

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.

Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.

Bimecizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido numa linha celular de ovário de hamster chinês geneticamente modificada (CHO) através de tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção)

A solução apresenta-se como transparente a ligeiramente opalescente, e incolor a amarela-acastanhada pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas

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

Artrite psoriática

Bimzelx, isoladamente ou em associação com metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa em adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que tenham sido intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).

Espondilartrite axial

Espondilartrite axial não-radiográfica (nr-axSpA)

Bimzelx é indicado para o tratamento de adultos com espondilartrite axial não-radiográfica ativa com sinais objetivos de inflamação, conforme indicado por níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e/ou imagiologia por ressonância magnética (RM), que tenham tido uma resposta inadequada ou que sejam intolerantes a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

Espondilite anquilosante (AS, espondilartrite axial radiográfica)

Bimzelx é indicado para o tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa que tenham tido uma resposta inadequada ou que sejam intolerantes a terapêutica convencional.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Psoríase em placas

A dose recomendada para doentes adultos com psoríase em placas é de 320 mg (administrada na forma de 2 injeções subcutâneas de 160 mg cada) na semana 0, 4, 8, 12, 16 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

Artrite psoriática

A dose recomendada para doentes adultos com artrite psoriática ativa é de 160 mg (administrada na forma de 1 injeção subcutânea de 160 mg) a cada 4 semanas.

Para doentes com artrite psoriática com psoríase em placas moderada a grave concomitante, a dose recomendada é a mesma que para a psoríase em placas [320 mg (administrada na forma de 2 injeções subcutâneas de 160 mg cada) na Semana 0, 4, 8, 12, 16 e, posteriormente, a cada 8 semanas]. Após 16 semanas, recomenda-se a avaliação regular da eficácia e, caso não seja mantida uma resposta clínica suficiente nas articulações, pode ser considerada uma mudança para 160 mg a cada 4 semanas.

Espondilartrite axial (nr-axSpA e AS)

A dose recomendada para doentes adultos com espondilartrite axial é de 160 mg (administrada na forma de 1 injeção subcutânea) a cada 4 semanas.

Para as indicações acima, deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que não tenham apresentado melhorias às 16 semanas de tratamento.

Populações especiais

Doentes com excesso de peso com psoríase em placas

Para alguns doentes com psoríase em placas (incluindo artrite psoriática com psoríase moderada a grave coexistente), com um peso corporal ≥ 120 kg que não alcançaram uma pele completamente limpa na semana 16, a utilização de 320 mg a cada 4 semanas após a semana 16 poderá melhorar ainda mais a resposta ao tratamento (ver secção 5.1).

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática ou renal

Bimecizumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não são considerados necessários ajustes da dose com base na farmacocinética (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de bimecizumab em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento é administrado por injeção subcutânea.

As áreas adequadas para injeção incluem a coxa, o abdómen e a parte superior do braço. Os locais de injeção devem ser alternados e as injeções não devem ser administradas em placas de psoríase ou áreas onde a pele esteja sensível, com hematomas, eritematosa, ou endurecida.

A seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia não deve ser agitada.

Após a formação adequada na técnica de injeção subcutânea, os doentes podem autoadministrar a injeção Bimzelx com a seringa pré-cheia ou com a caneta pré-cheia se o seu médico determinar que é adequado, e com seguimento médico conforme necessário. Os doentes devem ser instruídos a injetar a quantidade total de Bimzelx, de acordo com as instruções de utilização, fornecidas no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

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

Infeções ativas clinicamente relevantes (por exemplo, tuberculose ativa, ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Bimecizumab pode aumentar o risco de infeções, tais como infeções do trato respiratório superior e candidíase oral (ver secção 4.8).

Deve ter-se cuidado ao considerar a utilização de bimecizumab em doentes com infeções crónicas ou antecedentes de infeção recorrente. O tratamento com bimecizumab não pode ser iniciado em doentes com qualquer infeção ativa clinicamente relevante até que a infeção se resolva ou seja adequadamente tratada (ver secção 4.3).

Os doentes tratados com bimecizumab devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de ocorrência de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção, este deve ser cuidadosamente monitorizado. Se a infeção se tornar grave ou não responder à terapêutica convencional, o tratamento deve ser descontinuado até à resolução da infeção.

Avaliação pré-tratamento para tuberculose (TB)

Antes de iniciar o tratamento com bimecizumab, os doentes devem ser avaliados quanto a infeção por TB. Bimecizumab não deve ser administrado a doentes com TB ativa (ver secção 4.3). Os doentes a receber bimecizumab devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de TB ativa. Deve ser considerada a terapêutica anti-TB antes de iniciar bimecizumab em doentes com história prévia de TB latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um curso terapêutico adequado.

Doença inflamatória intestinal

Foram notificados casos de exacerbações ou nova doença inflamatória intestinal com bimecizumab (ver secção 4.8). Bimecizumab não é recomendado em doentes com doença inflamatória intestinal. Caso um doente desenvolva sinais e sintomas de doença inflamatória intestinal ou se observe uma exacerbação de doença inflamatória intestinal preexistente, bimecizumab deve ser descontinuado e deve ser iniciada a gestão clínica adequada.

Hipersensibilidade

Têm sido observadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações anafiláticas, com inibidores da IL-17. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de bimecizumab deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciada terapêutica apropriada.

Vacinação

Antes de iniciar a terapêutica com bimecizumab, deve ser considerada a realização de todas as imunizações apropriadas, de acordo com as atuais recomendações de imunização.

Não devem ser administradas vacinas vivas em doentes tratados com bimecizumab.

Os doentes tratados com bimecizumab podem receber vacinas de vírus inativados ou de vírus não vivos. Os indivíduos saudáveis que receberam uma dose única de 320 mg de bimecizumab duas semanas antes da vacinação com uma vacina de vírus inativados contra a gripe sazonal apresentaram respostas de anticorpos semelhantes em comparação a indivíduos que não receberam bimecizumab antes da vacinação.

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Não existem evidências diretas para a função da IL-17A ou da IL-17F na expressão enzimática do CYP450. A formação de algumas enzimas do CYP450 é suprimida pelo aumento dos níveis de citocinas durante a inflamação crónica. Assim, os tratamentos anti-inflamatórios, tais como o inibidor da IL-17F e IL-17A bimecizumab, podem resultar na normalização dos níveis do CYP450 acompanhada de uma menor exposição dos medicamentos concomitantes metabolizados pelo CYP450. Por conseguinte, não pode ser excluído um efeito clinicamente relevante nos substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito, em que a dose é ajustada individualmente (por exemplo, varfarina). No início da terapêutica com bimecizumab em doentes em tratamento com estes tipos de medicamentos, deve ser considerada a monitorização terapêutica.

As análises de dados de farmacocinética (FC) da população indicaram que a depuração do bimecizumab não foi afetada pela administração concomitante de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença convencionais (cDMARDs) incluindo metotrexato, ou pela exposição prévia a medicamentos biológicos.

Não devem ser administradas vacinas de vírus vivos concomitantemente com bimecizumab (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 17 semanas após o tratamento.

Gravidez

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

Amamentação

Desconhece-se se bimecizumab é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o recém-nascido/lactente. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Bimzelx, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Bimzelx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Um total de 4821 doentes foram tratados com bimecizumab em estudos clínicos, de regime aberto e com ocultação, em psoríase em placas, artrite psoriática e espondilartrite axial (nr-axSpA e AS) representando 8733,0 doentes-ano de exposição. Destes, mais de 3900 doentes foram expostos a bimecizumab durante pelo menos um ano. No geral, o perfil de segurança de bimecizumab é consistente em todas as indicações.

As reações adversas comunicadas com mais frequência foram infeções do trato respiratório superior (14,5%, 14,6%, 16,3% em psoríase em placas (PSO), artrite psoriática (PsA) e axSpA, respetivamente) e candidíase oral (7,3%, 2,3%, 3,7% em PSO, PsA e axSpA, respetivamente).

Tabela com lista das reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos (Tabela 1) são classificadas por classe de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Lista das reações adversas

| Classe de sistemas de órgãos | Frequência | Reações adversas |
|--|------------------|--|
| Infeções e infestações | Muito frequentes | Infeções do trato respiratório superior |
| | Frequentes | Candidíase oral, Infeções por tinha, Infeções do ouvido, Infeções por vírus <i>herpes simplex</i> , Candidíase orofaríngea, Gastroenterite, Foliculite |
| | Pouco frequentes | Candidíase cutânea e das mucosas (incluindo candidíase esofágica), Conjuntivite |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Pouco frequentes | Neutropenia |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Dor de cabeça |
| Doenças gastrointestinais | Pouco frequentes | Doença inflamatória intestinal |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes | Erupção cutânea, dermatite e eczema, Acne |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes | Reações no local da injeção ^a , Fadiga |

^{a)} Inclui: eritema, reação, edema, dor, inchaço no local da injeção.

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções

No período controlado por placebo dos ensaios clínicos de Fase III na psoríase em placas, foram notificadas infeções em 36,0% dos doentes tratados com bimecizumab até às 16 semanas, em comparação com 22,5% dos doentes tratados com placebo. Ocorreram infeções graves em 0,3% dos doentes tratados com bimecizumab e 0% nos tratados com placebo.

A maioria das infeções consistiu em infeções não graves, ligeiras a moderadas, do trato respiratório superior, como nasofaringites. Existiram taxas mais elevadas de candidíase oral e orofaríngea em doentes tratados com bimecizumab, consistente com o mecanismo de ação (7,3% e 1,2% respetivamente em comparação com 0% para doentes tratados com placebo). Mais de 98% dos casos foram não graves, ligeiros ou moderados em termos de gravidade, e não exigiram a descontinuação do tratamento. Foi notificada uma incidência ligeiramente superior de candidíase oral em doentes com < 70 kg (8,5% *versus* 7,0% em doentes com ≥ 70 kg).

Ao longo de todo o período de tratamento dos estudos de Fase III na psoríase em placas, foram notificadas infeções em 63,2% dos doentes tratados com bimecizumab (120,4 por 100 doentes-ano). Foram notificadas infeções graves em 1,5% dos doentes tratados com bimecizumab (1,6 por 100 doentes-ano) (ver secção 4.4).

As taxas de infeção observadas em estudos clínicos de Fase III em PsA e axSpA (nr-axSpA e AS) foram semelhantes às observadas em psoríase em placas, à exceção das taxas de candidíase oral e orofaríngea em doentes tratados com bimecizumab, que foram mais baixas, sendo de 2,3% e 0%

respetivamente, em PsA, e de 3,7% e 0,3% respetivamente, em axSpA, em comparação a 0% com placebo.

Neutropenia

Foi observada neutropenia com bimecizumab nos estudos clínicos de Fase III em psoríase em placas. Ao longo de todo o período de tratamento dos estudos de Fase III, foi observada neutropenia de grau 3/4 em 1% dos doentes tratados com bimecizumab.

A frequência de neutropenia em estudos clínicos de PsA e axSpA (nr-axSpA e AS) foi semelhante à observada em estudos em psoríase em placas.

A maioria dos casos de neutropenia foram temporários e não exigiram a descontinuação do tratamento. Não foram associadas infeções graves com a neutropenia.

Hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações anafiláticas, com inibidores da IL-17.

Imunogenicidade

Psoríase em placas

Aproximadamente 45% dos doentes com psoríase em placas tratados com bimecizumab até 56 semanas no regime posológico recomendado (320 mg a cada 4 semanas até à semana 16 e, posteriormente, 320 mg a cada 8 semanas) desenvolveram anticorpos antimedicação. Dos doentes que desenvolveram anticorpos antimedicação, aproximadamente 34% (16% de todos os doentes tratados com bimecizumab) tinham anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Artrite psoriática

Aproximadamente 31% dos doentes com artrite psoriática tratados com bimecizumab no regime posológico recomendado (160 mg a cada 4 semanas) até 16 semanas apresentaram anticorpos antimedicação. Dos doentes com anticorpos antimedicação, cerca de 33% (10% de todos os doentes tratados com bimecizumab) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes. Pela semana 52, aproximadamente 47% dos doentes com artrite psoriática sem exposição prévia ao tratamento com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos (bDMARDs) no estudo BE OPTIMAL tratados com bimecizumab no regime posológico recomendado (160 mg a cada 4 semanas) apresentaram anticorpos antimedicação. Dos doentes com anticorpos antimedicação, cerca de 38% (18% de todos os doentes no estudo BE OPTIMAL tratados com bimecizumab) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Espondilartrite axial (nr-axSpA e AS)

Aproximadamente 57% dos doentes com nr-axSpA tratados com bimecizumab até 52 semanas no regime posológico recomendado (160 mg a cada 4 semanas) apresentaram anticorpos antimedicação. Dos doentes com anticorpos antimedicação, aproximadamente 44% (25% de todos os doentes tratados com bimecizumab) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Aproximadamente 44% dos doentes com AS tratados com bimecizumab até 52 semanas no regime posológico recomendado (160 mg a cada 4 semanas) apresentaram anticorpos antimedicação. Dos doentes com anticorpos antimedicação, aproximadamente 44% (20% de todos os doentes tratados com bimecizumab) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes.

Para todas as indicações, não houve qualquer impacto clinicamente significativo na resposta clínica, associado ao desenvolvimento de anticorpos antibimecizumab, não tendo sido claramente estabelecida uma associação entre imunogenicidade e acontecimentos adversos emergentes do tratamento.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

A exposição é limitada em indivíduos idosos.

Os doentes idosos podem ter uma maior probabilidade de terem determinadas reações adversas, tais como candidíase oral, dermatite e eczema quando utilizam bimecizumab.

No período controlado por placebo dos estudos clínicos de Fase III na psoríase em placas, foi observada candidíase oral em 18,2% dos doentes com ≥ 65 anos *versus* 6,3% nos doentes com < 65 anos, dermatite e eczema em 7,3% dos doentes com ≥ 65 anos *versus* 2,8% nos doentes com < 65 anos.

No período controlado por placebo dos estudos clínicos de Fase III na artrite psoriática, foi observada candidíase oral em 7,0% dos doentes com ≥ 65 anos *versus* 1,6% nos doentes com < 65 anos, dermatite e eczema em 1,2% dos doentes com ≥ 65 anos *versus* 2,0% nos doentes com < 65 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas de 640 mg por via intravenosa ou 640 mg por via subcutânea, seguidas de 320 mg por via subcutânea a cada duas semanas, até um total de cinco doses, em ensaios clínicos sem toxicidade limitante de dose. Em caso de sobredosagem, é recomendado que o doente seja monitorizado para deteção de quaisquer sinais e sintomas de reações adversas e instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunomoduladores. Inibidores da interleucina, código ATC: L04AC21

Mecanismo de ação

Bimecizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1/κ, que se liga seletivamente com elevada afinidade às citocinas IL-17A, IL-17F e IL-17AF, bloqueando a sua interação com o complexo recetor IL-17RA/IL-17RC. Concentrações elevadas de IL-17A e IL-17F foram implicadas na patogénese de várias doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imunitário, incluindo a psoríase em placas, a artrite psoriática e a espondilartrite axial. As IL-17A e IL-17F cooperam e/ou atuam sinergicamente com outras citocinas inflamatórias para induzir inflamação. A IL-17F é produzida em quantidade significativa por células da imunidade inata. Esta produção pode ser independente da IL-23. Bimecizumab inibe as citocinas pró-inflamatórias, resultando na normalização da inflamação cutânea e na diminuição substancial da inflamação local e sistémica e, como consequência, na melhoria dos sinais e sintomas clínicos associados à psoríase, artrite psoriática e espondilartrite axial. Em modelos *in vitro*, bimecizumab mostrou inibir a expressão do gene associado à psoríase, a produção de citocinas, a migração de células inflamatórias e a osteogénese patológica em maior extensão do que a inibição da IL-17A isoladamente.

Eficácia e segurança clínicas

Psoríase em placas

A segurança e eficácia de bimecizumab foi avaliada em 1480 doentes com psoríase em placas, moderada a grave, em três estudos de Fase 3, multicêntricos, aleatorizados, controlados por comparador ativo e/ou placebo. Os doentes tinham idade igual ou superior a 18 anos, uma pontuação do Índice de gravidade e extensão da psoríase (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 e uma área de superfície corporal (Body Surface Area, BSA) afetada por psoríase (PSO) $\geq 10\%$, uma pontuação da Avaliação Global do Investigador (Investigators Global Assessment, IGA) ≥ 3 numa escala de 5 pontos e eram candidatos a terapêutica sistémica para psoríase e/ou fototerapia. A eficácia e segurança de bimecizumab foram avaliadas *versus* placebo e ustecinumab (BE VIVID - PS0009), *versus* placebo (BE READY - PS0013) e *versus* adalimumab (BE SURE - PS0008).

O estudo BE VIVID avaliou 567 doentes durante 52 semanas, em que os doentes foram aleatorizados para receber bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas, ustecinumab (45 mg ou 90 mg, dependendo do peso do doente, na situação basal e na semana 4 e depois a cada 12 semanas) ou placebo, durante as 16 semanas iniciais, seguido de bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas.

O estudo BE READY avaliou 435 doentes durante 56 semanas. Os doentes foram aleatorizados para receber bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas ou placebo. Na semana 16, os doentes que alcançaram uma resposta PASI 90 entraram no período aleatorizado de descontinuação de 40 semanas. Os doentes inicialmente aleatorizados para bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas foram novamente aleatorizados para bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas ou bimecizumab 320 mg a cada 8 semanas ou placebo (i.e. descontinuação de bimecizumab). Os doentes inicialmente aleatorizados para placebo continuaram a receber placebo desde que fossem respondedores PASI 90. Os doentes que não alcançaram uma resposta PASI 90 na semana 16 entraram num braço de escape em regime aberto e receberam bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas durante 12 semanas. Os doentes que apresentaram recidiva (não atingiram resposta PASI 75) durante o período de descontinuação aleatorizado entraram também no braço de escape de 12 semanas.

