

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Taltz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Иксекизумаб е получен в овариални клетки на китайски хамстер, чрез рекомбинантна ДНК технология.

Taltz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg иксекизумаб (ixekizumab) в 0,5 ml.

Помощно вещество с известно действие

Един ml от разтвора съдържа 0,30 mg полисорбат 80.

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg иксекизумаб (ixekizumab) в 1 ml.

Помощно вещество с известно действие

Един ml от разтвора съдържа 0,30 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт, с рН не по-малко от 5,2 и не повече от 6,2 и осмоларитет не по-малко от 235 mOsm/kg и не повече от 360 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плакaten псориазис

Taltz е показан за лечение на умерен до тежък плакaten псориазис при възрастни, които са подходящи за системна терапия.

Плакaten псориазис при педиатрични пациенти

Taltz е показан за лечение на умерен до тежък плакaten псориазис при деца на възраст от 6 години и с телесно тегло най-малко 25 kg и юноши, които са подходящи за системна терапия.

Псориатичен артрит

Taltz, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, които се повлияват недостатъчно или имат

непоносимост към една или повече терапии с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) (вж. точка 5.1).

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (рентгенографски аксиален спондилоартрит)

Taltz е показан за лечение на възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит, които не са се повлияли от конвенционалната терапия.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Taltz е показан за лечение на възрастни пациенти с активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, които се изразават в повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или магнитно-резонансно изображение (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор към лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на заболяванията, за които е показан.

Дозировка

Плакатен псориазис при възрастни

Препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция на седмица 0, последвана от 80 mg на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12, след което поддържаща доза 80 mg на всяка 4-та седмица (Q4W).

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти (възраст на и над 6 години)

Няма налични данни за ефикасност и безопасност при деца на възраст под 6 години (вж. точка 5.1). От наличните данни не може да се направи предложение за дозировка при деца с телесно тегло под 25 kg.

Препоръчителната доза, приложена чрез подкожна инжекция при деца, се основава на следните тегловни категории:

Телесно тегло на детето	Препоръчителна начална доза (Седмица 0)	Препоръчителна поддържаща доза на всеки 4 седмици (Q4W)
по-голямо от 50 kg	160 mg	80 mg
от 25 до 50 kg	80 mg	40 mg

При деца, на които е предписана доза 80 mg, Taltz може да се прилага директно с помощта на предварително напълнената спринцовка.

Ако предварително напълнената спринцовка от 40 mg не е налична, дози под 80 mg трябва да се приготвят от медицински специалист. За инструкции относно приготвянето на дози иксекизумаб от 40 mg вижте точка 6.6.

Taltz не се препоръчва за употреба при деца с телесно тегло под 25 kg. Телесното тегло на децата трябва да се записва и редовно да се проверява преди прилагане.

Псориатичен артрит

Препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция на седмица 0, последвана от 80 mg на всяка 4-та седмица след това. За пациентите с псориатичен артрит и съпътстващ умерен до

тежък плакатен псориазис препоръчителната схема на прилагане е същата както за плакатен псориазис.

Аксиален спондилоартрит (рентгенографски и нерентгенографски)

Препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция на седмица 0, последвана от 80 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1 за допълнителна информация).

За всички показания (плакатен псориазис при възрастни и деца, псориаатичен артрит, аксиален спондилоартрит) трябва да се има предвид прекъсване на лечението при пациенти, които не се повлияват след 16 до 20 седмица на лечение. Някои пациенти с първоначален частичен отговор може впоследствие да се подобрят при продължаване на лечението след 20-та седмица.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2). Има ограничена информация при пациенти на възраст ≥ 75 години.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Taltz не е изследван при тези популации от пациенти. Не може да се направят препоръки относно дозата.

Педиатрична популация

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти (телесно тегло под 25 kg и възраст под 6 години)

Няма съответно приложение на Taltz при деца с телесно тегло под 25 kg и на възраст под 6 години при лечение на умерено тежък до тежък плакатен псориазис.

Псориаатичен артрит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на Taltz при деца и юноши на възраст от 2 до под 18 години при лечение на псориаатичен артрит (в категорията ювенилен идиопатичен артрит) все още не са установени. Липсват данни.

Няма съответно приложение на Taltz при деца под 2-годишна възраст за показанието псориаатичен артрит.

Начин на приложение

Подкожно приложение.

Taltz се прилага чрез подкожно инжектиране. Местата на инжектиране може да бъдат редувани. Ако е възможно участъците от кожата, по които има псориазис трябва да бъдат избягвани като места за инжектиране. Разтворът/спринцовката не трябва да се разклаща.

След подходящо обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат сами да инжектират Taltz, ако медицинският специалист прецени, че това е уместно. Въпреки това, лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Подробни указания за приложение са предоставени в листовката за пациента и указанията за употреба.

Ако предварително напълнената спринцовка от 40 mg не е налична, дози под 80 mg, които изискват приготвяне на дозата, трябва да се прилагат само от медицински специалист.

За инструкции за приготвяне на лекарствения продукт преди употреба, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Сериозна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значими активни инфекции (например активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Лечението с Taltz се свързва с повишена честота на инфекции като инфекции на горните дихателни пътища, орална кандидоза, конюнктивит и tinea инфекции (вж. точка 4.8).

Taltz трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с клинично значима хронична инфекция или с анамнеза за рецидивираща инфекция. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако се развие инфекция, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лечението с Taltz да се прекрати, ако пациентът не се повлиява от стандартното лечение или ако инфекцията стане сериозна. Приложението на Taltz не трябва да се подновява докато инфекцията не се овладее.

Taltz не трябва да се прилага на пациенти с активна туберкулоза (ТБК). При пациенти с латентна ТБК, трябва да бъде обсъдена анти-ТБК терапия преди да се започне лечение с Taltz .

Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни реакции на свръхчувствителност, включително няколко случая на анафилаксия, ангиоедем, уртикария и, рядко, сериозни реакции на свръхчувствителност от забавен тип (10-14 дни след инжекцията), включително и често срещани уртикария, диспнея и високи титри на антитела. Ако настъпи реакция на сериозна свръхчувствителност, приложението на Taltz трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне подходящо лечение.

Възпалителни заболявания на червата (включително болест на Crohn и улцерозен колит)

Съобщени са нови случаи или обостряне на възпалителни заболявания на червата при терапия с иксекизумаб (вж. Точка 4.8). Иксекизумаб не се препоръчва при пациенти с възпалителни заболявания на червата. Ако пациентът развие признаци и симптоми на възпалителни заболявания на червата или обостряне на съществуващо възпалително заболяване на червата, лечението с иксекизумаб трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение.

Имунизации

Taltz не трябва да се използва с живи ваксини. Липсват данни относно реакцията към живите ваксини; има недостатъчно данни относно реакцията към инактивирани ваксини (вж. точка 5.1).

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 40 mg и доза 80 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 0,15 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 40 mg, което е еквивалентно на 0,30 mg/ml. Този лекарствен продукт съдържа 0,3 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 80 mg, което е еквивалентно на 0,30 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В проучвания при плакетен псориазис безопасността на Taltz в комбинация с други имуномодулиращи средства или фототерапия не е оценена.

В популационните фармакокинетични анализи, клирънсът на иксекизумаб не се повлиява от съпътстващото приложение на перорални кортикостероиди, НСПВС, сулфасалазин или метотрексат.

Субстрати на цитохром P450

Резултатите от проучване за взаимодействия, при пациенти с умерен до тежък псориазис определят, че 12 седмици на приложение на иксекизумаб с вещества, метаболизиращи се от CYP3A4 (тоест, мидазолам), CYP2C9 (тоест, варфарин), CYP2C19 (тоест, омепразол), CYP1A2 (тоест, кофеин) или CYP2D6 (тоест, декстрометорфан) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на тези вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и най-малко 10 седмици след лечението.

Бременност

Има ограничени данни за употребата на иксекизумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Taltz по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали иксекизумаб се екскретира в кърмата или се абсорбира системно след поглъщане. Все пак иксекизумаб се екскретира в ниски нива в млякото на дългоопашати макаци. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати приема на Taltz, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Не е изследван ефектът на иксекизумаб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Taltz не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакциите на мястото на инжектиране (15,5 %) и инфекциите на горните дихателни пътища (16,4 %) (най-често назофарингит).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения (Таблица 1) са изброени по системно-органен клас по MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са групирани в зависимост от честотата като най-честите реакции са представени първи. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение съответната категория по честота за всяка нежелана реакция се базира на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки $< 1/10\,000$).

Общо 8 956 пациенти са лекувани с Taltz в заслепени и отворени клинични проучвания при плакетен псориазис, псориаатичен артрит, аксиален спондилоартрит и други автоимунни заболявания. От тях, на 6 385 възрастни пациенти е прилаган Taltz най-малко една година, което кумулативно представлява експозиция от 19 833 пациентогодини и на 196 деца, което кумулативно представлява експозиция от 207 пациентогодини.

Таблица 1. Списък на нежеланите реакции в клинични проучвания и постмаркетингови съобщения

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на горните дихателни пътища
	Чести	Тinea инфекции, Херпес симплекс (кожно-лигавичен)
	Нечести	Грип, Ринит, Орална кандидоза, Конюнктивит, Целулит
	Редки	Езофагиална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангинедем
	Редки	Анафилаксия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
	Нечести	Възпалителни заболявания на червата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Уртикария, Обрив, Екзема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Реакции на мястото на инжектиране ^a

^a Вижте точка описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

Най-често наблюдаваните реакции на мястото на инжектиране са еритем и болка. Тези реакции са предимно леки до умерени по тежест и не водят до прекъсване на лечението с Taltz.

В проучванията за плакатен псориазис при възрастни, реакциите на мястото на инжектиране са по-чести при участници с телесно тегло < 60 kg в сравнение с групата с телесно тегло ≥ 60 kg (25 % спрямо 14 % за комбинираните групи Q2W и Q4W). В проучванията за псориаатичен артрит реакциите на мястото на инжектиране са по-чести при участници с телесно тегло < 100 kg в сравнение с групата с телесно тегло ≥ 100 kg (24 % спрямо 13 % за комбинираните групи Q2W и Q4W). В проучванията при аксиален спондилоартрит реакциите на мястото на инжектиране са сходни при участници с телесно тегло < 100 kg в сравнение с групата с телесно тегло ≥ 100 kg (14% срещу 9% за комбинираните групи Q2W и Q4W). Повишената честота на реакциите на мястото на инжектиране в комбинираните групи Q2W и Q4W не води до увеличаване на случаите на прекъсване на лечението нито в проучванията при плакатен псориазис, нито в проучванията при псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит.

Описаните по-горе резултати са получени с оригиналния състав на Taltz. В единично-заслепено, рандомизирано кръстосано проучване при 45 здрави доброволци, сравняващо оригиналния състав на лекарствения продукт с ревизирания, без цитрат, са получени статистически значимо по-ниски скорове за болка по визуална аналогова скала (Visual Analogue Scale, VAS) при състава без цитрат спрямо оригиналния по време на инжектиране (разлика в LS Mean VAS скор -21,69) и 10 минути след инжектирането (разлика в LS Mean VAS скор -4,47).

Инфекции

В плацебо-контролирания период на клинично проучване фаза III при плакатен псориазис при възрастни, инфекции са съобщени при 27,2 % от пациентите, лекувани с Taltz за период до 12 седмици, в сравнение с 22,9 % от пациентите, получаващи плацебо.

Повечето от инфекциите не са били сериозни и са били леки до умерени по тежест, по-голямата част от които не са изисквали прекъсване на лечението. Сериозни инфекции са наблюдавани при 13 (0,6 %) от пациентите, лекувани с Taltz, и при 3 (0,4 %) от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4). За целия период на лечение инфекции са съобщени при 52,8 % от пациентите, лекувани с Taltz (46,9 на 100 пациентогодини). Сериозни инфекции са съобщени при 1,6 % от пациентите, лекувани с Taltz (1,5 на 100 пациентогодини).

Честотата на инфекции, наблюдавана в клиничните проучвания при псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит е подобна на честотата, наблюдавана в проучванията при плакатен псориазис, с изключение на честотата на нежеланите реакции грип и конюнктивит, които са чести при пациентите с псориаатичен артрит.

Лабораторно изследване за неутропения и тромбоцитопения

В проучванията при плакатен псориазис, 9% от пациентите, получаващи Taltz, развиват неутропения. В повечето случаи броят на неутрофилите в кръвта е $\geq 1\,000$ клетки/mm³. Такива степени на неутропения могат да се задържат, да варират или да бъдат преходни. При 0,1% от пациентите, приемащи Taltz, броят на неутрофилите спада < 1 000 клетки/mm³. Като цяло неутропенията не изисква прекъсване на лечението с Taltz. 3% от пациентите, получаващи Taltz, имат промяна от нормалния изходен брой тромбоцити до < 150 000 тромбоцити /mm³ - $\geq 75\,000$ тромбоцити/mm³. Тромбоцитопенията може да се задържи, да варира или да бъде преходна.

Честотата на неутропения и тромбоцитопения, наблюдавана в клиничните проучвания при псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит е подобна на честотата, наблюдавана в проучванията при плакатен псориазис.

Имуногенност

Приблизително 9–17 % от възрастните пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане, образуват антитела срещу лекарството, повечето от които са с ниски титри и не се асоциират с намаляване на клиничния отговор до 60-та седмица на лечение. Приблизително 1 % от лекуваните с Taltz пациенти обаче имат потвърдени неутрализиращи антитела, свързани с ниски концентрации на лекарствения продукт и намален клиничен отговор.

При пациенти с псориазисен артрит, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане до 52 седмици, приблизително 11% образуват антитела срещу лекарството, повечето от които са с нисък титър, и приблизително 8% имат потвърдени неутрализиращи антитела. Не е наблюдавана явна връзка между наличието на неутрализиращи антитела и влияние върху концентрацията или ефикасността на лекарството.

При педиатрични пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане до 12 седмици, 21 пациенти (18%) образуват антитела срещу лекарството, приблизително половината, от които са с нисък титър, а 5 пациенти (4%) имат потвърдени неутрализиращи антитела, свързани с ниски концентрации на лекарството. Няма установена връзка с клиничния отговор или нежеланите събития.

При пациенти с рентгенографски аксиален спондилоартрит, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане до 16 седмици, 5,2% образуват антитела срещу лекарството, повечето от които са с нисък титър, а 1,5% (3 пациенти) имат неутрализиращи антитела (НАТ). При тези 3 пациента НАТ-позитивните проби имат ниски концентрации на иксекизумаб и никой от тези пациенти не е постигнал ASAS40 отговор. При пациенти с нерентгенографски аксиален спондилоартрит, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане до 52 седмици, 8,9% образуват антитела срещу лекарството, всички от които са с нисък титър; нито един пациент няма неутрализиращи антитела и не е наблюдавана явна връзка между наличието на неутрализиращи антитела и концентрацията, ефикасността или безопасността на лекарството.

При всички показания няма ясно установена връзка между имуногенността и нежеланите събития, възникващи в хода на лечението.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност, наблюдаван при деца с плакетен псориазис, лекувани с Taltz на всеки 4 седмици, съответства на профила на безопасност при възрастни пациенти с плакетен псориазис, с изключение на честотата на нежеланите реакции конюнктивит, грип и уртикария, които са чести. Възпалителните заболявания на червата също са по-чести при педиатрични пациенти, въпреки че все още са редки. В педиатричното клинично проучване болест на Crohn се наблюдава при 0,9% от пациентите в групата на Taltz и при 0% от пациентите в групата на плацебо през 12-седмичния плацебо-контролиран период. Болест на Crohn се наблюдава при общо 4 пациенти, лекувани с Taltz (2,0%) по време на комбинираните плацебо-контролирани и поддържащи периоди на педиатричното клинично проучване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*](#).

4.9 Предозиране

Дози до 180 mg са прилагани подкожно в клинични изпитвания без дозолимитираща токсичност. Съобщени са случаи на предозиране до 240 mg подкожно, като еднократно приложение в клинични изпитвания, без сериозни нежелани събития. В случай на предозиране, се препоръчва пациентът да бъде мониториран за всякакви признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне веднага подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC13

Механизъм на действие

Иксекизумаб е IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет (< 3 pM) и специфичност към интерлевкин 17A (както IL-17A, така и IL-17A/F). Повишените концентрации на IL-17A участват в патогенезата на псориазиса чрез повишаване на пролиферацията и активирането на кератиноцитите, както и в патогенезата на псориаитичния артрит и аксиалния спондилоартрит чрез стимулиране на възпалението, водещо до ерозивно увреждане на костите и патологично формиране на нова костна тъкан. Неутрализирането на IL-17A от иксекизумаб потиска тези действия. Иксекизумаб не се свързва с лигандите IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F.

Тестове за свързване *in vitro* потвърждават, че иксекизумаб не се свързва с човешките Fcγ рецептори I, IIa и IIb или с компонента C1q на комплемента.

Фармакодинамични ефекти

Иксекизумаб модулира биологичния отговор, който е индуциран или регулиран от IL-17A. Въз основа на данни от биопсия на кожа с псориазис от проучване фаза I, има дозозависима тенденция за намаляване на дебелината на епидермиса, на броя на пролифериращите кератиноцити, Т клетките и дендритните клетки, както и намаляване на локалните маркери на възпалението от изходното ниво до ден 43. Като пряко следствие, лечението с иксекизумаб намалява еритема, уплътняването и десквамацията, които присъстват в лезиите на плакатен псориазис.

Доказано е, че иксекизумаб намалява (в рамките на 1 седмица на лечение) нивата на C-реактивния протеин, който е маркер на възпалението.

Клинична ефикасност и безопасност

Плакатен псориазис при възрастни

Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при възрастни пациенти (N=3 866) с умерен до тежък плакатен псориазис, които са кандидати за фототерапия или системна терапия (UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3). Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са оценени и спрямо етанерцепт (UNCOVER-2 и UNCOVER-3). Пациентите, рандомизирани да получават иксекизумаб, които са sPGA (0,1) респондери (статична Обща Оценка на Лекаря - static Physicians Global Assessment) към седмица 12, са рандомизирани отново да получават плацебо или иксекизумаб за още 48 седмици (UNCOVER-1 и UNCOVER-2); пациентите, рандомизирани да получават плацебо, етанерцепт или иксекизумаб, които са sPGA (0,1) нереспондери, получават иксекизумаб за период до 48 седмици. В допълнение дългосрочната

ефикасност и безопасност са оценени и в трите проучвания за общо до 5 години при пациенти, участвали в цялото проучване.

64 % от пациентите са получили предшестваща системна терапия (биологична, конвенционална системна или псорален и ултравиолет А (PUVA)), 43,5 % предшестваща фототерапия, 49,3 % предшестваща конвенционална системна терапия, а 26,4 % предшестваща биологична терапия. 14,9 % са получили най-малко един анти-TNF алфа лекарствен продукт, а 8,7 % анти-IL-12/IL-23. 23,4 % от пациентите са имали анамнеза за псориатичен артрит на изходно ниво.

Във всичките три проучвания допълнителните първични крайни точки са делът на пациентите, които постигат PASI 75 отговор (Индекс за площ на засягане и тежест на псориазиса - Psoriasis Area and Severity Index) и sPGA „0“ („изчистен“) или 1 („минимален“) отговор на седмица 12 спрямо плацебо. Медианта на PASI скор на изходно ниво от 17,4 до 18,3; 48,3 % до 51,2 % от пациентите са имали sPGA скор на изходно ниво – тежко или много тежко заболяване и средно изходно ниво по Цифрова скала за оценка (Numeric Rating Scale, NRS) за сърбеж от 6,3 до 7,1.

Клиничен отговор на 12-та седмица

В UNCOVER 1- рандомизирани са 1 296 пациенти (1:1:1), да получават или плацебо, или иксекизумаб (80 mg на всеки две или четири седмици [Q2W или Q4W] след начална доза от 160 mg) в продължение на 12 седмици.

