

APRESENTAÇÕES

EBGLYSS é uma solução injetável e está disponível em uma caneta aplicadora que contém 125 mg/mL de lebriquizumabe.

Cada embalagem contém 1 ou 2 canetas aplicadoras de 2 mL cada.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS E 40 KG

COMPOSIÇÃO

Cada caneta aplicadora contém 250 mg de lebriquizumabe em 2 mL (125 mg/mL).

Excipientes: histidina, ácido acético, sacarose, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Dermatite Atópica

EBGLYSS é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos, com idade igual ou maior a 12 anos e com peso de 40 Kg ou mais, com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados.

EBGLYSS pode ser utilizado com ou sem tratamento tópico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dermatite Atópica

Três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, ADvocate 1 (NCT04146363), ADvocate 2 (NCT04178967) (estudos em monoterapia), e ADhere, (NCT04250337) (estudo em combinação com corticosteroides), incluíram um total de 1.062 indivíduos acima de 12 anos de idade com dermatite atópica (DA) moderada a grave, não adequadamente controlada por medicação(ões) tópica(s) e que eram candidatos à terapia sistêmica. Um total de 148 indivíduos (14%) eram adolescentes (acima de 12 anos e menores de 18 anos, pesando pelo menos 40 Kg) e 914 indivíduos (86%) eram adultos. A gravidade da doença foi definida pela pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA) ≥ 3 na avaliação geral das lesões da DA, em uma escala de gravidade de 0 a 4; pela pontuação no Índice de Gravidade e Área do Eczema (EASI) ≥ 16 , em uma escala de 0 a 72; e pela área mínima de superfície corporal envolvida $\geq 10\%$. Os indivíduos nos estudos ADvocate 1, ADvocate 2 e ADhere com histórico de uso prévio de corticosteroide tópico foram incluídos (98%). O uso prévio de imunossupressor sistêmico específico ou terapias imunomoduladoras (46%) foi permitido o que também incluiu corticosteroides e ciclosporina. Indivíduos com uso prévio de dupilumabe e traloquinumabe foram excluídos dos estudos ADvocate 1 e ADvocate 2. O uso prévio de dupilumabe e traloquinumabe foi permitido para inclusão no estudo ADhere (15%) com exceção de indivíduos que foram submetidos ao tratamento com dupilumabe dentro de 8 semanas antes da visita do período basal.

No período basal, 50% dos indivíduos eram do sexo masculino, 63% eram brancos, 63% dos indivíduos tinham uma pontuação IGA inicial de 3 (DA moderada) e 37% dos indivíduos tinham uma pontuação IGA inicial de 4 (DA grave). A média do EASI no período basal foi de 29, e a pontuação na Escala de Classificação Numérica (NRS) de prurido foi de 7, em uma escala de 0-10, no período basal. De todos os indivíduos, 99% haviam recebido tratamento anterior para DA.

Em todos os três estudos, os indivíduos do grupo tratado com EBGLYSS receberam injeções subcutâneas de 500 mg na Semana 0 e na Semana 2, seguidas por injeções subcutâneas de 250 mg a cada duas semanas (Q2W) até a Semana 16.

Para avaliar a manutenção e a durabilidade da resposta nos estudos em monoterapia (ADvocate 1 e ADvocate 2), os indivíduos originalmente randomizados para o grupo tratado com EBGLYSS que atingiram uma pontuação IGA 0 ou 1, ou que obtiveram redução de pelo menos 75% no EASI [EASI-75] na Semana 16 em comparação ao período basal, e que não necessitaram de terapia de resgate, foram randomizados novamente para 36 semanas adicionais de uma dose de manutenção de 250 mg de EBGLYSS Q2W (a cada 2 semanas), uma dose de manutenção de 250 mg de EBGLYSS Q4W (a cada 4 semanas) ou placebo.

Indivíduos que não atingiram pontuação IGA 0 ou 1 ou EASI-75 na Semana 16, ou indivíduos que necessitaram de terapia de resgate durante as primeiras 16 semanas foram tratados com 250 mg de EBGLYSS Q2W em estudo clínico aberto.