O estudo BE SURE avaliou 478 doentes durante 56 semanas. Os doentes foram aleatorizados para receber bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas até à semana 56, bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas até à semana 16, seguido de bimecizumab 320 mg a cada 8 semanas até à semana 56 ou adalimumab em conformidade com o recomendado nas informações do produto, até à semana 24, seguido de bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas até à semana 56.

As características da situação basal foram consistentes nos 3 estudos: os doentes eram predominantemente do sexo masculino (70,7%) e caucasianos (84,1%), com uma média de idades de 45,2 anos (18 a 83 anos), e 8,9% tinham ≥ 65 anos de idade. A mediana da BSA basal foi de 20%, a mediana da pontuação PASI basal foi de 18 e a pontuação IGA basal foi grave em 33% dos doentes. A mediana da pontuação na situação basal para os itens dor, prurido e descamação do Diário de Sintomas do Doente (Patient Symptoms Diary, PSD) situou-se entre 6 e 7 numa escala de 0-10 pontos e a mediana da pontuação total do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (Dermatology Life Quality Index, DLQI) na situação basal foi de 9.

Nos 3 estudos, 38% dos doentes tinham recebido previamente uma terapêutica com medicamentos biológicos; 23% tinham recebido, pelo menos, um agente anti-IL17 (falhas primárias a anti-IL17 foram excluídas) e 13% tinham recebido, pelo menos, um antagonista do TNF. Vinte e dois por cento apresentavam-se sem exposição a qualquer terapêutica sistémica anterior (incluindo biológica e não biológica) e 39% dos doentes tinham recebido fototerapia ou fotoquimioterapia anterior.

A eficácia de bimecizumab foi avaliada relativamente ao impacto geral na doença da pele, a localizações corporais específicas (couro cabeludo, unhas, palmas das mãos e plantas dos pés), aos sintomas notificados pelo doente e ao impacto na qualidade de vida. Os dois parâmetros de avaliação co-primários nos 3 estudos foram a proporção de doentes que alcançaram 1) uma resposta PASI 90 e 2) uma resposta IGA “limpa ou quase limpa” (IGA 0/1 com, pelo menos, dois pontos de

melhoria desde a situação basal) na semana 16. As respostas PASI 100, e IGA 0 na semana 16 e resposta PASI 75 na semana 4 foram parâmetros secundários nos 3 estudos.

Doença da pele no geral

O tratamento com bimecizumab resultou em melhorias significativas nos parâmetros de avaliação de eficácia comparativamente ao placebo, ustecinumab ou adalimumab na semana 16. Os principais resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resumo das respostas clínicas nos ensaios BE VIVID, BE READY e BE SURE

| | BE VIVID | | | BE READY | | BE SURE | |
|--|-----------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|---|---|---------------------------------|
| | Placebo (N= 83) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W (N= 321) n (%) | Ustecinumab (N= 163) n (%) | Placebo (N= 86) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W (N= 319) n (%) | Adalimumab (N= 159) n (%) |
| PASI 100 Semana 16 | 0 (0,0) | 188 (58,6) ^a | 34 (20,9) | 1 (1,2) | 238 (68,2) ^a | 194 (60,8) ^a | 38 (23,9) |
| PASI 90 Semana 16 | 4 (4,8) | 273 (85,0) ^{a, b} | 81 (49,7) | 1 (1,2) | 317 (90,8) ^a | 275 (86,2) ^a | 75 (47,2) |
| PASI 75 Semana 4 Semana 16 | 2 (2,4) 6 (7,2) | 247 (76,9) ^{a, b} 296 (92,2) | 25 (15,3) 119 (73,0) | 1 (1,2) 2 (2,3) | 265 (75,9) ^a 333 (95,4) | 244 (76,5) ^a 295 (92,5) | 50 (31,4) 110 (69,2) |
| IGA 0 Semana 16 | 0 (0,0) | 188 (58,6) ^a | 36 (22,1) | 1 (1,2) | 243 (69,6) ^a | 197 (61,8) | 39 (24,5) |
| IGA 0/1 Semana 16 | 4 (4,8) | 270 (84,1) ^{a, b} | 87 (53,4) | 1 (1,2) | 323 (92,6) ^a | 272 (85,3) ^a | 91 (57,2) |
| PASI Absoluto ≤ 2 Semana 16 | 3 (3,6) | 273 (85,0) | 84 (51,5) | 1 (1,2) | 315 (90,3) | 280 (87,8) | 86 (54,1) |
| Melhoria da dor PSD ≥ 4 (N) Semana 16 | (N=48) 5 (10,4) | (N=190) 140 (73,7) | (N=90) 54 (60,0) | (N=49) 0 (0,0) | (N=209) 148 (70,8) | (N=222) 143 (64,4) | (N=92) 43 (46,7) |
| Melhoria do prurido PSD ≥ 4 (N) Semana 16 | (N=53) 6 (11,3) | (N=222) 151 (68,0) | (N=104) 57 (54,8) | (N=60) 0 (0,0) | (N=244) 161 (66,0) | (N=248) 153 (61,7) | (N=107) 42 (39,3) |
| Melhoria da descamação PSD ≥ 4 (N) Semana 16 | (N=56) 6 (10,7) | (N=225) 171 (76,0) | (N=104) 59 (56,7) | (N=65) 1 (1,5) | (N=262) 198 (75,6) | (N=251) 170 (67,7) | (N=109) 42 (38,5) |

Bimecizumab 320 mg Q4W= bimecizumab a cada 4 semanas. É utilizada a imputação de não-responder (Non-Responder Imputation, NRI).

A resposta IGA 0/1 foi definida como Limpa (0) ou Quase limpa (1) com, pelo menos, uma melhoria de 2 categorias da situação basal na semana 16. A resposta IGA 0 foi definida como Limpa (0) com, pelo menos, uma melhoria de 2 categorias da situação basal na semana 16.

PSD é o Diário de Sintomas do Doente, também designado por Medida dos Sintomas e Impactos da Psoríase (P-SIM), que mede a gravidade dos sintomas da psoríase numa escala de 0 (sem sintomas) a 10 (sintomas muito graves). A resposta é definida como uma diminuição ≥ 4 desde a situação basal até à semana 16 para dor, prurido e descamação numa escala de 0 a 10.

a) p<0,001 versus placebo (BE VIVID e BE READY), versus adalimumab (BE SURE), ajustado para multiplicidade.

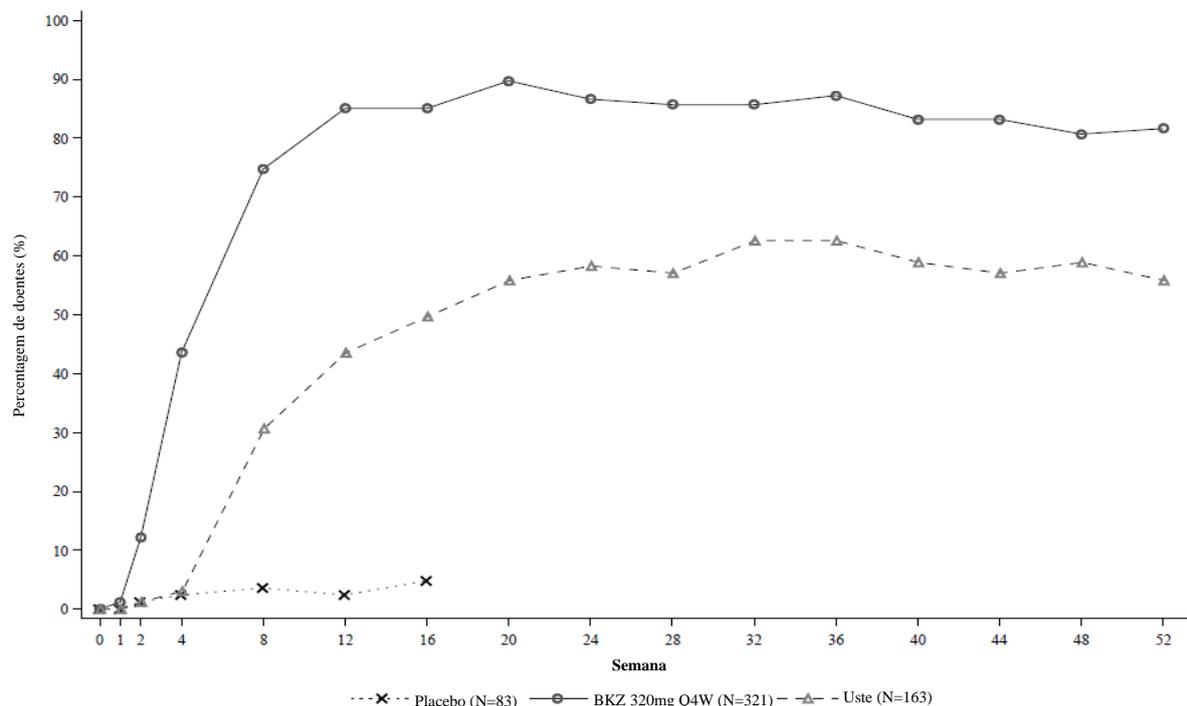
b) p<0,001 versus ustecinumab (BE VIVID), ajustado para multiplicidade.

Bimecizumab foi associado a um início rápido de eficácia. No estudo BE VIVID, na semana 2 e semana 4, as taxas de resposta PASI 90 foram significativamente superiores para doentes tratados com bimecizumab (12,1% e 43,6% respetivamente) em comparação com placebo (1,2% e 2,4% respetivamente) e ustecinumab (1,2% e 3,1% respetivamente).

No estudo BE VIVID, na semana 52, os doentes tratados com bimecizumab (a cada 4 semanas) atingiram taxas de resposta significativamente superiores às dos doentes tratados com ustecinumab nos parâmetros de avaliação PASI 90 (81,9% com bimecizumab vs 55,8% com ustecinumab, p<0,001),

IGA 0/1 (78,2% com bimecizumab vs 60,7% com ustecinumab, $p < 0,001$) e PASI 100 (64,5% com bimecizumab vs 38,0% com ustecinumab).

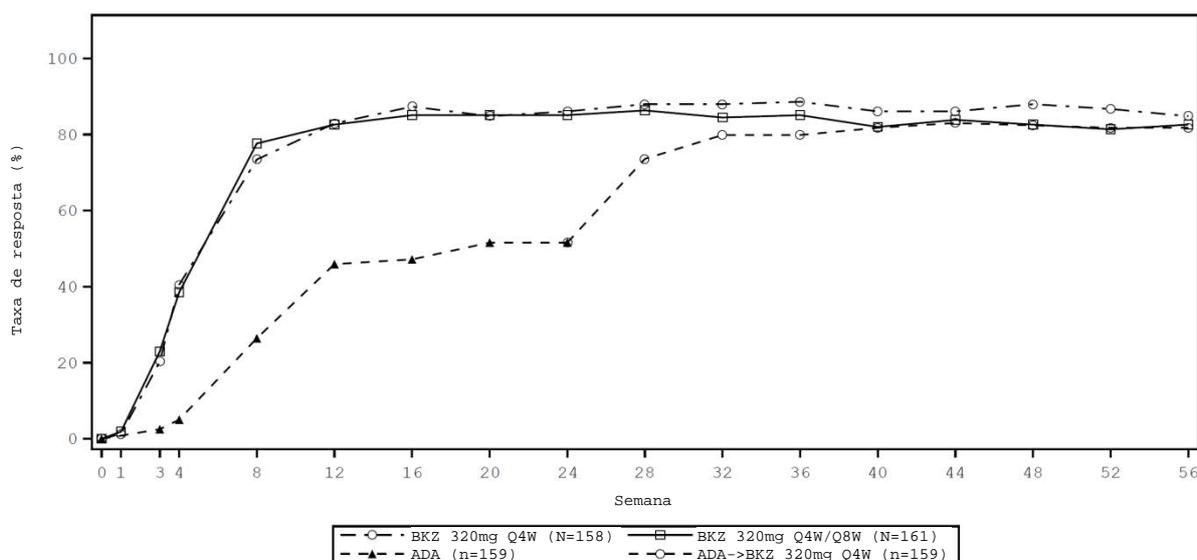
Figura 1: Taxas de resposta PASI 90 ao longo do tempo no estudo BE VIVID



BKZ 320 mg Q4W=bimecizumab a cada 4 semanas; Uste=ustecinumab. É utilizada NRI.

No estudo BE SURE, na semana 24, uma porcentagem significativamente maior de doentes tratados com bimecizumab (braços de dosagem combinados Q4W/Q4W e Q4W/Q8W) alcançou respostas PASI 90 e IGA 0/1 em comparação com adalimumab (85,6% e 86,5% respectivamente vs 51,6% e 57,9% respectivamente, $p < 0,001$). Na semana 56, 70,2% de doentes tratados com bimecizumab Q8W alcançaram uma resposta PASI 100. Entre os 65 que não obtiveram resposta com adalimumab na semana 24 ($< \text{PASI } 90$), 78,5% alcançaram uma resposta PASI 90 após 16 semanas de tratamento com bimecizumab. O perfil de segurança observado em doentes que mudaram de adalimumab para bimecizumab sem um período de suspensão foi semelhante ao dos doentes que iniciaram bimecizumab após o período de suspensão de terapêuticas sistêmicas anteriores.

Figura 2: Taxas de resposta PASI 90 ao longo do tempo no estudo BE SURE



BKZ 320 mg Q4W = bimecizumab a cada 4 semanas; BKZ 320 mg Q8W = bimecizumab a cada 8 semanas; ADA= adalimumab.

Os doentes no grupo BKZ Q4W/Q8W passaram da dosagem Q4W para Q8W na semana 16. Os doentes no grupo ADA/BKZ 320 mg Q4W mudaram de ADA para BKZ Q4W na semana 24. É utilizada NRI.

A eficácia de bimecizumab foi demonstrada independentemente da idade, sexo, raça, duração da doença, peso corporal, gravidade PASI na situação basal e de tratamento anterior com um medicamento biológico. Bimecizumab foi eficaz em doentes previamente expostos a medicamentos biológicos, incluindo anti-TNF/anti IL-17 e em doentes que nunca receberam tratamento sistémico. Não foi investigada a eficácia em doentes com uma falha primária a anti-IL17.

Com base na análise FC/FD da população e apoiado por dados clínicos, os doentes com maior peso corporal (≥ 120 kg) que não alcançaram uma pele completamente limpa na semana 16 beneficiaram da continuação de bimecizumab 320 mg a cada quatro semanas (Q4W) após as 16 semanas de tratamento inicial. No estudo BE SURE, os doentes receberam bimecizumab 320 mg Q4W até à semana 16, seguido de dosagem Q4W ou a cada oito semanas (Q8W) até à semana 56, independentemente do estado de resposta na semana 16. Os doentes no grupo de ≥ 120 kg (N=37) no regime de manutenção Q4W demonstraram uma melhoria superior do PASI 100 entre a semana 16 (23,5%) e a semana 56 (70,6%) em comparação com os do regime de manutenção Q8W (semana 16: 45,0% vs. semana 56: 60,0%).

Foram observadas melhorias na psoríase envolvendo o couro cabeludo, unhas, palmas das mãos e plantas dos pés em doentes tratados com bimecizumab na semana 16 (ver Tabela 3).

Tabela 3: Resposta do couro cabeludo, palmoplantar e ungueal nos ensaios BE VIVID, BE READY e BE SURE na semana 16

| | BE VIVID | | | BE READY | | BE SURE | |
|---|-----------|-------------------------|-------------|-----------|-------------------------|------------------------|------------|
| | Placebo | Bimecizumab 320 mg Q4W | Ustecinumab | Placebo | Bimecizumab 320 mg Q4W | Bimecizumab 320 mg Q4W | Adalimumab |
| IGA couro cabeludo (N)^a | (72) | (285) | (146) | (74) | (310) | (296) | (138) |
| IGA couro cabeludo 0/1, n (%) | 11 (15,3) | 240 (84,2) ^b | 103 (70,5) | 5 (6,8) | 286 (92,3) ^b | 256 (86,5) | 93 (67,4) |
| IGA-pp (N)^a | (29) | (105) | (47) | (31) | (97) | (90) | (34) |
| IGA-pp 0/1, n (%) | 7 (24,1) | 85 (81,0) | 39 (83,0) | 10 (32,3) | 91 (93,8) | 75 (83,3) | 24 (70,6) |
| mNAPSI 100 (N)^a | (51) | (194) | (109) | (50) | (210) | (181) | (95) |
| mNAPSI 100, n (%) | 4 (7,8) | 57 (29,4) | 15 (13,8) | 3 (6,0) | 73 (34,8) | 54 (29,8) | 21 (22,1) |

Bimecizumab 320 mg Q4W = bimecizumab a cada 4 semanas. Foi utilizada imputação de não-respondedores (NRI).

As respostas IGA couro cabeludo 0/1 e IGA-pp 0/1 foram definidas como Limpa (0) ou Quase limpa (1), com melhoria de categoria ≥ 2 relativamente à situação basal.

^a) Inclui apenas os doentes com uma Avaliação Global do Investigador (IGA) do couro cabeludo de 2 ou superior, um a IGA palmoplantar de 2 ou superior e uma pontuação de Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal modificado (modified Nail Psoriasis and Severity Index, mNAPSI) > 0 na situação basal.

^b) $p < 0,001$ versus placebo, ajustado para multiplicidade

As respostas IGA do couro cabeludo e IGA palmoplantar em doentes tratados com bimecizumab foram mantidas até à semana 52 / 56. A psoríase ungueal continuou a melhorar para além de semana 16. No estudo BE VIVID, na semana 52, 60,3% dos doentes tratados com bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas alcançaram resolução completa das lesões nas unhas (mNAPSI 100). No estudo BE READY, na semana 56, 67,7% e 69,8% dos respondedores PASI 90 na semana 16 alcançaram uma resolução completa das lesões nas unhas com bimecizumab 320 mg a cada 8 semanas e bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas, respetivamente.