Таблица 2. Резултати за ефикасност на 12-та седмица в UNCOVER-1

Крайни точки	Брой на пациентите (%)			Разлика спрямо плацебо според Степен на отговор (95% CI)	
	Плацебо (N = 431)	Иксекизумаб 80 mg Q4W (N = 432)	Иксекизумаб 80 mg Q2W (N = 433)	Иксекизумаб 80 mg Q4W	Иксекизумаб 80 mg Q2W
sPGA „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8, 77,5)	78,5 (74,5, 82,5)
sPGA „0“ (изчистен)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0, 39,0)	37,0 (32,4, 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7, 82,7)	85,2 (81,7, 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6, 68,7)	70,4 (66,1, 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1, 38,0)	35,3 (30,8, 39,8)
Намаляване на сърбежа по NRS ≥ 4 ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5, 70,4)	70,4 (65,4, 75,5)

Съкращения: N = брой на пациентите в intent-to-treat популацията

Забележка: пациентите с липсващи данни се считат за пациенти нереспондери

^a $p < 0,001$ в сравнение с плацебо

^b Пациенти с изходно ниво по NRS за сърбеж ≥ 4 : плацебо N = 374, иксекизумаб 80 mg Q4W N = 379, иксекизумаб 80 mg Q2W N = 391

В UNCOVER -2 рандомизирани са 1 224 пациенти (1:2:2:2), да получават плацебо, или иксекизумаб (80 mg на всеки две или четири седмици [Q2W или Q4W] след начална доза от 160 mg) или етанерцепт 50 mg два пъти седмично в продължение на 12 седмици.

Таблица 3. Резултати за ефикасност на 12-та седмица в UNCOVER-2

Крайни точки	Брой на пациентите (%)				Разлика спрямо плацебо според Степен на отговор (95% CI)	
	Плацебо (N = 168)	Иксекизумаб 680 mg Q4W (N = 347)	Иксекизумаб 80 mg Q2W (N = 351)	Етанерцепт 50 mg два пъти седмично (N = 358)	Иксекизумаб 80 mg Q4W	Иксекизумаб 80 mg Q2W
sPGA „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)	4 (2,4)	253 (72,9) ^a	292 (83,2) ^{a,б}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
sPGA „0“ (изчистен)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,б}	147 (41,9) ^{a,б}	21 (5,9) ^в	31,7 (26,6, 36,7)	41,3 (36,0, 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,б}	315 (89,7) ^{a,б}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2, 80,1)	87,4 (83,4, 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,б}	248 (70,7) ^{a,б}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,б}	142 (40,5) ^{a,б}	19 (5,3) ^в	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Намаляване на сърбежа по NRS $\geq 4^г$	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,б}	258 (85,1) ^{a,б}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1, 70,3)	71,1 (64,0, 78,2)

Съкращения: N = брой на пациентите в intent-to-treat популацията

Забележка: пациентите с липсващи данни се считат за пациенти нереспондери.

^a $p < 0,001$ в сравнение с плацебо;

^б $p < 0,001$ в сравнение с етанерцепт;

^в $p < 0,01$ в сравнение с плацебо;

^г Пациенти с изходно ниво по NRS за сърбеж скор ≥ 4 : плацебо N = 135, иксекизумаб 80 mg Q4W N = 293, иксекизумаб 80 mg Q2W N = 303, етанерцепт N = 306

В UNCOVER -3 рандомизирани са 1 346 пациенти (1:2:2:2), да получават плацебо, или иксекизумаб (80 mg на всеки две или четири седмици [Q2W или Q4W] след начална доза от 160 mg) или етанерцепт 50 mg два пъти седмично в продължение на 12 седмици.

Таблица 4. Резултати за ефикасност на 12-та седмица в UNCOVER-3

Крайни точки	Брой на пациентите (%)				Разлика спрямо плацебо според Степен на отговор (95% CI)	
	Плацебо (N = 193)	Иксекизумаб 80 mg Q4W (N = 386)	Иксекизумаб 80 mg Q2W (N = 385)	Етанерцепт 50 mg два пъти седмично (N = 382)	Иксекизумаб 80 mg Q4W	Иксекизумаб 80 mg Q2W
sPGA „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1, 74,2)	73,8 (68,5, 79,1)
sPGA „0“ (изчистен)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2, 40,8)	40,3 (35,4, 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8, 82,1)	80,0 (75,1, 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
Намаляване на сърбежа по NRS ≥ 4 ^a	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2, 66,7)	61,6 (54,0, 69,2)

Съкращения: N = брой на пациентите в intent-to-treat популацията

Забележка: пациентите с липсващи данни се считат за пациенти нереспондери

^a $p < 0,001$ в сравнение с плацебо

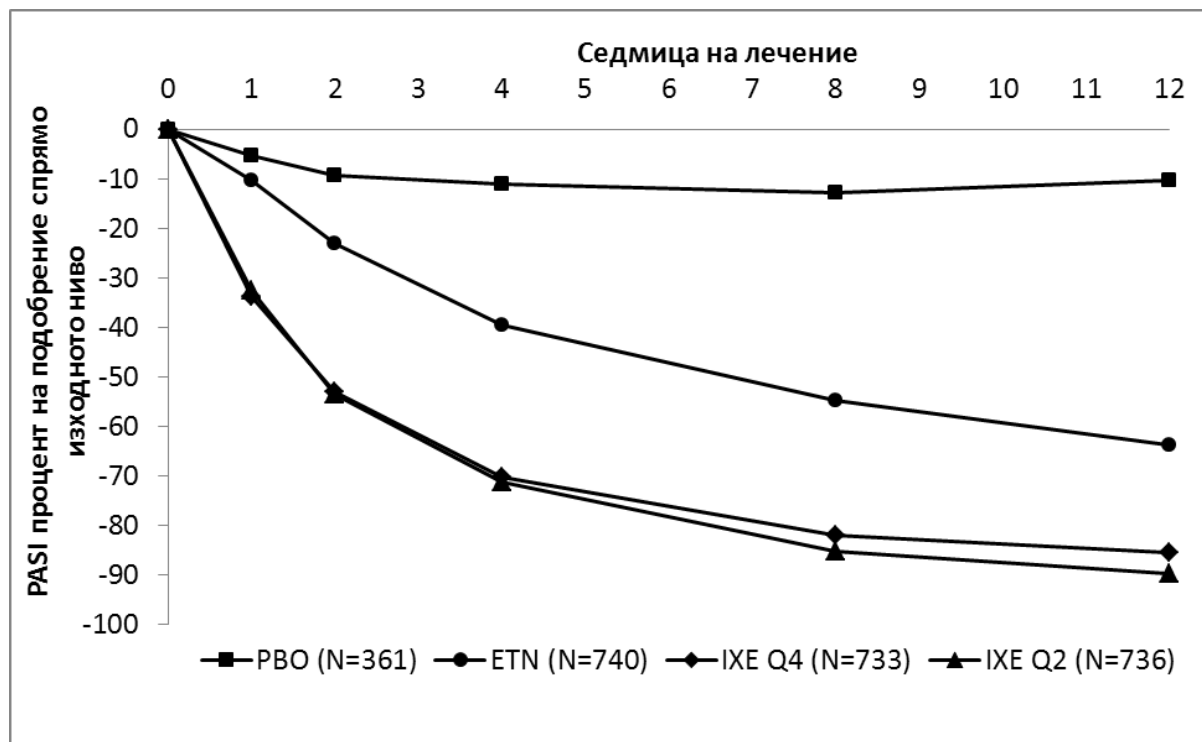
^b $p < 0,001$ в сравнение с етанерцепт

^c Пациенти с изходно ниво по NRS за сърбеж скор ≥ 4 : плацебо N = 158, иксекизумаб 80 mg Q4W N = 313, иксекизумаб 80 mg Q2W N = 320, етанерцепт N = 312

Иксекизумаб се асоциира с бързо начало на ефикасност с > 50 % намаление на средното PASI от 2-та седмица (Фигура 1). Процентът на пациентите, които постигат PASI 75, е значително по-голям за иксекизумаб в сравнение с плацебо и етанерцепт още през 1-та седмица.

Приблизително 25 % от пациентите, които са лекувани с иксекизумаб, постигат PASI скор < 5 към 2-та седмица, повече от 55 % постигат PASI скор < 5 към 4-та седмица и се увеличават до 85 % към 12-та седмица (в сравнение с 3 %, 14 % и 50 % за етанерцепт). При пациентите, лекувани с иксекизумаб, е наблюдавано значимо подобрение на сърбежа на 1-та седмица.

Фигура 1. PASI скор, процент на подобрене при всяко посещение след изходната визита (mBOCF)) в intent-to-treat популацията по време на индукционния период на лечение – UNCOVER-2 и UNCOVER-3



Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са доказани независимо от възрастта, пола, расата, телесното тегло, изходната тежест на заболяването по PASI, локализацията на плаките, едновременното присъствие на псориатичен артрит и предшестващо лечение с биологична терапия. Иксекизумаб е ефикасен при пациенти, които не са получавали системна терапия, които не са получавали биологична терапия, които са имали експозиция на биологична терапия/терапия с анти-TNF и такива, които са имали неуспех с биологична терапия/терапия с анти-TNF.

За пациентите, които са идентифицирани като sPGA (0,1) нереспондери на етанерцепт към 12-та седмица в UNCOVER-2 (N = 200) и които са преминали към лечение с иксекизумаб 80 mg Q4W след 4 седмичен период на очистване, съответно 73 % и 83,5 % от пациентите постигат sPGA (0,1) и PASI 75, след 12 седмици лечение с иксекизумаб.

В 2 клинични проучвания, които включват активен компаратор (UNCOVER-2 и UNCOVER-3), честотата на сериозни нежелани събития е 1,9 % както за етанерцепт, така и за иксекизумаб, а честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е 1,2 % за етанерцепт и 2,0 % за иксекизумаб. Честотата на инфекции е 21,5 % за етанерцепт и 26,0 % за иксекизумаб, като сериозни са били 0,4 % за етанерцепт и 0,5 % за иксекизумаб.

Поддържане на отговора към 60-та седмица и до 5 години

Пациентите, които от самото начало са рандомизирани да получават иксекизумаб, и които са респондери към 12-та седмица (т.е., sPGA скор 0,1) в UNCOVER-1 и UNCOVER-2, са рандомизирани отново за още 48 седмици лечение с плацебо или иксекизумаб (80 mg на четири или дванадесет седмици [Q4W или Q12W]).

За sPGA (0,1) респондерите на 12-та седмица, ре-рандомизирани за спиране на лечението (т.е. плацебо), медианата на времето до рецидив (sPGA $\geq$ 3) е 164 дни в интегрираните проучвания UNCOVER 1 и UNCOVER 2. Сред тези пациенти 71,5% възвърнаха поне sPGA (0,1) отговор в рамките на 12 седмици след подновяване на лечението с иксекизумаб 80mg Q4W.

Таблица 5. Поддържане на отговора и ефикасността към 60-та седмица (UNCOVER-1 и UNCOVER-2)

Крайни точки	Брой на пациентите (%)				Разлика спрямо плацебо според Степен на отговор (95% CI)	
	80 mg Q4W (индукция) / Плацебо (поддържане) (N = 191)	80 mg Q2W (индукция) / Плацебо (поддържане) (N = 211)	80 mg Q4W (индукция) / 80 mg Q4W (поддържане) (N = 195)	80 mg Q2W (индукция) / 80 mg Q4W (поддържане) (N = 221)	80 mg Q4W (индукция) / 80 mg Q4W (поддържане)	80 mg Q2W (индукция) / 80 mg Q4W (поддържане)
Поддържан sPGA „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1, 69,8)	70,7 (64,2, 77,2)
Поддържан или постигнат sPGA „0“ (изчистен)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4, 54,9)	56,0 (49,1, 62,8)
Поддържан или постигнат PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3, 73,7)	74,3 (68,0, 80,5)
Поддържан или постигнат PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7, 69,2)	71,7 (65,4, 78,0)
Поддържан или постигнат PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9, 55,4)	54,6 (47,7, 61,5)

Съкращения: N = брой на пациентите в анализираната популацията

Забележка: пациентите с липсващи данни се считат за пациенти, които са нереспондери

^a $p < 0,001$ в сравнение с плацебо

Иксекизумаб е ефикасен при поддържането на отговор при пациенти, които не са получавали системна терапия, които не са получавали биологична терапия, които са имали експозиция на биологична терапия/терапия с анти-TNF и такива, които са имали неуспех с биологична терапия/терапия с анти-TNF.

Значително по-голямо подобрение към 12-та седмица от изходното ниво в сравнение с плацебо и етанерцепт е наблюдавано при псориазис на ноктите (измерено по Индекса за тежест при псориазис на ноктите, Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), при псориазис на скалпа (измерено по Индекса за тежест при псориазис на скалпа, Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) и при палмоплантарен псориазис (измерено по Индекса за тежест при палмоплантарен псориазис, Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]) и се задържат към 60-та седмица при пациентите, лекувани с иксекизумаб, които са sPGA (0,1) респондери на 12-та седмица.

От 591 участници, получили иксекизумаб Q2W по време на индукционния период и Q4W след това в проучванията UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3, 427 участници са завършили 5-годишно лечение с иксекизумаб и сред тези пациенти при 101 е било необходимо повишаване на дозата. Сред пациентите, преминали оценката на седмица 264 (N=427), 295 пациенти (69%), 289 пациенти (68%) и 205 пациенти (48%) постигат съответно sPGA (0,1), PASI 90 и PASI 100 отговор на седмица 264. DLQI оценките са събрани след индукционния период в UNCOVER-1 и UNCOVER-2, при 113 пациенти (66%) е оценен DLQI (0,1) отговор.

Качество на живот/резултати, съобщавани от пациента

Към 12-та седмица както и в хода на проучванията иксекизумаб се асоциира със статистически значимо подобрение на свързаното със здравето качество на живот, отчетено чрез средната промяна в изходните стойности по Дерматологичния индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) (иксекизумаб 80 mg Q2W от -10,2 до -11,1, иксекизумаб 80 mg Q4W от -9,4 до -10,7, етанерцепт от -7,7 до -8,0 и плацебо -1,0 до -2,0). Значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с иксекизумаб, постигат DLQI 0 или 1. В проучванията значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с иксекизумаб, постигат намаление на NRS за сърбеж ≥ 4 точки към 12-та седмица (84,6% за иксекизумаб Q2W, 79,2% за иксекизумаб Q4W и 16,5% за плацебо), като ефектът се задържа до 60-та седмица при пациенти, лекувани с иксекизумаб които са sPGA (0 или 1) респондери на 12-та седмица. Няма данни за влошаване на депресията до 60-та седмица на лечение с иксекизумаб според оценката чрез бързия въпросник за съобщаване на депресивни симптоми (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

Постмаркетингови директни сравнителни проучвания

IXORA-S:В двойносляпо проучване иксекизумаб превъзхожда устекинумаб по основната цел на проучването PASI 90 на седмица 12 (Таблица 6). Началото на отговора превъзхожда по PASI 75 още на седмица 2 ($p < 0,001$), а по PASI 90 и PASI 100 на седмица 4 ($p < 0,001$). Превъзходството на иксекизумаб спрямо устекинумаб е показано също в подгрупите, стратифицирани по тегло.

Таблица 6. PASI степени на отговор от сравнителното проучване иксекизумаб спрямо устекинумаб

	седмица 12		седмица 24		седмица 52	
	Иксекизумаб *	Устекинумаб**	Иксекизумаб *	Устекинумаб**	Иксекизумаб *	Устекинумаб**
Пациенти (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2%)	114 (68,7%)	124 (91,2%)	136 (81,9%)	120 (88,2%)	126 (75,9%)
PASI 90, n (%)	99 (72,8%) [§]	70 (42,2%)	113 (83,1%)	98 (59,0%)	104 (76,5%)	98 (59,0%)
PASI 100, n (%)	49 (36,0%)	24 (14,5%)	67 (49,3%)	39 (23,5%)	71 (52,2%)	59 (35,5%)

* Иксекизумаб 160 mg прилаган като натоварваща доза, последвана от 80 mg на седмица 2,4,6,8,10 и 12, и 80 mg Q4W след това

** Дозиране на базата на теглото: Пациентите, лекувани с устекинумаб, получават 45 mg или 90 mg на седмици 0 и 4, след това на всеки 12 седмици до седмица 52 (дозирание по теглото според одобрената дозировка)

[§] $p < 0,001$ спрямо устекинумаб (p стойност е осигурена само за първичната крайна точка)

IXORA-R: Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са проучени също в 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово проучване, сравняващо иксекизумаб с гуселкумаб, като иксекизумаб показва превъзходство още на седмица 4 по постигане на пълно изчистване на кожата и по основната цел на проучването (PASI 100 на седмица 12) и неинфериорност по PASI 100 на седмица 24 (Таблица 7).

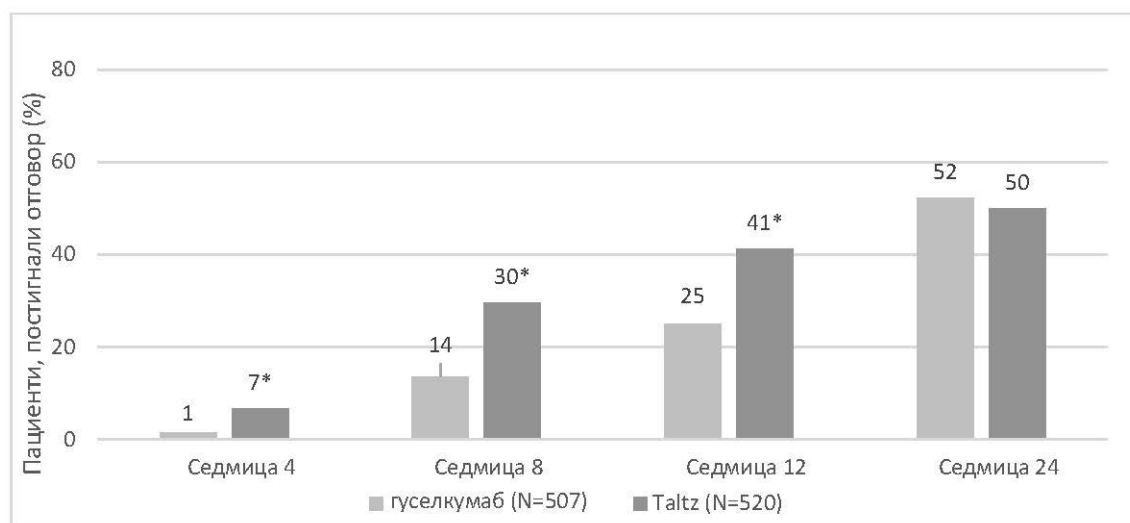
Таблица 7. Отговори по отношение на ефикасност от сравнителното проучване на иксекизумаб спрямо гуселкумаб, Intent-to-Treat популация^a

Крайна точка	Времева точка	Гуселкумаб (N=507) отговор, n (%)	Иксекизумаб (N=520) отговор, n (%)	Разлика (IXE - GUS), % (CI)	Р-стойност
Основна цел					
PASI 100	седмица 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Главни вторични цели					
PASI 75	седмица 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	седмица 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	седмица 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	седмица 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	седмица 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	седмица 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	седмица 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	седмица 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Съкращения: CI = доверителен интервал; GUS = гуселкумаб; IXE = иксекизумаб; N = брой пациенти в популацията за анализ; n = брой пациенти в посочената категория; PASI = индекс за площ на засягане и тежест на псориазиса; sPGA = статична обща оценка на лекаря.

^a Крайните точки са затворени в този ред

Фигура 2: PASI 100 на седмици 4, 8, 12 и 24, NRI



*p<0,001 спрямо гуселкумаб на седмици 4, 8, и 12

NRI = *нети респондентни стойности*

Ефикасност при генитален псориазис

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (IXORA-Q) при 149 възрастни участници (24% жени) с умерен до тежък генитален псориазис (sPGA на гениталиите скор ≥ 3), минимално засягане на телесната повърхност (BSA) 1% (60,4% са имали BSA $\geq 10\%$) и предшестващ неуспех или непоносимост към най-малко една локална терапия за генитален псориазис. Пациентите са имали поне умерен плакетен псориазис (определен като sPGA скор ≥ 3 и са били кандидати за фототерапия и/или системна терапия) за поне 6 месеца.