No estudo com terapia concomitante (ADhere), os indivíduos receberam EBGLYSS + corticosteroides tópicos (CTs) ou placebo + CTs. Inibidores da calcineurina tópicos foram permitidos apenas em áreas sensíveis, como face, pescoço, dobras cutâneas e genitais. Indivíduos do grupo que recebeu EBGLYSS + CTs que alcançaram pontuação IGA 0 ou 1 ou EASI-75 na Semana 16, e que não precisaram de terapia de resgate, foram randomizados novamente para o tratamento com 250 mg de EBGLYSS Q2W + CTs ou 250 mg de EBGLYSS Q4W + CTs no estudo de extensão de longo prazo. Indivíduos no grupo placebo, ou indivíduos no grupo que recebeu EBGLYSS que não atingiram pontuação IGA 0 ou 1 ou EASI-75 na Semana 16, ou aqueles que necessitaram de terapia de resgate, receberam 250 mg de EBGLYSS Q2W em estudo clínico de extensão de longo prazo, aberto.

Todos os três estudos avaliaram o desfecho primário, a proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação IGA 0 (limpo) ou 1 (quase limpo) e uma melhora de pelo menos 2 pontos, desde o período basal até a Semana 16. Desfechos secundários avaliados na Semana 16 incluíram a proporção de indivíduos com EASI-75 e EASI-90, e a melhora na gravidade do prurido, conforme definido por uma redução de pelo menos 4 pontos na escala NRS de prurido de 11 pontos. Os estudos ADvocate 1 e ADvocate 2 também avaliaram a manutenção e a durabilidade da resposta até a Semana 52 como desfechos secundários.

Resposta clínica na Semana 16 (ADvocate 1, ADvocate 2 e ADhere)

São apresentados na Tabela 1 os resultados dos estudos em monoterapia com EBGLYSS (ADvocate 1 e ADvocate 2) e do estudo EBGLYSS + CTs (ADhere).

Tabela 1: Resultados de eficácia de EBGLYSS com e sem uso concomitante de CTs na Semana 16

	ADvocate 1			ADvocate 2			ADhere		
	EBGLYSS 250 mg Q2W ^b	Placebo	Diferença do Placebo (IC de 95%)	EBGLYSS 250 mg Q2W ^b	Placebo	Diferença do Placebo (IC de 95%)	EBGLYSS 250 mg ^b Q2W + CTs	Placebo + CTs	Diferença do Placebo (IC de 95%)
Número de indivíduos	283	141	—	281	146	—	145	66	—
IGA 0 ou 1 ^c	43%***	13%	30% (22%, 38%)	33%***	11%	22% (14%, 30%)	41%*	22%	18% (5%, 32%)
EASI-75	59%***	16%	42% (33%, 51%)	52%***	18%	33% (24%, 42%)	70%***	42%	26% (12%, 41%)
EASI-90	38%***	9%	29% (21%, 36%)	31%***	10%	21% (13%, 28%)	41%**	22%	19% (6%, 32%)
Número de indivíduos com NRS de prurido ≥ 4 no período basal	263	130	—	253	134	—	130	57	—

Melhora de \geq 4 pontos na escala NRS de prurido	46%***	13%	33% (25%, 41%)	40%***	12%	28% (20%, 37%)	51%*	32%	19% (4%, 34%)
---	--------	-----	-------------------	--------	-----	-------------------	------	-----	------------------

^a Os indivíduos que receberam terapia de resgate ou descontinuaram o tratamento devido à falta de eficácia foram analisados como não respondedores. Os dados após a descontinuação do tratamento por qualquer outro motivo foram considerados ausentes. Quaisquer dados ausentes foram imputados usando MCMC-MI.

^b Indivíduos que receberam 500 mg de EBGLYSS na Semana 0 e na Semana 2, seguido por 250 mg Q2W até a Semana 16.

^c Desfecho primário. Respondedor foi definido como um indivíduo com pontuação IGA 0 ou 1 ("ausente" ou "quase ausente") e uma redução de \geq 2 pontos na escala IGA de 0-4.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ versus placebo.

Uma proporção maior de indivíduos tratados com EBGLYSS alcançou resposta IGA 0 ou 1 (com melhora \geq 2 pontos em relação ao período basal) até a Semana 4 nos estudos ADvocate 1 e ADvocate 2.

Uma proporção maior de indivíduos tratados com EBGLYSS alcançou uma melhora de pelo menos 4 pontos na escala NRS de prurido na Semana 2 no estudo ADvocate 1 e na Semana 4 no estudo ADvocate 2, em comparação ao período basal.