Manutenção da resposta

Tabela 4: Manutenção das respostas com bimecizumab na semana 52 em respondedores PASI 100, PASI 90, IGA 0/1 e PASI Absoluto ≤ 2 na semana 16*

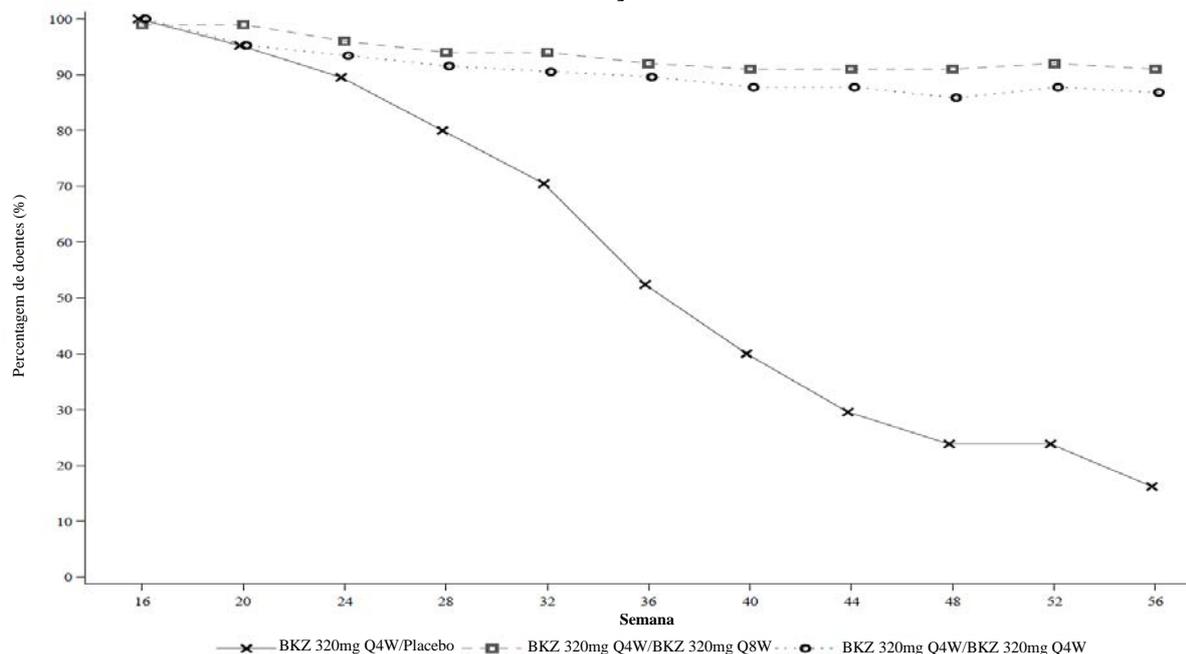
| PASI 100 | | PASI 90 | | IGA 0/1 | | PASI Absoluto ≤ 2 | |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| 320mg Q4W (N=355) | 320mg Q8W (N=182) | 320mg Q4W (N=516) | 320mg Q8W (N=237) | 320mg Q4W (N=511) | 320mg Q8W (N=234) | 320mg Q4W (N=511) | 320mg Q8W (N=238) |
| n (%) | n (%) |
| 295 (83,1) | 161 (88,5) | 464 (89,9) | 214 (90,3) | 447 (87,5) | 214 (91,5) | 460 (90,0) | 215 (90,3) |

* Análise integrada dos ensaios BE VIVID, BE READY e BE SURE. É utilizada NRI.

320 mg Q4W: bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas seguido de bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas a partir da semana 16.

320 mg Q8W: bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas seguido de bimecizumab 320 mg a cada 8 semanas a partir da semana 16.

Figura 3: Taxas de resposta PASI 90 ao longo do tempo para respondedores PASI 90 na semana 16 - Período aleatorizado de descontinuação do estudo BE READY



É utilizada NRI.

Na semana 16, 105 participantes do estudo iniciaram o Período aleatorizado de descontinuação no grupo bimecizumab 320 mg Q4W/placebo, 100 no grupo bimecizumab 320 mg Q4W/Q8W, e 106 no grupo bimecizumab 320 mg Q4W/Q4W.

No estudo BE READY, para os respondedores PASI 90 na semana 16 que foram novamente aleatorizados para placebo e descontinuaram bimecizumab, o tempo mediano até à recidiva, definido como perda de PASI 75, foi de aproximadamente 28 semanas (32 semanas após a última dose de bimecizumab). Entre estes doentes, 88,1% recuperaram uma resposta PASI 90 no prazo de 12 semanas após reiniciar o tratamento com bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas.

Qualidade de vida relacionada com a saúde / Resultados notificados pelo doente

Nos 3 ensaios, uma maior proporção de doentes tratados com bimecizumab não sentiu qualquer impacto da psoríase na sua qualidade de vida conforme medido pelo Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (Dermatology Life Quality Index, DLQI) em comparação com doentes tratados com placebo e comparador ativo na semana 16 (Tabela 5).

Tabela 5: Qualidade de vida no estudo BE VIVID, BE READY e BE SURE

| | BE VIVID | | | BE READY | | BE SURE | |
|---|-----------------------------|---|----------------------------------|-----------------------------|--|--|---------------------------------|
| | Placebo (N= 83) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W (N= 321) n (%) | Ustecinumab (N= 163) n (%) | Placebo (N= 86) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W (N= 319) n (%) | Adalimumab (N= 159) n (%) |
| DLQI 0/1^a Situação basal | 3 (3,6) | 16 (5,0) | 5 (3,1) | 4 (4,7) | 11 (3,2) | 10 (3,1) | 13 (8,2) |
| DLQI 0/1^a Semana 16 | 10 (12,0) | 216 (67,3) | 69 (42,3) | 5 (5,8) | 264 (75,6) | 201 (63,0) | 74 (46,5) |

^{a)} Pontuação DLQI absoluta de 0 ou 1 indica nenhum impacto da doença na qualidade de vida relacionada com a saúde. É utilizada NRI.

As respostas DLQI 0/1 continuaram a aumentar para além da semana 16 e, em seguida, foram mantidas até à semana 52 / 56. No estudo BE VIVID, a taxa de resposta DLQI 0/1 na semana 52 foi 74,8% nos doentes tratados com bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas.

No estudo BE SURE na semana 56, 78,9% e 74,1% dos doentes tinham uma DLQI 0/1 com bimecizumab 320 mg a cada 8 semanas e bimecizumab 320 mg a cada 4 semanas, respetivamente.

Estudo comparativo direto de fase 3b versus secucinumab

A eficácia e a segurança de bimecizumab foram igualmente avaliadas num estudo de dupla ocultação comparado com secucinumab, um inibidor da IL-17A, (BE RADIANT - PS0015). Os doentes foram aleatorizados de modo a receberem bimecizumab (N=373, 320 mg nas Semanas 0, 4, 8, 12 e 16 (Q4W) seguido de 320 mg a cada 4 semanas (Q4W/Q4W) ou de 320 mg a cada 8 semanas (Q4W/Q8W)) ou secucinumab (N=370, 300 mg nas Semanas 0, 1, 2, 3, 4 seguido de 300 mg a cada 4 semanas). As características da situação basal eram consistentes com uma população de doentes com placas de psoríase moderada a grave com uma mediana da área de superfície corporal (BSA) de 19% e uma mediana da pontuação PASI de 18.

Os doentes tratados com bimecizumab alcançaram índices de resposta significativamente superiores em comparação com o secucinumab para o objetivo primário de PASI 100 (pele totalmente livre de lesões) na Semana 16. Foram igualmente alcançados índices de resposta significativamente superiores com bimecizumab para o objetivo secundário de PASI 100 na Semana 48 (para ambos os regimes Q4W/Q4W e Q4W/Q8W). Na Tabela 6 são apresentados índices de resposta PASI comparativos.

Foram notadas diferenças nos índices de resposta entre os doentes tratados com bimecizumab e secucinumab desde a Semana 1 para PASI 75 (7,2% e 1,4% respetivamente) e desde a Semana 2 para PASI 90 (7,5% e 2,4% respetivamente).

Tabela 6: Índices de resposta PASI do BE RADIANT –bimecizumab versus secucinumab

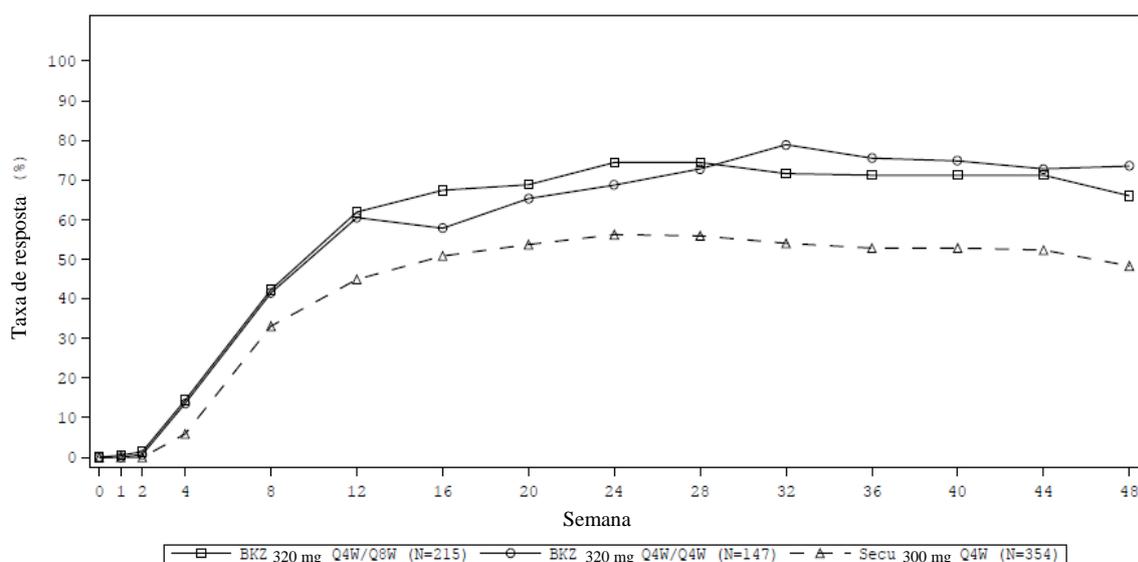
| | Semana 4 | | Semana 16 | | Semana 48 ^{a)} | | |
|-------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|--|--|---------------------------------|
| | Bimecizumab 320 mg Q4W (N=373) n (%) | Secucinumab (N=370) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W (N=373) n (%) | Secucinumab (N=370) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W/Q4W (N=147) n (%) | Bimecizumab 320 mg Q4W/Q8W (N=215) n (%) | Secucinumab (N=354) n (%) |
| PASI 100 | 52 (13,9) | 23 (6,2) | 230 (61,7)* | 181 (48,9) | 108 (73,5)* | 142 (66,0)* | 171 (48,3) |
| PASI 90 | 134 (35,9) | 65 (17,6) | 319 (85,5) | 275 (74,3) | 126 (85,7) | 186 (86,5) | 261 (73,7) |
| PASI 75 | 265 (71,0)* | 175 (47,3) | 348 (93,3) | 337 (91,1) | 134 (91,2) | 196 (91,2) | 301 (85,0) |
| PASI absoluto < 2 | 151 (40,5) | 75 (20,3) | 318 (85,3) | 283 (76,5) | 127 (86,4) | 186 (86,5) | 269 (76,0) |

^{a)} Dados do Grupo de Manutenção composto por doentes que receberam pelo menos uma dose de tratamento do estudo na Semana 16 ou mais tarde

*p<0,001 versus secucinumab, ajustado para multiplicidade. É utilizada NRI.

Os índices de resposta PASI 100 de bimecizumab e secucinumab até àSemana 48 encontram-se apresentados na Figura 4.

Figura 4: Índices de resposta PASI 100 ao longo do tempo no BE RADIANT



É utilizada NRI. Grupo de Manutenção composto por doentes que receberam pelo menos uma dose de tratamento do estudo na Semana 16 ou mais tarde

A eficácia de bimecizumab no BE RADIANT foi consistente com o BE VIVID, o BE READY e com o BE SURE.

Artrite psoriática (PsA)

A segurança e eficácia de bimecizumab foram avaliadas em 1112 doentes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) com artrite psoriática (PsA) ativa em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo (PA0010 – BE OPTIMAL e PA0011 – BE COMPLETE). O estudo BE OPTIMAL incluiu um braço de tratamento de referência ativo (adalimumab) (N=140).

Para ambos os estudos, os doentes tinham um diagnóstico de artrite psoriática ativa há pelo menos 6 meses, com base nos critérios de classificação de artrite psoriática (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR) e tinham doença ativa com contagem de articulações dolorosas (tender joint count, TJC) ≥ 3 e contagem de articulações tumefactas (swollen joint count, SJC) ≥ 3 . Os doentes tinham um tempo mediano de diagnóstico de PsA de 3,6 anos no BE OPTIMAL e 6,8 anos no BE COMPLETE. Doentes com cada subtipo de PsA foram incluídos nestes estudos, incluindo artrite poliarticular simétrica, artrite oligoarticular assimétrica, envolvimento predominante das articulações interfalângicas distais, espondilite predominante e artrite mutilante. Na situação basal, 55,9% dos doentes tinham $\geq 3\%$ de área de superfície corporal (Body Surface Area, BSA) com psoríase em placas ativa. 10,4% dos doentes tinham psoríase em placas moderada a grave e 31,9% e 12,3% tinham entesite e dactilite na situação basal, respetivamente. O parâmetro de avaliação de eficácia primário em ambos os estudos foi a resposta 50 do Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology, ACR) na Semana 16.

O estudo BE OPTIMAL avaliou 852 doentes sem exposição prévia a quaisquer medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos (bDMARDs) para o tratamento da artrite psoriática ou psoríase. Os doentes foram aleatorizados (3:2:1) para receber bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas até à Semana 52 ou placebo até à Semana 16 seguido de bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas até à Semana 52 ou um braço de tratamento de referência ativo (adalimumab 40 mg a cada 2 semanas) até à Semana 52. Neste estudo, 78,3% dos doentes tinham recebido tratamento prévio com ≥ 1 cDMARDs e 21,7% dos doentes não tiveram tratamento prévio com cDMARDs. Na situação basal, 58,2% dos doentes estavam a receber metotrexato (MTX) concomitante, 11,3% estavam a receber cDMARDs concomitantes que não MTX e 30,5% não receberam cDMARDs.

O estudo BE COMPLETE avaliou 400 doentes com uma resposta inadequada (falta de eficácia) ou intolerância ao tratamento com 1 ou 2 inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α – IR) para a artrite psoriática ou psoríase. Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas ou placebo até à Semana 16. Na situação basal, 42,5% dos doentes estavam a receber MTX concomitante, 8,0% estavam a receber cDMARDs concomitantes que não MTX e 49,5% não receberam cDMARDs. Neste estudo, 76,5% dos participantes tiveram uma resposta inadequada a 1 inibidor do TNF α , 11,3% tiveram uma resposta inadequada a 2 inibidores do TNF α e 12,3% foram intolerantes a inibidores do TNF α .

Sinais e sintomas

Em doentes sem tratamento prévio (naïve) com bDMARDs (BE OPTIMAL) e doentes anti-TNF α IR (BE COMPLETE), o tratamento com bimecizumab resultou numa melhoria significativa dos sinais e sintomas e medidas de atividade da doença comparativamente ao placebo na Semana 16, com taxas de resposta semelhantes observadas em ambas as populações de doentes (ver Tabela 7). As respostas clínicas mantiveram-se até à Semana 52 no BE OPTIMAL, conforme avaliado pelo ACR 20, ACR 50, ACR 70, MDA, PASI 90, PASI 100 e ACR 50 / PASI 100.

Tabela 7: Resposta clínica no estudo BE OPTIMAL e BE COMPLETE

| | BE OPTIMAL (bDMARD-naïve) | | | | BE COMPLETE (anti TNF α -IR) | | |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|--|---|-------------------------------------|--|--|
| | Placebo (N=281) n (%) | BKZ 160 mg Q4W (N=431) n (%) | Diferença do placebo (IC 95%) ^(d) | Braço de referência ^(e) (Adalimumab) (N=140) n (%) | Placebo (N=133) n (%) | BKZ 160 mg Q4W (N=267) n (%) | Diferença do placebo (IC 95%) ^(d) |
| ACR 20 | | | | | | | |
| Semana 16 | 67 (23,8) | 268 (62,2) | 38,3 (31,4; | 96 (68,6) | 21 | 179 | 51,2 (42,1; |
| Semana 24 | - | 282 (65,4) | 45,3) | 99 (70,7) | (15,8) | (67,0) | 60,4) |
| Semana 52 | | 307 (71,2) | | 102 (72,9) | | | |
| ACR 50 | | | | | | | |
| Semana 16 | 28 (10,0) | 189 | 33,9 (27,4; | | 9 (6,8) | 116 | 36,7 (27,7; |
| Semana 24 | - | (43,9)* | 40,4) | 64 (45,7) | | (43,4)* | 45,7) |
| Semana 52 | | 196 (45,5) | | 66 (47,1) | | | |
| | | 235 (54,5) | | 70 (50,0) | | | |
| ACR 70 | | | | | | | |
| Semana 16 | 12 (4,3) | 105 (24,4) | 20,1 (14,7; | 39 (27,9) | 1 (0,8) | 71 (26,6) | 25,8 (18,2; |
| Semana 24 | - | 126 (29,2) | 25,5) | 42 (30,0) | | | 33,5) |
| Semana 52 | | 169 (39,2) | | 53 (37,9) | | | |
| MDA^(a) | | | | | | | |
| Semana 16 | 37 (13,2) | 194 | 31,8 (25,2; | | 8 (6,0) | 118 | 38,2 (29,2; |
| Semana 24 | - | (45,0)* | 38,5) | 63 (45,0) | | (44,2)* | 47,2) |
| Semana 52 | | 209 (48,5) | | 67 (47,9) | | | |
| | | 237 (55,0) | | 74 (52,9) | | | |
| Doentes com $\geq 3\%$ BSA | (N=140) | (N=217) | | (N=68) | (N=88) | (N=176) | |
| PASI 90 | | | | | | | |
| Semana 16 | 4 (2,9) | 133 | 58,4 (49,9; | 28 (41,2) | 6 (6,8) | 121 | 61,9 (51,5; |
| Semana 24 | - | (61,3)* | 66,9) | 32 (47,1) | | (68,8)* | 72,4) |
| Semana 52 | | 158 (72,8) | | 41 (60,3) | | | |
| | | 155 (71,4) | | | | | |
| PASI 100 | | | | | | | |
| Semana 16 | 3 (2,1) | 103 (47,5) | 45,3 (36,7; | 14 (20,6) | 4 (4,5) | 103 | 54,0 (43,1; |
| Semana 24 | - | 122 (56,2) | 54,0) | 26 (38,2) | | (58,5) | 64,8) |
| Semana 52 | | 132 (60,8) | | 33 (48,5) | | | |
| ACR50/ PASI 100 | | | | | | | |
| Semana 16 | 0 | 60 (27,6) | NC (NC, | 11 (16,2) | 1 (1,1) | 59 (33,5) | 32,4 (22,3; |
| Semana 24 | - | 68 (31,3) | NC) | 17 (25,0) | | | 42,5) |
| Semana 52 | | 102 (47,0) | | 24 (35,3) | | | |
| Doentes com LDI>0^(b) | (N=47) | (N=90) | | | | | |
| Estado livre de dactilite^(b) | | | | | | | |
| Semana 16 | 24 (51,1) | 68 (75,6)*** | 24,5 (8,4; | | | | |
| | | | 40,6) | | | | |
| Doentes com LEI>0^(c) | (N=106) | (N=249) | | | | | |
| Estado livre de entesite^(c) | | | | | | | |
| Semana 16 | 37 (34,9) | 124 (49,8)** | 14,9 (3,7; | | | | |
| | | | 26,1) | | | | |

ACR50/PASI100= resposta composta ACR50 e PASI100. BKZ 160 mg Q4W= bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas. IC= intervalo de confiança. NC=Não calculável.

