0

	Neutropenia[f]	3 (0,3)	6 (0,5)	1 (0,1)
	Candidíase oral[c]	2 (0,2)	9 (0,8)	0
	Trombocitopenia[f]	2 (0,2)	2 (0,2)	0
	Conjuntivite	1 (0,1)	8 (0,7)	3 (0,4)
	Doença inflamatória intestinal[g]	1 (0,1)	3 (0,3)	0

[a] Estudos clínicos controlados por placebo (Fase III) em pacientes com psoríase em placas moderada a grave expostos a 80 mg de ixequizumabe Q2W, 80 mg de ixequizumabe Q4W ou placebo por até 12 semanas de duração do tratamento.
[b] Infecção do trato respiratório superior inclui nasofaringite e infecção do trato respiratório superior.
[c] Candidíase oral definida como eventos com os termos preferenciais candidíase oral e infecção fúngica bucal.
[d] Celulite inclui estafilocócica, celulite do ouvido externo e erisipelas.
[e] Reações do local de injeção foram mais comuns em indivíduos com o peso corporal < 60 Kg comparado com o grupo com peso corporal ≥ 60 Kg (25% *versus* 14% para os grupos combinados Q2W e Q4W).
[f] Baseado nos relatos de eventos adversos.
[g] Doença inflamatória intestinal inclui Doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

Os eventos adversos em pacientes pediátricos tratados com a dose recomendada de ixequizumabe por injeção subcutânea, nos estudos clínicos de psoríase em população pediátrica foram similares, com exceção da frequência de conjuntivite (2,6%, comum), influenza (1,7%, comum) e urticária (1,7%, comum). Embora ainda incomum, a doença inflamatória intestinal também foi mais frequente em pacientes pediátricos. No estudo clínico em população pediátrica, a Doença de Crohn ocorreu em 0,9% dos pacientes do grupo que recebeu ixequizumabe e em 0% dos pacientes do grupo que recebeu placebo, durante as 12 semanas do período controlado por placebo. A Doença de Crohn ocorreu em um total de 4 pacientes tratados com ixequizumabe (2,0%) durante os períodos controlado por placebo e de manutenção do estudo clínico em população pediátrica.
Os eventos adversos em pacientes tratados com ixequizumabe 160 mg por injeção subcutânea, seguida de 80 mg a cada 4 semanas, nos estudos clínicos de artrite psoriásica foram similares, com exceção da frequência de influenza (comum) e conjuntivite (comum).
Os eventos adversos em pacientes tratados com ixequizumabe (80 mg ou 160 mg na semana 0) por injeção subcutânea, seguida de 80 mg a cada 4 semanas, nos estudos clínicos de espondiloartrite axial radiográfica foram similares com exceção da frequência de doença inflamatória intestinal (comum) e rinite (comum).
Os eventos adversos em pacientes tratados com ixequizumabe (80 mg ou 160 mg na semana 0) por injeção subcutânea, seguida de 80 mg a cada 4 semanas no estudo clínico de espondiloartrite axial não radiográfica foram semelhantes com exceção para a frequência de doença inflamatória intestinal (comum), influenza (comum) e conjuntivite (comum).

Reações no local da injeção: as reações no local da injeção mais frequentes foram eritema e dor. As reações no local da injeção foram predominantemente leves a moderadas em termos de gravidade e não levaram à interrupção de ixequizumabe.
Avaliação laboratorial de neutropenia: um baixo grau de neutropenia foi comumente observado em pacientes que receberam ixequizumabe. No entanto, a neutropenia de grau ≥ 3 (< 1.000 células/mm^3) foi observada em uma frequência incomum (0,2% no grupo que recebeu ixequizumabe comparado a 0,1% no grupo que recebeu placebo) em pacientes que receberam ixequizumabe. Em geral, a neutropenia foi transitória e não requereu a interrupção de ixequizumabe, e não foi associada a um aumento da frequência de infecções.
Trombocitopenia: 3% dos pacientes expostos a TALTZ tiveram uma mudança no valor de plaquetas normal basal de < 150.000 células/mm^3 para ≥ 75.000 células/mm^3. Trombocitopenia pode persistir, flutuar ou ser transitória. Trombocitopenia nos indivíduos tratados com TALTZ não foi associada com um aumento na taxa de sangramento comparado a indivíduos tratados com placebo.
Infecções: no período controlado com placebo dos estudos clínicos de fase III para psoríase em placas, foram relatadas infecções em 27,2% dos pacientes tratados com TALTZ por até 12 semanas, em comparação com 22,9% dos pacientes tratados com placebo. A maioria das infecções foram não-graves e de gravidade leve a moderada, a maioria das quais não exigiu a descontinuação do tratamento. As infecções graves ocorreram em 13 (0,6%) pacientes tratados com TALTZ e em 3 (0,4%) dos pacientes tratados com placebo. Durante todo o período de tratamento, infecções foram relatadas em 52,8% dos pacientes tratados com TALTZ (46,9 por 100

