

ILUMYA

tildrakizumabe

Sun Farmacêutica do Brasil Ltda

Solução Injetável

100 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ILUMYA

tildrakizumabe

APRESENTAÇÕES

ILUMYA 100 mg/mL solução injetável – embalagem contendo 1 seringa preenchida de dose única.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de ILUMYA contém 100 mg de tildrakizumabe em 1 mL de solução injetável.

Excipientes: sacarose, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 80, água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ILUMYA é indicado para o tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave, e que são candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de ILUMYA (tildrakizumabe) foram avaliadas em dois testes de Fase 3 multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (reSURFACE 1 e reSURFACE 2). Nos estudos reSURFACE 1 e reSURFACE 2 foram inscritos um total de 1862 pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas que tiveram um envolvimento mínimo da área de superfície corporal (BSA) de 10%, uma pontuação da Avaliação Global do Médico (PGA) de ≥ 3 na avaliação geral (espessura da placa, eritema e descamação) de psoríase em uma escala de gravidade de 0 a 5, Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) ≥ 12 , e que eram candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica. Pacientes com formas não em placa de psoríase (por exemplo, eritrodérmica, pustulosa, gutata) foram excluídos dos estudos. A randomização foi estratificada por peso corporal (≤ 90 kg ou >90 kg) e exposição prévia a terapia biológicas para psoríase (sim/não).

Nesses estudos, houve um período inicial de 12 semanas controlado por placebo em que os pacientes foram randomizado para ILUMYA (incluindo 100 mg e 200 mg em 0, 4 e a cada doze semanas depois [Q12W]) ou placebo. Veja o desenho do estudo na Tabela 1, abaixo. Os estudos reSURFACE 1 e reSURFACE 2 avaliaram as mudanças desde o início até a semana 12 nos dois endpoints co-primários: 1) PASI 75 e 2) PGA de “0” (limpo) ou “1” (mínimo), com pelo menos 2 pontos de melhoria da linha de base. Outros resultados avaliados em reSURFACE 1 e reSURFACE 2 incluíram a proporção de pacientes que atingiram PASI 90 e PASI 100. No grupo ativo estudo comparador

(reSURFACE 2), os pacientes também foram randomizados para receber etanercepte 50 mg duas vezes por semana durante 12 semanas, e depois semanalmente até 28 semanas. O período total de tratamento foi de 52 ou 64 semanas.

Tabela 1. Resumo do desenho do estudo clínico e dados demográficos para reSURFACE 1 e reSURFACE 2.

Estudo	Desenho do estudo	Dosagem, via de administração e duração	Sujeitos do estudo	Média (idade) Range	Sexo
reSURFACE 1 (P010)	Fase 3, randomizado, placebo controlado, estudo duplo cego paralelo	tildrakizumabe (TIL) 100 mg ou 200 mg subcutâneo (SC), semanas 0, 4 e depois a cada 12 semanas até 64 semanas* ou Placebo (PBO) SC nas semanas 0 e 4, randomizado para tratamento ativo após 12 semanas**	772 (TIL 100 mg: 309; TIL 200 mg: 308; PBO: 155)	46,9 (18-82)	239 F (31%)/ 533 M (69%)
reSURFACE 2 (P011)	Fase 3, randomizado, placebo e ativo controlado, duplo cego, double-dummy, paralelo	TIL 100 ou 200 mg, SC, semanas 0, 4 e depois a cada 12 semanas até 52 semanas* ou PBO SC nas semanas 0 e 4** ou 50 mg de etanercepte (ETN) duas vezes semanalmente durante 12 semanas e uma vez semanalmente até 28 semanas***	1090 (TIL 100 mg: 307; TIL 200 mg: 314; PBO: 156; ETN: 313)	45,2 (19-81)	311 F (28.5%)/ 779 M (71.5%)

*Os pacientes TIL que não atingiram PASI 50 na semana 28 foram descontinuados do estudo.

**Os pacientes com PBO foram randomizados novamente 1:1 para receber TIL 100 mg ou TIL 200 mg a partir da semana 12 em diante.