(a) Um doente foi classificado como tendo atingido atividade mínima da doença (Minimal Disease Activity, MDA) quando cumprindo 5 dos 7 critérios seguintes: contagem de articulações dolorosas ≤ 1 ; contagem de articulações tumefactas ≤ 1 ; Índice de atividade e gravidade da psoríase (Psoriasis Activity and Severity Index) ≤ 1 ou área de superfície corporal ≤ 3 ; escala visual analógica (Visual Analogue Scale, VAS) de dor do doente ≤ 15 ; VAS da atividade global da doença do doente ≤ 20 ; Índice de incapacidade do questionário de avaliação de saúde (Health Assessment Questionnaire Disability Index) $\leq 0,5$; pontos de entese dolorosos ≤ 1

(b) Com base em dados agrupados dos estudos BE OPTIMAL e BE COMPLETE para doentes com índice de dactilite de Leeds (Leeds Dactylitis Index, LDI) > 0 na situação basal. Estado livre de dactilite é LDI=0

(c) Com base em dados agrupados dos estudos BE OPTIMAL e BE COMPLETE para doentes com índice de entesite de Leeds (Leeds Enthesitis Index, LEI) > 0 na situação basal. Estado livre de entesite é LEI=0

(d) São apresentadas diferenças não ajustadas

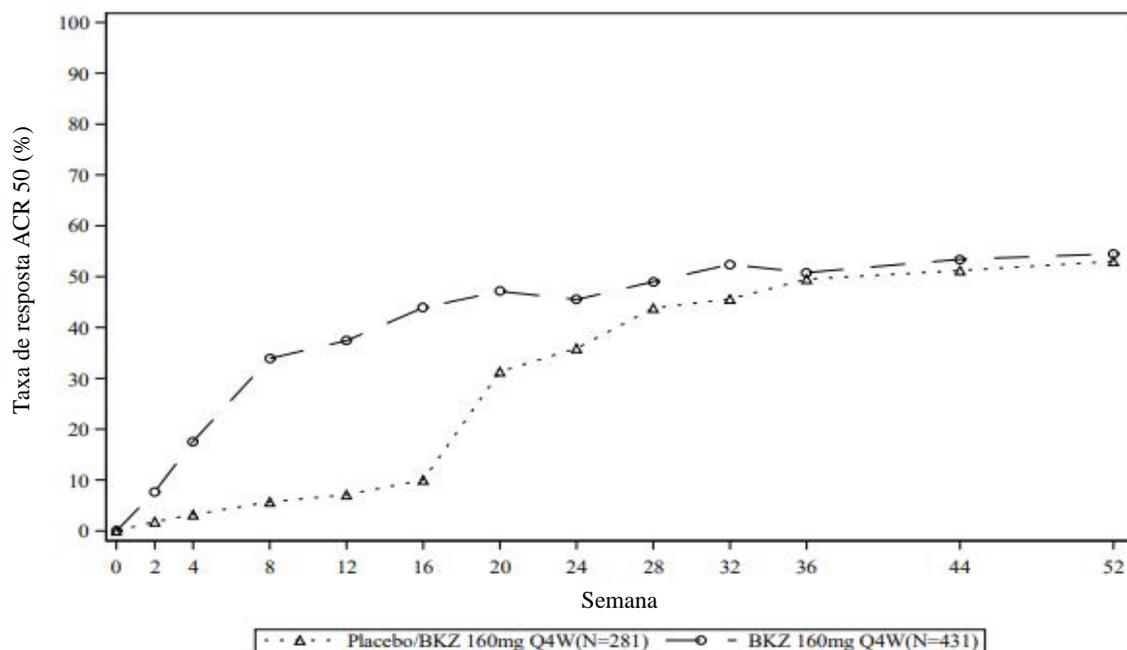
(e) Não foi efetuada comparação estatística com o bimecizumab ou com o placebo

* $p < 0,001$ versus placebo ajustado para multiplicidade. ** $p = 0,008$ versus placebo ajustado para multiplicidade. *** $p = 0,002$ versus placebo ajustado para multiplicidade. É utilizada NRI. Outros parâmetros de avaliação na Semana 16 e todos os parâmetros de avaliação na Semana 24 e Semana 52 não fizeram parte da hierarquia de testagem sequencial e quaisquer comparações são nominais.

Foram apresentadas melhorias desde a situação basal em todos os componentes individuais de ACR com bimecizumab na Semana 16 e mantiveram-se até à Semana 52 no BE OPTIMAL.

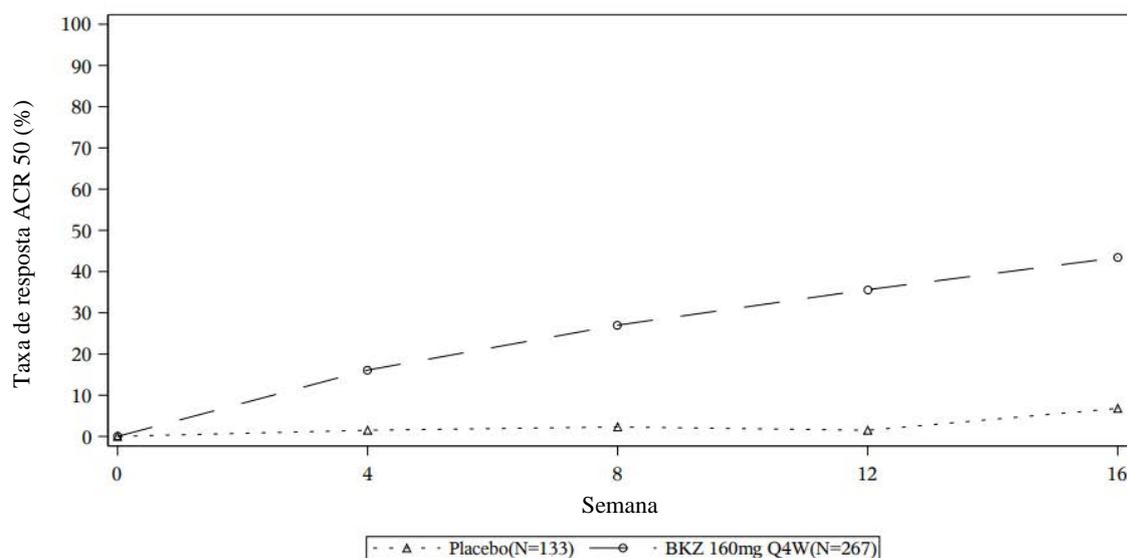
As respostas ao tratamento com bimecizumab foram significativamente superiores às do placebo logo na Semana 2 para ACR 20 (BE OPTIMAL, 27,1% versus 7,8%, $p < 0,001$ nominal) e na Semana 4 para ACR 50 (BE OPTIMAL, 17,6% versus 3,2%, $p < 0,001$ nominal e BE COMPLETE, 16,1% versus 1,5%, $p < 0,001$ nominal).

Figura 5: Resposta ACR 50 ao longo do tempo até à Semana 52 no BE OPTIMAL (NRI)



Os doentes em placebo mudaram para bimecizumab 160 mg Q4W na Semana 16.

Figura 6: Resposta ACR 50 ao longo do tempo até à Semana 16 no BE COMPLETE (NRI)



Para os doentes tratados com bimecizumab que alcançaram uma resposta ACR 50 na Semana 16 no BE OPTIMAL, 87,2% mantiveram esta resposta na Semana 52.

A eficácia e segurança de bimecizumab foram demonstradas independentemente da idade, género, raça, peso corporal na situação basal, envolvimento da psoríase na situação basal, PCR na situação basal, duração da doença e utilização prévia de cDMARDs. Em ambos os estudos, foram observadas respostas semelhantes com bimecizumab independentemente de os doentes estarem ou não a usar cDMARDs concomitantes, incluindo MTX ou não.

Os critérios de resposta modificados para artrite psoriática (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) são um índice de resposta composto específico que compreende a contagem de articulações

dolorosas, a contagem de articulações tumefactas e a avaliação global do doente e do médico. A proporção de doentes que alcançaram PsARC modificado na Semana 16 foi superior nos doentes tratados com bimecizumab comparativamente ao placebo (80,3% *versus* 40,2% respetivamente no BE OPTIMAL e 85,4% *versus* 30,8% respetivamente no BE COMPLETE). A resposta PsARC manteve-se até à Semana 52 no BE OPTIMAL.

Resposta radiográfica

No BE OPTIMAL, a inibição da progressão das lesões estruturais foi avaliada radiograficamente e expressa como a alteração desde a situação basal na Pontuação Sharp total modificada por Van der Heijde (Van der Heijde modified total Sharp Score, vdHmTSS) e os seus componentes, a Pontuação de Erosão (Erosion Score, ES) e a Pontuação do estreitamento do espaço articular (Joint Space Narrowing, JSN) na Semana 16 (ver Tabela 8).

Tabela 8: Alteração na vdHmTSS no BE OPTIMAL na Semana 16

| | Placebo | BKZ 160 mg Q4W | Diferença do placebo (IC 95%) ^{a)} |
|--|-------------|----------------|---|
| População com hs-PCR elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea na situação basal | (N=227) | (N=361) | |
| Alteração média desde a situação basal (ES) | 0,36 (0,10) | 0,04 (0,05)* | -0,32 (-0,35; -0,30) |
| População global | (N=269) | (N=420) | |
| Alteração média desde a situação basal (ES) | 0,32 (0,09) | 0,04 (0,04)* | -0,26 (-0,29; -0,23) |

*p=0,001 *versus* placebo. Os valores-p são baseados na imputação baseada na referência utilizando diferença na Média de mínimos quadrados utilizando um modelo ANCOVA com tratamento, erosão óssea na Situação basal e região como efeitos fixos e pontuação na Situação basal como uma covariável.

Os dados de resumo da Semana 16 são baseados no primeiro conjunto de leituras para a análise primária.

^{a)} São apresentadas diferenças não ajustadas.

Bimecizumab inibiu significativamente a progressão de lesões articulares na Semana 16 tanto na população com hs-PCR elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea na situação basal como na população global, comparativamente ao placebo. Enquanto a imputação com base na referência foi especificada como método de manuseamento de dados em falta no procedimento de teste estatístico de comparação entre bimecizumab *versus* placebo, as alterações desde a situação basal foram também calculadas utilizando a imputação múltipla padrão tanto na população com hs-PCR elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea na situação basal e a população global na Semana 16 no braço bimecizumab (alteração média desde a situação basal de 0,01 e 0,01 respetivamente) e o braço adalimumab (alteração média desde a situação basal de -0,05 e -0,03 respetivamente). A inibição da progressão das lesões articulares foi mantida tanto na população com hs-PCR elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea na situação basal e a população global até à Semana 52 no braço bimecizumab (alteração média desde a situação basal de 0,10 e 0,10 respetivamente) e o braço adalimumab (alteração média desde a situação basal de -0,17 e -0,12 respetivamente).

A percentagem observada de doentes sem progressão radiográfica de lesões articulares (definida como a alteração desde a situação basal no mTSS $\leq 0,5$) desde a aleatorização até à Semana 52 foi de 87,9% (N=276/314) para bimecizumab e de 84,8% (N=168/198) para os participantes do estudo em placebo que mudaram para bimecizumab e de 94,1% (N=96/102) para adalimumab, na população com hs-PCR elevada e/ou pelo menos 1 erosão óssea. Foram observadas taxas semelhantes na população global (89,3% (N=326/365) para bimecizumab e 87,3% (N=207/237) para os participantes do estudo em placebo que mudaram para bimecizumab e 94,1% (N=111/118) para adalimumab).

Função física e outros resultados relacionados com a saúde

Tanto os doentes bDMARD-naïve (BE OPTIMAL) como os doentes anti-TNF α -IR (BE COMPLETE) a receber bimecizumab apresentaram melhorias significativas desde a situação basal na função física comparativamente aos doentes placebo na Semana 16 (p<0,001) conforme avaliado pelo HAQ-DI (alteração média de mínimos quadrados desde a situação basal: -0,3 *versus* -0,1 no BE OPTIMAL e -0,3 *versus* 0 no BE COMPLETE, respetivamente). Em ambos os estudos, uma proporção superior de

doentes alcançou uma redução clinicamente significativa de pelo menos 0,35 na pontuação HAQ-DI desde a situação basal no grupo bimecizumab comparativamente ao placebo na Semana 16.

Os doentes tratados com bimecizumab notificaram melhorias significativas desde a situação basal na pontuação do item do Formulário simplificado-36 do Resumo dos Componentes Físicos do Questionário de Saúde (Health Survey Physical Component Summary, SF-36 PCS) na Semana 16, comparativamente ao placebo (alteração média de mínimos quadrados desde a situação basal: 6,3 *versus* 1,9; $p < 0,001$ no BE OPTIMAL e 6,2 *versus* 0,1; $p < 0,001$ no BE COMPLETE).

Em ambos os estudos, os doentes tratados com bimecizumab notificaram redução significativa na fadiga desde a situação basal, conforme medido pela pontuação de fadiga-Avaliação Funcional da Terapêutica de Doença Crónica (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) na Semana 16, comparativamente ao placebo. Foram também observadas melhorias significativas desde a situação basal na pontuação de Impacto da Doença de Artrite Psoriática-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12, PsAID-12) no grupo tratado com bimecizumab comparativamente ao grupo placebo na Semana 16.

Os doentes com envolvimento axial na situação basal, aproximadamente 74% dos doentes (definido como uma pontuação pelo Índice de Bath de Atividade da Doença para a Espondilite Anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4), apresentaram uma melhoria superior desde a situação basal no BASDAI comparativamente com placebo na Semana 16.

As melhorias alcançadas na Semana 16 em todas as medidas da função física e outros resultados relacionados com a saúde supramencionados (pontuações HAQ-DI, SF-36 PCS, FACIT-Fadiga, PsAID-12 e BASDAI) mantiveram-se até à Semana 52 no BE OPTIMAL.

No BE OPTIMAL, na Semana 52, 65,5% dos doentes tratados com bimecizumab alcançaram resolução completa das lesões nas unhas (resolução mNAPSI em doentes com mNAPSI superior a 0 na situação basal).

Espondilartrite axial (nr-axSpA e AS)

A segurança e eficácia de bimecizumab foi avaliada em 586 doentes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) com espondilartrite axial ativa (axSpA) em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, um na espondilartrite axial não-radiográfica (nr-axSpA) e o outro na espondilite anquilosante (AS), também designada por espondilartrite axial radiográfica. O parâmetro de avaliação primário em ambos os estudos foi a percentagem de doentes que alcançavam uma resposta ASAS 40 segundo a Avaliação da Sociedade Internacional de Espondilartrites (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) à Semana 16. Foram observados resultados consistentes em ambas as populações de doentes.

O estudo BE MOBILE 1 (AS0010) avaliou 254 doentes com nr-axSpA ativa. Os doentes tinham espondilartrite axial (idade aquando do início dos sintomas < 45 anos), que cumpria os critérios de classificação ASAS e tinham doença ativa, conforme definida pelo Índice de Bath de Atividade da Doença para a Espondilite Anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 e dor na coluna vertebral ≥ 4 numa escala de classificação numérica (NRS) de 0 a 10 (do Item 2 do BASDAI), e ausência de evidências de alterações radiográficas nas articulações sacroilíacas passíveis de cumprir os critérios de Nova Iorque modificados para AS. Os doentes também apresentavam sinais objetivos de inflamação, conforme indicado por níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e/ou evidência de sacroileíte em exames de imagiologia por ressonância magnética (RM), bem como história de resposta inadequada a 2 medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) diferentes ou intolerância ou contraindicação para AINE. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receberem bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas até à semana 52 ou placebo até à semana 16, seguido de bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas até à Semana 52. Aquando do início do estudo, os doentes apresentavam sintomas de nr-axSpA há uma média de 9 anos (mediana de 5,5 anos). 10,6% dos doentes tinham sido previamente tratados com um agente anti-TNF α .

O estudo BE MOBILE 2 (AS0011) avaliou 332 doentes com AS ativa, determinada por evidência radiológica documentada (raio-X) que cumpria os critérios de Nova Iorque modificados para AS. Os doentes tinham doença ativa conforme definida por um BASDAI ≥ 4 e dor na coluna vertebral ≥ 4 numa escala de classificação numérica (NRS) de 0 a 10 (do Item 2 do BASDAI). Os doentes tinham de apresentar história de resposta inadequada a 2 AINE diferentes, ou intolerância ou contraindicação para AINE. Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receberem bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas até à Semana 52 ou placebo até à Semana 16, seguido de bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas até à Semana 52. Aquando do início do estudo, os doentes apresentavam sintomas de AS há uma média de 13,5 anos (mediana de 11 anos). 16,3% dos doentes tinham sido previamente tratados com um agente anti-TNF α .