Участниците, рандомизирани на иксекизумаб, получават първоначална доза 160 mg, последвана от 80 mg на всеки 2 седмици в продължение на 12 седмици. Първичната крайна точка е делът на пациентите, които постигат най-малко „0“ (изчистен) или „1“ (минимален) отговор по sPGA на гениталиите (sPGA на гениталиите 0/1). На седмица 12, значително повече участници в групата, получаваща иксекизумаб, отколкото в групата, получаваща плацебо,

постигат sPGA на гениталиите 0/1 и sPGA 0/1 независимо от изходната BSA (изходна BSA 1% - <10% съответно ≥10%: sPGA на гениталиите „0“ или „1“: иксекизумаб 71%, съответно 75%; плацебо: 0%, съответно 13%). Значимо по-голям дял пациенти, лекувани с иксекизумаб, постигат намаляване на PROs на тежестта на генитална болка, генитален сърбеж, влияние на гениталния псориазис върху сексуалната активност и скората по Дерматологичния индекс за качество на живот (DLQI).

Таблица 8. Резултати за ефикасност на седмица 12 при възрастни с генитален псориазис в изпитването IXORA-Q; NRI ^a

Крайни точки	Иксекизумаб	Плацебо	Разлика от плацебо (95% CI)
Брой рандомизирани пациенти (N)	N=75	N=74	
sPGA на гениталиите „0“ или „1“	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA „0“ или „1“	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 ⁶	45%	3%	43% (31%, 55%)
N с изходен скор по NRS за GPSS сърбеж ≥3	N=62	N=60	
GPSS генитален сърбеж (≥3 точки подобрене)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N с изходен скор по SFQ въпрос 2 ≥2	N=37	N=42	
SFQ-въпрос скор, „0“ (никога не е ограничен) или „1“ (рядко е ограничен)	78%	21%	57% (39%, 75%)

^a Съкращения: NRI = считани за нереспондери; sPGA = статична обща оценка на лекаря; GPSS = Скала за симптоми на гениталния псориазис (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = Въпросник за честота на сексуална активност (Sexual Frequency Questionnaire); DLQI = индекс за оценка на дерматологичното качество на живот ; ⁶ Общ скор по DLQI 0,1 показва, че състоянието на кожата изобщо не влияе върху живота на пациента. sPGA „0“ или „1“ е еквивалентно на „изчистен“ или „минимален“; NRS = цифрова рейтингова скала

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

В рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано изпитване (IXORA-Peds) са включени 201 деца на възраст от 6 до по-малко от 18 години, с умерен до тежък плакатен псориазис (както е дефинирано по sPGA скор ≥3, обхващащ ≥10% от телесната повърхност и PASI скор ≥12), които са кандидати за фототерапия или системна терапия или са с недостатъчно добър контрол при локална терапия.

Пациентите са рандомизирани на плацебо (n = 56), етанерцепт (n = 30) или иксекизумаб (n = 115) с дозировка, стратифицирана по тегло:

- <25 kg: 40 mg през седмица 0, последвано от 20 mg Q4W (n = 4)
- 25 kg до 50 kg: 80 mg през седмица 0, последвано от 40 mg Q4W (n = 50)
- >50 kg: 160 mg през седмица 0, последвано от 80 mg Q4W (n = 147)

Пациентите, рандомизирани на етанерцепт (пациенти с тежък псориазис), получават 0,8 mg/kg, не надвишаващи 50 mg на доза, всяка седмица от Седмица 0 до Седмица 11.

Терапевтичният отговор е оценен след 12 седмици и определен от съотношението на пациентите, които са постигнали съставната първична крайна точка скор „0“ по sPGA (изчистен) или „1“ (почти изчистен) с поне 2 точки подобрене от изходната стойност и съотношението на пациентите, постигнали намаление на PASI скор поне 75% (PASI 75) от изходното ниво.

Другите оценявани резултати на седмица 12 включват делът на пациентите, които са постигнали PASI 90, PASI 100, sPGA „0“ и подобрене на тежестта на сърбежа, измерен чрез намаление от най-малко 4 точки по 11-точковата цифрова рейтингова скала за сърбеж.

Пациентите имат медиана на PASI скор на изходно ниво 17, варираща от 12 до 49. На изходното ниво sPGA скор е „тежък“ или „много тежък“ при 49%. От всички пациенти, 22% са с предшестваща фототерапия, а 32% са получавали предходна конвенционална системна терапия за лечение на псориазис. 25% от пациентите (n = 43) са под 12 години (14% от пациентите [n = 24] са на 6-9 години, а 11% от пациентите [n = 19] са на 10-11 години); 75% (n = 128) са на и над 12.

Данните за клиничния отговор са представени в таблица 9.

Таблица 9. Резултати за ефикасност при плакетен псориазис при педиатрични пациенти, NRI

Крайни точки	Иксекизумаб ^a (N=115) n (%)	Плацебо (N=56) n (%)	Разлика спрямо плацебо (95% CI)	Етанерцепт ^b (N=30) n (%)	Разлика спрямо етанерцепт (95% CI) ^b
sPGA “0” (изчистен) или “1” (почти изчистен) ^b					
седмица 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^c	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
седмица 12 ^b	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 1,0) ^c	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA “0” (изчистен) _г	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 0,2) ^c	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75 ^b					
седмица 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^c	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
седмица 12 ^b	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^c	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^г	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^c	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^г	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^c	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Сърбеж по NRS (подобрене ≥ 4 точки) ^{г, д}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^c	Не се оценява	---

Съкращения: N = брой пациенти в intent-to-treat популацията; NRI = приписани стойности на нереспондерите.

^a На седмица 0, участниците получават 160 mg, 80 mg или 40 mg иксекизумаб, последвано от 80 mg, 40 mg или 20 mg на всеки 4 седмици, в зависимост от телото, в продължение на 12 седмици.

^b Сравненията с етанерцепт са извършени в подгрупата на пациенти извън САЩ и Канада с тежък Ps (N за иксекизумаб = 38).

^в Съставни първични крайни точки.

^г Резултати на седмица 12.

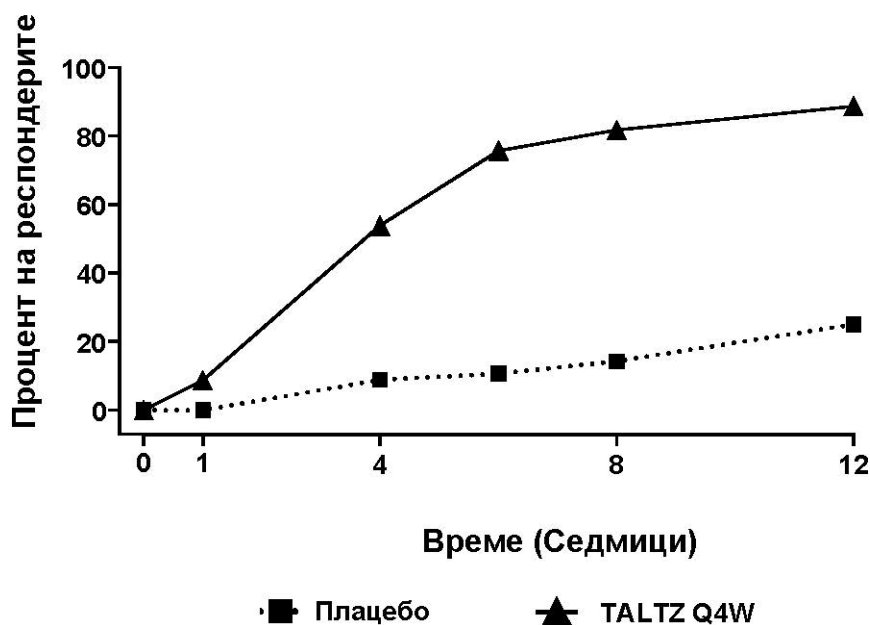
^д Сърбеж по NRS (подобрене ≥ 4) при пациенти с изходно ниво по NRS за сърбеж скор ≥ 4 .

Броят на ИТТ пациентите с изходно ниво по NRS за сърбеж скор ≥ 4 е както следва:

иксекизумаб, n = 83; PBO, n = 40.

^е p < 0,001

Фигура 3. Процент на пациентите, постигнали PASI 75 при псориазис при педиатрични пациенти до седмица 12



Пациентите в групата на лечение с иксекизумаб имат клинично значимо по-високи CDLQI/DLQI (0,1) отговори на седмица 12 (NRI) в сравнение с плацебо. Разликата между групите на лечение се наблюдава още на седмица 4.

По-големи подобрения на седмица 12 спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо има при псориазис на ноктите (измерен чрез индекса на тежестта на псориазис на ноктите [NAPSI = 0: иксекизумаб 18% (6/34), плацебо 0% (0/12)], при псориазис на скалпа (измерен чрез индекса на тежестта на псориазис на скалпа [PSSI = 0: иксекизумаб 69% (70/102), плацебо 16% (8/50)]) и при палмоплантарен псориазис (измерен с индекс на тежестта на палмоплантарен псориазис [PPASI 75: иксекизумаб 53% (9/17), плацебо 11% (1/9)]).

Псориатичен артрит

Иксекизумаб е оценен в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при 780 пациенти с активен псориатичен артрит (≥ 3 оточни и ≥ 3 болезнени стави). Пациентите имат поставена диагноза псориатичен артрит (по критериите за класификация на псориатичен артрит [Classification Criteria for Psoriatic Arthritis - CASPAR]) с медиана на давност 5,33 години и към настоящия момент имат също кожни лезии на плакaten псориазис (94,0%) или документирана анамнеза за плакaten псориазис, като 12,1% от пациентите имат умерен до тежък плакaten псориазис на изходното ниво. Повече от 58,9% и 22,3% от пациентите с псориатичен артрит имат съответно ентезит и дактилит на изходното ниво. Първичната крайна точка за двете проучвания е отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology - ACR) на 24-та седмица, последвано от дългосрочно удължаване за период от седмица 24 до седмица 156 (3 години).

В проучване 1 при псориатичен артрит (SPIRIT-P1) пациенти с активен псориатичен артрит, нелекувани с биологични лекарствени продукти, са рандомизирани на плацебо, адалимумаб 40 mg на всяка 2-ра седмица (референтно рамо с активна контрола), иксекизумаб 80 mg на всяка 2-ра седмица (Q2W) или 80 mg на всяка 4-та седмица (Q4W). Двете схеми на лечение с иксекизумаб включват начална доза 160 mg. 85,3% от пациентите в това проучване преди това са получавали лечение с ≥ 1 конвенционално модифициращо болестта антиревматоидно лекарство (сDMARD). При 53% от пациентите е имало съпътстващо приложение на метотрексат (MTX) при средна седмична доза 15,8 mg. 67% от пациентите със съпътстващо приложение на метотрексат (MTX) са получавали доза 15 mg или по-голяма. Пациентите с незадоволителен отговор към 16-та седмица са получили „спасителна“ терапия (промяна в

основната терапия). Пациентите, получаващи лечение с иксекизумаб Q2W или Q4W, са продължили да получават лечение с тяхната първоначално определена доза иксекизумаб. Пациентите, получаващи адалимумаб или плацебо, повторно са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават лечение с иксекизумаб Q2W или Q4W на 16-тата или 24-тата седмица на базата на техния отговор. 243 пациенти са завършили удължения период от 3 години на терапия с иксекизумаб.

Проучване 2 при псориаатичен артрит (SPIRIT-P2) включва пациенти, които преди това са лекувани с анти-TNF средство и са прекъснали неговия прием или поради липса на ефикасност, или поради непоносимост (анти-TNF-IR пациенти). Пациентите са рандомизирани на плацебо, иксекизумаб 80 mg на всяка 2-ра седмица (Q2W) или 80 mg на всяка 4-та седмица (Q4W). Двете схеми на лечение с иксекизумаб включват начална доза 160 mg. 56% и 35% от пациентите са респондери с незадоволителен отговор съответно към 1 анти-TNF или 2 анти-TNF средство. SPIRIT-P2 оценява 363 пациенти, от които 41% със съпътстващо приложение на метотрексат (MTX) при средна седмична доза 16,1 mg. 73,2% от пациентите със съпътстващо приложение на метотрексат (MTX) са получавали доза 15 mg или по-голяма. Пациентите с незадоволителен отговор към 16-тата седмица са получили „спасителна“ терапия (промяна в основната терапия). Пациентите, получаващи лечение с иксекизумаб Q2W или Q4W, са продължили да получават лечение с тяхната първоначално определена доза иксекизумаб. Пациентите, получаващи плацебо, повторно са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават лечение с иксекизумаб Q2W или Q4W на 16-тата или 24-тата седмица на базата на техния отговор. 168 пациенти са завършили удължения период от 3 години на терапия с иксекизумаб.

Признаци и симптоми

Лечението с иксекизумаб води до значително подобрене в показателите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на 24-тата седмица (вж. таблица 10).

Таблица 10. Резултати за ефикасност на 24-тата седмица в SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2

Крайни точки	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
					Разлика спрямо плацебо според честота на отговор (95% CI)					Разлика спрямо плацебо според честота на отговор (95% CI)	
	Плацебо (N=106)	Иксеки-зумаб Q4W (N=107)	Иксеки-зумаб Q2W (N=103)	ADA (N=101)	Иксекизу-маб Q4W	Иксекизу-маб Q2W	Плацебо (N=118)	Иксеки-зумаб Q4W (N=122)	Иксеки-зумаб Q2W (N=123)	Иксеки-зумаб Q4W	Иксеки-зумаб Q2W
Отговор ACR 20, n (%)											
седмица 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) ^б	31,9 (19,1, 44,8) ^б	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) ^с	28,5 (17,1, 39,8) ^б
Отговор ACR 50, n (%)											
седмица 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) ^б	31,5 (19,7, 43,3) ^б	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) ^б	28,3 (19,0, 37,5) ^б
Отговор ACR 70, n (%)											
седмица 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) ^б	28,3 (18,2, 38,5) ^б	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) ^б	12,2 (6,4, 18,0) ^б
Минимална активност на заболяването (MDA - Minimal Disease Activity) n (%)											
седмица 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) ^а	25,7 (14,0, 37,4) ^б	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) ^б	20,2 (12,0, 28,4) ^б
Отговор ACR 50 и PASI 100 при пациенти с $\geq 3\%$ от BSA засегната от псориазис кожа на изходно ниво, n (%)											
седмица 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) ^б	30,7 (18,4, 43,0) ^б	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) ^б	14,7 (6,3, 23,1) ^б

Съкращения: ACR 20/50/70 = Степен на отговор 20%/50%/70% по Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology 20%/50%/70% response rate);

ADA = адалимумаб; BSA = телесна повърхност; CI = доверителен интервал; Q4W = иксекизумаб 80 mg на всяка 4-та седмица; Q2W = иксекизумаб 80 mg на всяка 2-ра седмица; N = брой на пациентите в анализираната популация; n = брой на пациентите в определената категория; NRI = считани за нереспондери; PASI 100 = 100% подобрение на Индекс за площ на засягане и тежест на псориазиса;

Забележка: пациентите, които получават „спасителна“ терапия на 16-тата седмица, или прекъсват участие в проучването, или имат липсващи данни, са считани за нереспондери при анализите на 24-тата седмица.

Съпътстващите cDMARD включват метотрексат (MTX), лефлуномид и сулфасалазин.

^а $p < 0,05$; ^б $p < 0,01$; ^в $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

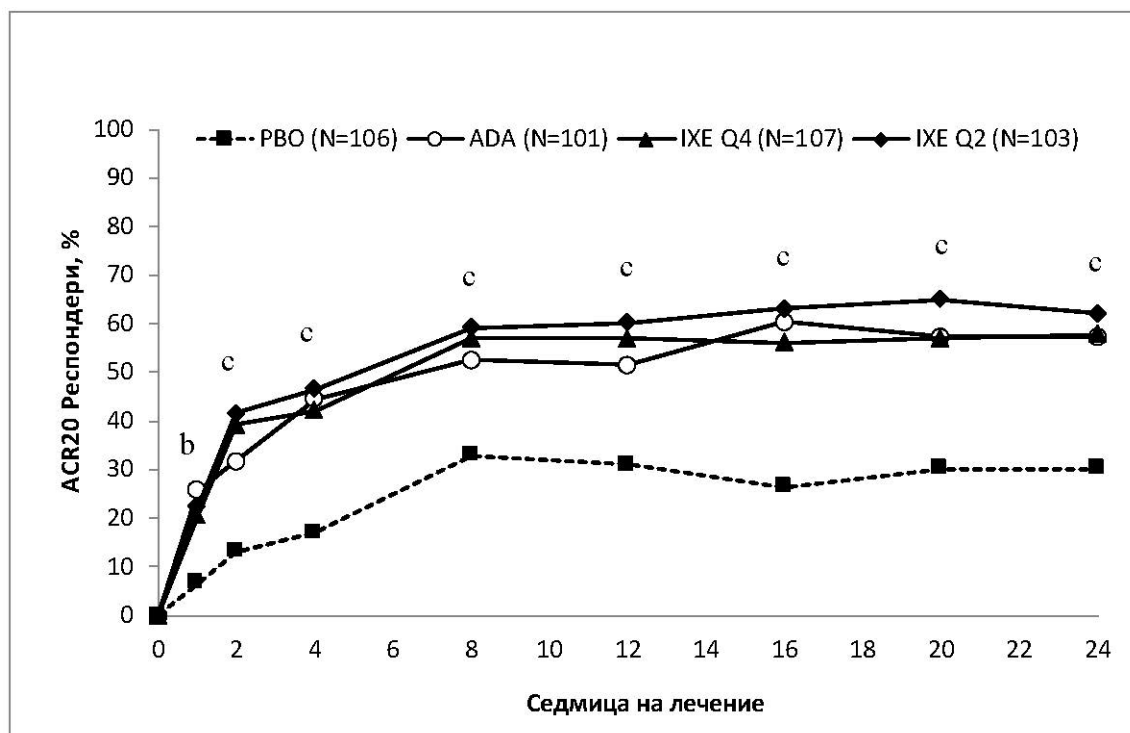
При пациенти с вече съществуващ дактилит и ентезит, лечението с иксекизумаб Q4W води до подобряване на дактилита и ентезита на 24-та седмица в сравнение с плацебо (отговор: съответно 78% спрямо 24%; $p < 0,001$, и 39% спрямо 21%; $p < 0,01$).

При пациенти с $\geq 3\%$ BSA (телесна повърхност), подобряването в изчистването на кожата на 12-та седмица, измерено със 75% подобрение на Индекс за площ на засягане и тежест на псориазиса (PASI 75), е 67% (94/141) за пациентите, лекувани по схема на прилагане Q4W, и

9% (12/134) за пациентите, получавали плацебо ($p<0,001$). Делът на пациентите, постигащи отговор PASI 75, PASI 90 и PASI 100 на 24-тата седмица, е по-голям при лечение с иксекизумаб Q4W в сравнение с плацебо ($p<0,001$). При пациенти с умерен до тежък псориазис и съпътстващ псориазис артрит, схема на прилагане на иксекизумаб Q2W показва значително по-голяма честота на отговор за PASI 75, PASI 90 и PASI 100 в сравнение с плацебо ($p<0,001$) и показва клинично значима полза в сравнение със схемата на прилагане Q4W.

Отговорите на лечението с иксекизумаб са значително по-големи от тези при плацебо още през седмица 1 за ACR 20, седмица 4 за ACR 50 и седмица 8 за ACR 70 и се задържат до 24 седмица; ефектите се запазват в продължение на 3 години при пациентите, останали в проучването.

Фигура 4. Отговор ACR 20 в SPIRIT-P1 в продължение на 24 седмици



Както за иксекизумаб Q2W, така и за Q4W: b $p<0,01$ и c $p<0,001$ в сравнение с плацебо.

В SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 са наблюдавани сходни отговори ACR 20/50/70 при пациентите с псориазис артрит, независимо дали получават или не съпътстващо лечение с cDMARD, включително лечение с метотрексат (MTX).

В SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 е наблюдавано подобрене във всички компоненти на ACR скоровете, включително на оценката на болката от пациента. На 24-тата седмица делът на пациентите, постигнали отговор по модифицираните критерии за отговор при псориазис артрит (Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC), е по-голям при пациентите, лекувани с иксекизумаб, в сравнение с плацебо.

В SPIRIT-P1 ефикасността се запазва до 52-тата седмица, оценено с помощта на ACR 20/50/70 отговор, MDA, отшумяване на ентезита, отшумяване на дактилита и честотата на PASI 75/90/100 отговор.

Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са доказани независимо от възрастта, пола, расата, продължителността на заболяването, изходното телесно тегло, засягането от псориазис на изходно ниво, изходната стойност на CRP (C-реактивен протеин), изходния DAS28-CRP, съпътстващо приложение на кортикостероиди и предходно лечение с биологично лекарство. Иксекизумаб е ефикасен при пациенти, които не са лекувани с биологично средство,

които имат експозиция на биологично средство, и такива, които имат неуспех при лечение с биологично средство.

В SPIRIT P1 63 пациенти са завършили 3-годишно лечение с иксекизумаб Q4W. Сред 107 пациенти, рандомизирани на иксекизумаб Q4W (NRI анализ в ITT популацията), при 54 пациенти (50%), 41 пациенти (38%), 29 пациенти (27%) и 36 пациенти (34%) са наблюдавани съответно ACR20, ACR50, ACR70 и MDA отговор на седмица 156.

В SPIRIT P2 70 пациенти са завършили 3-годишно лечение с иксекизумаб Q4W. Сред 122 пациенти, рандомизирани на иксекизумаб Q4W (NRI анализ в популация ITTта), при 56 пациенти (46%), 39 пациенти (32%), 24 пациенти (20%) и 33 (27%) са наблюдавани съответно ACR20, ACR50, ACR70 и MDA отговор на седмица 156.

Рентгенографски отговор

В SPIRIT-P1 инхибирането на прогресията на структурно увреждане е оценено рентгенографски и е изразено като промяната в модифицирания общ скор по Sharp (modified total Sharp Score – mTSS) и неговите компоненти, скор за ерозия (Erosion Score – ES) и скор за стесняване на ставното пространство (Joint Space Narrowing score – JSN) на 24-тата и 52-тата седмица, в сравнение с изходните стойности. Данните на 24-тата седмица са представени в Таблица 10.

Таблица 11. Промяна в модифицирания общ скор по Sharp в SPIRIT-P1

					Разлика спрямо плацебо (95% CI)	
	Плацебо (N = 106)	Иксекизумаб Q4W (N = 107)	Иксекизумаб Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Иксекизумаб Q4W	Иксекизумаб Q2W
Изходен скор, средно (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Промяна спрямо изходната стойност на седмица 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) ^б	-0,42 (-0,66,-0,19) ^в

Съкращения: ADA = адалимумаб; CI = доверителен интервал; Q4W = иксекизумаб 80 mg на всяка 4-та седмица; Q2W = иксекизумаб 80 mg на всяка 2-ра седмица; LSM = средна стойност на най-малките квадрати; N = брой на пациентите в анализираната популация; SE = стандартна грешка; SD = стандартно отклонение.

^б $p < 0,01$; ^в $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

Рентгенографската прогресия на увреждането на ставите се потиска от иксекизумаб (Таблица 10) на 24-та седмица и процентът на пациентите без рентгенографска прогресия на увреждането на ставите (определено като промяна от изходното ниво в mTSS $\leq 0,5$) от рандомизацията до 24-тата седмица е 94,8% за лекуваните с иксекизумаб Q2W ($p < 0,001$), 89,0% за лекуваните с иксекизумаб Q4W ($p = 0,026$), 95,8% за лекуваните с адалимумаб ($p < 0,001$), всички сравнени с 77,4% за получаващите плацебо. На 52-та седмица средната промяна от изходната стойност на mTSS е 0,27 за плацебо/иксекизумаб Q4W, 0,54 за иксекизумаб Q4W/иксекизумаб Q4W и 0,32 за адалимумаб/иксекизумаб Q4W. Процентът на пациентите без рентгенографска прогресия на увреждането на ставите от рандомизацията до 52-та седмица е 90,9% за плацебо/иксекизумаб Q4W, 85,6% за иксекизумаб Q4W/иксекизумаб Q4W и 89,4% за адалимумаб/иксекизумаб Q4W. Процентът на пациентите без структурна прогресия от изходното ниво (определена, като mTSS $\leq 0,5$) в рамената за лечение, е както следва: плацебо/иксекизумаб Q4W 81,5% (N = 22/27), иксекизумаб Q4W/иксекизумаб Q4W 73,6% (N = 53/72) и адалимумаб/иксекизумаб Q4W 88,2% (N = 30/34).

Физическа функция и здравно-обусловено качество на живот

В SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 пациентите, лекувани с иксекизумаб Q2W ($p<0,001$) и Q4W ($p<0,001$), показват значимо подобрене във физическата функция в сравнение с пациентите, получавали плацебо, както е оценено чрез Индекса за инвалидност от Въпросника за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire-Disability Index – HAQ-DI) на 24-тата седмица, което се задържа на 52-рата седмица в SPIRIT-P1.

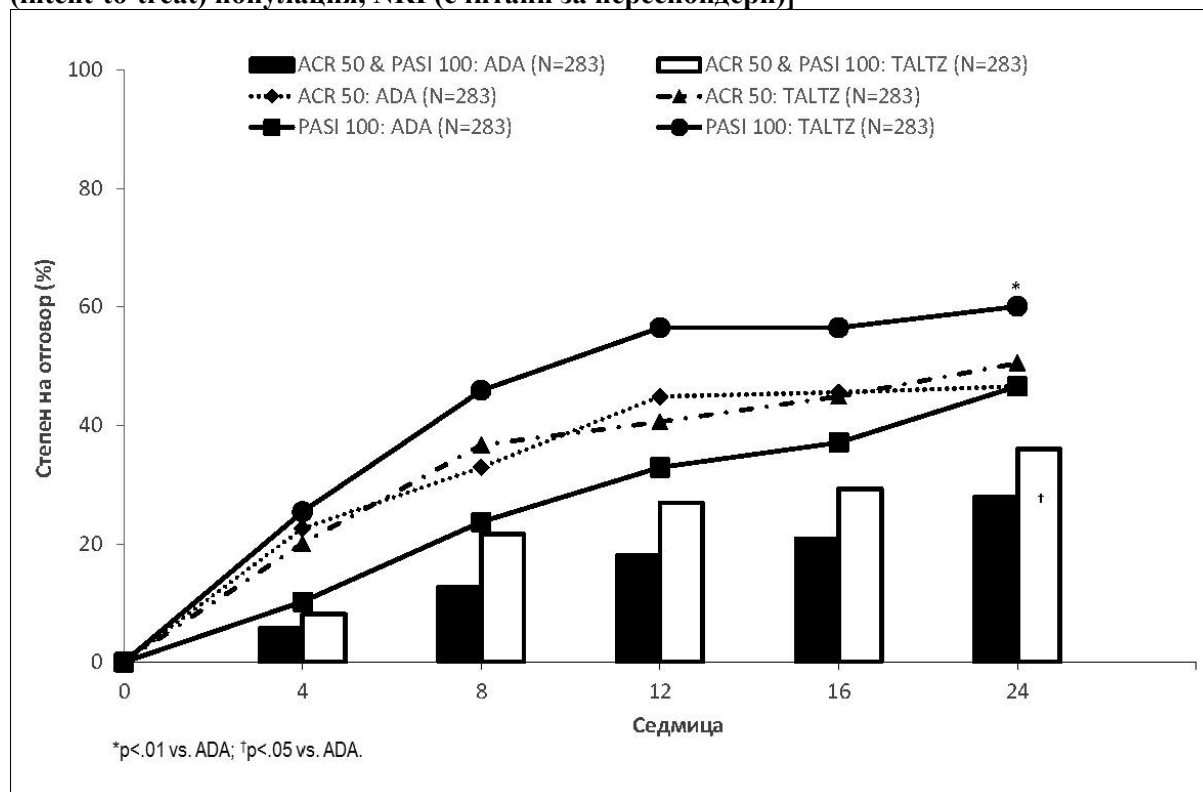
Пациентите, лекувани с иксекизумаб, съобщават подобрене в здравнообусловено качество на живот, както е измерено чрез скората по Въпросник за изследване на здравето, обобщение на физическите компоненти от 36-точковата Кратка форма, (36-item Short Form Health Survey, Physical Component Summary – SF-36 PCS) ($p<0,001$). Има също подобрения, доказани по отношение на умората, както е оценено чрез скоростите за тежест на умората по NRS (цифрова рейтингова скала) ($p<0,001$).

Постмаркетингово директно сравнително проучване фаза 4

Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са изследвани в многоцентрово, рандомизирано, отворено, заслепено за оценителя, паралелно-групово проучване (SPIRIT-H2H) в сравнение с адалимумаб (ADA) при 566 пациенти с ПсА, които не са лекувани с биологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (bDMARD - biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs). Пациентите са стратифицирани в началото въз основа на употребата на съпътстващо cDMARD и наличието на умерен до тежък псориазис ($PASI\geq 12$, $BSA\geq 10$ и $sPGA\geq 3$).

Иксекизумаб превъзхожда ADA по отношение на първичната цел на проучването: едновременно постигане на ACR 50 и PASI 100 отговор на седмица 24 (иксекизумаб 36,0% спрямо ADA 27,9%; $p=0,036$; 95% доверителен интервал [0,5%, 15,8%]). Иксекизумаб показва също така неинфериорност (предварително определена разлика -12%) към ADA по ACR 50 (ITT анализ: иксекизумаб 50,5% спрямо ADA 46,6%; 3,9% разлика спрямо ADA; 95% доверителен интервал [-4,3%; 12,1%]; PPS анализ иксекизумаб: 52,3%, ADA: 53,1%, разлика -0,8% [ДИ: -10,3%; 8,7%]) и превъзходство по PASI 100 на седмица 24 (60,1 % с иксекизумаб спрямо 46,6% с ADA, $p=0,001$), които са основните вторични крайни точки в проучването. На седмица 52 по-висок дял от пациентите, лекувани с иксекизумаб в сравнение с ADA, едновременно постигат ACR50 и PASI 100 [39% (111/283) в сравнение с 26% (74/283)] и PASI 100 [64% (182/283) в сравнение с 41% (117/283)]. Лечението с иксекизумаби ADA води до сходни отговори за ACR50 [49,8% (141/283) в сравнение с 49,8% (141/283)]. Отговорите на терапията с иксекизумаб, използван като монотерапия или в комбинация с метотрексат, са сходни.

Фигура 5. Степен на отговор за първичната крайна точка (едновременно ACR 50 и PASI 100) и основните вторични крайни точки (ACR 50; PASI 100) на седмица 0 – 24 [ITT (intent-to-treat) популация, NRI (считани за нереспондери)]**



** Иксекизумаб 160 mg седмица 0, след което 80 mg на всеки 2 седмици до седмица 12 и на всеки 4 седмици след това за пациенти с умерен до тежък плакетен псориазис или 160 mg седмица 0, след което 80 mg на всеки 4 седмици за другите пациенти, ADA 80 mg седмица 0, след което 40 mg на всеки 2 седмици от седмица 1 за пациенти с умерен до тежък плакетен псориазис или 40 mg седмица 0, след което 40 mg на всеки 2 седмици за другите пациенти. Ниво на значимост е предвидено само за крайната точка, която е предварително определена и проверена за множественост.

Аксиален спондилоартрит

Иксекизумаб е оценен при общо 960 възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит в три рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания (две на рентгенографски и едно на нерентгенографски аксиален спондилоартрит).

Рентгенографски аксиален спондилоартрит

Иксекизумаб е оценен при общо 657 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (COAST-V и COAST-W) при възрастни пациенти, които са имали активно заболяване, определено с индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 и сила на общата болка в гърба ≥ 4 по числова скала за оценка, въпреки приложението на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В двете проучвания на изходно ниво пациентите са имали симптоми средно 17 години (медиана 16 години). В началото приблизително 32% от пациентите са били на съпътстващо лечение с cDMARD.

COAST-V оценява 341 пациенти, нелекувани с биологични лекарствени продукти, лекувани или с иксекизумаб 80 mg или 160 mg на седмица 0, последвано от 80 mg на всеки 2 седмици (Q2W) или 4 седмици (Q4W), 40 mg адалимумаб на всеки 2 седмици или с плацебо.

Пациентите, получаващи плацебо, повторно са рандомизирани на 16-та седмица, за да получат иксекизумаб (160 mg начална доза, последвана от 80 mg Q2W или Q4W). Пациентите, получаващи адалимумаб, повторно са рандомизирани на 16-та седмица, за да получат иксекизумаб (80 mg Q2W или Q4W).

COAST-W оценява 316 пациенти, които са имали предишен опит с 1 или 2 TNF-инхибитори (90% са с незадоволителен отговор и 10% имат непоносимост към TNF инхибитори). Всички пациенти са били лекувани с иксекизумаб 80 или 160 mg на седмица 0, последвано от 80 mg Q2W или Q4W, или с плацебо. Пациентите, получаващи плацебо, са били повторно рандомизирани на 16-та седмица, за да получат иксекизумаб (160 mg начална доза, последвана от 80 mg Q2W или Q4W).

Първична крайна точка и в двете проучвания е процентът на пациентите, постигнали отговор 40 по Оценка на Международно дружество по Спондилоартрит (ASAS40) на 16-та седмица.

Клиничен отговор

И в двете проучвания пациентите, лекувани с иксекизумаб 80 mg Q2W или 80 mg Q4W, показват по-голямо подобрение на отговорите ASAS40 и ASAS20 в сравнение с плацебо на 16-та седмица (таблица 12). Отговорите са сходни, независимо от съпътстващата терапия. В COAST-W отговорите са установени независимо от броя на предишните TNF инхибитори.

Таблица 12. Резултати за ефикасност на 16-тата седмица в COAST-V and COAST-W

	COAST-V, нелекувани с биологични лекарствени продукти				COAST-W, TNF- опит с TNF-инхибитори		
	Иксеки-зумаб 80 mg Q4W ^a (N=81)	Плацебо (N=87)	Различно от плацебо ^{жс}	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Иксеки-зумаб 80 mg Q4W ^b (N=114)	Плацебо (N=104)	Различно от плацебо ^{жс}
ASAS20 отговор ^б , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3, 38,6) ^{**}	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7, 31,1) ^{**}
ASAS40 отговор ^{б,в} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2, 43,3) ^{***}	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7, 23,2) [*]
ASDAS							
Промяна спрямо изходно ниво	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3, -0,7)	-1,3 ^{***}	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3, -0,8)
Изходно ниво	3,7	3,9	***	3,7	4,2	4,1	***
BASDAI скор							
Промяна спрямо изходно ниво	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1, -0,9)	-2,5 ^{***}	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8, -0,7)
Изходно ниво	6,8 ^u	6,8 ^u	***	6,7 ^u	7,5	7,3	***
MRI Spine SPARCC ^г							
Промяна спрямо изходно ниво	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6, -6,4) ^{***}	-11,6 ^{***}	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0, -2,5) ^{**}
Изходно ниво	14,5	15,8		20,0	8,3	6,4	
BASDAI50 ^д n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4, 38,1) ^{***}	29 (32,2%) [*]	25 (21,9%) ^u	10 (9,6%) ^u	12,3 (2,8, 21,8) [*]
ASDAS <2.1, n (%) (ниска активност на заболяването), NRI	35 (43,2%) ^з	11 (12,6%) ^з	30,6 (17,7, 43,4) ^{***}	34 (37,8%) ^{***з}	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6, 20,8) ^{**}
ASDAS <1.3, n (%) (неактивно заболяване), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2, 22,3) ^{**}	14 (15,6%) ^{**}	4 (3,5%) ^u	1 (1,0%) ^u	2,5 (-1,3, 6,4)
ASAS HI ^е							
Промяна спрямо изходно ниво	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0, -0,3)	-2,3 [*]	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9, -0,1)
Изходно ниво	7,5	8,1	*	8,2	10,0	9,0	*
SF-36 PCS							
Промяна спрямо изходно ниво	7,7	3,6	4,1 (1,9, 6,2) ^{***}	6,9 ^{**}	6,6	1,4	5,2 (3,0, 7,4) ^{***}
Изходно ниво	34,0	32,0		33,5	27,5	30,6	

Съкращения: N = брой пациенти в intent-to-treat популацията; NRI = приписани стойности на нереспондерите; пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери.

ASAS HI = Здравен индекс на Международното дружество за оценка на спондилоартрит; ASDAS = Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит; BASDAI = Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат; CFB = промяна в средна стойност на най-малките квадрати спрямо изходното ниво на 16-та седмица; MRI Spine SPARCC = Оценка на магнитно-резонансно изображение на гръбначния стълб на Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада (диско-вертебрална скала с 23 единици)

^a На седмица 0 пациентите получават 80 mg или 160 mg иксекизумаб.

^b ASAS20 отговор се дефинира като $\geq 20\%$ подобрене и абсолютно подобрене спрямо изходното ниво на ≥ 1 единица (обхват от 0 до 10) в ≥ 3 от 4 домейна (глобална оценка на пациента, болка в гръбначния стълб, функция и възпаление) и без влошаване от $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица (обхват от 0 до 10) на останалия домейн. ASAS40 отговор се дефинира като $\geq 40\%$ подобрене и абсолютно подобрене спрямо изходното ниво на ≥ 2 единици в ≥ 3 от 4 домейна, без да има влошаване на останалия домейн.

^c Първична крайна точка.

^d Броят на ITT (intent-to-treat) пациенти с данни от Магнитно-резонансно изображение (MRI) на изходно ниво е както следва: COAST-V: иксекизумаб, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n = 85. COAST-W: иксекизумаб, n = 58; PBO, n = 51.

^e BASDAI50 отговор, дефиниран като подобрене на $\geq 50\%$ от оценката по BASDAI спрямо изходното ниво.

^f ASAS HI: Здравен индекс на Международното дружество за оценка на спондилоартрит (ASAS HI) във всички домейни.

^g Отчетените стойности са с разлика в % (95% CI) за категориините променливи и разлика в LSM (95% CI) за непрекъснати променливи.

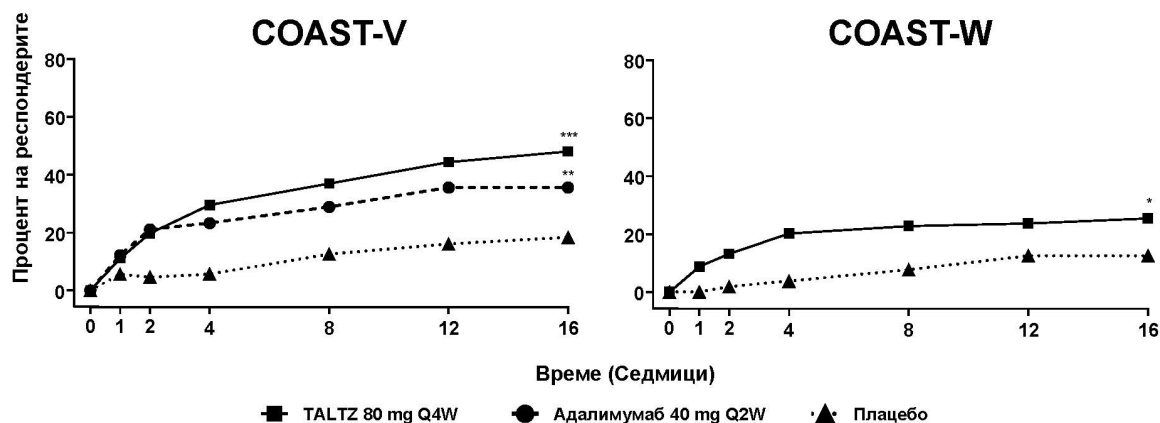
^h post hoc анализ, без корекция за множественост.