***Pacientes ETN que foram parciais ou não responderam na semana 28 foram transferidos para TIL 200 mg.

Resultado dos estudos

As características demográficas gerais e de linha de base nos estudos reSURFACE 1 e reSURFACE 2 foram consistentes em ensaios individuais. Os pacientes tinham de 18 a 82 anos, com idade média de 45,9. A mediana do escore PASI basal variou de 17,7 a 18,4 entre os grupos de tratamento. O escore PGA basal foi marcado ou grave em 33,4% dos pacientes. De todos os pacientes, 35,8% receberam fototerapia prévia, 41,1% receberam terapia sistêmica convencional anterior, 16,7% receberam terapia biológica prévia para o tratamento da psoríase em placas. Um total de 15,4% dos pacientes do estudo tinha história de artrite psoriática. A média basal do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) variou de 13,0 a 14,8.

Os estudos reSURFACE 1 e reSURFACE 2 avaliaram as alterações desde o início até a semana 12 nos dois endpoints co-primários: 1) PASI 75 e 2) PGA de “0” (limpo) ou “1” (mínimo), com pelo menos 2 pontos de melhoria da linha de base. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes que atingiram PASI 90, PASI 100, a proporção de pacientes com DLQI 0 ou 1 e a manutenção da eficácia até 52/64 semanas.

Os resultados obtidos nas semanas 12, 28 e posteriores (até a semana 64 no reSURFACE 1 e até a semana 52 no reSURFACE 2) são apresentados na **Tabela 2** e na **Tabela 3**.

Tabela 2. Resumo das taxas de resposta nos estudos reSURFACE 1 e reSURFACE 2.

	Semana 12 (2 doses)*				Semana 28 (3 doses)*		
	200 mg	100 mg	Placebo	Etanercepte	200 mg	100 mg	Etanercepte
reSURFACE 1							
Nº de pacientes	308	309	154	-	298	299	-
PASI 75 ^a (%)	62,3 ^{†b}	63,8 ^{†b}	5,8 ^b	-	81,9 ^c	80,4 ^c	-
PGA de “limpo” ou “mínimo” com ≥ 2 pontos de melhoria desde a linha de base ^a (%)	59,1 ^{†b}	57,9 ^{†b}	7,1 ^b	-	69,1 ^c	66,0 ^c	-
PASI 90 (%)	35,4 ^{†b}	34,6 ^{†b}	2,6 ^b	-	59,0 ^c	51,6 ^c	-
PASI 100 (%)	14,0 ^{†b}	13,9 ^{†b}	1,3 ^b	-	31,5 ^c	23,5 ^c	-
DLQI Score 0 ou 1 (%)	44,2 [†]	41,5 [†]	5,3	-	56,7 ^c	52,4 ^c	-
reSURFACE 2							
Nº de pacientes	314	307	156	313	299	294	289

PASI 75 ^a (%)	65,6 ^{†‡b}	61,2 ^{†‡} _b	5,8 ^b	48,2 ^b	72,6 ^{‡b}	73,5 ^{‡b}	53,6 ^b
PGA de “limpo” ou “mínimo” com ≥ 2 pontos de melhoria desde a linha de base ^a (%)	59,2 ^{†‡b}	54,7 ^{†b}	4,5 ^b	47,6 ^b	69,2 ^{‡b}	64,6 ^{‡b}	45,3 ^b
PASI 90 (%)	36,6 ^{†‡b}	38,8 ^{†‡} _b	1,3 ^b	21,4 ^b	57,7 ^{‡c}	55,5 ^{‡c}	29,4 ^c
PASI 100 (%)	11,8 ^{†‡b}	12,4 ^{†‡} _b	0	4,8 ^b	27,0 ^{‡c}	22,8 [‡]	10,7 ^c
DLQI Score 0 ou 1 (%)	47,4 ^{†‡}	40,2 [†]	8,0	35,5	27,0 ^{‡c}	54,1 ^{‡c}	39,4 ^c

^a Endpoint co-primário de eficácia na semana 12.