pacientes-ano). Foram relatadas infecções graves em 1,6% dos pacientes tratados com TALTZ (1,5 por 100 pacientes-ano).

Dados pós-comercialização:

O seguinte evento adverso é baseado em relatos espontâneos pós-comercialização:

Reação rara (≥ 0,01% - < 0,1%):

Distúrbios do sistema imunológico: anafilaxia.

Infecções e infestações: candidíase esofágica.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

SUPERDOSE

Doses de até 180 mg foram administradas por via subcutânea em ensaios clínicos sem toxicidade limitante da dose. Superdoses de até 240 mg, por via subcutânea, foram relatadas sem quaisquer efeitos adversos graves. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas, e o tratamento sintomático adequado deve ser instituído imediatamente.

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

Registro MS - 1.1260.0196

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva - CRF-SP nº 76601

Fabricado por:

ELI LILLY AND COMPANY - Indianápolis - EUA

Importado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil
CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dado das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/12/2017	2298967/17-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/12/2015	1161446/16-3	Registro de Produto Biológico Novo	18/12/2017	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.
08/08/2018	0784860/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2017	1363724/17-0	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	30/07/2018	Indicações Resultados de eficácia Características farmacológicas Interações medicamentosas Posologia e modo de usar Reações adversas	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.
			08/08/2018	0784860/18-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/08/2018	Interações medicamentosas	VPS	
28/03/2019	0281397/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2019	0281397/19-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	28/03/2019	Posologia e modo de usar	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.
03/07/2019	0586003/19-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2019	0129203/19-0	Alteração dos cuidados de conservação	03/06/2019	Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dado das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/09/2019	2268088/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2019	0125390/19-5	Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	18/09/2019	Resultados de Eficácia	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.
			26/09/2019	2268088/19-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/09/2019	Reações Adversas Dizeres Legais		
06/11/2019	3050900/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2019	0092982/19-4	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	29/10/2019	Indicações Resultados de Eficácia Características farmacológicas Advertências e precauções Interações medicamentosas Posologia e modo de usar Reações adversas	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.
30/04/2020	1340946/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	1340946/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	Instruções de Uso de Taltz	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.
03/06/2020	1757930/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2019	2094049/19-1	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	25/05/2020	Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dado das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							Advertências e Precauções Interações medicamentosas Posologia e modo de usar Reações Adversas		
14/04/2021	1425955/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	1425955/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2021	Reações Adversas	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.
28/04/2021*	1626695/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2021	1626695/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2021	Reações Adversas	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.
07/12/2021	4887054/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2021	0824471/21-5	77c. Ampliação de uso	06/12/2021	Apresentações Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações medicamentosas Posologia e modo de usar Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	Embalagem contendo 1 ou 3 canetas, com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.

29/06/2022	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2022	--	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2022	Apresentações Reações adversas	VPS	Embalagem contendo 1 caneta com 1 mL de solução contendo 80 mg de ixequizumabe.

* Resubmissão do expediente nº 1425955/21-9 para correção de versão do texto de bula.