A avaliação quanto à idade, sexo, raça, peso corporal e tratamento anterior não mostrou diferenças significativas na resposta de EBGLYSS entre esses subgrupos na Semana 16.

Nos estudos ADvocate 1 e ADvocate 2, a frequência de terapia de resgate foi maior entre os indivíduos tratados com placebo. Um total de 105 (36,6%) indivíduos tratados com placebo necessitaram de uma ou mais terapias de resgate, e um total de 83 (14,7%) indivíduos tratados com EBGLYSS necessitaram de uma ou mais terapias de resgate antes da Semana 16. A terapia tópica de resgate representou 98 (34,1%) e 75 (13,3%) para os indivíduos tratados com placebo e EBGLYSS, respectivamente; para a terapia sistêmica de resgate, atingiu 20 (7,0%) para os indivíduos tratados com placebo e 15 (2,7%) para os indivíduos tratados com EBGLYSS.

No Estudo ADhere, que permitiu o uso de corticosteroides tópicos de baixa a média potência e inibidor da calcineurina tópico por todos os indivíduos, proporções menores de indivíduos em ambos os grupos de tratamento usaram terapia de resgate em comparação com os estudos em monoterapia. A frequência da terapia de resgate também foi maior entre os indivíduos tratados com placebo. Um total de 7 (10,6%) indivíduos tratados com placebo necessitou de uma ou mais terapias de resgate durante o estudo, e terapia de resgate foi usada por 6 (4,1%) indivíduos tratados com EBGLYSS. A terapia tópica de resgate representou 3 (4,5%) e 2 (1,4%) para os indivíduos tratados com placebo e EBGLYSS, respectivamente; para terapia de resgate sistêmica, foi 5 (7,6%) para os indivíduos tratados com placebo e 5 (3,4%) para os indivíduos tratados com EBGLYSS.

Manutenção e duração da reposta (Semana 16 à Semana 52)

Estudos em Monoterapia

Na Tabela 2 são apresentados os resultados dos indivíduos tratados com EBGLYSS que alcançaram pontuação IGA 0 ou 1 ou EASI-75 e não receberam terapia de resgate na Semana 16, e que foram randomizados novamente para 36 semanas de tratamento de manutenção com 250 mg de EBGLYSS Q2W, 250 mg de EBGLYSS Q4W ou placebo nos estudos ADvocate 1 e ADvocate 2.

Tabela 2: Resultados de eficácia de EBGLYSS na Semana 52 dos estudos ADvocate 1 e ADvocate 2^a

	ADvocate 1			ADvocate 2		
	EBGLYSS 250 mg Q2W	EBGLYSS 250 mg Q4W	Placebo	EBGLYSS 250 mg Q2W	EBGLYSS 250 mg Q4W	Placebo
Número de indivíduos respondedores que alcançaram resposta IGA 0 ou 1 na Semana 16^b	45	45	22	32	32	16
IGA 0 ou 1 ^b na Semana 52	76%	74%	47%	65%	81%	50%
Número de indivíduos respondedores com resposta EASI-75 na Semana 16	61	62	30	51	53	27
EASI-75 na Semana 52	79%	79%	61%	77%	85%	72%
Número de indivíduos com NRS de prurido ≥ 4 no período basal e que reportaram melhora de ≥ 4 pontos na escala NRS de prurido na Semana 16	38	29	17	23	36	11
Melhora de ≥ 4 pontos na escala NRS de prurido na Semana 52	81%	80%	65%	90%	88%	68%

^a Os indivíduos que receberam terapia de resgate sistêmica ou que descontinuaram o tratamento devido à falta de eficácia foram analisados como não respondedores. Os dados após medicação de resgate tópica ou descontinuação do tratamento por qualquer outro motivo foram considerados ausentes. Quaisquer dados ausentes foram imputados usando MCMC-MI.

^b Responder foi definido como um paciente com pontuação IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) e uma redução de ≥ 2 pontos em uma escala IGA de 0 a 4.

Em geral, o uso de terapia de resgate foi comparável para todos os grupos de tratamento durante o Período de Manutenção. O uso de terapia de resgate tópica de alta potência foi maior para os indivíduos re-randomizados para placebo (retirada de EBGLYSS). O uso de terapia de resgate sistêmica foi baixo em todos os grupos de tratamento.