^b Imputação de não respondedor para dados ausentes.

^c Sem imputação de dados ausentes.

*O número de doses administradas refere-se apenas aos grupos de tildrakizumabe.

n = número de pacientes no conjunto de análise completo para os quais os dados estavam disponíveis, após imputação quando aplicável.

valores de p calculados usando o teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por peso corporal (≤ 90 kg, >90 kg) e anterior exposição a terapia biológica para psoríase (sim/não).

[†] $p \leq 0,001$ versus placebo; [‡] $p \leq 0,001$ versus etanercepte; [‡] $p \leq 0,05$ versus etanercepte.

Manutenção da Resposta

A manutenção da resposta nos estudos reSURFACE1 e reSURFACE2 é apresentada na **Tabela 3**.

A manutenção e a durabilidade da resposta do PASI 90 ao longo do tempo são apresentadas na **Figura 1**.

Tabela 3. Manutenção da resposta nos estudos reSURFACE 1 e reSURFACE 2.

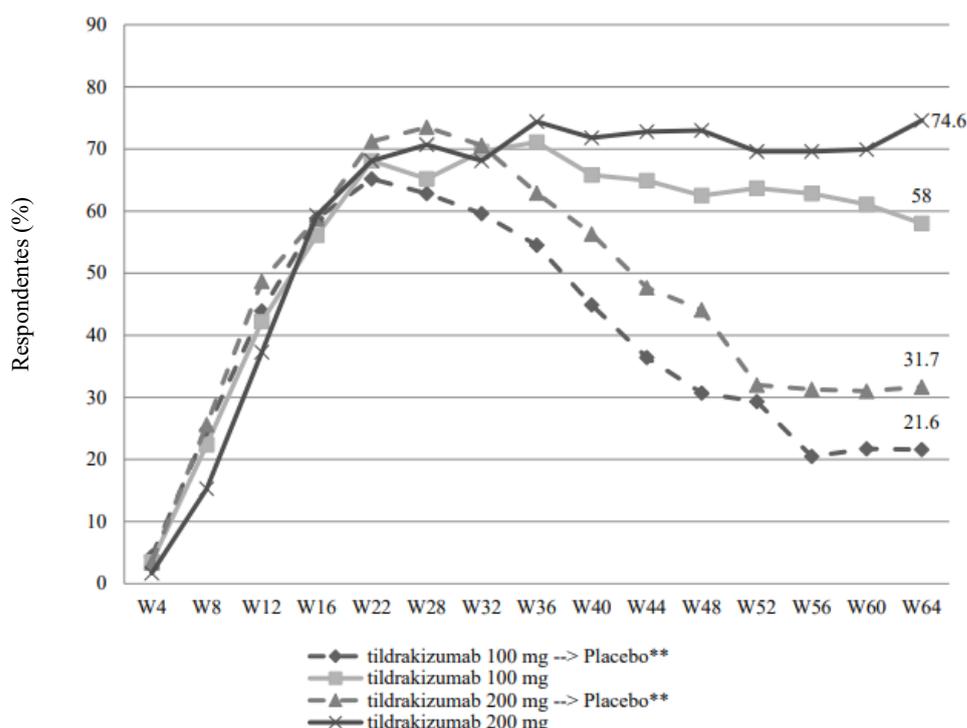
	Resposta de longo prazo ^{a,b}			
	200 mg		100 mg	
	Semana 28	Semana 64	Semana 28	Semana 64
reSURFACE 1				
Nº de pacientes	116	114	115	112
PGA de “limpo” ou “mínimo” com ≥ 2 pontos de melhoria desde a linha de base (%)	80,2	76,3	80,9	61,6
PASI 90 (%)	70,7	74,6	65,2	58,0
PASI 100 (%)	38,8	40,4	25,2	32,1

reSURFACE 2	Semana 28	Semana 64	Semana 28	Semana 64
Nº de pacientes	108	105	213	204
PGA de “limpo” ou “mínimo” com ≥ 2 pontos de melhoria desde a linha de base (%)	88,0	84,8	84,0	79,4
PASI 90 (%)	75,0	81,9	74,2	78,4
PASI 100 (%)	34,3	46,7	30,2	35,3

^a Resposta de longo prazo em pacientes que responderam (atingiram pelo menos PASI 75) ao tildrakizumabe na semana 28.