ⁱ предварително определена, но не ограничена за множественост.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

На 16 седмица бяха подобрени основните компоненти на критериите за отговор ASAS40 (болки в гръбначния стълб, BASFI, глобална оценка на пациента, скованост) и други мерки за активност на заболяването, включително CRP.

Фигура 6. Процент от пациентите постигнали ASAS40 отговори в COAST-V и COAST-W до 16-та седмица, NRI^a



^a Пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

Сходен отговор при ASAS40 се наблюдава при пациенти, независимо от изходните нива на CRP, изходния ASDAS скор и MRI Spine SPARCC скор. ASAS40 отговор е демонстриран

независимо от възрастта, пола, расата, продължителността на заболяването, изходното телесно тегло, изходното ниво на BASDAI и предишно лечение с биологични лекарствени продукти. В COAST-V и COAST-W ефикасността се поддържа до 52-та седмица, както е оценено по крайните точки, представени в таблица 12, включително честота на отговор ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI и ASAS HI.

Резултати, свързани със здравето

Болката в гръбначния стълб показва подобрения спрямо плацебо още през 1-ва седмица и се запазва до 16-та седмица [Талц спрямо плацебо: COAST-V -3,2 спрямо-1,7; COAST-W -2,4 спрямо -1,0]; умората и гръбначната подвижност показват подобрения спрямо плацебо на 16-та седмица. Подобренията в гръбначната болка, умората и гръбначната подвижност се запазват до 52 седмица.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Иксекизумаб е оценен в рандомизирано, двойносляпо проучване с 52-седмичен плацебо-контролиран период (COAST-X) при 303 възрастни пациенти с активен аксиален спондилоартрит в продължение на поне 3 месеца. Пациентите е трябвало да имат обективни признаци на възпаление, индикирани от повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или сакроилиит на магнитно-резонансно изображение (ЯМР), и да нямат окончателни рентгенографски данни за структурни увреждания на сакроилиачните стави. Пациентите са имали активно заболяване, дефинирано от индекса за активност на заболяването анкилозирац спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 , и болки в гръбначния стълб ≥ 4 по числова скала за оценка от 0 до 10 (NRS), въпреки приложението на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Пациентите са били лекувани с иксекизумаб 80 mg или 160 mg на седмица 0, последвано от 80 mg на всеки 2 седмици (Q2W) или 80 mg на всеки 4 седмици (Q4W) или с плацебо.

Корекция на дозата и/или започване на съпътстваща терапия (НСПВС, cDMARDs, кортикостероиди, аналгетици) са разрешени от 16-та седмица.

На изходно ниво пациентите са имали симптоми на нерентгенографски ахSpA средно от около 11 години. Приблизително 39% от пациентите са били на съпътстващо лечение с cDMARD.

Първична крайна точка е бил процентът на пациентите, постигнали отговор 40 по Оценка на Международно дружество по Спондилоартрит (ASAS40) на 16-та седмица.

Клиничен отговор

По-високият дял пациенти, лекувани с иксекизумаб 80 mg Q4W, постигат ASAS40 отговор в сравнение с плацебо на 16-та седмица (Таблица 13). Отговорите са сходни независимо от съпътстващите терапии.

Таблица 13. Резултати за ефикасност на 16-тата седмица в COAST-X, NRI ^{а,б}

	Иксекизумаб 80 mg Q4W^в (N=96)	Плацебо (N=105)	Разлика от плацебо ^з
ASAS20 отговор ^г , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS40 отговор ^{г,д} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Промяна спрямо изходно ниво	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
Изходно ниво	3,8	3,8	
BASDAI скор			
Промяна спрямо изходно ниво	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
Изходно ниво	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC^е			
Промяна спрямо изходно ниво	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
Изходно ниво	5,1	6,3	
ASDAS <2.1, n (%) (ниска активност на заболяването), NRI ^ж	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Промяна спрямо изходно ниво	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
Изходно ниво	33,5	32,6	

^а Съкращения: N = брой пациенти в intent-to-treat популацията; NRI = приписани стойности на нереспондерите; ASDAS = Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит; BASDAI = Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат; Промяна спрямо изходно ниво (CFB) = промяна на средна стойност на най-малките квадрати спрямо изходното ниво на 16-та седмица; MRI SIJ SPARCC = Скоринг на Магнитно-резонансно изображение на сакроилиачна става на Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада

^б Пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери.

^в На седмица 0 пациентите получават 80 mg или 160 mg иксекизумаб.

^г ASAS20 отговор се дефинира като $\geq 20\%$ подобрене и абсолютно подобрене спрямо изходното ниво на ≥ 1 единица (обхват от 0 до 10) в ≥ 3 от 4 домейна (глобална оценка за пациента, болка в гръбначния стълб, функция и възпаление) и без влошаване от $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица (обхват от 0 до 10) на останалия домейн. ASAS40 отговор се дефинира като $\geq 40\%$ подобрене и абсолютно подобрене спрямо изходното ниво на ≥ 2 единици в ≥ 3 от 4 домейна, без да има влошаване на останалия домейн.

^д Първична крайна точка на седмица 16.

^е Броят на ITT (intent-to-treat) пациенти с данни от Магнитно-резонансно изображение (MRI) на изходно ниво и на седмица 16 е както следва: иксекизумаб, n = 85; PBO, n = 90.

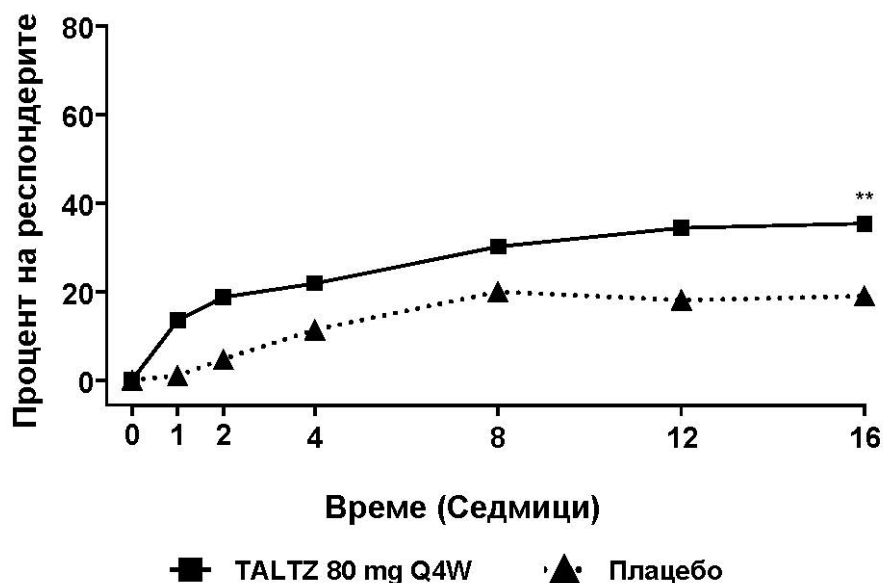
^ж Пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери. Процентите са базирани на броя на пациентите в популацията на ITT с изходно ниво ASDAS ≥ 2.1 .

^з Отчетените стойности са с разлика в % (95% CI) за категорични променливи и разлика в LSM (95% CI) за непрекъснати променливи.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

На 16 седмица се отчита значимо клинично подобрене на основните компоненти на критериите за отговор ASAS40 (болки в гръбначния стълб, BASFI, глобална оценка на пациента, скованост), както и на другите показатели за активност на болестта.

Фигура 7. Процент от пациентите постигнали ASAS40 отговор до 16 седмица в COAST-X, NRI^a



^a Пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери.

** $p < 0,01$ в сравнение с плацебо.

Ефикасността е поддържана до 52-та седмица, оценена по крайните точки, представени в таблица 13.

Резултати, свързани със здравето

Болката в гръбначния стълб показва подобрения спрямо плацебо още на 1-та седмица и се запазва до 16-та седмица [иксекизумаб спрямо плацебо: COAST-X: -2,4 спрямо -1,5]. В допълнение, повече пациенти на иксекизумаб в сравнение с плацебо са постигнали добро здравословно състояние (ASAS HI ≤ 5) на 16-та и 52-та седмица.

Дългосрочни резултати при аксиален спондилоартрит

На пациентите, завършили едно от трите основни проучвания COAST-V/W/X (52 седмици), е предложено участие в дългосрочно продължение на проучването с рандомизирано оттегляне от лечението (COAST-Y, с 350 и 423 пациенти, включени съответно на иксекизумаб Q4W и Q2W). Сред постигнатите ремисия 157/773 (20,3 %) (получили скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS] $< 1,3$ поне веднъж и не са получили скор по ASDAS $\geq 2,1$, на 16 и 20 седмици), 155 пациенти, с експозиция на иксекизумаб до 76 седмици са рандомизирани на 24-та седмица от проучването COAST-Y (плацебо, N = 53; иксекизумаб Q4W, N = 48; и иксекизумаб Q2W, N = 54); от тях 148 (95,5 %) са завършили участието си на визита през 64-та седмица (плацебо, N = 50; иксекизумаб Q4W, N = 47; иксекизумаб Q2W, N = 51). Първичната крайна точка е процентът на пациентите в популацията с рандомизирано оттегляне от лечението, които не са получили обостряне на заболяването през седмици 24-64 (комбинирани групи иксекизумаб Q2W и иксекизумаб Q4W спрямо плацебо). Значително по-голям дял от пациентите (NRI) в комбинираните групи иксекизумаб (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) и иксекизумаб Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) не са имали обостряне в периода от 24-та до 64-та седмици в сравнение с тези, които са се оттеглили от лечението с иксекизумаб и са приемали плацебо (54,7 % (29/53)). Лечението с иксекизумаб (и в двете комбинирани групи иксекизумаб и в групата иксекизумаб Q4W) значително удължава времето до обостряне на заболяването (Log Rank Test $p < 0,001$ и $p < 0,01$, съответно) в сравнение с плацебо.

При пациенти, които са получавали иксекизумаб Q4W непрекъснато (N = 157), отговорите ASAS40, ASDAS $< 2,1$ и BASDAI50 се поддържат до 116 седмица.

Имунизации

При проучване със здрави доброволци, няма установени съображения за безопасност за две инактивирани ваксини (срещу тетанус и пневмококова), които са приложени след две дози иксекизумаб (160 mg, последвани от втора доза 80 mg две седмици по-късно). Въпреки това, данните, отнасящи се до имунизация, са недостатъчни, за да се направи извод относно адекватността на имунен отговор към тези ваксини след прилагането на иксекизумаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иксекизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на плакетен псориазис и псориаатичен артрит/аксиален спондилоартрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След единична доза иксекизумаб, приложена подкожно при пациенти с псориазис, средните пикови концентрации са постигнати в рамките на 4 до 7 дни в дозов диапазон от 5 до 160 mg. Средната (SD) максимална плазмена концентрация (C_{max}) на иксекизумаб, след начална доза 160 mg, е 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

След началната доза 160 mg, стационарно състояние се постига на 8-та седмица при схема на прилагане 80 mg Q2W. Средните (SD) изчислени стойности на $C_{max,ss}$ и $C_{trough,ss}$ са 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ и 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

След преминаването от схема на прилагане 80 mg Q2W към схема на прилагане 80 mg Q4W на 12-та седмица, стационарно състояние ще бъде постигнато след приблизително 10 седмици. Средните (SD) стойности на $C_{max,ss}$ и $C_{trough,ss}$ са 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ и 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

При анализите средната бионаличност на иксекизумаб след подкожно приложение е 54 % до 90 %.

Разпределение

От популационните фармакокинетични анализи средният общ обем на разпределение в стационарно състояние е 7,11 l.

Биотрансформация

Иксекизумаб е моноклонално антитяло и се очаква да се разгражда до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища по същия начин както ендогенните имуноглобулини.

Елиминиране

При популационния ФК анализ средният серумен клирънс е 0,0161 l/час. Клирънсът не зависи от дозата. Средният елиминационен полуживот, както е оценен от популационния фармакокинетичен анализ, е 13 дни при пациентите с плакетен псориазис.

Линейност/нелинейност

Експозицията (Area Under the Curve, AUC) се увеличава пропорционално в дозовия диапазон от 5 до 160 mg при подкожно приложение.

Фармакокинетични свойства при различните показания

Фармакокинетичните свойства на иксекизумаб, са сходни при показанията плакетен псориазис, псориаатичен артрит, рентгенографски аксиален спондилоартрит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит.

Старческа възраст

От 4 204 пациенти с плакетен псориазис, с експозиция на иксекизумаб в клинични проучвания, общо 301 са на възраст 65 години или по-възрастни, а 36 пациенти са на възраст 75 години или по-възрастни. От 1 118 пациенти с псориаатичен артрит, с експозиция на иксекизумаб в клинични проучвания, общо 122 пациенти са на възраст 65 години или по-възрастни, а 6 пациенти са на възраст 75 години или по-възрастни.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при ограничен брой пациенти в старческа възраст ($n = 94$ за възрастта ≥ 65 години и $n = 12$ за възрастта ≥ 75 години), клирънсът при пациенти в старческа възраст и пациенти на възраст по-малко от 65 години е сходен.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани конкретни клинични фармакологични проучвания за оценка на ефектите на бъбречно увреждане и на чернодробно увреждане върху ФК на иксекизумаб. Елиминирането чрез бъбреците на интактен иксекизумаб, IgG MAbs, се очаква да бъде ниско и от второстепенно значение; по подобен начин, IgG MAbs се елиминират главно посредством вътреклетъчен катаболизъм и не се очаква чернодробно увреждане да окаже влияние върху клирънса на иксекизумаб.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с псориазис (на възраст от 6 до под 18 години) са лекувани с иксекизумаб при препоръчителната схема на прилагане при педиатрични пациенти в продължение на 12 седмици. Пациентите с тегло > 50 kg и 25 до 50 kg имат средна $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ и съответно $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$ на седмица 12.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, фармакологични оценки за безопасност и проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Приложението на иксекизумаб на дългопашати макаци за 39 седмици при дози до 50 mg/kg седмично подкожно, не причинява органна токсичност или нежелани ефекти върху имунната функция (например Т-клетъчнозависимият антитяло отговор и активността на NK клетките). Седмичната подкожна доза 50 mg/kg при маймуни е приблизително 19 пъти началната доза на иксекизумаб от 160 mg и при маймуни води до експозиция (AUC), която е най-малко 61-пъти по-висока отколкото предвидената средна експозиция в стационарно състояние при хора, при които е приложена препоръчителната схема на прилагане.

Не са провеждани неклинични проучвания за оценка на канцерогенния или мутагенния потенциал на иксекизумаб.

Не са наблюдавани ефекти върху репродуктивните органи, естралния цикъл или сперматозоидите при полово зрели дългопашати макаци, които получават иксекизумаб в продължение на 13 седмици при доза 50 mg/kg седмично, подкожно.

В проучвания за токсичност за развитието е доказано, че иксекизумаб преминава през плацентата и присъства в кръвта на потомството до 6-месечна възраст. Наблюдавана е по-висока честота на постнатална смъртност при потомството на маймуни, на които е прилаган иксекизумаб, в сравнение със съответните контроли. Това е свързано главно с преждевременно раждане или пренебрегване на потомството от майката, често установявано в проучванията при нечовекоподобните примати, и се счита, че няма клинично значение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Полисорбат 80 (Е 433)
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за регулиране на рН)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).
Да не се замразява.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Taltz може да се съхранява извън хладилник до 5 дни при температура не по-висока от 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Taltz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,5 ml разтвор в спринцовка от прозрачно стъкло тип I.
Опаковка от 1 предварително напълнена спринцовка.

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 ml разтвор в спринцовка от прозрачно стъкло тип I.
Опаковки по 1, 2 или 3 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указанията за употреба на спринцовката, включени в листовката, трябва да се спазват внимателно.

Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба.

Taltz не трябва да се използва, ако се появят частици или ако разтворът е мътен и/или видимо кафяв.

Taltz, който е бил замразяван, не трябва да се използва.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на доза 40 mg иксекизумаб за деца с телесно тегло 25 - 50 kg

Ако предварително напълнената спринцовка от 40 mg не е налична, дозата 40 mg иксекизумаб трябва да се подготвя и прилага от квалифициран медицински специалист. Използвайте единствено Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, когато приготвяте предписаната педиатрична доза 40 mg.

1. Прехвърлете цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка в стерилен прозрачен стъклен флакон. НЕ разклащайте и не въртете флакона.
2. Използвайте спринцовка за еднократна употреба с обем 0,5 ml или 1 ml и стерилна игла, за да изтеглите предписаната доза (0,5 ml за 40 mg) от флакона.
3. Сменете иглата и използвайте стерилна игла с размер 27, за да направите инжекция на пациента. Изхвърлете флакона с неизползвания иксекизумаб.

Приготвеният иксекизумаб трябва да се приложи в рамките на 4 часа след пробиването на стерилния флакон при стайна температура.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Ирландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1085/004
EU/1/15/1085/005
EU/1/15/1085/006
EU/1/15/1085/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 април 2016 г.

Дата на последно подновяване: 17 декември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 mg иксекизумаб (ixekizumab) в 1 ml.

Иксекизумаб е получен в овариални клетки на китайски хамстер, чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Един ml от разтвора съдържа 0,30 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт, с рН не по-малко от 5,2 и не повече от 6,2 и осмоларитет не по-малко от 235 mOsm/kg и не повече от 360 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плакатен псориазис

Taltz е показан за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които са подходящи за системна терапия.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Taltz е показан за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при деца на възраст от 6 години и с телесно тегло най-малко 25 kg и юноши, които са подходящи за системна терапия.

Псориатичен артрит

Taltz, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, които се повлияват недостатъчно или имат непоносимост към една или повече терапии с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) (вж. точка 5.1).

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (рентгенографски аксиален спондилоартрит)

Taltz е показан за лечение на възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит, които не са се повлияли от конвенционалната терапия.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Taltz е показан за лечение на възрастни пациенти с активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, които се изразяват в повишен С-

реактивен протеин (CRP) и/или магнитно-резонансно изображение (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор към лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на заболяванията, за които е показан.

Дозировка

Плакатен псориазис при възрастни

Препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg (една инжекция) на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12, след което поддържаща доза 80 mg (една инжекция) на всяка 4-та седмица (Q4W).

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти (възраст на и над 6 години)

Няма налични данни за ефикасност и безопасност при деца на възраст под 6 години (вж. точка 5.1). От наличните данни не може да се направи предложение за дозировка при деца с телесно тегло под 25 kg.

Препоръчителната доза, приложена чрез подкожна инжекция при деца, се основава на следните тегловни категории:

Телесно тегло на детето	Препоръчителна начална доза (седмица 0)	Препоръчителна поддържаща доза на всеки 4 седмици (Q4W)
по-голямо от 50 kg	160 mg (две инжекции по 80 mg)	80 mg
от 25 до 50 kg	80 mg	40 mg

В случай че няма налична форма от 40 mg, дози иксекизумаб от 40 mg трябва да се приготвят и прилагат от квалифициран медицински специалист, с помощта на предварително напълнената спринцовка Taltz 80 mg.

Използвайте предварително напълнената писалка Taltz 80 mg само при деца, които се нуждаят от доза от 80 mg и не се нуждаят от подготовка на дозата.

Taltz не се препоръчва за употреба при деца с телесно тегло под 25 kg. Телесното тегло на децата трябва да се записва и редовно да се проверява преди прилагане.

Псориатичен артрит

Препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg (една инжекция) на всяка 4-та седмица след това. За пациентите с псориатичен артрит и съпътстващ умерен до тежък плакатен псориазис препоръчителната схема на прилагане е същата както за плакатен псориазис.

Аксиален спондилоартрит (рентгенографски и нерентгенографски)

Препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1 за допълнителна информация).