Entre os indivíduos que receberam EBGLYSS durante o período de indução e continuaram o tratamento aberto com EBGLYSS 250 mg Q2W até a Semana 52 no braço de escape, 58% alcançaram EASI 75 e 28% alcançaram IGA 0 ou 1 com uma melhora de ≥ 2 pontos em relação ao período basal na Semana 52 no ADvocate-1 e ADvocate-2 (agrupados).

A maior parte da terapia de resgate utilizada na Semana 16 de Manutenção pela população do braço de escape foi tópica, com menos de 5% dos indivíduos usando uma terapia sistêmica de resgate. Os tratamentos tópicos foram utilizados por:

- 38% dos indivíduos que entraram no braço de escape provenientes do braço placebo do Período de Indução, e
- 28% dos indivíduos que entraram no braço de escape provenientes do braço EBGLYSS 250 mg Q2W do Período de Indução.

Estudo de terapia concomitante com CTs

Indivíduos tratados com EBGLYSS + CTs no estudo de combinação com CTs que atingiram pontuação IGA 0 ou 1 ou EASI-75 na Semana 16 e que não receberam terapia de resgate, entraram no estudo de extensão de longo prazo e foram randomizados novamente para receber 250 mg de EBGLYSS Q2W ou 250 mg de EBGLYSS Q4W.

A manutenção da resposta com pontuação IGA 0 ou 1 na Semana 56 foi de 75% para indivíduos que continuaram com 250 mg de EBGLYSS Q2W e de 87% para indivíduos que receberam 250 mg de EBGLYSS Q4W. A manutenção da resposta EASI-75 na Semana 56 foi de 86% para os indivíduos que continuaram com 250 mg de EBGLYSS Q2W e de 81% para os indivíduos que receberam 250 mg de EBGLYSS Q4W.

Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

Nos estudos em monoterapia ADvocate 1 e ADvocate 2, a média de idade dos pacientes adolescentes foi de 14,6 anos, o peso médio foi de 68,2 kg e 56,9% eram do sexo feminino. Nesses estudos, 63,7% tinham IGA basal de 3 (dermatite atópica moderada), 36,3% tinham IGA basal de 4 (dermatite atópica grave) e 47,1% haviam recebido tratamento sistêmico prévio. No estudo ADhere concomitante com CTs, a média de idade dos pacientes adolescentes foi de 14,6 anos, o peso médio foi de 62,2 kg e 50,0% eram do sexo feminino. Neste estudo, 76,1% tinham IGA basal de 3 (dermatite atópica moderada), 23,9% tinham IGA basal de 4 (dermatite atópica grave) e 23,9% haviam recebido tratamento sistêmico prévio.

Os resultados de eficácia na Semana 16 em pacientes adolescentes são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia da monoterapia com EBGLYSS em ADvocate-1, ADvocate-2 e terapia combinada de EBGLYSS com CTs na semana 16 em pacientes adolescentes

	ADvocate-1			ADvocate-2			ADhere		
	Semana 16								
	Placebo	EBYGLSS 250mg Q2W	Diferença do Placebo (IC de 95%)	Placebo	EBYGLSS 250mg Q2W	Diferença do Placebo (IC de 95%)	Placebo + CTs	EBYGLSS 250mg Q2W + CTs	Diferença do Placebo (IC de 95%)
Número de indivíduos	18	37	—	17	30	—	14	32	—
IGA 0 ou 1, %^a	22,2	48,6	26,4 (1,4, 51,5)	5,9	44,1**	38,3 (17,1, 59,4)	28,6	57,3	28,7 (-0,7, 58,0)
EASI-75, %^a	22,2	62,2**	39,9 (15,2, 64,7)	12	61,7**	49,7 (26,0, 73,4)	57,1	88,0*	30,9 (2,3, 59,4)
EASI-90, %^a	16,7	45,9*	29,3 (5,7, 52,8)	6,1	34,3*	28,1 (7,3, 49,0)	28,6	55,1	26,6 (-2,9, 56,0)
Melhora de ≥ 4 pontos na escala NRS de prurido, %^b	22,8	54,3*	31,5 (4,1, 58,9)	0,3	42,1	NA ^c	13,8	45,8	32,0 (1,7, 62,3)

^a Na Semana 16, indivíduos com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução de ≥ 2 pontos em relação ao período basal em uma escala de IGA de 0-4, ou uma redução de 75% ou 90% no EASI do período basal para a Semana 16, respectivamente.