^b Nenhuma imputação para dados ausentes.

Figura 1. Manutenção e durabilidade da resposta PASI 90. Proporção de pacientes com resposta PASI 90 ao longo do tempo até a semana 64 (conjunto de análise completa parte 3*).



Pacientes randomizados para tildrakizumabe 100 mg ou tildrakizumabe 200 mg na Parte 1 que responderam PASI 75 na semana 28 (reSURFACE1).

*Sem imputação de dados ausentes.

**Estes pacientes foram transferidos para placebo na semana 28

Qualidade de vida/resultados relatados pelo paciente

Na semana 12 e entre os estudos, o tildrakizumabe foi associado a uma melhora estatisticamente significativa na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde conforme avaliado pelo DLQI (Tabela 2).

As melhorias foram mantidas ao longo do tempo na semana 52, 63,7% (100 mg) e 73,3% (200 mg) em reSURFACE 1 e 68,8% (100 mg) e 72,4% (200 mg) em reSURFACE 2 de pacientes que eram respondedores de PASI 75 na semana 28 com um DLQI de 0 ou 1.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação: O tildrakizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado que se liga seletivamente à subunidade p19 da IL-23 e inibe sua interação com o receptor da IL-23. A IL-17A é uma citocina que surge naturalmente e que está envolvida em respostas inflamatórias imunológicas. Tildrakizumabe inibe a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.

Farmacodinâmica: Nenhum estudo formal de farmacodinâmica foi realizado com **ILUMYA**.

Farmacocinética: A farmacocinética do tildrakizumabe aumenta proporcionalmente ao longo de uma faixa de dose de 50 mg a 200 mg (0,5 a 2 vezes a posologia recomendada aprovada) após administração subcutânea em indivíduos com psoríase em placas. As concentrações no estado de equilíbrio foram alcançadas na Semana 16 após a administração subcutânea de tildrakizumabe nas Semanas 0, 4 e a cada 12 semanas a partir de então. Na dose de 100 mg na Semana 16, as concentrações mínimas de estado de equilíbrio médias (\pm DP) variaram de $1,22 \pm 0,94$ mcg/mL a $1,47 \pm 1,12$ mcg/mL. A média geométrica (CV%) na Cmax no estado de equilíbrio foi de 8,1 mcg/mL (34%).

Absorção: A biodisponibilidade absoluta de tildrakizumabe foi estimada em 73-80% após injeção subcutânea. O pico de concentração (Cmax) foi alcançado em aproximadamente 6 dias.

Distribuição: O volume médio geométrico (CV%) de distribuição é de 10,8 L (24%).

Eliminação: A média geométrica (CV%) da depuração sistêmica foi de 0,32 L/dia (38%) e a meia-vida foi de aproximadamente 23 dias (23%).

Metabolismo: A via metabólica de tildrakizumabe não foi caracterizada. Como um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado, espera-se que o tildrakizumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas de maneira semelhante à IgG endógena.

Populações Específicas: Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de tildrakizumabe com base na idade (≥ 18 anos). Não foram realizados estudos específicos para determinar o efeito da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética de tildrakizumabe.

Peso Corporal: As concentrações de tildrakizumabe foram mais baixas em indivíduos com maior peso corporal.