За всички показания (плакатен псориазис при възрастни и деца, псориатичен артрит, аксиален спондилоартрит), трябва да се има предвид прекъсване на лечението при пациенти, които не се повлияват след 16 до 20 седмица на лечение. Някои пациенти с първоначален частичен отговор може впоследствие да се подобрят при продължаване на лечението след 20-та седмица.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Има ограничена информация при пациенти на възраст ≥ 75 години.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Taltz не е изследван при тези популации от пациенти. Не може да се направят препоръки относно дозата.

Педиатрична популация

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти (телесно тегло под 25 kg и възраст под 6 години)

Няма съответно приложение на Taltz при деца с телесно тегло под 25 kg и на възраст под 6 години при лечение на умерено тежък до тъжък плакатен псориазис.

Псориатичен артрит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на Taltz при деца и юноши на възраст от 2 до под 18 години при лечение на псориатичен артрит (в категорията ювенилен идиопатичен артрит) все още не са установени. Липсват данни. Няма съответно приложение на Taltz при деца под 2-годишна възраст за показанието псориатичен артрит.

Начин на приложение

Подкожно приложение.

Taltz се прилага чрез подкожно инжектиране. Местата на инжектиране може да бъдат редувани. Ако е възможно участъците от кожата, по които има псориазис трябва да бъдат избягвани като места за инжектиране. Разтворът/писалката не трябва да се разклаща.

След подходящо обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат сами да инжектират Taltz, ако медицинският специалист прецени, че това е уместно. Въпреки това, лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Подробни указания за приложение са предоставени в листовката за пациента и указанията за употреба.

4.3 Противопоказания

Сериозна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значими активни инфекции (например активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Лечението с Taltz се свързва с повишена честота на инфекции като инфекции на горните дихателни пътища, орална кандидоза, конюнктивит и tinea инфекции (вж. точка 4.8).

Taltz трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с клинично значима хронична инфекция или с анамнеза за рецидивираща инфекция. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако се развие инфекция, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лечението с Taltz да се прекрати, ако пациентът не се повлиява от стандартното лечение или ако инфекцията стане сериозна. Приложението на Taltz не трябва да се подновява докато инфекцията не се овладее.

Taltz не трябва да се прилага на пациенти с активна туберкулоза (ТБК). При пациенти с латентна ТБК, трябва да бъде обсъдена анти-ТБК терапия преди да се започне лечение с Taltz .

Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни реакции на свръхчувствителност, включително няколко случая на анафилаксия, ангиоедем, уртикария и, рядко, сериозни реакции на свръхчувствителност от забавен тип (10-14 дни след инжекцията), включително и често срещани уртикария, диспнея и високи титри на антитела. Ако настъпи реакция на сериозна свръхчувствителност, приложението на Taltz трябва да бъде прекратено незабавно и да се започне подходящо лечение.

Възпалителни заболявания на червата (включително болест на Crohn и улцерозен колит)

Съобщени са нови случаи или обостряне на възпалителни заболявания на червата при терапия с иксекизумаб (вж. точка 4.8). Иксекизумаб не се препоръчва при пациенти с възпалителни заболявания на червата. Ако пациентът развие признаци и симптоми на възпалителни заболявания на червата или обостряне на съществуващо възпалително заболяване на червата, лечението с иксекизумаб трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение.

Имунизации

Taltz не трябва да се използва с живи ваксини. Липсват данни относно реакцията към живите ваксини; има недостатъчно данни относно реакцията към инактивирани ваксини (вж. точка 5.1).

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 80 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 0,30 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка от 80 mg, което е еквивалентно на 0,30 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В проучвания при плакетен псориазис безопасността на Taltz в комбинация с други имуномодулиращи средства или фототерапия не е оценена.

В популационните фармакокинетични анализи, клирънсът на иксекизумаб не се повлиява от съпътстващото приложение на перорални кортикостероиди, НСПВС, сулфасалазин или метотрексат.

Субстрати на цитохром P450

Резултатите от проучване за взаимодействия при пациенти с умерен до тежък псориазис определят, че 12 седмици на приложение на иксекизумаб с вещества, метаболизиращи се от CYP3A4 (тоест, мидазолам), CYP2C9 (тоест, варфарин), CYP2C19 (тоест, омепразол), CYP1A2

(тоест, кофеин) или CYP2D6 (тоест, декстрометорфан) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на тези вещества.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и най-малко 10 седмици след лечението.

Бременност

Има ограничени данни за употребата на иксекизумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Taltz по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали иксекизумаб се екскретира в кърмата или се абсорбира системно след поглъщане. Все пак иксекизумаб се екскретира в ниски нива в млякото на дългоопашати макаци. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати приема на Taltz, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Не е изследван ефектът на иксекизумаб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Taltz не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакциите на мястото на инжектиране (15,5 %) и инфекциите на горните дихателни пътища (16,4 %) (най-често назофарингит).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения (Таблица 1) са изброени по системно-органен клас по MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са групирани в зависимост от честотата като най-честите реакции са представени първи. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение съответната категория по честотата за всяка нежелана реакция се базира на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки $< 1/10\,000$).

Общо 8 956 пациенти са лекувани с Taltz в заслепени и отворени клинични проучвания при плакетен псориазис, псориаичен артрит, аксиален спондилоартрит и други автоимунни заболявания. От тях, на 6 385 възрастни пациенти е прилаган Taltz най-малко една година, което кумулативно представлява експозиция от 19 833 пациентогодини и на 196 деца, което кумулативно представлява експозиция от 207 пациентогодини.

Таблица 1. Списък на нежеланите реакции в клинични проучвания и постмаркетингови съобщения

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на горните дихателни пътища
	Чести	Тinea инфекции, Херпес симплекс (кожно-лигавичен)
	Нечести	Грип, Ринит, Орална кандидоза, Конюнктивит, Целулит
	Редки	Езофагиална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиноедем
	Редки	Анафилаксия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
	Нечести	Възпалителни заболявания на червата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Уртикария, Обрив, Екзема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Реакции на мястото на инжектиране ^a

^a Вижте точка описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

Най-често наблюдаваните реакции на мястото на инжектиране са еритем и болка. Тези реакции са предимно леки до умерени по тежест и не водят до прекъсване на лечението с Taltz.

В проучванията за плакетен псориазис при възрастни, реакциите на мястото на инжектиране са по-чести при участници с телесно тегло < 60 kg в сравнение с групата с телесно тегло ≥ 60 kg (25 % спрямо 14 % за комбинираните групи Q2W и Q4W). В проучванията за псориаичен артрит реакциите на мястото на инжектиране са по-чести при участници с телесно тегло < 100 kg в сравнение с групата с телесно тегло ≥ 100 kg (24 % спрямо 13 % за комбинираните групи Q2W и Q4W). В проучванията при аксиален спондилоартрит реакциите на мястото на инжектиране са сходни при участници с телесно тегло < 100 kg в сравнение с групата с телесно тегло ≥ 100 kg (14% срещу 9% за комбинираните групи Q2W и Q4W). Повишената честота на реакциите на мястото на инжектиране в комбинираните групи Q2W и Q4W не води до увеличаване на случаите на прекъсване на лечението нито в проучванията при плакетен псориазис, нито в проучванията при псориаичен артрит и аксиален спондилоартрит.

Описаните по-горе резултати са получени с оригиналния състав на Taltz. В единично-заслепено, рандомизирано кръстосано проучване при 45 здрави субекта, сравняващо оригиналния състав на лекарствения продукт с ревизирания, без цитрат, са получени статистически значимо по-ниски резултати за болка по визуална аналогова скала (Visual Analogue Scale, VAS) при състава без цитрат спрямо оригиналния по време на инжектиране

(разлика в LS Mean VAS скор -21,69) и 10 минути след инжектирането (разлика в LS Mean VAS скор -4,47).

Инфекции

В плацебо-контролирания период на клинично проучване фаза III при плакатен псориазис при възрастни, инфекции са съобщени при 27,2 % от пациентите, лекувани с Taltz за период до 12 седмици, в сравнение с 22,9 % от пациентите, получаващи плацебо.

Повечето от инфекциите не са били сериозни и са били леки до умерени по тежест, по-голямата част от които не са изисквали прекъсване на лечението. Сериозни инфекции са наблюдавани при 13 (0,6 %) от пациентите, лекувани с Taltz, и при 3 (0,4 %) от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4). За целия период на лечение инфекции са съобщени при 52,8 % от пациентите, лекувани с Taltz (46,9 на 100 пациенто-години). Сериозни инфекции са съобщени при 1,6 % от пациентите, лекувани с Taltz (1,5 на 100 пациенто-години).

Честотата на инфекции, наблюдавана в клиничните проучвания при псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит е подобна на честотата, наблюдавана в проучванията при плакатен псориазис, с изключение на честотата на нежеланите реакции грип и конюнктивит, които са чести при пациентите с псориатичен артрит.

Лабораторно изследване за неутропения и тромбоцитопения

В проучванията при плакатен псориазис, 9% от пациентите, получаващи Taltz, развиват неутропения. В повечето случаи броят на неутрофилите в кръвта е $\geq 1,000$ клетки/ mm^3 . Такива степени на неутропения могат да се задържат, да варират или да бъдат преходни. При 0,1% от пациентите, приемащи Taltz, броят на неутрофилите спада < 1000 клетки/ mm^3 . Като цяло неутропенията не изисква прекъсване на лечението с Taltz. 3% от пациентите, получаващи Taltz, имат промяна от нормалния изходен брой тромбоцити до $< 150\,000$ тромбоцити/ mm^3 - $\geq 75\,000$ тромбоцити/ mm^3 . Тромбоцитопенията може да се задържи, да варира или да бъде преходна.

Честотата на неутропения и тромбоцитопения, наблюдавана в клиничните проучвания при псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит е подобна на честотата, наблюдавана в проучванията при плакатен псориазис.

Имуногенност

Приблизително 9–17 % от възрастните пациенти с плакатен псориазис, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане, образуват антитела срещу лекарството, повечето от които са с ниски титри и не се асоциират с намаляване на клиничния отговор до 60-та седмица на лечение. Приблизително 1 % от лекуваните с Taltz пациенти обаче имат потвърдени неутрализиращи антитела, свързани с ниски концентрации на лекарственния продукт и намален клиничен отговор.

При пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане до 52 седмици, приблизително 11% образуват антитела срещу лекарството, повечето от които са с нисък титър, и приблизително 8% имат потвърдени неутрализиращи антитела. Не е наблюдавана явна връзка между наличието на неутрализиращи антитела и влияние върху концентрацията или ефикасността на лекарството.

При педиатрични пациенти с плакатен псориазис, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане до 12 седмици, 21 пациенти (18%) образуват антитела срещу лекарството, приблизително половината от които са с нисък титър, а 5 пациента (4%) имат потвърдени неутрализиращи антитела, свързани с ниски концентрации на лекарството. Няма установена връзка с клиничния отговор или нежеланите събития.

При пациенти с рентгенографски аксиален спондилоартрит, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане до 16 седмици, 5,2% образуват антитела срещу лекарството, повечето от които са с нисък титър, а 1,5% (3 пациента) имат неутрализиращи

антитела (НАт). При тези 3 пациента НАт-позитивните проби имат ниски концентрации на иксекизумаб и никой от тези пациенти не е постигнал ASAS40 отговор. При пациенти с нерентгенографски аксиален спондилоартрит, лекувани с Taltz съобразно препоръчителната схема на прилагане до 52 седмици, 8,9% образуват антитела срещу лекарството, всички от които са с нисък титър; нито един пациент няма неутрализиращи антитела и не е наблюдавана явна връзка между наличието на неутрализиращи антитела и концентрацията, ефикасността или безопасността на лекарството.

При всички показания няма ясно установена връзка между имуногеността и нежеланите събития, възникващи в хода на лечението.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност, наблюдаван при деца с плакетен псориазис, лекувани с Taltz на всеки 4 седмици, съответства на профила на безопасност при възрастни пациенти с плакетен псориазис, с изключение на честотата на нежеланите реакции конюнктивит, грип и уртикария, които са чести. Възпалителните заболявания на червата също са по-чести при педиатрични пациенти, въпреки че все още са редки. В педиатричното клинично проучване болест на Crohn се наблюдава при 0,9% от пациентите в групата на Taltz и при 0% от пациентите в групата на плацебо през 12-седмичния плацебо-контролиран период. Болест на Crohn се наблюдава при общо 4 пациенти, лекувани с Taltz (2,0%) по време на комбинираните плацебо-контролирани и поддържащи периоди на педиатричното клинично проучване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V***.

4.9 Предозиране

Дози до 180 mg са прилагани подкожно в клинични изпитвания без дозолимитираща токсичност. Съобщени са случаи на предозиране до 240 mg подкожно, като еднократно приложение в клинични изпитвания, без сериозни нежелани събития. В случай на предозиране, се препоръчва пациентът да бъде мониториран за всякакви признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне веднага подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC13

Механизъм на действие

Иксекизумаб е IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет (< 3 pM) и специфичност към интерлевкин 17A (както IL-17A, така и IL-17A/F). Повишените концентрации на IL-17A участват в патогенезата на псориазиса чрез повишаване на пролиферацията и активирането на кератиноцитите, както и в патогенезата на псориаитичния артрит и аксиалния спондилоартрит чрез стимулиране на възпалението, водещо до ерозивно увреждане на костите и патологично формиране на нова костна тъкан. Неутрализирането на

IL-17A от иксекизумаб потиска тези действия. Иксекизумаб не се свързва с лигандите IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F.

Тестове за свързване *in vitro* потвърждават, че иксекизумаб не се свързва с човешките Fcγ рецептори I, II и III или с компонента C1q на комплемента.

Фармакодинамични ефекти

Иксекизумаб модулира биологичния отговор, който е индуциран или регулиран от IL-17A. Въз основа на данни от биопсия на кожа с псориазис от проучване фаза I, има дозозависима тенденция за намаляване на дебелината на епидермиса, на броя на пролифериращите кератиноцити, Т клетките и дендритните клетки, както и намаляване на локалните маркери на възпалението от изходното ниво до ден 43. Като пряко следствие, лечението с иксекизумаб намалява еритема, уплътняването и десквамацията, които присъстват в лезиите на плакатен псориазис.

Доказано е, че иксекизумаб намалява (в рамките на 1 седмица на лечение) нивата на С-реактивния протеин, който е маркер на възпалението.

Клинична ефикасност и безопасност

Плакатен псориазис при възрастни

Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при възрастни пациенти (N=3 866) с умерен до тежък плакатен псориазис, които са кандидати за фототерапия или системна терапия (UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3). Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са оценени и спрямо етанерцепт (UNCOVER-2 и UNCOVER-3). Пациентите, рандомизирани да получават иксекизумаб, които са sPGA (0,1) респондери (статична Обща Оценка на Лекаря - static Physicians Global Assessment) към седмица 12, са рандомизирани отново да получават плацебо или иксекизумаб за още 48 седмици (UNCOVER-1 и UNCOVER-2); пациентите, рандомизирани да получават плацебо, етанерцепт или иксекизумаб, които са sPGA (0,1) нереспондери, получават иксекизумаб за период до 48 седмици. В допълнение дългосрочната ефикасност и безопасност са оценени и в трите проучвания за общо до 5 години при пациенти, участвали в цялото проучване.

64 % от пациентите са получили предшестваща системна терапия (биологична, конвенционална системна или псорален и ултравиолет А (PUVA)), 43,5 % са получили предшестваща фототерапия, 49,3 % предшестваща конвенционална системна терапия, а 26,4 % предшестваща биологична терапия. 14,9 % са получили най-малко един анти-TNF алфа лекарствен продукт, а 8,7 % анти-IL-12/IL-23. 23,4 % от пациентите са имали анамнеза за псориатичен артрит на изходно ниво.

Във всичките три проучвания допълнителните първични крайни точки са делът на пациентите, които постигат PASI 75 отговор (Индекс за площ на засягане и тежест на псориазиса - Psoriasis Area and Severity Index) и sPGA „0“ („изчистен“) или 1 („минимален“) отговор на седмица 12 спрямо плацебо. Медианата на PASI скор на изходно ниво е от 17,4 до 18,3; 48,3 % до 51,2 % от пациентите са имали sPGA скор на изходно ниво – тежко или много тежко заболяване и средно изходно ниво по Цифрова скала за оценка (Numeric Rating Scale, NRS) за сърбеж от 6,3 до 7,1.

Клиничен отговор на 12-та седмица

UNCOVER-1 рандомизирани са 1 296 пациенти (1:1:1), да получават или плацебо, или иксекизумаб (80 mg на всеки две или четири седмици [Q2W или Q4W] след начална доза от 160 mg) в продължение на 12 седмици.

Таблица 2. Резултати за ефикасност на 12-та седмица в UNCOVER-1

Крайни точки	Брой на пациентите (%)			Разлика спрямо плацебо според Степен на отговор (95% CI)	
	Плацебо (N = 431)	Иксекизумаб 80 mg Q4W (N = 432)	Иксекизумаб 80 mg Q2W (N = 433)	Иксекизумаб 80 mg Q4W	Иксекизумаб 80 mg Q2W
sPGA „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^{a,б}	73,1 (68,8, 77,5)	78,5 (74,5, 82,5)
sPGA „0“ (изчистен)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0, 39,0)	37,0 (32,4, 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7, 82,7)	85,2 (81,7, 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6, 68,7)	70,4 (66,1, 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1, 38,0)	35,3 (30,8, 39,8)
Намаляване на сърбежа по NRS ≥ 4 ^б	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5, 70,4)	70,4 (65,4, 75,5)

Съкращения: N = брой на пациентите в intent-to-treat популацията

Забележка: пациентите с липсващи данни се считат за пациенти нереспондери

^a $p < 0,001$ в сравнение с плацебо

^б Пациенти с изходно ниво по NRS за сърбеж ≥ 4 : плацебо N = 374, иксекизумаб 80 mg Q4W N = 379, иксекизумаб 80 mg Q2W N = 391

UNCOVER-2 рандомизирани са 1 224 пациенти (1:2:2:2), да получават или плацебо, или иксекизумаб (80 mg на всеки две или четири седмици [Q2W или Q4W] след начална доза от 160 mg) или етанерцепт 50 mg два пъти седмично в продължение на 12 седмици.

Таблица 3. Резултати за ефикасност на 12-та седмица в UNCOVER-2

Крайни точки	Брой на пациентите (%)				Разлика спрямо плацебо според Степен на отговор (95% CI)	
	Плацебо (N = 168)	Иксекизумаб 80 mg Q4W (N = 347)	Иксекизумаб 80 mg Q2W (N = 351)	Етанерцепт 50 mg два пъти седмично (N = 358)	Иксекизумаб 80 mg Q4W	Иксекизумаб 80 mg Q2W
sPGA „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)	4 (2,4)	253 (72,9) ^a	292 (83,2) ^{a,б}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
sPGA „0“ (изчистен)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,б}	147 (41,9) ^{a,б}	21 (5,9) ^в	31,7 (26,6, 36,7)	41,3 (36,0, 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,б}	315 (89,7) ^{a,б}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2, 80,1)	87,4 (83,4, 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,б}	248 (70,7) ^{a,б}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,б}	142 (40,5) ^{a,б}	19 (5,3) ^в	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Намаляване на сърбежа по NRS $\geq 4^г$	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,б}	258 (85,1) ^{a,б}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1, 70,3)	71,1 (64,0, 78,2)

Съкращения: N = брой на пациентите в intent-to-treat популацията

Забележка: пациентите с липсващи данни се считат за пациенти нереспондери.

^a $p < 0,001$ в сравнение с плацебо

^б $p < 0,001$ в сравнение с етанерцепт

^в $p < 0,01$ в сравнение с плацебо

^г Пациенти с изходно ниво по NRS за сърбеж скор ≥ 4 : плацебо N = 135, иксекизумаб 80 mg Q4W N = 293, иксекизумаб 80 mg Q2W N = 303, етанерцепт N = 306

UNCOVER-3 рандомизирани са 1 346 пациенти (1:2:2:2), да получават или плацебо, или иксекизумаб (80 mg на всеки две или четири седмици [Q2W или Q4W] след начална доза от 160 mg) или етанерцепт 50 mg два пъти седмично в продължение на 12 седмици.