Resposta clínica

O tratamento com bimecizumab resultou numa melhoria significativa dos sinais, sintomas e indicadores de atividade da doença comparativamente com o placebo à Semana 16, tanto na população de doentes com nr-axSpA como na população de doentes com AS (consultar a Tabela 9). As respostas clínicas mantiveram-se até à Semana 52 em ambas as populações de doentes, conforme avaliado por todos os parâmetros de avaliação apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Respostas clínicas nos estudos BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2

| | BE MOBILE 1 (nr-axSpA) | | | BE MOBILE 2 (AS) | | |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|---|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| | Placebo (N=126) n (%) | BKZ 160 mg Q4W (N=128) n (%) | Diferença relativamente ao placebo (IC de 95%) ^{a)} | Placebo (N=111) n (%) | BKZ 160 mg Q4W (N=221) n (%) | Diferença relativamente ao placebo (IC de 95%) ^{a)} |
| ASAS 40 Semana 16 Semana 52 | 27 (21,4) | 61 (47,7)* 78 (60,9) | 26,2 (14,9; 37,5) | 25 (22,5) | 99 (44,8)* 129 (58,4) | 22,3 (11,5; 33,0) |
| ASAS 40 em doentes sem terapêutica anti-TNFα anterior Semana 16 Semana 52 | (N=109) 25 (22,9) | (N= 118) 55 (46,6) 73 (61,9) | 24,8 (12,4; 37,1) | (N=94) 22 (23,4) | (N=184) 84 (45,7)* 108 (58,7) | 22,3 (10,5; 34,0) |
| ASAS 20 Semana 16 Semana 52 | 48 (38,1) | 88 (68,8)* 94 (73,4) | 30,7 (19,0; 42,3) | 48 (43,2) | 146 (66,1)* 158 (71,5) | 22,8 (11,8; 33,8) |
| ASAS- remissão parcial Semana 16 Semana 52 | 9 (7,1) | 33 (25,8)* 38 (29,7) | 18,6 (9,7; 27,6) | 8 (7,2) | 53 (24,0)* 66 (29,9) | 16,8 (8,1; 25,5) |
| ASDAS- melhoria significativa Semana 16 Semana 52 | 9 (7,1) | 35 (27,3)* 47 (36,7) | 20,2 (11,2, 29,3) | 6 (5,4) | 57 (25,8)* 71 (32,1) | 20,4 (11,7; 29,1) |
| BASDAI-50 Semana 16 Semana 52 | 27 (21,4) | 60 (46,9) 69 (53,9) | 25,3 (14,0; 36,6) | 29 (26,1) | 103 (46,6) 119 (53,8) | 20,5 (9,6; 31,4) |

BKZ 160 mg Q4W = bimecizumab 160 mg a cada 4 semanas. ASDAS = Pontuação de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

Foi utilizada a imputação de não-responder (Non-Responder Imputation, NRI).

^{a)} São apresentadas diferenças não ajustadas.

*p<0,001 versus placebo, ajustado para multiplicidade.

A proporção de doentes no estudo BE MOBILE 1 que alcançaram ASDAS <2,1 (combinando ASDAS-doença inativa (ASDAS-ID) e ASDAS-baixa atividade da doença (ASDAS-LD)) à Semana 16 foi de 46,1% no grupo do bimecizumab *versus* 21,1% no grupo do placebo (imputação múltipla). À Semana 52, 61,6% dos doentes no grupo do bimecizumab tinham alcançado um ASDAS <2,1, incluindo 25,2% no estado de doença inativa (ASDAS <1,3).

A proporção de doentes no estudo BE MOBILE 2 que alcançaram ASDAS <2,1 (combinando ASDAS-ID e ASDAS-LD) à Semana 16 foi de 44,8% no grupo do bimecizumab *versus* 17,4% no grupo do placebo (imputação múltipla). À Semana 52, 57,1% dos doentes no grupo do bimecizumab tinham alcançado um ASDAS <2,1, incluindo 23,4 % no estado de doença inativa (ASDAS <1,3).

Todos os quatro componentes do ASAS 40 (dor vertebral total, rigidez matinal, Índice de Funcionalidade de Bath para a Espondilite Anquilosante [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI] e Avaliação Global de Atividade da Doença pelo Doente [Patient's Global Assessment of Disease Activity, PGADA]) melhoraram com o tratamento com bimecizumab, e contribuíram para a resposta ASAS 40 geral à Semana 16; estas melhorias mantiveram-se até à Semana 52 em ambas as populações de doentes.

Apresentam-se na Tabela 10 as melhorias em outros indicadores de eficácia.

Tabela 10: Outros indicadores de eficácia nos estudos BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2

| | BE MOBILE 1 (nr-axSpA) | | BE MOBILE 2 (AS) | |
|---|------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------------|
| | Placebo (N= 126) | BKZ 160 mg Q4W (N= 128) | Placebo (N= 111) | BKZ 160 mg Q4W (N=221) |
| Dor noturna na coluna vertebral | | | | |
| Situação basal | 6,7 | 6,9 | 6,8 | 6,6 |
| Alteração média desde a situação basal na Semana 16 | -1,7 | -3,6* | -1,9 | -3,3* |
| Alteração média desde a situação basal na Semana 52 | | -4,3 | | -4,1 |
| BASDAI | | | | |
| Situação basal | 6,7 | 6,9 | 6,5 | 6,5 |
| Alteração média desde a situação basal na Semana 16 | -1,5 | -3,1* | -1,9 | -2,9* |
| Alteração média desde a situação basal na Semana 52 | | -3,9 | | -3,6 |
| BASMI | | | | |
| Situação basal | 3,0 | 2,9 | 3,8 | 3,9 |
| Alteração média desde a situação basal na Semana 16 | -0,1 | -0,4 | -0,2 | -0,5** |
| Alteração média desde a situação basal na Semana 52 | | -0,6 | | -0,7 |
| hs-PCR (mg/l) | | | | |
| Situação basal (Média Geométrica) | 5,0 | 4,6 | 6,7 | 6,5 |
| Razão para a situação basal na Semana 16 | 0,8 | 0,4 | 0,9 | 0,4 |
| Razão para a situação basal na Semana 52 | | 0,4 | | 0,3 |

BASMI = Índice de Mobilidade de Bath para a Espondilite Anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).
hs-PCR = proteína C reativa de alta sensibilidade.

Foi utilizada a imputação múltipla.

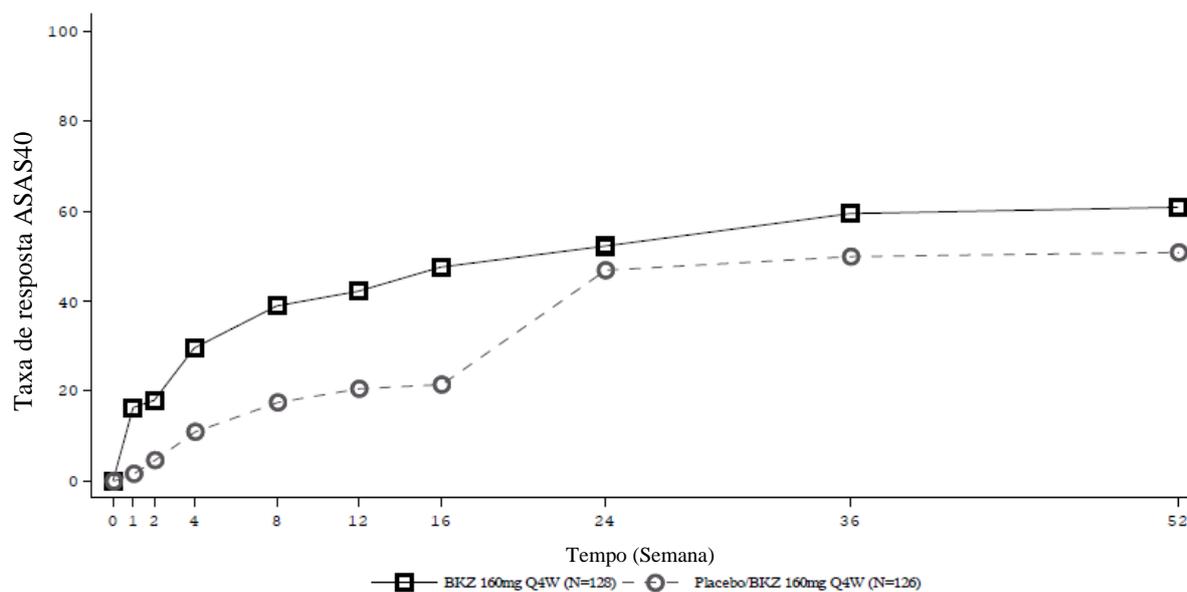
*p<0,001 para imputação baseada em referências, *versus* placebo, ajustado para multiplicidade. **p<0,01 para imputação baseada em referências, *versus* placebo, ajustado para multiplicidade.

Bimecizumab foi associado a um início rápido de eficácia tanto na população de doentes com nr-axSpA como na população de doentes com AS.

Em termos de ASAS 40, as respostas ao tratamento em doentes tratados com bimecizumab foram superiores às observadas com o placebo logo na Semana 1 no estudo BE MOBILE 1 (16,4 vs. 1,6%, p<0,001 nominal) e na Semana 2 no estudo BE MOBILE 2 (16,7% vs. 7,2%, p=0,019 nominal).

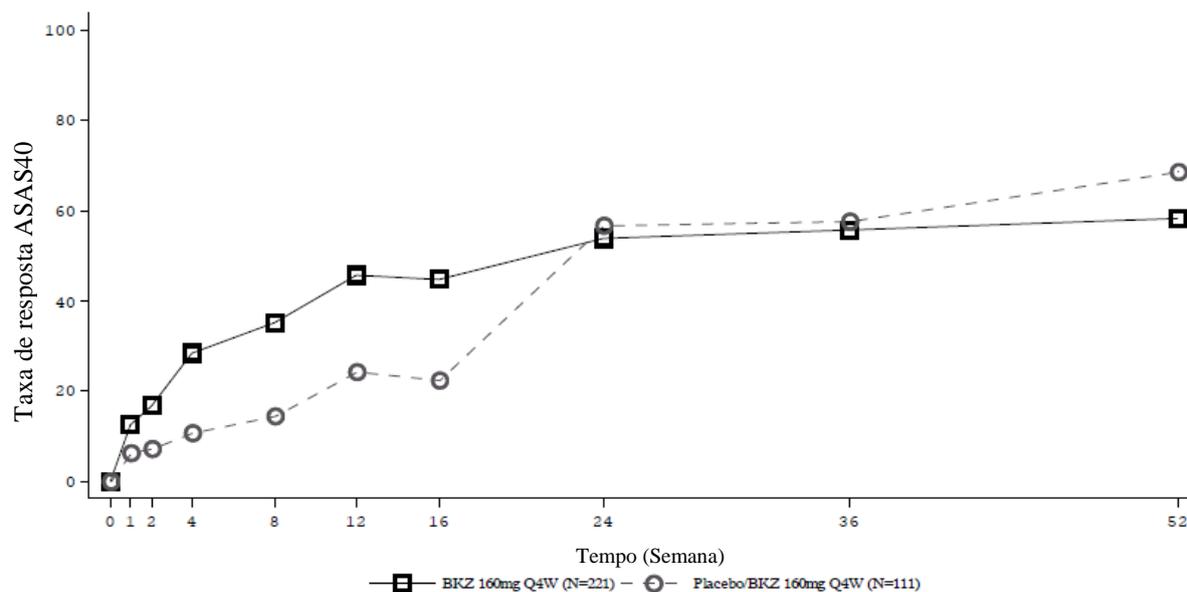
O bimecizumab também foi associado a uma rápida diminuição da inflamação sistémica, conforme avaliado através dos níveis de hs-PCR, logo na Semana 2, tanto na população de doentes com nr-axSpA como na população de doentes com AS, com valores nominais de p<0,001 em ambos os estudos.

Figura 7: Resposta ASAS 40 ao longo do tempo até à Semana 52 no estudo BE MOBILE 1 (NRI)



Os doentes medicados com placebo mudaram para bimecizumab 160 mg Q4W na Semana 16.

Figura 8: Resposta ASAS 40 ao longo do tempo até à Semana 52 no estudo BE MOBILE 2 (NRI)



Os doentes medicados com placebo mudaram para bimecizumab 160 mg Q4W na Semana 16.

Numa análise integrada dos estudos BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2, dos doentes tratados com bimecizumab que alcançaram uma resposta ASAS 40 à Semana 16, 82,1% mantiveram esta resposta à Semana 52.

A eficácia de bimecizumab foi demonstrada independentemente da idade, género, raça, duração da doença, estado da inflamação na situação basal, ASDAS na situação basal e cDMARDs concomitantes.

Uma resposta similar em termos de ASAS 40 foi observada nos doentes, independentemente da exposição prévia a anti-TNF α .

Na Semana 16, entre os doentes com entesite na situação basal, a proporção de doentes (NRI) com resolução da entesite, conforme avaliado pelo índice de Maastricht para a Entesite associada a Espondilite Anquilosante (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis index, MASES), foi superior com bimecizumab comparativamente com placebo (BE MOBILE 1: 51,1% *versus* 23,9% e BE MOBILE 2: 51,5% *versus* 32,8%). A resolução da entesite com bimecizumab manteve-se até à Semana 52 em ambos os estudos (BE MOBILE 1: 54,3% e BE MOBILE 2: 50,8%).

Redução de inflamação

Bimecizumab reduziu a inflamação, conforme avaliado por hs-PCR (consultar a Tabela 10) e conforme avaliado por RM num subestudo de imagiologia. Os sinais de inflamação foram avaliados por RM na situação basal e na Semana 16, e expressos sob a forma de alteração, desde a situação basal, na pontuação do Consórcio de Investigação da Espondilartrite do Canadá (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) para articulações sacroilíacas, e na pontuação do Índice de Atividade de Ressonância Magnética da Coluna Vertebral para Espondilite Anquilosante (Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Image-activity score, ASspiMRI-a na modificação Berlin) para a coluna vertebral. Foi observada redução dos sinais inflamatórios tanto nas articulações sacroilíacas como na coluna vertebral em doentes tratados com bimecizumab, comparativamente com os que receberam placebo (consultar a Tabela 11). A redução da inflamação, conforme avaliada por hs-PCR e RM, manteve-se até à Semana 52.

Tabela 11: Redução da inflamação, conforme avaliado por RM, nos estudos BE MOBILE 1 e BE MOBILE 2

| | BE MOBILE 1 (nr-axSpA) | | BE MOBILE 2 (AS) | |
|---|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | Placebo | BKZ 160 mg Q4W | Placebo | BKZ 160 mg Q4W |
| Pontuação SPARCC | | | | |
| Alteração média desde a situação basal ^{a)} na semana 16 | -1,56 (N=62) | -6,15 (N=78) | 0,59 (N=46) | -4,51 (N=81) |
| Alteração média desde a situação basal ^{a)} na semana 52 | | -7,57 (N=67) | | -4,67 (N=78) |
| Pontuação ASspiMRI-a (modificações Berlin) | | | | |
| Alteração média desde a situação basal ^{a)} na semana 16 | 0,03 (N=60) | -0,36 (N=74) | -0,34 (N=46) | -2,23 (N=81) |
| Alteração média desde a situação basal ^{a)} na semana 52 | | -0,70 (N=65) | | -2,38 (N=77) |

a) A alteração em relação aos valores da situação basal baseia-se nos casos observados, conforme avaliado pela leitura central do conjunto de dados da Semana 52.

Função física e outros resultados relacionados com a saúde

Comparativamente com a situação basal, os doentes tratados com bimecizumab revelaram melhoria significativa da função física, conforme avaliado pelo BASFI, comparativamente com os que receberam placebo (alteração média de mínimos quadrados desde a situação basal até à Semana 16 no estudo BE MOBILE 1: -2,4 *versus* -0,9, $p < 0,001$, e no estudo BE MOBILE 2: -2,0 *versus* -1,0, $p < 0,001$). Os doentes tratados com bimecizumab relataram melhoria significativa desde a situação basal, comparativamente com os doentes tratados com placebo, na pontuação SF-36 PCS (alteração média de mínimos quadrados desde a situação basal até à Semana 16 no estudo BE MOBILE 1: 9,3 *versus* 5,4, $p < 0,001$, e no estudo BE MOBILE 2: 8,5 *versus* 5,2, $p < 0,001$).

Os doentes tratados com bimecizumab relataram melhoria significativa desde a situação basal, em termos da qualidade de vida relacionada com a saúde, conforme avaliado pelo Questionário de Qualidade de Vida na AS (AS Quality of Life Questionnaire, ASQoL), comparativamente com os doentes tratados com placebo (alteração média de mínimos quadrados desde a situação basal até à Semana 16 no estudo BE MOBILE 1: -4,9 *versus* -2,3, $p < 0,001$, e no estudo BE MOBILE 2: -4,6 *versus* -3,0, $p < 0,001$), bem como uma redução significativa da fadiga, conforme avaliado pela

pontuação FACIT-Fadiga (alteração média desde a situação basal até à Semana 16 no estudo BE MOBILE 1: 8,5 para o bimecizumab *versus* 3,9 para o placebo, e no estudo BE MOBILE 2: 8,4 para o bimecizumab *versus* 5,0 para o placebo).

As melhorias alcançadas à Semana 16 em todos os indicadores de função física e outros resultados relacionados com a saúde mencionados acima (pontuações BASFI, SF-36 PCS, ASQoL e FACIT-Fadiga) mantiveram-se até à Semana 52 em ambos os estudos.