Estudos de Interação Medicamentosa:

Substratos do Citocromo P450: A AUC_{inf} do dextrometorfano (substrato de CYP2D6) aumentou 20% quando usado concomitantemente com tildrakizumabe 200 mg (duas vezes a dose recomendada aprovada) administrado por via subcutânea nas Semanas 0 e 4 em indivíduos com psoríase em placas. Não foram observadas mudanças clinicamente significativas na AUC_{inf} da cafeína (substrato de CYP1A2), varfarina (substrato de CYP2C9), omeprazol (substrato de CYP2C19) e midazolam (substrato de CYP3A4).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Reações graves de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”, “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Imunizações

Antes de iniciar a terapia com **ILUMYA**, considere a conclusão de todas as imunizações apropriadas para a idade de acordo com as diretrizes de imunização atuais. Evite o uso de vacinas vivas em pacientes tratados com **ILUMYA**. Não há dados disponíveis sobre a resposta a vacinas vivas ou inativas.

Hipersensibilidade

Casos de angioedema e urticária ocorreram em indivíduos tratados com **ILUMYA** em estudos clínicos. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, descontinue **ILUMYA** imediatamente e inicie a terapia apropriada.

Infecções

ILUMYA pode aumentar o risco de infecção. Embora as infecções tenham sido levemente mais comuns no grupo **ILUMYA** (23%), a diferença na frequência de infecções entre o grupo **ILUMYA** e o grupo placebo foi inferior a 1% durante o período controlado por placebo. No entanto, os indivíduos com infecções ativas ou histórico de infecções recorrentes não foram incluídos nos estudos clínicos. As infecções respiratórias superiores ocorreram com mais frequência no grupo **ILUMYA** do que no grupo placebo.

As taxas de infecções graves para o grupo **ILUMYA** e o grupo placebo foram $\leq 0,3\%$. O tratamento com **ILUMYA** não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção ativa clinicamente importante até que a infecção desapareça ou seja tratada adequadamente.

Em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente, considere os riscos e benefícios antes de prescrever **ILUMYA**. Instrua os pacientes a procurarem ajuda médica se ocorrerem sinais ou sintomas de infecção crônica ou aguda clinicamente importante. Se um paciente desenvolver uma infecção clinicamente importante ou grave ou não estiver respondendo à terapia padrão, monitore o paciente de perto e considere a suspensão de **ILUMYA** até que a infecção resolva.

Avaliação de Pré-tratamento para Tuberculose

Avalie os pacientes quanto à infecção por tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com **ILUMYA**. Inicie o tratamento da TB latente antes de administrar **ILUMYA**. Em estudos clínicos, de

55 indivíduos com TB latente que foram simultaneamente tratados com **ILUMYA** e profilaxia de TB apropriada, nenhum indivíduo desenvolveu TB ativa (durante o acompanhamento médio de 56,5 semanas). Um outro indivíduo desenvolveu tuberculose durante o tratamento com **ILUMYA**. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de TB ativa durante e após o tratamento com **ILUMYA**.

Considere a terapia anti-TB antes do início de **ILUMYA** em pacientes com histórico anterior de TB latente ou ativa, nos quais um curso de tratamento adequado não pode ser confirmado. Não administre **ILUMYA** a pacientes com infecção TB ativa.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico de **ILUMYA**.

Nenhum efeito sobre os parâmetros de fertilidade foi observado em macacos cinomolgos machos ou fêmeas que receberam tildrakizumabe em doses subcutâneas ou intravenosas de até 140 mg/kg uma vez a cada duas semanas por 3 meses (133 ou 155 vezes a MRHD, respectivamente, com base na comparação de AUC). Os macacos não foram acasalados para avaliar a fertilidade.

Gravidez

Resumo de Risco

Dados limitados disponíveis com o uso de **ILUMYA** em mulheres grávidas são insuficientes para informar um risco associado a medicamentos de resultados adversos no desenvolvimento. Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária; portanto, **ILUMYA** pode ser transferido da mãe para o feto. Um estudo de desenvolvimento embrionário-fetal conduzido com tildrakizumabe em macacas grávidas não revelou efeitos relacionados ao tratamento para o feto em desenvolvimento quando tildrakizumabe foi administrado por via subcutânea durante a organogênese até próximo ao parto em doses até 159 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD). Quando a dosagem foi continuada até o parto, um pequeno aumento na morte neonatal foi observado em 59 vezes a MRHD [consulte Dados]. O significado clínico deste achado não clínico é desconhecido. Todas as gravidezes têm um risco de fundo de defeito na nascença, perda ou outros resultados adversos. O risco estimado de fundo de grandes defeitos congênitos e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, o risco de fundo estimado de grandes defeitos congênitos clinicamente reconhecidos e abortos espontâneos em gravidezes é 2-4% e 15-20%, respectivamente.