Instruções de Uso

TALTZ®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução injetável

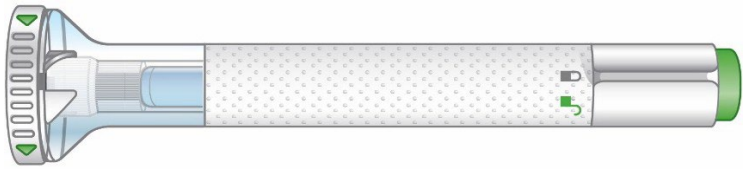
80 mg/mL

CDL26ABR21

INSTRUÇÕES DE USO

Como usar a caneta TALTZ

TALTZ®
ixequizumabe
Injeção contendo 80 mg/mL



Antes de usar a caneta TALTZ, leia e siga cuidadosamente todas as instruções passo-a-passo.

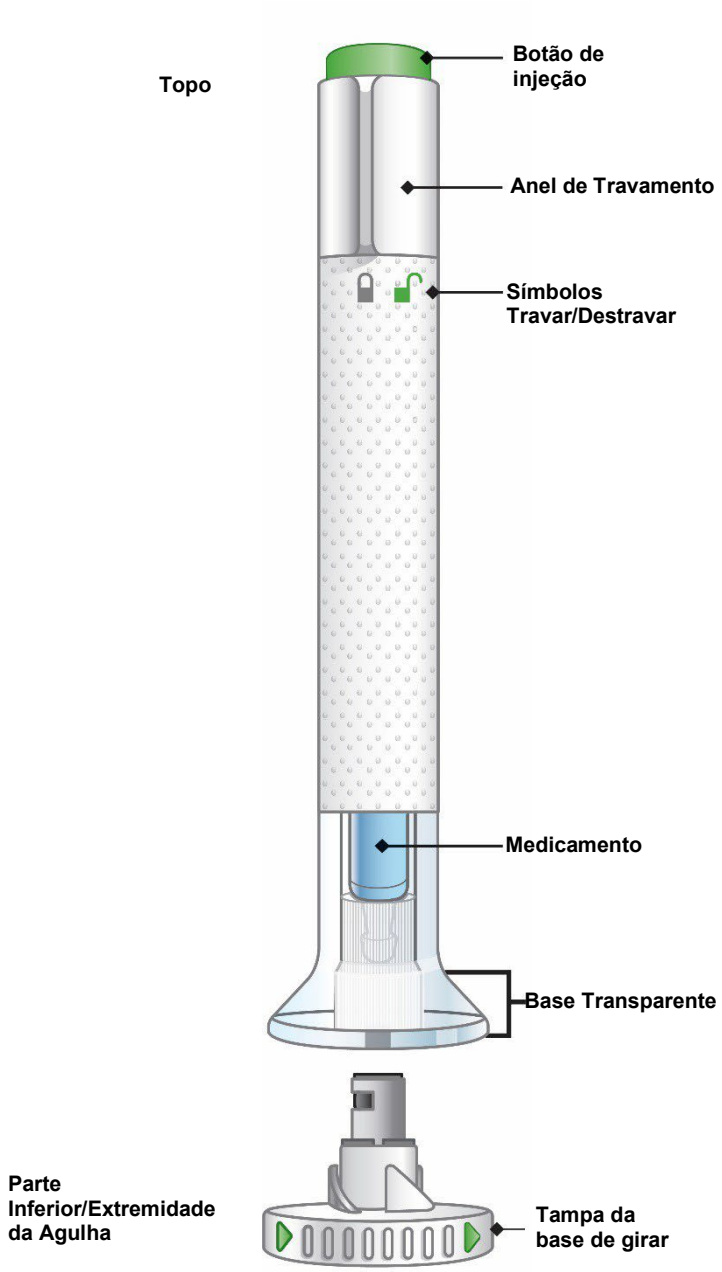
ANTES DE USAR SUA CANETA:
PONTOS IMPORTANTES A SABER

- Leia e siga cuidadosamente todas as instruções. Guarde as Instruções de Uso e consulte-as conforme necessário.
- A caneta contém 1 dose de TALTZ. A caneta é SOMENTE para USO ÚNICO.
- A caneta contém partes de vidro. Manuseie cuidadosamente. Se você deixá-la cair em uma superfície dura, não use-a. Use uma nova caneta para a injeção.
- Seu médico poderá ajudá-lo a decidir o local do seu corpo para injetar a sua dose. Você também poderá ler a seção PREPARE-SE destas instruções para ajudá-lo a escolher qual região pode funcionar melhor para você.
- Leia a Bula ao Paciente de TALTZ presente dentro desta caixa para saber mais sobre o seu medicamento.