Таблица 4. Резултати за ефикасност на 12-та седмица в UNCOVER-3

Крайни точки	Брой на пациентите (%)				Разлика спрямо плацебо според Степен на отговор (95% CI)	
	Плацебо (N = 193)	Иксекизумаб 680 mg Q4 W (N = 386)	Иксекизумаб 80 mg Q2W (N = 385)	Етанерцепт 50 mg два пъти седмично (N = 382)	Иксекизумаб 80 mg Q4W	Иксекизумаб 80 mg Q2W
sPGA „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1, 74,2)	73,8 (68,5, 79,1)
sPGA „0“ (изчистен)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2, 40,8)	40,3 (35,4, 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8, 82,1)	80,0 (75,1, 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
Намаляване на сърбежа по NRS $\geq 4^b$	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2, 66,7)	61,6 (54,0, 69,2)

Съкращения: N = брой на пациентите в intent-to-treat популацията

Забележка: пациентите с липсващи данни се считат за пациенти нереспондери

^a $p < 0,001$ в сравнение с плацебо

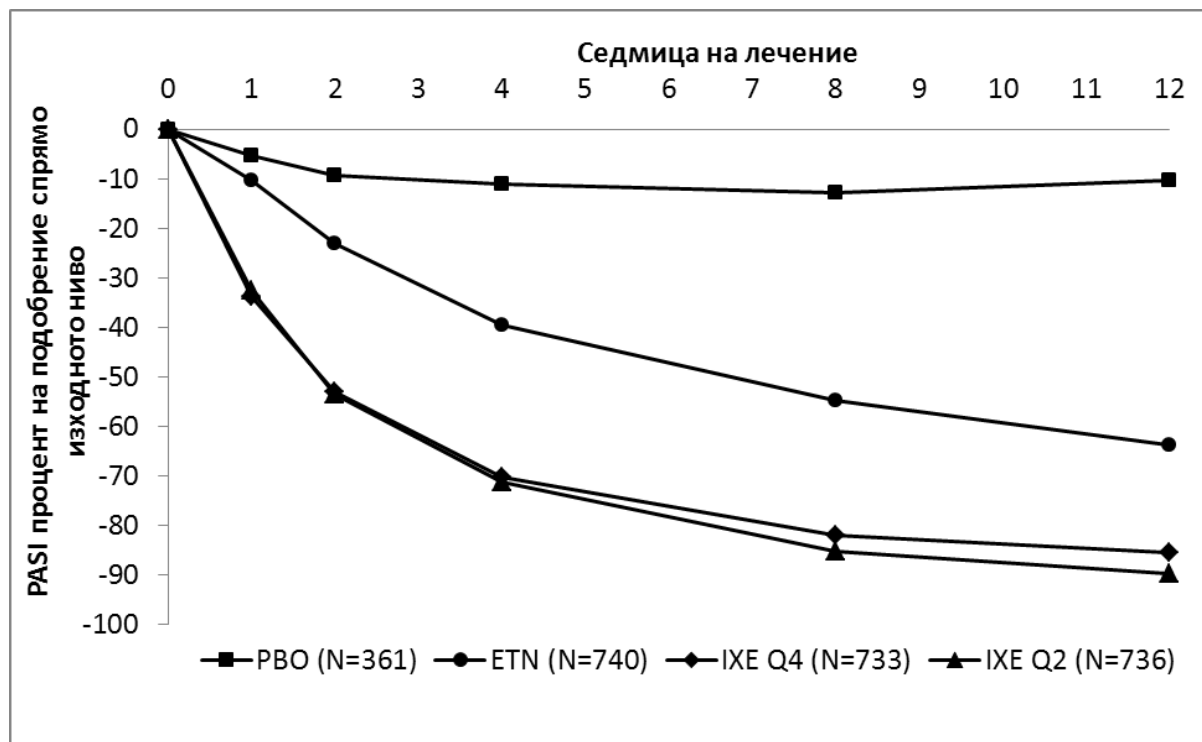
^b $p < 0,001$ в сравнение с етанерцепт

^c Пациенти с изходно ниво по NRS за сърбеж скор ≥ 4 : плацебо N = 158, иксекизумаб 80 mg Q4W N = 313, иксекизумаб 80 mg Q2W N = 320, етанерцепт N = 312

Иксекизумаб се асоциира с бързо начало на ефикасност с $> 50\%$ намаление на средното PASI от 2-та седмица (Фигура 1). Процентът на пациентите, които постигат PASI 75, е значително по-голям за иксекизумаб в сравнение с плацебо и етанерцепт още през 1-та седмица.

Приблизително 25 % от пациентите, които са лекувани с иксекизумаб, постигат PASI скор < 5 към 2-та седмица, повече от 55 % постигат PASI скор < 5 към 4-та седмица и се увеличават до 85 % към 12-та седмица (в сравнение с 3 %, 14 % и 50 % за етанерцепт). При пациентите, лекувани с иксекизумаб, е наблюдавано значимо подобрение на сърбежа на 1-та седмица.

Фигура 1. PASI скор, процент на подобрене при всяко посещение след изходната визита (mBOCF)) в intent-to-treat популацията по време на индукционния период на лечение – UNCOVER-2 и UNCOVER-3



Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са доказани независимо от възрастта, пола, расата, телесното тегло, изходната тежест на заболяването по PASI, локализацията на плаките, едновременното присъствие на псориатичен артрит и предшестващо лечение с биологична терапия. Иксекизумаб е ефикасен при пациенти, които не са получавали системна терапия, които не са получавали биологична терапия, които са имали експозиция на биологична терапия/терапия с анти-TNF и такива, които са имали неуспех с биологична терапия/терапия с анти-TNF.

За пациентите, които са идентифицирани като sPGA (0,1) нереспондери на етанерцепт към 12-та седмица в UNCOVER-2 (N = 200) и които са преминали към лечение с иксекизумаб 80 mg Q4W след 4 седмичен период на очистване, съответно 73 % и 83,5 % от пациентите са в състояние да постигнат sPGA (0,1) и PASI 75, след 12 седмици лечение с иксекизумаб.

В 2 клинични проучвания, които включват активен компаратор (UNCOVER-2 и UNCOVER-3), честотата на сериозни нежелани събития е 1,9 % както за етанерцепт, така и за иксекизумаб, а честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е 1,2 % за етанерцепт и 2,0 % за иксекизумаб. Честотата на инфекции е 21,5 % за етанерцепт и 26,0 % за иксекизумаб, от които сериозни 0,4 % за етанерцепт и 0,5 % за иксекизумаб.

Поддържане на отговора към 60-та седмица и до 5 години

Пациентите, които от самото начало са рандомизирани да получават иксекизумаб, и които са респондери към 12-та седмица (т.е., sPGA скор 0,1) в UNCOVER-1 и UNCOVER-2, са рандомизирани отново за още 48 седмици на лечение с плацебо или иксекизумаб (80 mg на четири или дванадесет седмици [Q4W или Q12W]).

За sPGA (0,1) респондерите на 12-та седмица, ре-рандомизирани за спиране на лечението (т.е. плацебо), медианата на времето до рецидив (sPGA $\geq$ 3) е 164 дни в интегрираните проучвания

UNCOVER 1 и UNCOVER 2. Сред тези пациенти 71,5% възвърнаха поне sPGA (0,1) отговор в рамките на 12 седмици след подновяване на лечението с иксекизумаб 80mg Q4W.

Таблица 5. Поддържане на отговора и ефикасността към 60-та седмица (UNCOVER-1 и UNCOVER-2)

Крайни точки	Брой на пациентите (%)				Разлика спрямо плацебо според Степен на отговор (95% CI)	
	80 mg Q4W (индукция) / Плацебо (поддържане) (N = 191)	80 mg Q2W (индукция) / Плацебо (поддържане) (N = 211)	80 mg Q4W (индукция) / 80 mg Q4W (поддържане) (N = 195)	80 mg Q2W (индукция) / 80 mg Q4W (поддържане) (N = 221)	80 mg Q4W (индукция) / 80 mg Q4W (поддържане)	80 mg Q2W (индукция) / 80 mg Q4W (поддържане)
Поддържан sPGA „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1, 69,8)	70,7 (64,2, 77,2)
Поддържан или постигнат sPGA „0“ (изчистен)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4, 54,9)	56,0 (49,1, 62,8)
Поддържан или постигнат PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3, 73,7)	74,3 (68,0, 80,5)
Поддържан или постигнат PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7, 69,2)	71,7 (65,4, 78,0)
Поддържан или постигнат PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9, 55,4)	54,6 (47,7, 61,5)

Съкращения: N = брой на пациентите в анализираната популацията

Забележка: пациентите с липсващи данни се считат за пациенти, които са нереспондери

^a $p < 0,001$ в сравнение с плацебо

Иксекизумабе ефикасен при поддържането на отговор при пациенти, които не са получавали системна терапия, които не са получавали биологична терапия, които са имали експозиция на биологична терапия/терапия с анти-TNF и такива, които са имали неуспех с биологична терапия/терапия с анти-TNF.

Значително по-голямо подобрение към 12-та седмица от изходното ниво в сравнение с плацебо и етанерцепт е наблюдавано при псориазис на ноктите (измерено по Индекса за тежест при псориазис на ноктите, Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), при псориазис на скалпа (измерено по Индекса за тежест при псориазис на скалпа, Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) и при палмоплантарен псориазис (измерено по Индекса за тежест при палмоплантарен псориазис, Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]) и се задържат към 60-та седмица при пациентите, лекувани с иксекизумаб, които са sPGA (0,1) респондери на 12-та седмица.

От 591 участници получили иксекизумаб Q2W по време на индукционния период и Q4W след това в проучванията UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3, 427 участници са завършили 5-годишно лечение с иксекизумаб и сред тези пациенти при 101 е било необходимо повишаване на дозата. Сред пациентите, преминали оценката на седмица 264 (N=427), 295 пациенти (69%),

289 пациенти (68%) и 205 пациенти (48%) постигат съответно sPGA (0,1), PASI 90 и PASI 100 отговор на седмица 264. DLQI оценките са събрани след индукционния период в UNCOVER-1 и UNCOVER-2, при 113 пациенти (66%) е оценен DLQI (0,1) отговор.

Качество на живот/резултати, съобщавани от пациента

Към 12-та седмица както и в хода на проучванията иксекизумаб се асоциира със статистически значимо подобрене на свързаното със здравето качество на живот, отчетено чрез средната промяна в изходните стойности по Дерматологичния индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) (иксекизумаб 80 mg Q2W от -10,2 до -11,1, иксекизумаб 80 mg Q4W от -9,4 до -10,7, етанерцепт от -7,7 до -8,0 и плацебо -1,0 до -2,0). Значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с иксекизумаб, постигат DLQI 0 или 1. В проучванията, значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с иксекизумаб, постигат намаление на NRS за сърбеж ≥ 4 точки към 12-та седмица (84,6% за иксекизумаб Q2W, 79,2% за иксекизумаб Q4W и 16,5% за плацебо), като ефектът се задържа до 60-та седмица при пациенти, лекувани с иксекизумаб които са sPGA (0 или 1) респондери на 12-та седмица. Няма данни за влошаване на депресията до 60-та седмица на лечение с иксекизумаб според оценката чрез бързия въпросник за съобщаване на депресивни симптоми (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

Постмаркетингови, директни сравнителни проучвания

IXORA-S: В двойносляпо проучване иксекизумаб превъзхожда устекинумаб по основната цел на проучването (PASI 90 на седмица 12, Таблица 6). Началото на отговора превъзхожда по PASI 75 още на седмица 2 ($p < 0,001$), а по PASI 90 и PASI 100 на седмица 4 ($p < 0,001$). Превъзходството на иксекизумаб спрямо устекинумаб е показано също в подгрупите, стратифицирани по тегло.

Таблица 6. PASI степени на отговор от сравнителното проучване иксекизумаб спрямо устекинумаб

	Седмица 12		Седмица 24		Седмица 52	
	Иксекизумаб*	Устекинумаб**	Иксекизумаб*	Устекинумаб**	Иксекизумаб*	Устекинумаб**
Пациенти (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2%)	114 (68,7%)	124 (91,2%)	136 (81,9%)	120 (88,2%)	126 (75,9%)
PASI 90, n (%)	99 (72,8%) [§]	70 (42,2%)	113 (83,1%)	98 (59,0%)	104 (76,5%)	98 (59,0%)
PASI 100, n (%)	49 (36,0%)	24 (14,5%)	67 (49,3%)	39 (23,5%)	71 (52,2%)	59 (35,5%)

* Иксекизумаб 160 mg прилаган като натоварваща доза, последвана от 80 mg на седмица 2,4,6,8,10 и 12, и 80 mg Q4W след това

** Дозиране на базата на теглото: Пациентите, лекувани с устекинумаб, получават 45 mg или 90 mg на седмици 0 и 4, след това на всеки 12 седмици до седмица 52 (дозирание по теглото според одобрената дозировка)

[§] $p < 0,001$ спрямо устекинумаб (p стойност е осигурена само за първичната крайна точка)

IXORA-R: Ефикасността и безопасността на иксекизумабса проучени също в 24-седмично рандомизирано, двойно сляпо, паралелно групово проучване, сравняващо иксекизумаб с гуселкумаб, като иксекизумаб показва превъзходство още на седмица 4 по постигане на пълно изчистване на кожата и по основната цел на проучването (PASI 100 на седмица 12) и неинфериорност по PASI 100 на седмица 24 (Таблица 7).

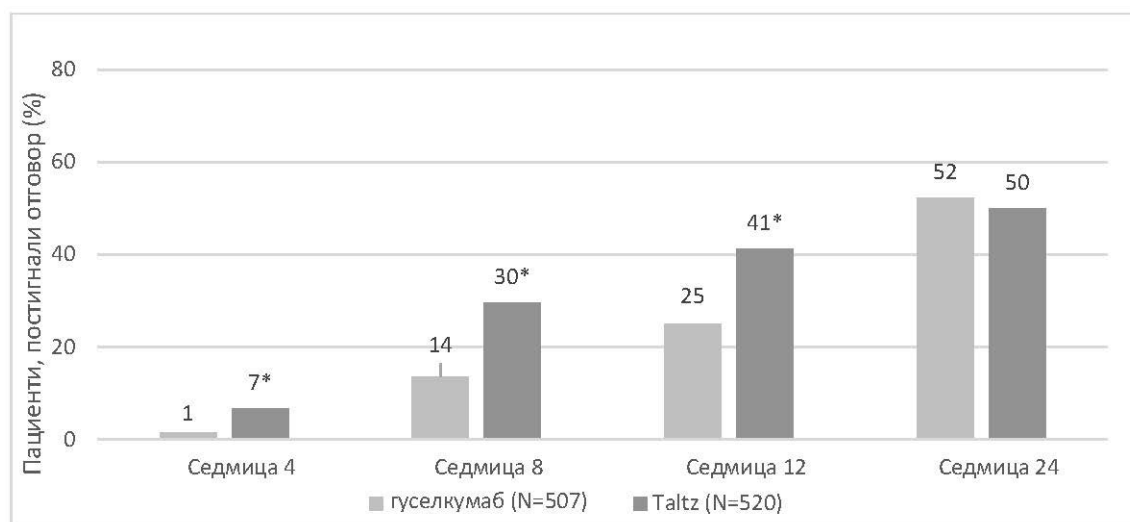
Таблица 7. Отговори по отношение на ефикасност от сравнителното проучване на иксекизумаб спрямо гуселкумаб, Intent-to-Treat популация^a

Крайна точка	Времева точка	Гуселкумаб (N=507) отговор, n (%)	Иксекизумаб (N=520) отговор, n (%)	Разлика (IXE - GUS), % (CI)	Р-стойност
Основна цел					
PASI 100	седмица 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Главни вторични цели					
PASI 75	седмица 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	седмица 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	седмица 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	седмица 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	седмица 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	седмица 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	седмица 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	седмица 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Съкращения: CI = доверителен интервал; GUS = гуселкумаб; IXE = иксекизумаб; N = брой пациенти в популацията за анализ; n = брой пациенти в посочената категория; PASI = индекс за площ на засягане и тежест на псориазиса; sPGA = статична обща оценка на лекаря.

^a Крайните точки са затворени в този ред

Фигура 2: PASI 100 на седмици 4, 8, 12 и 24, NRI



*p<0,001 спрямо гуселкумаб на седмици 4, 8, и 12

NRI = приписани стойности на нереспондентите

Ефикасност при генитален псориазис

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (IXORA-Q) при 149 възрастни участници (24% жени) с умерен до тежък генитален псориазис (sPGA на гениталиите скор ≥ 3), минимално засягане на телесната повърхност (BSA) 1% (60,4% са имали BSA $\geq 10\%$) и предшестващ неуспех или непоносимост към най-малко една локална терапия за генитален псориазис. Пациентите са имали поне умерен плакетен псориазис (определен като sPGA скор ≥ 3 и са били кандидати за фототерапия и/или системна терапия) за поне 6 месеца.

Участниците, рандомизирани на иксекизумаб, получават първоначална доза 160 mg, последвана от 80 mg на всеки 2 седмици в продължение на 12 седмици. Първичната крайна точка е делът на пациентите, които постигат най-малко „0“ (изчистен) или „1“ (минимален)

отговор по sPGA на гениталиите (sPGA на гениталиите 0/1). На седмица 12, значително повече участници в групата, получаваща иксекизумаб, отколкото в групата, получаваща плацебо, постигат sPGA на гениталиите 0/1 и sPGA 0/1 независимо от изходната BSA (изходна BSA 1% - <10% съответно ≥10%: sPGA на гениталиите „0“ или „1“: иксекизумаб 71%, съответно 75%; плацебо: 0%, съответно 13%). Значимо по-голям дял пациенти, лекувани с иксекизумаб, постигат намаляване на PROs на тежестта на генитална болка, генитален сърбеж, влияние на гениталния псориазис върху сексуалната активност и скората по Дерматологичния индекс за качество на живот (DLQI).

Таблица 8. Резултати за ефикасност на седмица 12 при възрастни с генитален псориазис в изпитването IXORA-Q; NRI ^a

Крайни точки	Иксекизумаб	Плацебо	Разлика от плацебо (95% CI)
Брой рандомизирани пациенти (N)	N=75	N=74	
sPGA на гениталиите „0“ или „1“	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA „0“ или „1“	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 ⁶	45%	3%	43% (31%, 55%)
N с изходен скор по NRS за GPSS сърбеж ≥3	N=62	N=60	
GPSS генитален сърбеж (≥3 точки подобрене)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N с изходен скор по SFQ въпрос 2 ≥2	N=37	N=42	
SFQ-въпрос 2 скор, „0“ (никога не е ограничен) или „1“ (рядко е ограничен)	78%	21%	57% (39%, 75%)

^a Съкращения: NRI = считани за нереспондери; sPGA = статична обща оценка на лекаря; GPSS = Скала за симптоми на гениталния псориазис (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = Въпросник за честота на сексуална активност (Sexual Frequency Questionnaire); DLQI = индекс за оценка на дерматологичното качество на живот ; ⁶ Общ скор по DLQI 0,1 показва, че състоянието на кожата изобищо не влияе върху живота на пациента. sPGA „0“ или „1“ е еквивалентно на „изчистен“ или „минимален“; NRS = цифрова рейтингова скала

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

В рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано изпитване (IXORA-Peds) са включени 201 деца на възраст от 6 до по-малко от 18 години, с умерен до тежък плакатен псориазис (както е дефинирано по sPGA скор ≥3, обхващащ ≥10% от телесната повърхност и PASI скор ≥12), които са кандидати за фототерапия или системна терапия или са с недостатъчно добър контрол при локална терапия.