Dados

Dados de Animais

Em um estudo de desenvolvimento embrionário-fetal, doses subcutâneas de até 300 mg/kg de tildrakizumabe foram administradas a macacas cinomolgos grávidas uma vez a cada duas semanas durante a organogênese até o dia 118 da gestação (22 dias após o parto). Nenhuma toxicidade materna ou embrionária-fetal foi observada com doses de até 300 mg/kg (159 vezes a MRHD de 100 mg, com base na comparação de AUC).

Tildrakizumabe cruzou a placenta em macacos.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, doses subcutâneas de até 100 mg/kg de tildrakizumabe foram administradas a macacas cinomolgos grávidas uma vez a cada duas semanas

desde o dia 50 de gestação até ao parto. As mortes neonatais ocorreram na prole de um macaco controle, dois macacos com dose de 10 mg/kg (6 vezes a MRHD com base na comparação de AUC) e quatro macacos com dose de 100 mg/kg (59 vezes a MRHD com base na comparação de AUC). O significado clínico destes achados não clínicos é desconhecido. Nenhum efeito adverso relacionado ao tildrakizumabe foi observado nos bebês restantes, desde o nascimento até os 6 meses de idade.

Lactação

Resumo de Risco

Não existem dados sobre a presença de tildrakizumabe no leite humano, os efeitos no bebê amamentado ou os efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG humana é secretada no leite materno. Tildrakizumabe foi detectado no leite de macacos.

Os benefícios para o desenvolvimento e para a saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe para **ILUMYA** e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre o amamentado de **ILUMYA** ou da condição materna subjacente.

Dados

Dados de Animais

Níveis muito baixos de tildrakizumabe foram detectados no leite materno de macacos no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal descrito em 8.1. As concentrações médias de tildrakizumabe no leite foram de aproximadamente 0,09 - 0,2% daquelas no soro nos dias 28 e 91 após o parto.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de **ILUMYA** em pacientes pediátricos (<18 anos de idade) não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

Um total de 1.083 indivíduos foram expostos a **ILUMYA** 100 mg durante as Fases 2 e 3 dos estudos. Um total de 92 indivíduos tinham 65 anos ou mais e 17 indivíduos tinham 75 anos ou mais. Embora nenhuma diferença na segurança ou eficácia tenha sido observada entre indivíduos mais velhos e mais jovens, o número de indivíduos com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

Atenção: contém 70 mg de sacarose por seringa preenchida.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes. Contém sacarose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Produtos biológicos, tais como tildrakizumabe, não são submetidos ao metabolismo usual ou usam vias de transportador que são relevantes para as moléculas pequenas. Espera-se que a ausência de vias sobrepostas limite o potencial para interações baseada na PK. Portanto, não é previsto que medicamentos de moléculas pequenas concomitantes afetem a PK de tildrakizumabe.

Vacinas vivas

Evite o uso de vacinas vivas em pacientes tratados com **ILUMYA**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ILUMYA deve ser conservado entre 2°C a 8°C. Não congelar. Proteger da luz. Não agitar.

ILUMYA pode ser mantido em temperatura ambiente a 25°C por até 30 dias na embalagem original para proteger da luz.

Depois de armazenado em temperatura ambiente, não coloque de volta na geladeira. Se não for usado em 30 dias, descarte ILUMYA. Não conservar acima de 25°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.

Aparência: ILUMYA (tildrakizumabe) injetável é uma solução estéril, sem conservantes, límpida a levemente opalescente, incolor a levemente amarela. **ILUMYA** é fornecido como uma seringa pré-preenchida de dose única por embalagem que fornece 1 mL de uma solução de 100 mg/mL

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ILUMYA é administrado por injeção subcutânea. A dose recomendada é de 100 mg nas Semanas 0, 4 e a cada doze semanas daí em diante. Cada seringa contém 1 mL de tildrakizumabe 100 mg/mL.