INSTRUÇÕES DE USO

Antes de usar a caneta TALTZ, leia e siga cuidadosamente todas as instruções passo-a-passo.

Guia das partes



1 PREPARE-SE

1a **Retire a caneta do refrigerador.** Deixe a tampa da base até que você esteja pronto para injetar. **Espere 30 minutos** para que a

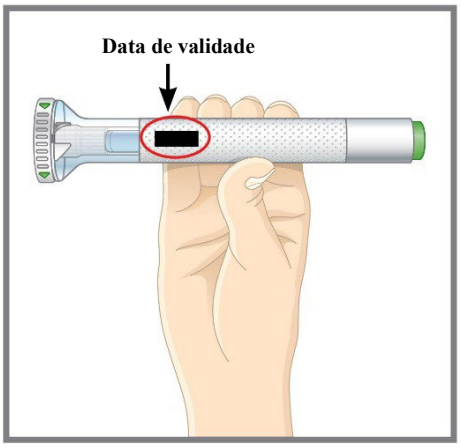
caneta atinja a temperatura ambiente antes de você usá-la. Isso fará com que o medicamento fique mais fácil de injetar.

NÃO levar a caneta ao micro-ondas, **NÃO** colocar água quente sobre a caneta e **NÃO** expor a caneta à luz solar direta.

1b **Junte os materiais para a sua injeção:**

- 1 compressa embebida em álcool
- 1 bola de algodão ou gaze
- 1 recipiente para descarte de materiais cortantes da caneta

1c



Inspecione a caneta. Verifique o rótulo. Certifique-se que o nome TALTZ aparece no rótulo. Também certifique-se que o medicamento não esteja vencido.

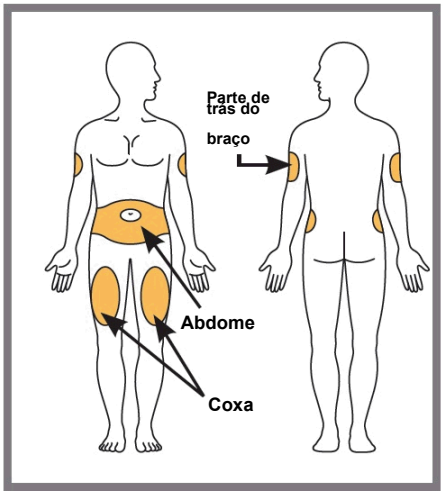
O medicamento dentro deve estar límpido. A cor pode variar de incolor a ligeiramente amarela. É normal ter bolhas de ar na caneta.

Se você vir qualquer um dos itens seguintes, **NÃO USE** a caneta e descarte-a como indicado:

- Já passou a data de validade
- Ela parece danificada
- O medicamento está turvo, com cor marrom, ou tem pequenas partículas

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

1e



Converse com o seu médico sobre o melhor local do seu corpo para injetar sua dose.

Escolha o local da sua injeção.

Você pode injetar em seu abdome (área do estômago), em sua coxa ou na parte de trás do seu braço. Para injetar em seu braço, você vai precisar de alguém para ajudá-lo.

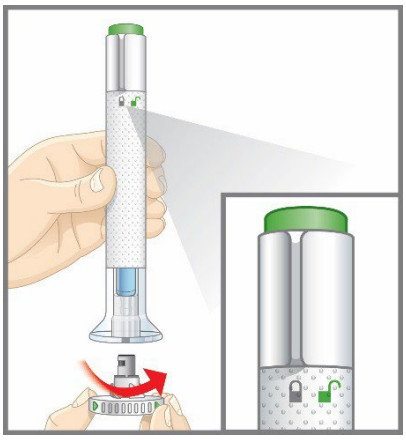
NÃO injetar em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha ou dura, ou onde você tem cicatrizes ou estrias. **NÃO** injetar dentro da área de 2,5 cm (aproximadamente do tamanho do seu polegar) próxima ao umbigo.