Manifestação extra-articular

Em dados agrupados dos estudos BE MOBILE 1 (nr-axSpA) e BE MOBILE 2 (AS), na Semana 16, a proporção de doentes que desenvolveram um acontecimento de uveíte foi mais baixa com o bimecizumab (0,6%) do que com o placebo (4,6%). A incidência de uveíte permaneceu baixa com o tratamento a longo prazo com bimecizumab (1,2/100 doentes-ano nos estudos de Fase 2/3 agrupados).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Bimzelx em um ou mais subgrupos da população pediátrica da psoríase e artrite idiopática crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas (FC) de bimecizumab foram semelhantes em doentes com psoríase em placas, artrite psoriática e espondilartrite axial (nr-axSpA e AS).

Absorção

Com base na análise farmacocinética da população, após uma única dose subcutânea de 320 mg em doentes com psoríase em placas, bimecizumab atingiu uma mediana (percentil 2,5 e 97,5) de concentração plasmática máxima de 25 (12 -50) µg/ml, entre 3 e 4 dias após a administração da dose.

A análise farmacocinética da população demonstrou que bimecizumab foi absorvido com uma média de biodisponibilidade absoluta de 70,1% em voluntários saudáveis.

Com base em dados simulados, a mediana (percentil 2,5 e 97,5) de concentração máxima e mínima no estado estacionário após administração subcutânea de 320 mg a cada 4 semanas é de 43 (20-91) µg/ml e 20 (7-50) µg/ml respetivamente, e o estado estacionário é atingido após aproximadamente 16 semanas com um regime de dosagem a cada 4 semanas. Em comparação com a exposição após uma única dose, a análise farmacocinética da população demonstrou que os doentes apresentaram um aumento de 1,74 vezes nas concentrações plasmáticas máximas e na área sob a curva (AUC) após quatro dosagens semanais repetidas.

Após mudança de um regime de dosagem de 320 mg a cada 4 semanas para um regime de dosagem de 320 mg a cada 8 semanas na semana 16, é alcançado o estado estacionário aproximadamente 16 semanas após a mudança. A mediana (percentil 2,5 e 97,5) das concentrações plasmáticas máximas e mínimas é 30 (14 -60) µg/ml e 5 (1-16) µg/ml respetivamente.

Distribuição

Com base em análises de farmacocinética da população, a mediana (coeficiente de variação em %) do volume de distribuição (V/F) no estado de equilíbrio foi 11,2 (30,5%) l em doentes com psoríase em placas.

Biotransformação

Bimecizumab é um anticorpo monoclonal e prevê-se que seja degradado em pequenos péptidos e

aminoácidos através de vias catabólicas do mesmo modo que as imunoglobulinas endógenas.

Eliminação

Com base em análises de farmacocinética da população, a mediana (coeficiente de variação em %) da depuração aparente (CL/F) de bimecizumab foi de 0,337 l/dia (32,7%) e a média da semivida de eliminação terminal de bimecizumab foi de 23 dias em ensaios clínicos em doentes com psoríase em placas.

Linearidade/não linearidade

Bimecizumab apresentou uma farmacocinética proporcional à dose em doentes com psoríase em placas ao longo de um intervalo de dose de 64 mg a 480 mg após múltiplas administrações subcutâneas, com a depuração aparente (CL/F) a ser independente da dose.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Foi desenvolvido um modelo de farmacocinética/farmacodinâmica da população utilizando todos os dados disponíveis de doentes com psoríase em placas moderada a grave. A análise demonstrou que concentrações mais elevadas de bimecizumab estão relacionadas com melhor Índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI) e resposta da Avaliação Global do Investigador (IGA). Uma dose de 320 mg a cada 4 semanas demonstrou ser uma dose apropriada para o período de tratamento inicial e 320 mg a cada 8 semanas posteriormente é apropriado para o período de manutenção para a maioria dos doentes com psoríase em placas moderada a grave (ver Populações especiais, Peso corporal).

Populações especiais

Peso corporal

A modelação farmacocinética da população indicou que a exposição diminuiu à medida que o peso corporal aumentou. A concentração plasmática média em doentes adultos com peso ≥ 120 kg após uma injeção subcutânea de 320 mg estava prevista ser, pelo menos, 30% menor do que em doentes adultos com peso de 90 kg. O ajuste da dose pode ser apropriado em alguns doentes (ver secção 4.2).

Idosos

Com base na análise farmacocinética da população com um número limitado de doentes idosos (n=337 para idade ≥ 65 anos e n=45 para idade ≥ 75 anos), a depuração aparente (CL/F) em doentes idosos e doentes com menos de 65 anos foi semelhante. Não é necessário ajuste posológico (ver secção 4.2).

Insuficiência renal ou insuficiência hepática

Não foram realizados ensaios específicos para determinar o efeito de insuficiência renal ou hepática na farmacocinética de bimecizumab. Espera-se que a eliminação renal de bimecizumab intacto, um anticorpo monoclonal IgG, seja baixa e de menor importância. Da mesma forma, as IgGs são principalmente eliminadas através de catabolismo intracelular e não se prevê que a insuficiência hepática tenha influência na depuração de bimecizumab. Com base em análises de farmacocinética da população, os marcadores de função hepática (ALT/bilirrubina) não tiveram qualquer impacto na depuração de bimecizumab em doentes com psoríase em placas.

Raça

Num estudo clínico de farmacocinética, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na exposição a bimecizumab em indivíduos Japoneses ou Chineses comparativamente com indivíduos Caucásianos. Não é necessário ajuste posológico.

Sexo

A modelação farmacocinética da população indicou que as mulheres podem ter uma depuração aparente 10% mais rápida (CL/F) comparativamente aos homens e não é clinicamente significativa. Não é necessário ajuste posológico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram qualquer risco especial para os seres humanos com base em testes de reatividade cruzada de tecido, estudos de toxicidade de dose repetida (incluindo parâmetros de avaliação de farmacologia de segurança e análise dos parâmetros de avaliação relacionados com fertilidade) e avaliação de desenvolvimento pré e pós-natal em macacos cinomolgos.

Em macacos cinomolgos, os efeitos relacionados com bimecizumab limitaram-se a alterações mucocutâneas consistentes com modulação farmacológica da microflora comensal.

Não foram realizados estudos de mutagenicidade ou estudos de carcinogenicidade com bimecizumab. No entanto, não se prevê que os anticorpos monoclonais causem danos no ADN ou nos cromossomas. Num estudo de toxicidade crónica de 26 semanas em macacos cinomolgos não foram observadas lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas com uma dose que resulta em 109 vezes a exposição humana a 320 mg a cada 4 semanas.

Num estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em macacos cinomolgos, bimecizumab não mostrou nenhum efeito na gestação, parto, sobrevivência infantil, desenvolvimento fetal e pós-natal, quando administrado durante a organogénese até ao parto a uma dose que resulta em 27 vezes a exposição humana a 320 mg a cada 4 semanas, com base na AUC. No nascimento, as concentrações séricas de bimecizumab em macacos bebés eram comparáveis às das mães.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicina

Acetato de sódio tri-hidratado

Ácido acético glacial

Polissorbato 80

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

A seringa pré-cheia pode ser conservada à temperatura ambiente (até 25 °C) durante um período único máximo de 25 dias com proteção da luz. Após retirada do frigorífico e conservada sob estas condições, descartar após 25 dias ou no prazo de validade impresso na embalagem, o que ocorrer primeiro. Na embalagem exterior é disponibilizado um campo para a data, para registo da data de retirada do frigorífico.

Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

A caneta pré-cheia pode ser conservada à temperatura ambiente (até 25 °C) durante um período único máximo de 25 dias com proteção da luz. Após retirada do frigorífico e conservada sob estas condições, descartar após 25 dias ou no prazo de validade impresso na embalagem, o que ocorrer primeiro. Na embalagem exterior é disponibilizado um campo para a data, para registo da data de retirada do frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia de 1 ml (vidro de tipo I) com uma tampa de borracha de bromobutil laminado com fluoropolímero, agulha de calibre 27G e parede fina de 1/2", e um protetor de agulha rígido de polipropileno montado num dispositivo de segurança passiva.

Embalagem com 1 seringa pré-cheia.

Embalagem com 2 seringas pré-cheias.

Embalagem múltipla com 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

Embalagem múltipla com 4 (2 embalagens de 2) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Uma caneta pré-cheia de 1 ml que contém uma seringa pré-cheia (vidro de tipo I) com uma tampa de borracha de bromobutil laminado com fluoropolímero, agulha de calibre 27G e parede fina de 1/2", e um protetor de agulha rígido de polipropileno.

Embalagem com 1 caneta pré-cheia.

Embalagem com 2 canetas pré-cheias.

Embalagem múltipla com 3 (3 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

Embalagem múltipla com 4 (2 embalagens de 2) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Bélgica

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

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/21/1575/001

EU/1/21/1575/002

EU/1/21/1575/003

EU/1/21/1575/004

Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/21/1575/005

EU/1/21/1575/006

EU/1/21/1575/007

EU/1/21/1575/008

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

Data da primeira autorização: 20 de agosto de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Alemanha

Samsung Biologics Co., Ltd.
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
República da Coreia

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
1420 Braine-l'Alleud
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

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

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

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia
bimecizumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia
2 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar.

Levante aqui para abrir.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25 °C) durante um máximo de 25 dias.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Manter as seringas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

Data de remoção do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A. (logótipo)

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Bélgica

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

EU/1/21/1575/001 Embalagem contendo 1 seringa pré-cheia

EU/1/21/1575/002 Embalagem contendo 2 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

bimzelx 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM EXTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA DE SERINGAS PRÉ-CHEIAS
(COM BLUE BOX)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia
bimecizumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) seringas pré-cheias

Embalagem múltipla: 4 (2 embalagens de 2) seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Não agitar.

Levante aqui para abrir.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25 °C) durante um máximo de 25 dias.
Manter as seringas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A. (logótipo)
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/21/1575/003 3 seringas pré-cheias (3 embalagens de 1)
EU/1/21/1575/004 4 seringas pré-cheias (2 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

bimzelx 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA DE SERINGAS PRÉ-CHEIAS) (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia
bimecizumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

2 seringas pré-cheias

Parte de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

Levante aqui para abrir.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25 °C) durante um máximo de 25 dias.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Manter as seringas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

Data de remoção do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A. (logótipo)

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Bélgica

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

EU/1/21/1575/003 3 seringas pré-cheias (3 embalagens de 1)

EU/1/21/1575/0044 seringas pré-cheias (2 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

bimzelx 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

RÓTULO DE SERINGA PRÉ-CHEIA

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

Bimzelx 160 mg injeção
bimecizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

UCB Pharma S.A (logótipo)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia
bimecizumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 caneta pré-cheia
2 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar.

Levante aqui para abrir.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25 °C) durante um máximo de 25 dias.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Manter as canetas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

Data de remoção do frigorífico:

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

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

UCB Pharma S.A. (logótipo)

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Bélgica

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

EU/1/21/1575/005 Embalagem contendo 1 caneta pré-cheia

EU/1/21/1575/006 Embalagem contendo 2 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

bimzelx 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA DE CANETAS PRÉ-CHEIAS
(COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia
bimecizumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 3 (3 embalagens de 1) canetas pré-cheias

Embalagem múltipla: 4 (2 embalagens de 2) canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

Levante aqui para abrir.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25 °C) durante um máximo de 25 dias.
Manter as canetas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A. (logótipo)
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/21/1575/007 3 canetas pré-cheias (3 embalagens de 1)
EU/1/21/1575/008 4 canetas pré-cheias (2 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

bimzelx 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA DE CANETAS PRÉ-CHEIAS
(SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia
bimecizumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab em 1 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: glicina, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia

2 canetas pré-cheias

Parte de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

Levante aqui para abrir.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Pode ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) durante um máximo de 25 dias.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Manter as canetas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

Data de remoção do frigorífico:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma S.A. (logótipo)

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Bélgica

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

EU/1/21/1575/007 3 canetas pré-cheias (3 embalagens de 1)

EU/1/21/1575/008 4 canetas pré-cheias (2 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

bimzelx 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

RÓTULO DE CANETA PRÉ-CHEIA

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

Bimzelx 160 mg injeção
bimecizumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

UCB Pharma S.A (logótipo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Bimzelx 160 mg solução injetável em seringa pré-cheia bimecizumab

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Bimzelx e para que é utilizado

O que é Bimzelx

Bimzelx contém a substância ativa bimecizumab.

Para que é utilizado Bimzelx

Bimzelx é utilizado para tratar as seguintes doenças inflamatórias:

- Psoríase em placas
- Artrite psoriática
- Espondilartrite axial, incluindo espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica)

Psoríase em placas

Bimzelx é utilizado em adultos para tratar uma condição de pele designada psoríase em placas.

Bimzelx reduz os sintomas, incluindo dor, comichão e descamação da pele.

Artrite psoriática

Bimzelx é utilizado para tratar adultos com artrite psoriática. A artrite psoriática é uma doença que causa articulações inflamadas, muitas vezes acompanhada de psoríase em placas. Se tiver artrite psoriática ativa, poder-lhe-ão ser dados primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem ou em caso de intolerância, ser-lhe-á dado Bimzelx isoladamente ou em associação com outro medicamento denominado metotrexato.

Bimzelx reduz a inflamação e consegue, portanto, ajudar a reduzir a dor, rigidez, inchaço nas suas articulações e ao redor destas, a erupção na pele psoriática, as lesões psoriáticas nas unhas e abrandar os danos na cartilagem e osso das articulações envolvidas na doença. Estes efeitos podem ajudar a

controlar os sinais e sintomas da doença, facilitar as suas atividades diárias normais, reduzir o cansaço e melhorar a sua qualidade de vida.

Espondilartrite axial, incluindo espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica)

Bimzelx é utilizado para tratar adultos com uma doença inflamatória que afeta, sobretudo, a coluna vertebral e causa inflamação nas articulações vertebrais, designada espondilartrite axial. Se a condição não for visível utilizando raios-X, é referida como "espondilartrite axial não-radiográfica"; se ocorre em doentes com sinais visíveis em raios-X, é referida como "espondilite anquilosante" ou "espondilartrite axial radiográfica".

Se tiver espondilartrite axial, irá receber primeiro outros medicamentos. Se não apresentar uma resposta suficientemente boa a estes medicamentos, irá receber Bimzelx para reduzir os sinais e sintomas da doença, reduzir a inflamação e melhorar a sua função física. Bimzelx pode ajudar a reduzir a dor nas costas, a rigidez e o cansaço, o que pode facilitar as suas atividades diárias normais e melhorar a sua qualidade de vida.

Como Bimzelx funciona

Bimecizumab, a substância ativa de Bimzelx, pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores de interleucinas (IL). Bimecizumab atua reduzindo a atividade de duas proteínas denominadas IL-17A e IL-17F, que estão envolvidas no processo da inflamação. Existem níveis mais elevados destas proteínas em doenças inflamatórias como a psoríase, a artrite psoriática e a espondilartrite axial.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Bimzelx

Não utilize Bimzelx

- se tem alergia ao bimecizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção, incluindo tuberculose (TB), que o seu médico considere importante.

Advertências e precauções

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

- tem uma infeção ou se tem uma infeção que está constantemente a reaparecer.
- foi recentemente vacinado ou vai ser. Não lhe devem ser administrados certos tipos de vacinas (vacinas vivas) enquanto utiliza Bimzelx.
- alguma vez teve tuberculose (TB).
- alguma vez teve uma doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou colite ulcerosa).

Doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou colite ulcerosa)

Pare de utilizar Bimzelx e informe o seu médico ou obtenha imediatamente ajuda médica se observar sangue nas fezes, câibras abdominais, dor, diarreia ou perda de peso. Estes podem ser sinais de nova doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou colite ulcerosa) ou agravamento da mesma.

Esteja atento a infeções e reações alérgicas

Bimzelx pode raramente causar infeções graves. Fale com o seu médico ou obtenha **imediatamente** ajuda médica se observar quaisquer sinais de uma infeção grave. Esses sinais encontram-se listados como "Efeitos indesejáveis graves" na secção 4.

Bimzelx pode potencialmente causar reações alérgicas graves. Informe o seu médico ou obtenha **imediatamente** ajuda médica se notar algum sinal de uma reação alérgica grave. Esses sinais podem incluir:

- dificuldade em respirar ou engolir
- tensão arterial baixa, o que pode fazer com que sinta tonturas ou quase a desmaiar
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta

- comichão intensa na pele, com uma erupção na pele vermelha ou papos elevados.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e jovens com idade inferior a 18 anos. Isto prende-se com o facto de o medicamento não ter sido estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Bimzelx

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. É preferível evitar a utilização de Bimzelx durante a gravidez. Isto porque não se sabe como este medicamento irá afetar o bebé.

Se é uma mulher que pode engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos enquanto utilizar este medicamento e durante, pelo menos, 17 semanas após a sua última dose de Bimzelx.

Se está a amamentar ou se planeia amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se pode amamentar ou utilizar Bimzelx.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Bimzelx afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Bimzelx contém sódio

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

3. Como utilizar Bimzelx

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto Bimzelx é administrado e durante quanto tempo

Psoríase em placas

A dose recomendada, administrada como injeções debaixo da pele (“injeções subcutâneas”) é a seguinte:

- 320 mg (administrada em **duas** seringas pré-cheias, que contêm 160 mg cada) nas semanas 0, 4, 8, 12, 16.
- A partir da semana 16, irá utilizar 320 mg (**duas** seringas pré-cheias, que contêm 160 mg cada) a cada 8 semanas. Se pesar mais de 120 kg, o seu médico poderá decidir continuar as suas injeções a cada 4 semanas a partir da semana 16.

Artrite psoriática

A dose recomendada, administrada como uma injeção debaixo da pele (“injeções subcutâneas”) é a seguinte:

- 160 mg (administrada em **uma** seringa pré-cheia) a cada 4 semanas.
- Se tiver artrite psoriática com psoríase em placas moderada a grave coexistente, o regime posológico recomendado é o mesmo da psoríase em placas. Após a Semana 16, o seu médico pode adaptar as suas injeções para 160 mg a cada 4 semanas, dependendo dos seus sintomas nas articulações.