Para instruções detalhadas sobre como injetar **ILUMYA** siga as “**Instruções de uso de ILUMYA solução injetável em seringa preenchida**”, ao final desta bula.

ILUMYA deve ser administrado por um profissional de saúde ou paciente (autoaplicação). Administre **ILUMYA** por via subcutânea. Cada seringa pré-preenchida destina-se a uma única utilização. Injete a quantidade total (1 mL), que fornece 100 mg de tildrakizumabe por seringa. Se uma dose for esquecida, administre-a o mais rápido possível. Depois disso, retome a dosagem no intervalo programado regularmente.

Descarte qualquer porção não utilizada. Descarte a seringa usada em recipientes para perfurocortantes.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em ensaios clínicos, um total de 1.994 indivíduos com psoríase em placas foi tratado com **ILUMYA** dos quais 1.083 indivíduos foram tratados com **ILUMYA** 100 mg. Destes, 672 indivíduos foram expostos por pelo menos 12 meses, 587 por 18 meses e 469 por 24 meses.

Os dados de três ensaios placebo-controlado (Ensaio 1, 2 e 3) em 705 indivíduos (média de idade de 46 anos, 71% homens, 81% brancos) foram agrupados para avaliar a segurança de **ILUMYA** (100 mg administrados por via subcutânea nas semanas 0 e 4, seguido por a cada 12 semanas [Q12W]).

Período placebo-controlado (semanas 0-16 do ensaio 1 e semanas 0-12 dos ensaios 2 e 3).

No período placebo-controlado dos Ensaios 1, 2 e 3 no grupo de 100 mg, ocorreram eventos adversos em 48,2% dos indivíduos no grupo **ILUMYA** em comparação com 53,8% dos indivíduos no grupo placebo. As taxas de eventos adversos graves foram de 1,4% no grupo **ILUMYA** e 1,7% no grupo placebo.

A **tabela 4** apresenta um resumo das reações adversas que ocorreram em uma taxa de pelo menos 1% e em uma taxa mais alta no grupo **ILUMYA** do que no grupo placebo.

Tabela 4. Reações adversas ocorrendo em $\geq 1\%$ dos indivíduos no grupo **ILUMYA e mais frequentemente do que no grupo placebo nos ensaios de psoríase em placas 1, 2 e 3**

Reação adversa	ILUMYA 100 mg (N = 705)	Placebo (N = 355)
	N (%)	N (%)
Infecções respiratórias superiores*	98 (14)	41 (12)
Reação no local da injeção †	24 (3)	7 (2)
Diarreia	13 (2)	5 (1)

*As infecções respiratórias superiores incluem nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, infecção viral do trato respiratório superior e faringite.

†As reações no local da injeção incluem urticária no local da injeção, prurido, dor, reação, eritema, inflamação, edema, hematoma e hemorragia.

Durante o período placebo-controlado dos Ensaios 1, 2 e 3, as reações adversas que ocorreram em taxas menores que 1%, mas maiores que 0,1% no grupo **ILUMYA** e em uma taxa maior do que no grupo placebo incluíram tontura e dor nas extremidades.

Reações adversas tabuladas

A **tabela 5** lista todas as reações adversas identificadas nos ensaios placebo-controlado (Estudos 1, 2 e 3). As reações identificadas no grupo **ILUMYA** são listadas abaixo juntamente com a classificação

de frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito comum (> 10%); comum (1% e < 10%) e incomum (0,1% e < 1%).

Tabela 5. Reações adversas identificadas nos ensaios placebo-controlado (Estudos 1, 2 e 3) no grupo ILUMYA

Reação adversa	Muito comum	Comum	Incomum
Distúrbios respiratórios	Nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, infecção viral do trato respiratório superior e faringite.		
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Urticária no local da injeção, prurido, dor, reação, eritema, inflamação, edema, hematoma e hemorragia.	Dor nas extremidades
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia	
Distúrbios do sistema nervoso			Tontura

Reações Adversas Específicas

Reações de Hipersensibilidade

Casos de angioedema e urticária ocorreram em indivíduos tratados com **ILUMYA** em ensaios clínicos.