Alternar os seus locais de injeção. NÃO injetar exatamente no mesmo local toda vez. Por exemplo, se a sua última injeção foi em sua coxa esquerda, a sua próxima injeção deve ser na sua coxa direita, abdome ou na parte de trás de qualquer braço.

1f **Prepare sua pele.** Limpe a pele com uma compressa embebida em álcool. Deixe o local da injeção secar antes de injetar o medicamento.

2 INJEÇÃO

2a



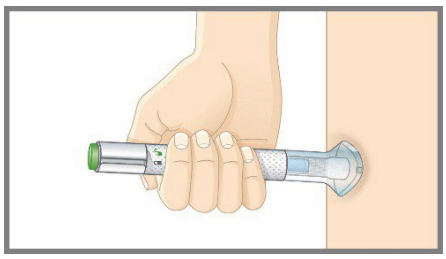
Certifique-se que o anel de travamento está na posição travada.

Deixe a tampa da base até que esteja pronto para injetar. **NÃO** toque na agulha.

Gire a tampa da base.

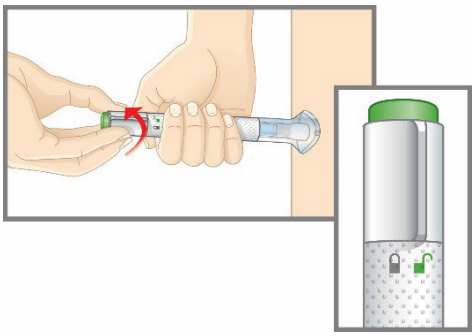
Jogue fora a tampa da base. Você não vai precisar colocar a tampa da base de volta – isso poderia danificar a agulha ou você poderia furar-se por acidente.

2b



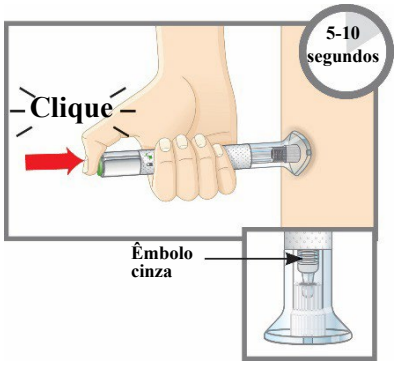
Coloque a base transparente de forma plana e firme contra a sua pele.

2c



Mantenha a base sobre a sua pele, e em seguida, vire o anel de travamento para a posição destravada. Agora você está pronto para injetar.

2d



Pressione o botão verde de injeção. Você irá ouvir um clique alto.

Continue segurando a base transparente firmemente contra a sua pele. Você vai ouvir um segundo clique cerca de 5 a 10 segundos após o primeiro. **O segundo clique diz que a injeção está completa.**

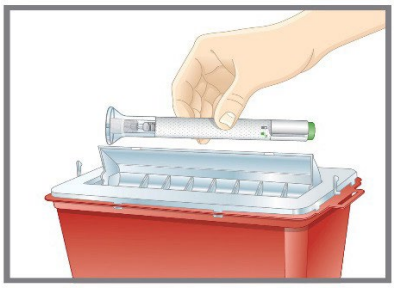
Você também verá o êmbolo cinza na parte superior da base transparente.

Remova a caneta da sua pele.

Pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local da injeção. **NÃO** esfregue o local da injeção, pois isso pode causar hematomas. Você pode ter um leve sangramento. Isto é normal.

3 FINALIZAÇÃO

3a



Descarte a caneta.

NÃO coloque a tampa da base novamente. Coloque a caneta usada em um recipiente com tampa, resistente a materiais perfurocortantes.

Quando você for descartar a caneta e o recipiente:

- Coloque a caneta em um recipiente apropriado ou um recipiente de plástico rígido com uma tampa segura. Não jogue a caneta diretamente em seu lixo doméstico.
- Não recicle o recipiente cheio. O recipiente cheio deve ser descartado de acordo com as políticas locais.
- Para obter informações sobre como descartar corretamente o recipiente, pergunte ao seu médico sobre as opções disponíveis em sua região.