^b A porcentagem é calculada em relação ao número de indivíduos com NRS de prurido ≥ 4 no período basal.

^c Não aplicável uma vez que a inferência estatística não foi fornecida para nenhum subgrupo inferior a 10% do tamanho da amostra total do estudo, conforme o plano de análise estatística pré-especificado.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ versus placebo.

Os pacientes adolescentes tratados com EBGLYSS e EBGLYSS + CTs obtiveram melhoras clinicamente significativas na gravidade da doença e mantiveram a resposta até a Semana 52. Dados adicionais do estudo ADore de braço único com EBGLYSS em monoterapia em 206 adolescentes apoiam a eficácia de EBGLYSS em pacientes adolescentes até 52 semanas de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Lebriquizumabe é um anticorpo monoclonal (mAB) de imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga com alta afinidade à interleucina-13 (IL-13) e inibe sua sinalização através da via dos receptores IL-4 alfa (IL-4R α)/IL-13 alfa 1 (IL-13R α 1), bloqueando assim a cascata de sinalização com alta seletividade.

É esperado que o bloqueio da sinalização da IL-13 seja benéfico nas doenças em que essa interleucina seja uma contribuinte chave para a patogênese da doença. Lebriquizumabe não impede a ligação da IL-13 ao receptor IL-13 alfa 2 (IL-13R α 2, ou receptor decoy), o que permite a internalização da IL-13 na célula.

Propriedades farmacodinâmicas

Nos estudos clínicos, lebriquizumabe levou à redução nos níveis de periostina sérica, de imunoglobulina E (IgE) total, da quimiocina ligante CC (CCL)17 (quimiocina do timo regulada por ativação [TARC]), da CCL18 (quimiocina pulmonar regulada por ativação [PARC]) e da CCL13 (proteína quimiotática de monócitos-4 [MCP-4]). Essa diminuição nos biomarcadores inflamatórios do tipo 2 fornece evidência indireta da inibição da via da IL-13 pelo lebriquizumabe.

Propriedades farmacocinéticas

Após as doses de ataque de 500 mg na Semana 0 e na Semana 2, o estado de equilíbrio da concentração sérica foi alcançado na primeira dose de 250 mg a cada 2 semanas (Q2W), na Semana 4.

Com base em uma análise de farmacocinética populacional, a concentração máxima no estado de equilíbrio ($C_{max,ss}$), a concentração média no estado de equilíbrio ($C_{avg,ss}$) e a concentração mínima no estado de equilíbrio ($C_{trough,ss}$) após a dose subcutânea de 250 mg Q2W em pacientes com dermatite atópica foram de 108 μ g/mL, 100 μ g/mL e 87 mg/mL, respectivamente. A $C_{max,ss}$, a $C_{avg,ss}$ e a $C_{trough,ss}$ após a dose subcutânea de 250 mg a cada 4 semanas (Q4W) em pacientes com dermatite atópica foram de 63 mg/mL, 51 mg/mL e 36 mg/mL, respectivamente.

Absorção: após uma dose única subcutânea de 250 mg de lebriquizumabe, as concentrações séricas máximas foram atingidas em aproximadamente 7 a 8 dias após a injeção. A biodisponibilidade absoluta para uma dose subcutânea foi estimada em 86%.

O local de injeção não influenciou significativamente na absorção de lebriquizumabe.

Distribuição: com base em uma análise de farmacocinética populacional, o volume de distribuição total no estado de equilíbrio foi de 5,14 L.

Metabolismo: é esperado que lebriquizumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio de vias catabólicas da mesma maneira que a IgG endógena.

Eliminação: na análise de farmacocinética populacional, o *clearance* foi de 0,154 L/dia, independente da dose. A meia-vida de eliminação média foi de 24,5 dias.

Proporcionalidade da dose: lebriquizumabe mostrou farmacocinética linear com aumento proporcional à dose de exposição, em uma faixa de dose de 37,5 a 500 mg, quando administrado como injeção subcutânea em pacientes com dermatite atópica ou em voluntários saudáveis.

Populações especiais:

Idade, sexo, peso, raça: idade, sexo ou raça não tiveram efeito significativo na farmacocinética de lebriquizumabe.

A exposição ao lebriquizumabe foi menor em indivíduos com maior peso corporal, mas isso não teve impacto significativo na eficácia clínica e, portanto, não é necessário ajuste de dose nesses pacientes.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: não foram conduzidos estudos específicos de farmacologia clínica para avaliar os efeitos da insuficiência renal e da insuficiência hepática na farmacocinética de lebriquizumabe.