Espondilartrite axial, incluindo espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica)

A dose recomendada, administrada como uma injeção debaixo da pele ("injeções subcutâneas") é de 160 mg (administrada em **uma** seringa pré-cheia) a cada 4 semanas.

Você e o seu médico ou enfermeiro decidirão se deve administrar a injeção deste medicamento a si próprio. Não injete este medicamento a menos que tenha recebido formação por parte de um profissional de saúde. Um cuidador também pode administrar as suas injeções após ter recebido formação.

Leia as "**Instruções de utilização**" no final deste folheto informativo antes de administrar a seringa pré-cheia Bimzelx a si próprio.

Se utilizar mais Bimzelx do que deveria

Informe o seu médico se tiver utilizado mais Bimzelx do que deveria ou se tiver injetado a sua dose mais cedo do que deveria.

Caso se tenha esquecido de utilizar Bimzelx

Fale com o seu médico caso se tenha esquecido de injetar uma dose de Bimzelx.

Se parar de utilizar Bimzelx

Fale com o seu médico antes de parar de utilizar Bimzelx. Se parar o tratamento, os seus sintomas podem voltar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico ou procure ajuda médica **imediatamente** se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Possível infeção grave - os sinais podem incluir:

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

O seu médico decidirá se pode continuar a utilizar Bimzelx.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

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

- infeções do trato respiratório superior com sintomas como dor de garganta e nariz entupido

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aftas na boca ou garganta com sintomas tais como placas brancas ou amarelas; boca vermelha ou dorida e dor ao engolir
- infeção fúngica da pele, tal como pé de atleta entre os dedos dos pés
- infeções do ouvido
- herpes labial (infeções por *herpes simplex*)
- problemas de estômago (gastroenterite)

- folículos pilosos inflamados que podem assemelhar-se a borbulhas
- dor de cabeça
- comichão, pele seca ou erupção semelhante a eczema, por vezes com pele inchada e avermelhada (dermatite)
- acne
- vermelhidão, dor ou inchaço no local da injeção
- sensação de cansaço

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- níveis reduzidos de glóbulos brancos (neutropenia)
- infeções fúngicas da pele e das membranas mucosas (incluindo candidíase esofágica)
- secreção ocular com comichão, vermelhidão e inchaço (conjuntivite)
- sangue nas fezes, câibras e dor abdominal, diarreia ou perda de peso (sinais de problemas dos intestinos)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Bimzelx

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

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

Conservar no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Bimzelx pode ser mantido fora do frigorífico até 25 dias. Conservar na embalagem exterior, nunca acima de 25 °C e afastado da luz direta. Não utilize as seringas pré-cheias após este período de tempo. Existe um espaço na caixa para que possa escrever a data de retirada do frigorífico.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bimzelx

- A substância ativa é bimecizumab. Cada seringa pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab numa solução de 1 ml.
- Os outros componentes são glicina, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Bimzelx e conteúdo da embalagem

Bimzelx apresenta-se como um líquido transparente a ligeiramente opalescente. A sua cor pode variar de incolor a amarelo-acastanhado pálido. Está disponível como uma seringa pré-cheia descartável de utilização única com tampa da agulha.

Bimzelx está disponível em embalagens contendo 1 ou 2 seringa(s) pré-cheia(s) e em embalagens múltiplas que contêm 3 embalagens, cada uma contendo 1 seringa pré-cheia, ou em embalagens múltiplas que contêm 2 embalagens, cada uma contendo 2 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles, Bélgica

Fabricante

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine-l'Alleud, Bélgica

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 21 302 5300

România

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 294 900

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel :+ 353 / (0)1-46 37 395

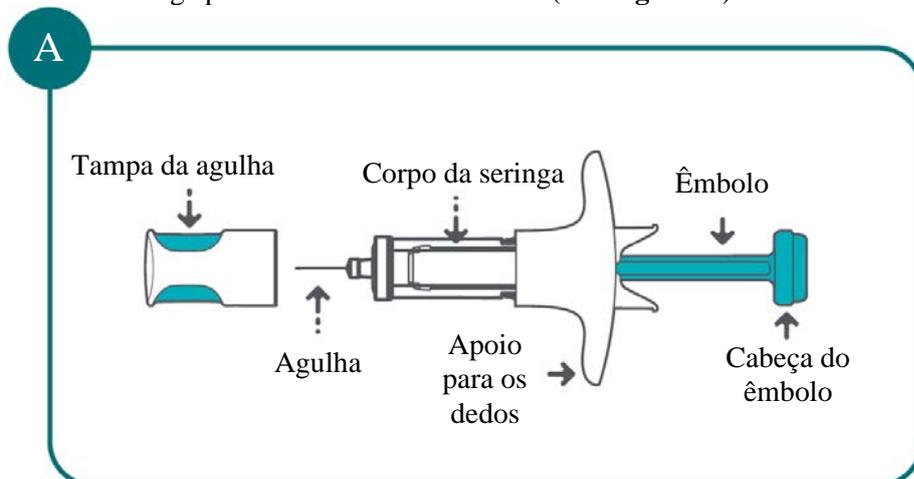
Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

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

Leia todas as instruções abaixo antes de utilizar a seringa pré-cheia de Bimzelx.

Bimzelx seringa pré-cheia de forma resumida (ver Figura A):



Informação importante:

- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deve mostrar-lhe como preparar e injetar Bimzelx utilizando a seringa pré-cheia. **Não** se injete a si próprio ou outra pessoa até lhe ser indicado como injetar Bimzelx de forma correta.
- Você e/ou o seu cuidador devem ler estas Instruções de utilização antes de cada utilização de Bimzelx.
- Contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se você ou o seu cuidador tiverem dúvidas sobre como injetar Bimzelx de forma correta.
- **Dependendo da dose que lhe foi prescrita, terá de utilizar 1 ou 2 seringas pré-cheias de Bimzelx.** É necessária uma seringa pré-cheia para uma dose de 160 mg e são necessárias 2 seringas pré-cheias (uma após a outra) para uma dose de 320 mg.
- A seringa pré-cheia de Bimzelx possui uma funcionalidade de segurança da agulha. Isto irá cobrir a agulha automaticamente depois da injeção estar terminada. A funcionalidade de segurança da agulha irá ajudar a evitar que a agulha magoe qualquer pessoa que manuseie a seringa pré-cheia após a injeção.

Não utilize este medicamento e devolva-o na farmácia se:

- o prazo de validade (EXP) tiver passado.
- o selo da embalagem estiver quebrado.
- a seringa pré-cheia tiver caído ou parecer danificada.
- o líquido alguma vez tiver sido congelado (mesmo se descongelado).

Para uma injeção mais confortável: Retire do frigorífico a(s) seringa(s) pré-cheia(s) de Bimzelx e deixe-a(s) repousar sobre uma superfície plana, à temperatura ambiente, durante **30 a 45 minutos** antes de injetar.

- Não aqueça de qualquer outra forma, tal como num micro-ondas ou em água quente.
- Não agite a(s) seringa(s) pré-cheia(s).
- Não retire a tampa da(s) seringa(s) pré-cheia(s) até estar pronto para injetar.

Siga os passos abaixo sempre que utilizar Bimzelx.

Passo 1: Preparação para a(s) sua(s) injeção(ões)

Dependendo da dose que lhe foi prescrita, coloque os seguintes itens numa superfície de trabalho plana limpa, bem iluminada, tal como uma mesa:

- 1 ou 2 seringas pré-cheias de Bimzelx

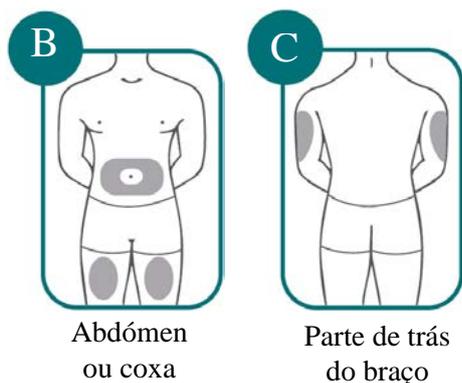
Também será necessário (não incluído na embalagem):

- 1 ou 2 toalhetes com álcool
- 1 ou 2 bolas de algodão limpo
- 1 contentor para eliminar material cortante. Consulte “Deitar fora a seringa pré-cheia usada de Bimzelx” no final destas Instruções de Utilização.

Passo 2: Escolha um local de injeção e prepare a sua injeção

2a: Escolha o seu local de injeção

- Os locais que pode escolher para a sua injeção são:
 - o seu estômago (abdómen) ou a sua coxa (**ver Figura B**).
 - a parte de trás do seu braço também pode ser utilizada se for um cuidador a dar-lhe a injeção (**ver Figura C**).



- Não injete em áreas onde a pele esteja sensível, com nódoas negras, vermelha, com descamação, endurecida, ou em áreas com cicatrizes ou estrias.
- Não injete a menos de 5 cm do umbigo.
- Se for necessária uma segunda injeção para a dose que lhe foi prescrita (320 mg), deve utilizar um local diferente para a sua segunda injeção. Não utilize o mesmo local para injetar duas vezes seguidas.

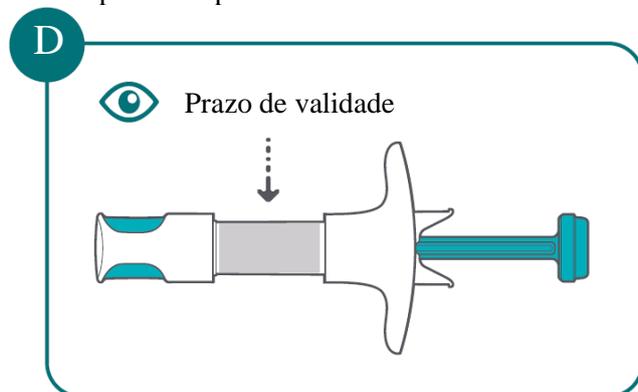
2b: Lave bem as mãos com sabão e água e seque com uma toalha limpa

2c: Prepare a sua pele

- Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool. Deixe a área secar completamente. Não volte a tocar na área limpa antes de injetar.

2d: Verifique a seringa pré-cheia (ver Figura D)

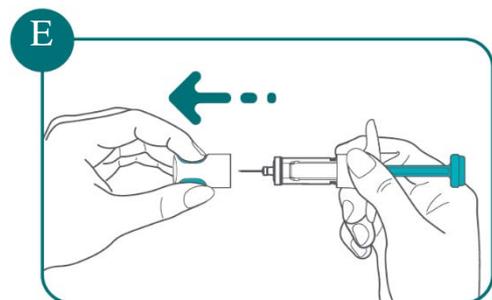
- Certifique-se de que o nome Bimzelx e prazo de validade aparecem no rótulo.
- Verifique o medicamento através da janela de visualização. O medicamento deve apresentar-se transparente a ligeiramente opalescente e livre de partículas. A sua cor pode variar de incolor a amarelo-acastanhado pálido. Poderá ver bolhas de ar no líquido. Isto é normal.
- Não utilize a seringa pré-cheia de Bimzelx se o medicamento estiver turvo, descolorado, ou apresentar partículas.



Passo 3: Injetar Bimzelx

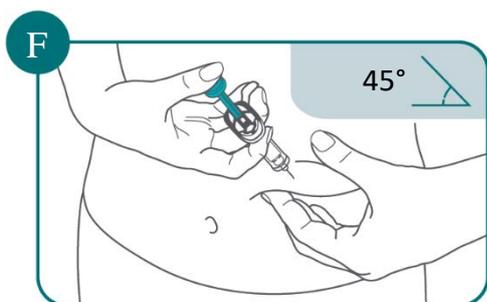
3a: Retire a tampa da agulha da seringa pré-cheia

- Segure a seringa pré-cheia em torno do apoio para os dedos com uma mão. Retire a tampa a direito da seringa pré-cheia com a outra mão (**ver Figura E**). Poderá ver uma gota de líquido na ponta da agulha, isso é normal.
 - **Não** toque na agulha nem deixe que a agulha toque em qualquer superfície.
 - **Não** pressione o êmbolo enquanto retira a tampa. Se retirar acidentalmente o êmbolo, deite a seringa pré-cheia no contentor para eliminação de material cortante e utilize uma nova.
 - **Não** coloque novamente a tampa da agulha. Se o fizer, poderá danificar a agulha ou picar-se acidentalmente.

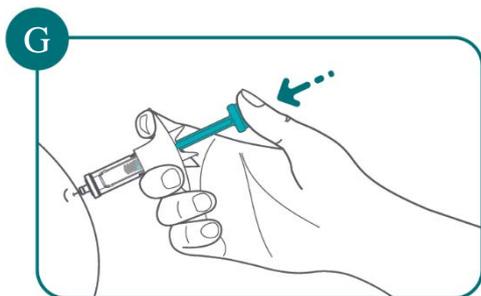


3b: Aperte suavemente e segure com uma mão uma dobra de pele que limpou para a injeção. Com a outra mão, insira a agulha na pele num ângulo de cerca de 45 graus

- Empurre a agulha até ao fim. Em seguida, liberte suavemente a sua pele. Certifique-se de que a agulha está no local correto (**ver Figura F**).



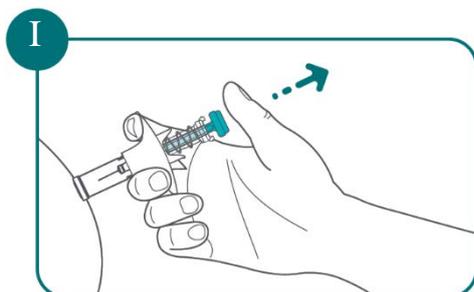
3c: Empurre firmemente a cabeça do êmbolo totalmente para baixo até todo o medicamento ser injetado (ver Figura G)



- Todo o medicamento está injetado quando não conseguir empurrar mais a cabeça do êmbolo (ver Figura H).



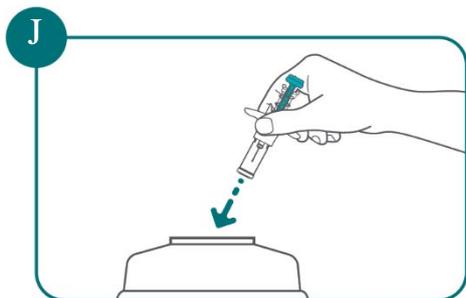
3d: Retire o polegar da cabeça do êmbolo (ver Figura I). A agulha irá recuar automaticamente e bloquear



- Pressione uma bola de algodão seco no local da injeção durante alguns segundos. Não esfregue o local da injeção. Poderá ver um ligeiro sangramento ou uma gota de líquido. Isto é normal. Pode cobrir o local de injeção com um pequeno penso adesivo, se necessário.

Passo 4: Deitar fora a seringa pré-cheia usada de Bimzelx

Coloque a seringa pré-cheia usada num contentor para eliminação de material cortante imediatamente após a utilização (**ver Figura J**).



Se necessitar de uma segunda injeção conforme prescrito pelo seu médico, utilize uma nova seringa pré-cheia de Bimzelx e repita os passos 2 a 4.

Certifique-se de que seleciona um novo local de injeção para a sua segunda injeção.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Bimzelx 160 mg solução injetável em caneta pré-cheia bimecizumab

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Bimzelx e para que é utilizado

O que é Bimzelx

Bimzelx contém a substância ativa bimecizumab.

Para que é utilizado Bimzelx

Bimzelx é utilizado para tratar as seguintes doenças inflamatórias:

- Psoríase em placas
- Artrite psoriática
- Espondilartrite axial, incluindo espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica)

Psoríase em placas

Bimzelx é utilizado em adultos para tratar uma condição de pele designada psoríase em placas. Bimzelx reduz os sintomas, incluindo dor, comichão e descamação da pele.

Artrite psoriática

Bimzelx é utilizado para tratar adultos com artrite psoriática. A artrite psoriática é uma doença que causa articulações inflamadas, muitas vezes acompanhada de psoríase em placas. Se tiver artrite psoriática ativa, poder-lhe-ão ser dados primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem ou em caso de intolerância, ser-lhe-á dado Bimzelx isoladamente ou em associação com outro medicamento denominado metotrexato.

Bimzelx reduz a inflamação e consegue, portanto, ajudar a reduzir a dor, rigidez, inchaço nas suas articulações e ao redor destas, a erupção na pele psoriática, as lesões psoriáticas nas unhas e abrandar os danos na cartilagem e osso das articulações envolvidas na doença. Estes efeitos podem ajudar a

controlar os sinais e sintomas da doença, facilitar as suas atividades diárias normais, reduzir o cansaço e melhorar a sua qualidade de vida.

Espondilartrite axial, incluindo espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica)

Bimzelx é utilizado para tratar adultos com uma doença inflamatória que afeta, sobretudo, a coluna vertebral e causa inflamação nas articulações vertebrais, designada espondilartrite axial. Se a condição não for visível utilizando raios-X, é referida como "espondilartrite axial não-radiográfica"; se ocorre em doentes com sinais visíveis em raios-X, é referida como "espondilite anquilosante" ou "espondilartrite axial radiográfica".

Se tiver espondilartrite axial, irá receber primeiro outros medicamentos. Se não apresentar uma resposta suficientemente boa a estes medicamentos, irá receber Bimzelx para reduzir os sinais e sintomas da doença, reduzir a inflamação e melhorar a sua função física. Bimzelx pode ajudar a reduzir a dor nas costas, a rigidez e o cansaço, o que pode facilitar as suas atividades diárias normais e melhorar a sua qualidade de vida.

Como Bimzelx funciona

Bimecizumab, a substância ativa de Bimzelx, pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores de interleucinas (IL). Bimecizumab atua reduzindo a atividade de duas proteínas denominadas IL-17A e IL-17F, que estão envolvidas no processo da inflamação. Existem níveis mais elevados destas proteínas em doenças inflamatórias como a psoríase, a artrite psoriática e a espondilartrite axial.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Bimzelx

Não utilize Bimzelx

- se tem alergia ao bimecizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção, incluindo tuberculose (TB), que o seu médico considere importante.

Advertências e precauções

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

- tem uma infeção ou se tem uma infeção que está constantemente a reaparecer.
- foi recentemente vacinado ou vai ser. Não lhe devem ser administrados certos tipos de vacinas (vacinas vivas) enquanto utiliza Bimzelx.
- alguma vez teve tuberculose (TB).
- alguma vez teve uma doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou colite ulcerosa).

Doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou colite ulcerosa)

Pare de utilizar Bimzelx e informe o seu médico ou obtenha imediatamente ajuda médica se observar sangue nas fezes, câibras abdominais, dor, diarreia ou perda de peso. Estes podem ser sinais de nova doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou colite ulcerosa) ou agravamento da mesma.

Esteja atento a infeções e reações alérgicas

Bimzelx pode raramente causar infeções graves. Fale com o seu médico ou obtenha **imediatamente** ajuda médica se observar quaisquer sinais de uma infeção grave. Esses sinais encontram-se listados como "Efeitos indesejáveis graves" na secção 4.

Bimzelx pode potencialmente causar reações alérgicas graves. Informe o seu médico ou obtenha **imediatamente** ajuda médica se notar algum sinal de uma reação alérgica grave. Esses sinais podem incluir:

- dificuldade em respirar ou engolir
- tensão arterial baixa, o que pode fazer com que sinta tonturas ou quase a desmaiar
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta

- comichão intensa na pele, com uma erupção na pele vermelha ou papos elevados.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e jovens com idade inferior a 18 anos. Isto prende-se com o facto de o medicamento não ter sido estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Bimzelx

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. É preferível evitar a utilização de Bimzelx durante a gravidez. Isto porque não se sabe como este medicamento irá afetar o bebé.

Se é uma mulher que pode engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos enquanto utiliza este medicamento e durante, pelo menos, 17 semanas após a sua última dose de Bimzelx.

Se está a amamentar ou se planeia amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se pode amamentar ou utilizar Bimzelx.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Bimzelx afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Bimzelx contém sódio

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

3. Como utilizar Bimzelx

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto Bimzelx é administrado e durante quanto tempo

Psoríase em placas

A dose recomendada, administrada como injeções debaixo da pele (“injeções subcutâneas”) é a seguinte:

- 320 mg (administrada em **duas** canetas pré-cheias, que contêm 160 mg cada) nas semanas 0, 4, 8, 12, 16.
- A partir da semana 16, irá utilizar 320 mg (**duas** canetas pré-cheias, que contêm 160 mg cada) a cada 8 semanas. Se pesar mais de 120 kg, o seu médico poderá decidir continuar as suas injeções a cada 4 semanas a partir da semana 16.

Artrite psoriática

A dose recomendada, administrada como uma injeção debaixo da pele (“injeções subcutâneas”) é a seguinte:

- 160 mg (administrada em **uma** caneta pré-cheia) a cada 4 semanas.
- Se tiver artrite psoriática com psoríase em placas moderada a grave coexistente, o regime posológico recomendado é o mesmo da psoríase em placas. Após a Semana 16, o seu médico pode adaptar as suas injeções para 160 mg a cada 4 semanas, dependendo dos seus sintomas nas articulações.

Espondilartrite axial, incluindo espondilartrite axial não-radiográfica e espondilite anquilosante (espondilartrite axial radiográfica)

A dose recomendada, administrada como uma injeção debaixo da pele ("injeções subcutâneas") é de 160 mg (administrada em **uma** caneta pré-cheia) a cada 4 semanas.

Você e o seu médico ou enfermeiro decidirão se deve administrar a injeção deste medicamento a si próprio. Não injete este medicamento a menos que tenha recebido formação por parte de um profissional de saúde. Um cuidador também pode administrar as suas injeções após ter recebido formação.

Leia as "**Instruções de utilização**" no final deste folheto informativo antes de administrar a caneta pré-cheia Bimzelx a si próprio.

Se utilizar mais Bimzelx do que deveria

Informe o seu médico se tiver utilizado mais Bimzelx do que deveria ou se tiver injetado a sua dose mais cedo do que deveria.

Caso se tenha esquecido de utilizar Bimzelx

Fale com o seu médico caso se tenha esquecido de injetar uma dose de Bimzelx.

Se parar de utilizar Bimzelx

Fale com o seu médico antes de parar de utilizar Bimzelx. Se parar o tratamento, os seus sintomas podem voltar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico ou procure ajuda médica **imediatamente** se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Possível infeção grave - os sinais podem incluir:

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

O seu médico decidirá se pode continuar a utilizar Bimzelx.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

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

- infeções do trato respiratório superior com sintomas como dor de garganta e nariz entupido

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aftas na boca ou garganta com sintomas tais como placas brancas ou amarelas; boca vermelha ou dorida e dor ao engolir
- infeção fúngica da pele, tal como pé de atleta entre os dedos dos pés
- infeções do ouvido
- herpes labial (infeções por *herpes simplex*)
- problemas de estômago (gastroenterite)

- folículos pilosos inflamados que podem assemelhar-se a borbulhas
- dor de cabeça
- comichão, pele seca ou erupção semelhante a eczema, por vezes com pele inchada e avermelhada (dermatite)
- acne
- vermelhidão, dor ou inchaço no local da injeção
- sensação de cansaço

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- níveis reduzidos de glóbulos brancos (neutropenia)
- infeções fúngicas da pele e das membranas mucosas (incluindo candidíase esofágica)
- secreção ocular com comichão, vermelhidão e inchaço (conjuntivite)
- sangue nas fezes, câibras e dor abdominal, diarreia ou perda de peso (sinais de problemas dos intestinos)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Bimzelx

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

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

Conservar no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Bimzelx pode ser mantido fora do frigorífico até 25 dias. Conservar na embalagem exterior, nunca acima de 25 °C e afastado da luz direta. Não utilize as canetas pré-cheias após este período de tempo. Existe um espaço na caixa para que possa escrever a data de retirada do frigorífico.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bimzelx

- A substância ativa é bimecizumab. Cada caneta pré-cheia contém 160 mg de bimecizumab numa solução de 1 ml.
- Os outros componentes são glicina, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Bimzelx e conteúdo da embalagem

Bimzelx apresenta-se como um líquido transparente a ligeiramente opalescente. A sua cor pode variar de incolor a amarelo-acastanhado pálido. Está disponível como uma caneta pré-cheia descartável de utilização única.

Bimzelx está disponível em embalagens contendo 1 ou 2 caneta(s) pré-cheia(s) e em embalagens múltiplas que contêm 3 embalagens, cada uma contendo 1 caneta pré-cheia, ou em embalagens múltiplas que contêm 2 embalagens, cada uma contendo 2 canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles, Bélgica

Fabricante

UCB Pharma S.A.
Chemin du Foriest
B-1420 Braine-l'Alleud, Bélgica

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 294 900

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel :+ 353 / (0)1-46 37 395

Este folheto foi revisto pela última vez em.

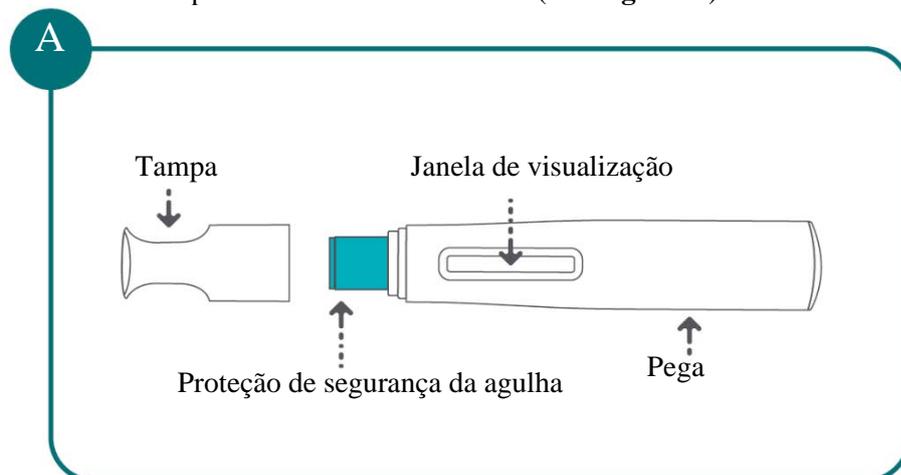
Outras fontes de informação

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

Instruções de utilização

Leia todas as instruções abaixo antes de utilizar a caneta pré-cheia de Bimzelx.

Bimzelx caneta pré-cheia de forma resumida (ver Figura A):



Informação importante:

- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deve mostrar-lhe como preparar e injetar Bimzelx utilizando a caneta pré-cheia. **Não** se injete a si próprio ou outra pessoa até lhe ser indicado como injetar Bimzelx de forma correta.
- Você e/ou o seu cuidador devem ler estas Instruções de utilização antes de cada utilização de Bimzelx.
- Contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se você ou o seu cuidador tiverem dúvidas sobre como injetar Bimzelx de forma correta.
- **Dependendo da dose que lhe foi prescrita, terá de utilizar 1 ou 2 canetas pré-cheias de Bimzelx.** É necessária uma caneta pré-cheia para uma dose de 160 mg e são necessárias 2 canetas pré-cheias (uma após a outra) para uma dose de 320 mg.

Não utilize este medicamento e devolva-o na farmácia se:

- o prazo de validade (EXP) tiver passado.
- o selo da embalagem estiver quebrado.
- a caneta pré-cheia tiver caído ou parecer danificada.
- o líquido alguma vez tiver sido congelado (mesmo se descongelado).

Para uma injeção mais confortável: Retire do frigorífico a(s) caneta(s) pré-cheia(s) de Bimzelx e deixe-a(s) repousar sobre uma superfície plana, à temperatura ambiente, durante **30 a 45 minutos** antes de injetar.

- Não aqueça de qualquer outra forma, tal como num micro-ondas ou em água quente.
- Não agite a(s) caneta(s) pré-cheia(s).
- Não retire a tampa da(s) caneta(s) pré-cheia(s) até estar pronto para injetar.

Siga os passos abaixo sempre que utilizar Bimzelx.

Passo 1: Preparação para a(s) sua(s) injeção(ões)

Dependendo da dose que lhe foi prescrita, coloque os seguintes itens numa superfície de trabalho plana limpa, bem iluminada, tal como uma mesa:

- 1 ou 2 canetas pré-cheias de Bimzelx

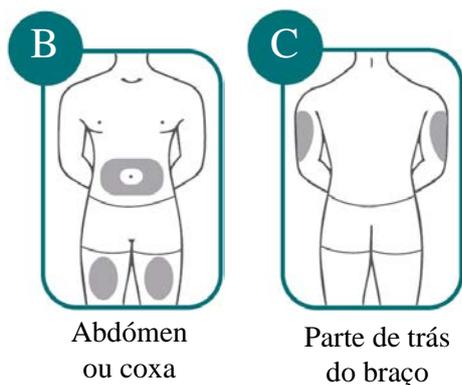
Também será necessário (não incluído na embalagem):

- 1 ou 2 toalhetes com álcool
- 1 ou 2 bolas de algodão limpo
- 1 contentor para eliminar material cortante. Consulte “Deitar fora a caneta pré-cheia usada de Bimzelx” no final destas Instruções de Utilização.

Passo 2: Escolha um local de injeção e prepare a sua injeção

2a: Escolha o seu local de injeção

- Os locais que pode escolher para a sua injeção são:
 - o seu estômago (abdómen) ou a sua coxa (**ver Figura B**).
 - a parte de trás do seu braço também pode ser utilizada se for um cuidador a dar-lhe a injeção (**ver Figura C**).



- Não injete em áreas onde a pele esteja sensível, com nódoas negras, vermelha, com descamação, endurecida, ou em áreas com cicatrizes ou estrias.
- Não injete a menos de 5 cm do umbigo.
- Se for necessária uma segunda injeção para a dose que lhe foi prescrita (320 mg), deve utilizar um local diferente para a sua segunda injeção. Não utilize o mesmo local para injetar duas vezes seguidas.

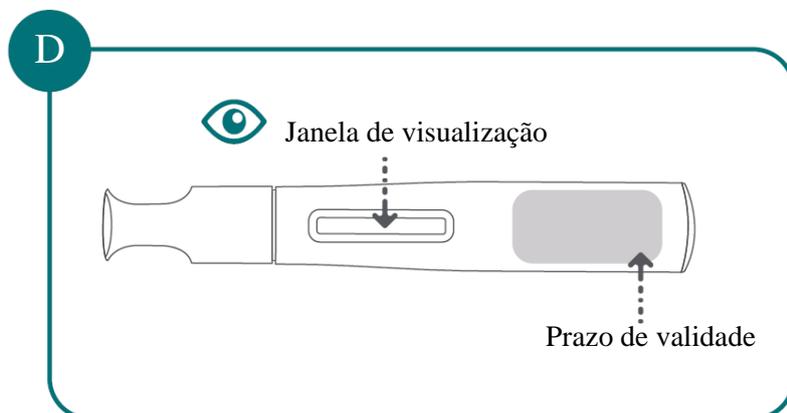
2b: Lave bem as mãos com sabão e água e seque com uma toalha limpa

2c: Prepare a sua pele

- Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool. Deixe a área secar completamente. Não volte a tocar na área limpa antes de injetar.

2d: Verifique a caneta pré-cheia (ver Figura D)

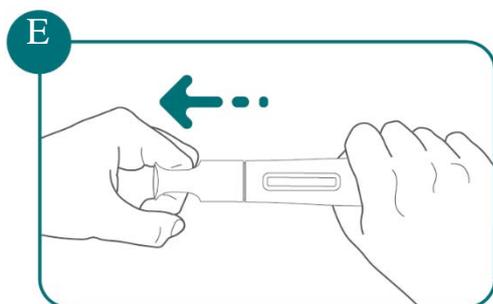
- Certifique-se de que o nome Bimzelx e prazo de validade aparecem no rótulo.
- Verifique o medicamento através da janela de visualização. O medicamento deve apresentar-se transparente a ligeiramente opalescente e livre de partículas. A sua cor pode variar de incolor a amarelo-acastanhado pálido. Poderá ver bolhas de ar no líquido. Isto é normal.
- Não utilize a caneta pré-cheia de Bimzelx se o medicamento estiver turvo, descolorado, ou apresentar partículas.



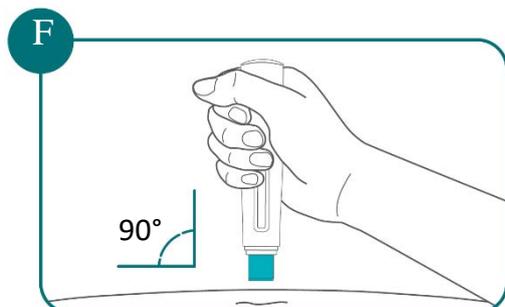
Passo 3: Injetar Bimzelx

3a: Retire a tampa da caneta pré-cheia

- Segure a caneta pré-cheia com firmeza com uma mão à volta da pega. Retire a tampa a direito da caneta pré-cheia com a outra mão (ver Figura E). Apesar de não conseguir ver a ponta da agulha, esta está agora a descoberto.
- Não toque na proteção da agulha nem coloque novamente a tampa. Isto porque pode ativar a caneta pré-cheia e pode picar-se.



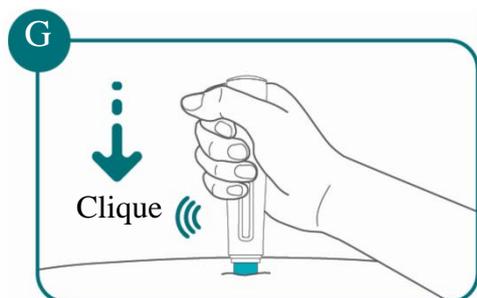
3b: Segure a caneta pré-cheia num ângulo de 90 graus relativamente ao local limpo da injeção (ver Figura F)



3c: Coloque a caneta pré-cheia encostada à pele e, em seguida, pressione firmemente a caneta pré-cheia para baixo contra a pele

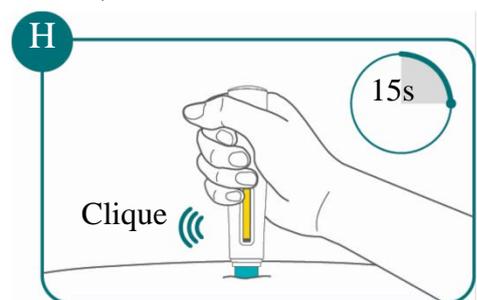
Irá ouvir um clique. A sua injeção começa quando ouvir o primeiro "clique" (ver Figura G).

Não levante a caneta pré-cheia da pele.



3d: Mantenha a caneta pré-cheia em posição e firmemente pressionada contra a pele

- Irá ouvir um segundo "clique" dentro de 15 segundos após o primeiro clique.
- O segundo clique diz-lhe que todo o medicamento foi injetado e a sua injeção de Bimzelx está concluída. Deve ver o indicador de cor amarela a preencher a janela de visualização (ver Figura H).

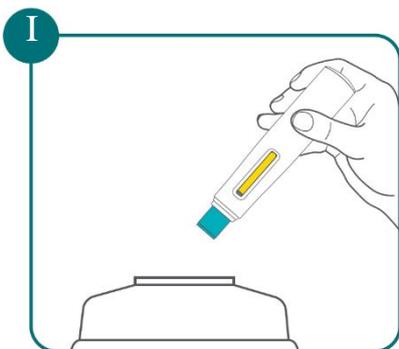


3e: Retire a caneta pré-cheia puxando-a cuidadosamente a direito da sua pele. A proteção da agulha irá cobrir automaticamente a agulha

- Pressione uma bola de algodão seco no local da injeção durante alguns segundos. Não esfregue o local da injeção. Poderá ver um ligeiro sangramento ou uma gota de líquido. Isto é normal. Pode cobrir o local de injeção com um pequeno penso adesivo, se necessário.

Passo 4: Deitar fora a caneta pré-cheia usada de Bimzelx

Coloque a caneta pré-cheia usada num contentor para eliminar material cortante imediatamente após a utilização (ver Figura I).



Se necessitar de uma segunda injeção conforme prescrito pelo seu médico, utilize uma nova caneta pré-cheia de Bimzelx e repita os passos 2 a 4.

Certifique-se de que seleciona um novo local de injeção para a sua segunda injeção.