Dicas de Segurança

- Se você tiver dúvidas ou precisar de ajuda com a sua caneta, converse com o seu médico.
- Se você tiver problemas de visão, **NÃO** use a caneta sem a ajuda de uma pessoa treinada para usá-la.
- Mantenha a caneta fora do alcance e da visão das crianças.
- Se você não tiver um recipiente para objetos cortantes, pergunte ao seu médico onde você pode obter um.

Perguntas mais frequentes

P. E se eu observar bolhas de ar na caneta?

R. É normal ter bolhas de ar na caneta. TALTZ é injetado sob a pele (injeção subcutânea). As bolhas de ar não são um problema neste tipo de injeção. Elas não irão prejudicá-lo ou afetar a sua dose.

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

R. É normal ver uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto não irá prejudicá-lo ou afetar a sua dose.

P. E se eu desbloquear a caneta e apertar o botão de injeção verde antes de girar a tampa da base?

R. Não retire a tampa da base. Entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444.

P. Preciso manter o botão de injeção pressionado até que a injeção esteja completa?

R. Isto não é necessário, mas pode ajudar a manter a caneta estável e firme contra a sua pele.

P. E se a agulha não retrair após a injeção?

R. Verifique se a dose foi completamente injetada. Não toque na agulha ou coloque a tampa da base. Armazene em um local seguro e entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444.

P. E se eu ouvir mais de 2 cliques durante a minha injeção - 2 cliques altos e um mais suave. Eu recebi minha dose completa?

R. Alguns pacientes podem ouvir um clique suave antes do segundo clique alto. Esta operação é

normal da caneta. Não retire a caneta da sua pele até ouvir o segundo clique alto.

P. Como eu posso dizer que a minha injeção está completa?

R. Depois de pressionar o botão de injeção verde, você ouvirá 2 cliques altos. O segundo clique diz que a injeção está completa. Você também verá o êmbolo cinza na parte superior da base transparente.

P. E se a caneta for deixada em temperatura ambiente por mais que 30 minutos?

R. Se necessário, a caneta pode ser deixada fora do refrigerador em temperatura ambiente até 30°C por até 5 dias se protegida da luz solar direta. TALTZ deve ser descartado se não usado dentro do período de 5 dias em temperatura ambiente. Veja "**Como armazenar a sua caneta TALTZ**" para mais detalhes.

Em caso de dúvidas ou mais informações sobre TALTZ

É importante saber como injetar o medicamento corretamente e com segurança. Se você tiver dúvidas sobre a caneta TALTZ:

- Ligue para o seu médico
- Ligue para o Lilly SAC 0800 701 0444
- Visite www.lilly.com.br

Como armazenar a sua caneta TALTZ

O QUE FAZER

ARMAZENE a caneta no refrigerador entre 2°C a 8°C até você estar pronto para usá-la.
Se necessário, a caneta pode ser deixada fora do refrigerador à temperatura ambiente até 30°C, por até 5 dias. TALTZ deve ser descartado se não for utilizado no período de 5 dias à temperatura ambiente.

ESPERE 30 minutos para deixar que a caneta atinja a temperatura ambiente antes de você usá-la.

O QUE NÃO FAZER

NÃO congele a caneta. Se a caneta foi congelada, **não a utilize.**

NÃO leve a caneta ao micro-ondas, **NÃO** coloque água quente sobre a caneta e **NÃO** exponha a caneta à luz solar direta.

NÃO agite a caneta.

Leia a Bula ao Paciente do medicamento TALTZ presente dentro desta caixa para saber mais sobre o seu medicamento.

Registro MS - 1.1260.0196

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP n° 76601

Fabricado por:
ELI LILLY AND COMPANY - Indianápolis - EUA

Importado por:
ELI LILLY DO BRASIL LTDA.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil
CNPJ 43.940.618/0001-44

TALTZ é uma marca registrada da Eli Lilly and Company.

Copyright © 2021, Eli Lilly and Company. Todos os direitos reservados.

A caneta TALTZ cumpre os requerimentos vigentes de precisão de dose e funcionais da ISO 11608-1:2012 e 11608-5:2012.

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

PRESERVE A NATUREZA
MATERIAL RECICLÁVEL