Não se espera que lebriquizumabe, como um anticorpo monoclonal, sofra eliminação hepática ou renal significativa. A análise de farmacocinética populacional mostrou que os marcadores da função renal e hepática não afetaram a farmacocinética de lebriquizumabe.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese/mutagênese: não foram conduzidos estudos não clínicos para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico de EBGLYSS.

Comprometimento da fertilidade: não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores, hormônios reprodutivos, ciclos menstruais, espermatogênese ou esperma em macacos cynomolgus sexualmente maduros que receberam doses semanais de 25 mg/Kg de EBGLYSS por 37 semanas (fêmeas; via intravenosa) ou 13 semanas (machos; via subcutânea). A exposição em macacos cynomolgus na dose de 25 mg/Kg é 15 a 18 vezes maior do que a exposição humana na dose recomendada.

Toxicidade geral: dados não clínicos de macacos cynomolgus não revelaram riscos especiais para humanos com base em estudos de toxicidade de dose repetida, avaliações de segurança farmacológica e estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento realizados com EBGLYSS.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EBGLYSS é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a lebriquizumabe ou a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade foram reportadas com o uso de EBGLYSS. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, interrompa o tratamento com EBGLYSS e inicie a terapia apropriada.

Infecções parasitárias (helmintos): pacientes com infecções por helmintos conhecidas foram excluídos da participação em estudos clínicos. Não se sabe se o EBGLYSS influenciará a resposta imune contra infecções por helmintos ao inibir a sinalização da IL-13. Pacientes com infecções helmínticas pré-existentes devem ser tratados antes de iniciar o tratamento com EBGLYSS. Se o paciente for infectado durante o tratamento com EBGLYSS e não responder ao tratamento anti-helmíntico, interrompa o tratamento com EBGLYSS até que a infecção se resolva.

Imunizações: antes do início do tratamento com EBGLYSS, deve ser considerada a conclusão de todas as imunizações apropriadas à idade, de acordo com as diretrizes de imunização atuais. O uso de vacinas vivas atenuadas em pacientes tratados com EBGLYSS deve ser evitado. **Informe a seu paciente que, durante o tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.**

Tuberculose: Avaliar pacientes para infecção por tuberculose antes de iniciar o tratamento com EBGLYSS e não administrar EBGLYSS a pacientes com infecção por tuberculose ativa. **Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

Gravidez: estudos de toxicidade de desenvolvimento em macacas cynomolgus grávidas não revelaram evidências de danos ao feto ou lactente. Não há dados suficientes em humanos para estabelecer a segurança de EBGLYSS durante a gravidez.

O benefício potencial do uso de EBGLYSS durante a gestação deve ser avaliado em relação ao risco potencial para a mãe ou o feto. **Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação: não há dados sobre a presença de EBGLYSS no leite humano, sobre efeitos no lactente ou na produção de leite. Sabe-se que a imunoglobulina humana G (IgG) é excretada no leite materno. EBGLYSS deve ser administrado em lactantes somente se o potencial benefício para a mãe justificar o potencial risco ao lactente. **O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: não há efeitos conhecidos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas associados à utilização de EBGLYSS.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos sobre interação com outros medicamentos. Em estudos de dermatite atópica, a segurança de EBGLYSS em combinação com outros agentes imunomoduladores sistêmicos ou fototerapia não foi avaliada. Não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas com base nas características de EBGLYSS.

Vacinas vivas atenuadas: não há dados disponíveis sobre a resposta a vacinas vivas atenuadas. Evitar o uso de vacinas vivas atenuadas em pacientes tratados com EBGLYSS.

Terapias concomitantes: não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas com base nas características de lebriquizumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira de 2°C a 8°C. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Não agitar. O prazo de validade é de 24 meses quando armazenado de 2°C a 8°C.

EBGLYSS pode ser armazenado em temperatura ambiente a não mais que 30°C por até 7 dias. Se estas condições forem excedidas, EBGLYSS deve ser descartado.

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.

Aspecto físico

Solução injetável transparente, incolor a levemente amarelada, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dermatite Atópica

A dose inicial recomendada de EBGLYSS é de 500 mg (duas injeções de 250 mg) por administração subcutânea na Semana 0 e Semana 2, seguidas por 250 mg a cada duas semanas até a Semana 16 ou posteriormente, quando a resposta clínica adequada for alcançada. A dose de manutenção é de 250 mg a cada quatro semanas.