Infecções

As infecções foram ligeiramente mais comuns no grupo **ILUMYA**. A diferença na frequência de infecções entre o grupo **ILUMYA** (23%) e o grupo placebo foi inferior a 1% durante o período placebo-controlado. As infecções mais comuns ($\geq 1\%$) foram infecções respiratórias superiores. As taxas de infecções graves para o grupo **ILUMYA** e o grupo placebo foram $\leq 0,3\%$.

Segurança até a semana 52/64

Durante a semana 52 (ensaios 1 e 3) e semana 64 (ensaio 2), nenhuma nova reação adversa foi identificada com o uso de **ILUMYA** e a frequência das reações adversas foi semelhante à observada

durante o período placebo-controlado.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade do anticorpo (incluindo anticorpo neutralizante) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para tildrakizumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou para outros produtos pode ser errônea.

Até a semana 64, aproximadamente 6,5% dos indivíduos tratados com **ILUMYA** 100 mg desenvolveram anticorpos para tildrakizumabe. Dos indivíduos que desenvolveram anticorpos para tildrakizumabe, aproximadamente 40% (2,5% de todos os indivíduos que receberam **ILUMYA**) apresentaram anticorpos classificados como neutralizantes. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para tildrakizumabe foi associado a concentrações séricas mais baixas de tildrakizumabe e eficácia reduzida.

Dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas ao medicamento foram identificadas durante o uso de **ILUMYA** após sua aprovação em outros mercados. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com certeza a frequência dessas reações ou estabelecer relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios gastrointestinais: Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal superior;

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Reações no local de injeção (inclui eritema no local de injeção, dor, reação, inchaço, prurido, inflamação, erupção cutânea), dor, pirexia, fadiga, astenia, edema facial;

Distúrbios do sistema imunológico: Hipersensibilidade;

Infecções: Pneumonia, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, bronquite, herpes zoster, nasofaringite;

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: Dor nas costas e artralgia;

Distúrbios do sistema nervoso: Tontura e dor de cabeça;

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Dispneia;

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Prurido, erupção cutânea, eritema, esfoliação da pele, alopecia.

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

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.

10. SUPERDOSE

Durante a Fase 1 do programa de desenvolvimento, experiência clínica foi adquirida com doses de tildrakizumabe tão altas quanto 10 mg/kg IV e 400 mg SC. Informações clínicas relacionadas à superdosagem em estudos clínicos são discutidas na para o agrupamento de segurança controlado por placebo de Fase 2b/3. Houve 28 incidentes de superdosagem acidental sem AEs em 27 pacientes, e todos os eventos foram resolvidos sem sequelas. Nenhum paciente ultrapassou uma dose única de 200 mg em um determinado momento. Um único paciente recebeu 400 mg (duas injeções de 200 mg administradas com diferença de 2 semanas). Essa seria a dose mais alta recebida, embora ela não tenha sido administrada em um único momento. Não houve eventos de superdosagem no agrupamento de extensão de segurança de Fase 3.

Em caso de sobredosagem, monitore o paciente quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e administre imediatamente o tratamento sintomático apropriado.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.4682.0112

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Schützenstrasse. 87, 88212
Ravensburg, Alemanha

Importado e registrado por:

Sun Farmacêutica do Brasil Ltda
Rodovia GO 080 Km 02
Quadra CH Lote 1 e 2 - Fazenda Planície - Goiânia/GO
CEP: 74.686-100
CNPJ: 05.035.244/0001-23
SAC 0800 719 9702

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



ILUMYA_VPROF_02
02/2025

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/09/2024	1341728/24-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Versão inicial	VP e VPS	Seringa preenchida de 100mg/mL, com 1 mL
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Seringa preenchida de 100mg/mL, com 1 mL