Em caso de esquecimento de dose, instrua os pacientes a administrar a dose perdida o mais rápido possível. Depois disso, a administração deve ser retomada no horário regular programado.

EBGLYSS pode ser usado com ou sem corticosteroides tópicos. Os inibidores da calcineurina tópicos podem ser usados, mas devem ser reservados apenas para áreas sensíveis, como face, pescoço, áreas intertriginosas e genitais.

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em pacientes que não tenham apresentado resposta clínica após 16 semanas de tratamento. Alguns pacientes com resposta inicial parcial podem melhorar ainda mais com a continuação do tratamento em semanas alternadas até a semana 24.

Método de administração

EBGLYSS é destinado para administração subcutânea.

Pacientes adultos podem se auto aplicar ou cuidadores podem realizar a aplicação após serem treinados na técnica de administração subcutânea. Em pacientes pediátricos (adolescentes), os adultos devem realizar a aplicação, após serem treinados na técnica de administração subcutânea. Os locais de aplicação incluem abdome, coxa e parte posterior do braço.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para verificar a presença de partículas e alteração da cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

EBGLYSS não deve ser utilizado se estiver turvo ou se houver partículas visíveis.

Instruções de Uso

Preparando para administrar EBGLYSS

Reúna os materiais

- Retire a Caneta EBGLYSS da geladeira
- Algodão ou gaze
- Lenço umedecido com álcool
- Recipiente para materiais perfurocortantes

Espere 45 minutos

Com a tampa cinza da base acoplada, permita que a Caneta alcance a temperatura ambiente por 45 minutos antes da aplicação.

Não aqueça a Caneta no micro-ondas, em água quente ou com luz solar direta.

Não utilize a Caneta se o medicamento estiver congelado.

Inspeção a Caneta e o medicamento

Certifique-se de que você esteja com o medicamento correto. O medicamento dentro deve estar transparente. Este pode ser incolor a levemente amarelado.



Não utilize a Caneta se:

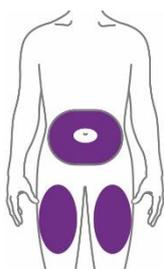
- a Caneta parecer danificada
- o medicamento estiver turvo, com a cor alterada ou apresentar partículas
- a data de validade impressa no rótulo estiver expirada

Lave suas mãos com água e sabão

Escolha e Limpe o seu local de aplicação

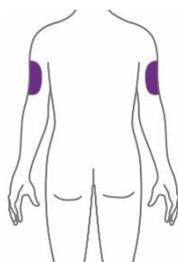
Seu médico pode lhe ajudar a escolher o local de aplicação que seja melhor para você.

Limpe o local de aplicação com um lenço umedecido com álcool e espere secar.



Você ou outra pessoa podem aplicar nessas áreas.

- **Área da barriga (abdome)** —
A pelo menos 5 centímetros de distância do umbigo.
- **Frente da coxa** —
A pelo menos 5 centímetros acima do joelho e 5 centímetros abaixo da virilha.



Outra pessoa deve aplicar nessa área para você.

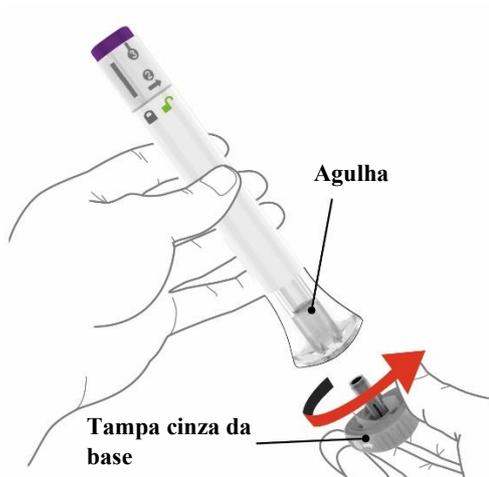
- **Posterior do braço** —
Outra pessoa deve aplicar na parte detrás do seu braço.

Não aplique todas as vezes exatamente no mesmo local.

Não aplique nas áreas onde a pele esteja sensível, machucada, vermelha, enrijecida, ou em áreas da pele afetadas pela dermatite atópica ou outras lesões de pele.

Aplicando EBGLYSS

1 Destampe a Caneta



☒ Certifique-se de que a Caneta esteja **travada**.

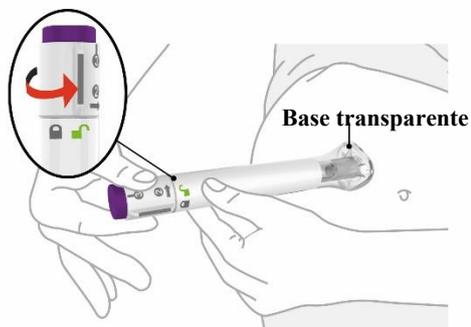


Quando você estiver pronto para aplicar, gire para fora a tampa cinza da base e descarte-a em seu lixo doméstico.

Não coloque a tampa cinza da base de volta – isto pode danificar a agulha.

Não toque na agulha dentro da base transparente.

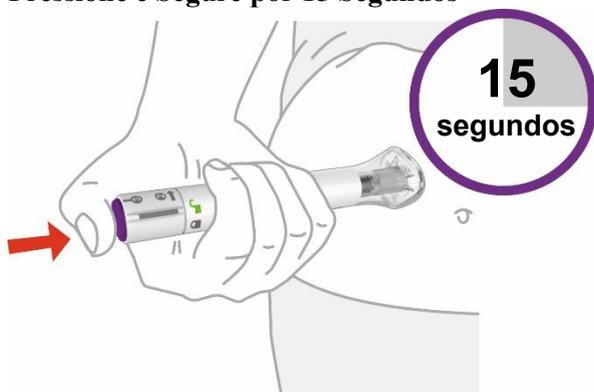
2 Posicione e Destrave



Posicione e segure a base transparente de forma plana e firme contra a pele.

☒ Mantenha a base transparente na pele e depois gire o anel de travamento para a posição **destravada**.

3 Pressione e Segure por 15 Segundos

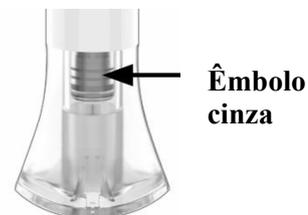


Pressione e segure o botão de injeção roxo e **Escute** dois cliques altos:

- primeiro clique = aplicação iniciada
- segundo clique = aplicação concluída

A aplicação pode durar até 15 segundos.

Você saberá que a aplicação está concluída quando o êmbolo cinza estiver visível.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados dos estudos clínicos

Tabela 4: Frequência de reações adversas ao medicamento dos estudos controlados por placebo em pacientes com dermatite atópica moderada a grave até a Semana 16

Classe de Sistemas e Órgãos Termo	Muito Comum ≥10%	Comum ≥1% e <10%	Incomum ≥0,1% e <1%
Distúrbios oculares			
Ceratite			X
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração			
Reações no local da injeção		X	
Infecções e infestações			
Conjuntivite	X		
Herpes zoster			X

O termo conjuntivite inclui: conjuntivite, conjuntivite alérgica e conjuntivite bacteriana.

O termo ceratite inclui: ceratoconjuntivite atópica, ceratoconjuntivite primaveril e ceratite.

Eosinofilia: eosinofilia (>5.000 células/mm³) foi incomumente observada em pacientes tratados com EBGLYSS. Em geral a eosinofilia foi temporária e não resultou em descontinuação do tratamento.

Conjuntivite e ceratite: a maioria dos casos de conjuntivite e ceratite foram de gravidade leve ou moderada, recuperados ou resolvidos sem interrupção ou descontinuação do tratamento. A conjuntivite foi o distúrbio ocular mais frequentemente relatado.

Imunogenicidade: com 12 meses de tratamento, até 2,8% dos pacientes tratados com 250 mg de EBGLYSS desenvolveram anticorpos antidroga (ADAs), a maioria neutralizante e de títulos baixos.

A presença de ADAs não foi associada a alterações na farmacocinética, eficácia ou segurança de EBGLYSS.

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

Doses únicas intravenosas de até 10 mg/Kg e doses múltiplas subcutâneas de até 500 mg foram administradas em humanos em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. Em caso de superdosagem, monitorar o paciente quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e instituir tratamento sintomático apropriado imediatamente. Não há antídoto conhecido para superdosagem de EBGLYSS.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0205

Produzido por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/10/2024.