Пациентите са рандомизирани на плацебо (n = 56), етанерцепт (n = 30) или иксекизумаб (n = 115) с дозировка, стратифицирана по тегло:

<25 kg: 40 mg през седмица 0, последвано от 20 mg Q4W (n = 4)

25 kg до 50 kg: 80 mg през седмица 0, последвано от 40 mg Q4W (n = 50)

> 50 kg: 160 mg през седмица 0, последвано от 80 mg Q4W (n = 147)

Пациентите, рандомизирани на етанерцепт (пациенти с тежък псориазис), получават 0,8 mg/kg, не надвишаващи 50 mg на доза, всяка седмица от Седмица 0 до Седмица 11.

Терапевтичният отговор е оценен след 12 седмици и определен от съотношението на пациентите, които са постигнали съставната първична крайна точка скор „0“ по sPGA (изчистен) или „1“ (почти изчистен) с поне 2 точки подобрене от изходната стойност и съотношението на пациентите, постигнали намаление на PASI скор поне 75% (PASI 75) от изходното ниво.

Другите оценявани резултати на седмица 12 включват делът на пациентите, които са постигнали PASI 90, PASI 100, sPGA „0“ и подобрене на тежестта на сърбежа, измерен чрез намаление от най-малко 4 точки по 11-точковата цифрова рейтингова скала за сърбеж.

Пациентите имат медиана на PASI скор на изходно ниво 17, варираща от 12 до 49. На изходното ниво sPGA скор е „тежък“ или „много тежък“ при 49%. От всички пациенти, 22% са с предшестваща фототерапия, а 32% са получавали предходна конвенционална системна терапия за лечение на псориазис. 25% от пациентите (n = 43) са под 12 години (14% от пациентите [n = 24] са на 6-9 години, а 11% от пациентите [n = 19] са на 10-11 години); 75% (n = 128) са на и над 12 години.

Данните за клиничния отговор са представени в таблица 9.

Таблица 9. Резултати за ефикасност при плакатен псориазис при педиатрични пациенти, NRI

Крайни точки	Иксекизумаб ^a (N=115) n (%)	Плацебо (N=56) n (%)	Разлика спрямо плацебо (95% CI)	Етанерцепт ^b (N=30) n (%)	Разлика спрямо етанерцепт (95% CI) ^b
sPGA “0” (изчистен) или “1” (почти изчистен) ^b					
седмица 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^c	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
седмица 12 ^b	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 1,0) ^c	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA “0” (изчистен) ^г	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 0,2) ^c	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75 ^b					
седмица 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^c	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
седмица 12	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^c	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^г	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^c	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^г	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^c	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Сърбеж по NRS (подобрене ≥ 4 точки) ^{г, д}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^c	Не се оценява	---

Съкращения: N = брой пациенти в intent-to-treat популацията; NRI = приписани стойности на нереспондерите.

^a На седмица 0, участниците получават 160 mg, 80 mg или 40 mg иксекизумаб, последвано от 80 mg, 40 mg или 20 mg на всеки 4 седмици, в зависимост от теглото, в продължение на 12 седмици.

^b Сравненията с етанерцепт са извършени в подгрупата на пациенти извън САЩ и Канада с тежък Ps (N за иксекизумаб = 38).

^в Съставни първични крайни точки.

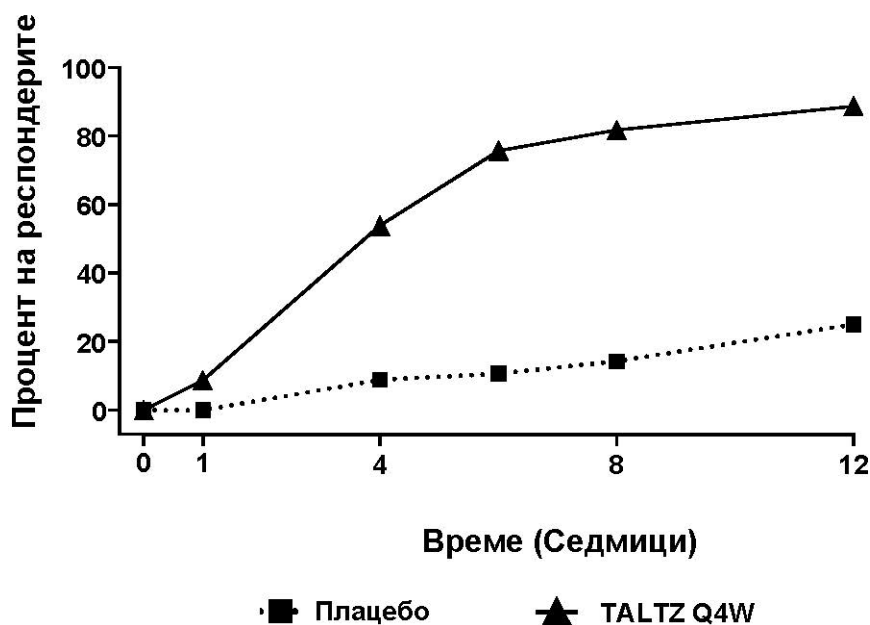
^г Резултати на седмица 12.

^д Сърбеж по NRS (подобрене ≥ 4) при пациенти с изходно ниво по NRS за сърбеж скор ≥ 4 .

Броят на ИТТ пациентите с изходно ниво по NRS за сърбеж скор ≥ 4 е както следва: иксекизумаб, n = 83; PBO, n = 40.

^е p < 0,001

Фигура 3. Процент на пациентите, постигнали PASI 75 при псориазис при педиатрични пациенти до седмица 12



Пациентите в групата на лечение с иксекизумаб имат клинично значимо по-високи CDLQI/DLQI (0,1) отговори на седмица 12 (NRI) в сравнение с плацебо. Разликата между групите на лечение се наблюдава още на седмица 4.

По-големи подобрения на седмица 12 спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо има при псориазис на ноктите (измерен чрез индекса на тежестта на псориазис на ноктите [NAPSI = 0: иксекизумаб 18% (6/34), плацебо 0% (0/12)], при псориазис на скалпа (измерен чрез индекса на тежестта на псориазис на скалпа [PSSI = 0: иксекизумаб 69% (70/102), плацебо 16% (8/50)]) и при палмоплантарен псориазис (измерен с индекс на тежестта на палмоплантарен псориазис [PPASI 75: иксекизумаб 53% (9/17), плацебо 11% (1/9)]).

Псориатичен артрит

Иксекизумаб е оценен в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при 780 пациенти с активен псориатичен артрит (≥ 3 оточни и ≥ 3 болезнени стави). Пациентите имат поставена диагноза псориатичен артрит (по критериите за класификация на псориатичен артрит [Classification Criteria for Psoriatic Arthritis - CASPAR]) с медиана на давност 5,33 години и към настоящия момент имат също кожни лезии на плакатен псориазис (94,0%) или документирана анамнеза за плакатен псориазис, като 12,1% от пациентите имат умерен до тежък плакатен псориазис на изходното ниво. Повече от 58,9% и 22,3% от пациентите с псориатичен артрит имат съответно ентезит и дактилит на изходното ниво. Първичната крайна точка за двете проучвания бе отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology - ACR) на 24-та седмица, последвано от дългосрочно удължаване за период от седмица 24 до седмица 156 (3 години).

В проучване 1 при псориатичен артрит (SPIRIT-P1) пациенти с активен псориатичен артрит, нелекувани с биологични лекарствени продукти, са рандомизирани на плацебо, адалимумаб 40 mg на всяка 2-ра седмица (референтно рамо с активна контрола), иксекизумаб 80 mg на всяка 2-ра седмица (Q2W) или 80 mg на всяка 4-та седмица (Q4W). Двете схеми на лечение с иксекизумаб включват начална доза 160 mg. 85,3% от пациентите в това проучване преди това са получавали лечение с ≥ 1 конвенционално модифициращо болестта антиревматоидно лекарство (сDMARD). При 53% от пациентите е имало съпътстващо приложение на метотрексат (MTX) при средна седмична доза 15,8 mg. 67% от пациентите със съпътстващо приложение на метотрексат (MTX), са получавали доза 15 mg или по-голяма. Пациентите с незадоволителен отговор към 16-та седмица са получили „спасителна“ терапия (промяна в

основната терапия). Пациентите, получаващи лечение с иксекизумаб Q2W или Q4W, са продължили да получават лечение с тяхната първоначално определена доза иксекизумаб. Пациентите, получаващи адалимумаб или плацебо, повторно са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават лечение с иксекизумаб Q2W или Q4W на 16-тата или 24-тата седмица на базата на техния отговор. 243 пациенти са завършили удължения период от 3 години на терапия с иксекизумаб.

Проучване 2 при псориаатичен артрит (SPIRIT-P2) включва пациенти, които преди това са лекувани с анти-TNF средство и са прекъснали неговия прием или поради липса на ефикасност, или поради непоносимост (анти-TNF-IR пациенти). Пациентите са рандомизирани на плацебо, иксекизумаб 80 mg на всяка 2-ра седмица (Q2W) или 80 mg на всяка 4-та седмица (Q4W). Двете схеми на лечение с иксекизумаб включват начална доза 160 mg. 56% и 35% от пациентите са респондери с незадоволителен отговор съответно към 1 анти-TNF или 2 анти-TNF средство. SPIRIT-P2 оценява 363 пациенти, от които 41% със съпътстващо приложение на метотрексат (MTX) при средна седмична доза 16,1 mg. 73,2% от пациентите със съпътстващо приложение на метотрексат (MTX) са получавали доза 15 mg или по-голяма. Пациентите с незадоволителен отговор към 16-тата седмица са получили „спасителна“ терапия (промяна в основната терапия). Пациентите, получаващи лечение с иксекизумаб Q2W или Q4W, са продължили да получават лечение с тяхната първоначално определена доза иксекизумаб. Пациентите, получаващи плацебо, повторно са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават лечение с иксекизумаб Q2W или Q4W на 16-тата или 24-тата седмица на базата на техния отговор. 168 пациенти са завършили удължения период от 3 години на терапия с иксекизумаб.

Признаци и симптоми

Лечението с иксекизумаб води до значително подобрене в показателите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на 24-тата седмица (вж. таблица 10).

Таблица 10. Резултати за ефикасност на 24-тата седмица в SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
Крайни точки					Разлика спрямо плацебо според честота на отговор (95% CI)					Разлика спрямо плацебо според честота на отговор (95% CI)		
	Плацебо (N=106)	Иксеки-зумабQ4W (N=107)	Иксеки-зумаб Q2W (N=103)	ADA (N=101)	Иксе кизу-маб Q4W	Иксе кизу-маб Q2W	Плацебо (N=118)	Иксеки-зумаб Q4W (N=122)	Иксеки-зумаб Q2W (N=123)	Иксеки-зумаб Q4W	Иксеки-зумаб Q2W	
Отговор ACR 20, n (%)												
седмица 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) ^B	31,9 (19,1, 44,8) ^B	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) ^C	28,5 (17,1, 39,8) ^B	
Отговор ACR 50, n (%)												
седмица 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) ^B	31,5 (19,7, 43,3) ^B	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) ^B	28,3 (19,0, 37,5) ^B	
Отговор ACR 70, n (%)												
седмица 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) ^B	28,3 (18,2, 38,5) ^B	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) ^B	12,2 (6,4, 18,0) ^B	
Минимална активност на заболяването (MDA - Minimal Disease Activity) n (%)												
седмица 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) ^A	25,7 (14,0, 37,4) ^B	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) ^B	20,2 (12,0, 28,4) ^B	
Отговор ACR 50 и PASI 100 при пациенти с ≥3% от BSA засегната от псориазис кожа на изходно ниво, n (%)												
седмица 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) ^B	30,7 (18,4, 43,0) ^б	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) ^B	14,7 (6,3, 23,1) ^B	

Съкращения: ACR 20/50/70 = Степен на отговор 20%/50%/70% по Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology 20%/50%/70% response rate);

ADA = адалимумаб; BSA = телесна повърхност; CI = доверителен интервал; Q4W = иксекизумаб 80 mg на всяка 4-та седмица; Q2W = иксекизумаб 80 mg на всяка 2-ра седмица; N = брой на пациентите в анализираната популация; n = брой на пациентите в определената категория; NRI = считани за нереспондери; PASI 100 = 100% подобрение на Индекс за площ на засягане и тежест на псориазиса.

Забележка: пациентите, които получават „спасителна“ терапия на 16-тата седмица, или прекъсват участие в проучването, или имат липсващи данни, са считани за нереспондери при анализите на 24-тата седмица.

Съпътстващите cDMARD включват метотрексат (MTX), лефлуномид и сулфасалазин.

a $p < 0,05$; б $p < 0,01$; в $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

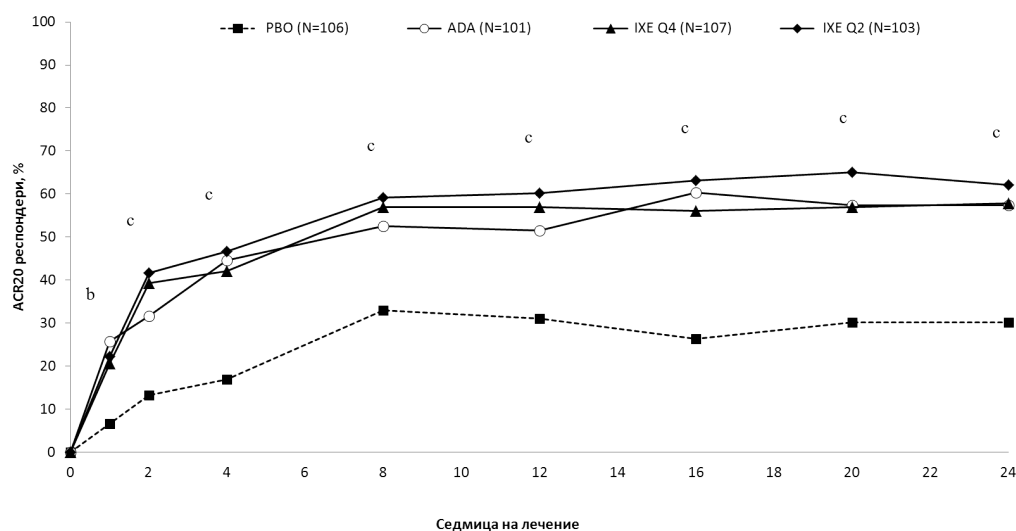
При пациенти с вече съществуващ дактилит и ентезит, лечението с иксекизумаб Q4W води до подобряване на дактилита и ентезита на 24-та седмица в сравнение с плацебо (отговор: съответно 78% спрямо 24%; $p < 0,001$, и 39% спрямо 21%; $p < 0,01$).

При пациенти с $\geq 3\%$ BSA (телесна повърхност), подобряването в изчистването на кожата на 12-та седмица, измерено със 75% подобрение на Индекс за площ на засягане и тежест на псориазиса (PASI 75), е 67% (94/141) за пациентите, лекувани по схема на прилагане Q4W, и

9% (12/134) за пациентите, получавали плацебо ($p<0,001$). Делът на пациентите, постигащи отговор PASI 75, PASI 90 и PASI 100 на 24-тата седмица, е по-голям при лечение с иксекизумаб Q4W в сравнение с плацебо ($p<0,001$). При пациенти с умерен до тежък псориазис и съпътстващ псориаатичен артрит, схема на прилагане на иксекизумаб Q2W показва значително по-голяма честота на отговор за PASI 75, PASI 90 и PASI 100 в сравнение с плацебо ($p<0,001$) и показва клинично значима полза в сравнение със схемата на прилагане Q4W.

Отговорите на лечението с иксекизумаб са значително по-големи от тези при плацебо още през седмица 1 за ACR 20, седмица 4 за ACR 50 и седмица 8 за ACR 70 и се задържат до 24 седмица; ефектите се запазват в продължение на 3 години при пациентите, останали в проучването.

Фигура 4. Отговор ACR 20 в SPIRIT-P1 в продължение на 24 седмици



Както за иксекизумаб Q2W, така и за Q4W: *b* $p<0,01$ и *в* $p<0,001$ в сравнение с плацебо.

В SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 са наблюдавани сходни отговори ACR 20/50/70 при пациентите с псориаатичен артрит, независимо дали получават или не съпътстващо лечение с cDMARD, включително лечение с метотрексат (MTX).

В SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 е наблюдавано подобрене във всички компоненти на ACR скорове, включително на оценката на болката от пациента. На 24-тата седмица делът на пациентите, постигнали отговор по модифицираните критерии за отговор при псориаатичен артрит (Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC), е по-голям при пациентите, лекувани с иксекизумаб, в сравнение с плацебо.

В SPIRIT-P1 ефикасността се запазва до 52-тата седмица, оценено с помощта на ACR 20/50/70 отговор, MDA, отшумяване на ентезита, отшумяване на дактилита и честотата на PASI 75/90/100 отговор.

Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са доказани независимо от възрастта, пола, расата, продължителността на заболяването, изходното телесно тегло, засягането от псориазис на изходно ниво, изходната стойност на CRP (C-реактивен протеин), изходния DAS28-CRP, съпътстващо приложение на кортикостероиди и предходно лечение с биологично лекарство средство. Иксекизумаб е ефикасен при пациенти, които не са лекувани с биологично средство, които имат експозиция на биологично средство, и такива, които имат неуспех при лечение с биологично средство.

В SPIRIT P1 63 пациенти са завършили 3-годишно лечение с иксекизумаб Q4W. Сред 107 пациенти, рандомизирани на иксекизумаб Q4W (NRI анализ в ИТТ популацията), при 54 пациенти (50%), 41 пациенти (38%), 29 пациенти (27%) и 36 пациенти (34%) са наблюдавани съответно ACR20, ACR50, ACR70 и MDA отговор на седмица 156.

В SPIRIT P2 70 пациенти са завършили 3-годишно лечение с иксекизумаб Q4W. Сред 122 пациенти, рандомизирани на иксекизумаб Q4W (NRI анализ в популация ИТТта), при 56 пациенти (46%), 39 пациенти (32%), 24 пациенти (20%) и 33 (27%) са наблюдавани съответно ACR20, ACR50, ACR70 и MDA отговор на седмица 156.

Рентгенографски отговор

В SPIRIT-P1 инхибирането на прогресията на структурно увреждане е оценено рентгенографски и е изразено като промяната в модифицирания общ скор по Sharp (modified total Sharp Score - mTSS) и неговите компоненти, скор за ерозия (Erosion Score - ES) и скор за стесняване на ставното пространство (Joint Space Narrowing score - JSN) на 24-тата и 52-тата седмица, в сравнение с изходните стойности. Данните на 24-тата седмица са представени в Таблица 11.

Таблица 11. Промяна в модифицирания общ скор по Sharp в SPIRIT-P1

					Разлика спрямо плацебо (95% CI)	
	Плацебо (N = 106)	Иксекизумаб Q4W (N = 107)	Иксекизумаб Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Иксекизумаб Q4W	Иксекизумаб Q2W
Изходен скор, средно (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Промяна спрямо изходната стойност на седмица 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) ^б	-0,42 (-0,66,-0,19) ^в

Съкращения: ADA = адалимумаб; CI = доверителен интервал; Q4W = иксекизумаб 80 mg на всяка 4-та седмица; Q2W = иксекизумаб 80 mg на всяка 2-ра седмица; LSM = средна стойност на най-малките квадрати; N = брой на пациентите в анализираната популация; SE = стандартна грешка; SD = стандартно отклонение.

^б $p < 0,01$; ^в $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

Рентгенографската прогресия на увреждането на ставите се потиска от иксекизумаб (Таблица 10) на 24-та седмица и процентът на пациентите без рентгенографска прогресия на увреждането на ставите (определено като промяна от изходното ниво в mTSS $\leq 0,5$) от рандомизацията до 24-тата седмица е 94,8% за лекуваните с иксекизумаб Q2W ($p < 0,001$), 89,0% за лекуваните с иксекизумаб Q4W ($p = 0,026$), 95,8% за лекуваните с адалимумаб ($p < 0,001$), всички сравнени с 77,4% за получаващите плацебо. На 52-та седмица средната промяна от изходната стойност на mTSS е 0,27 за плацебо/иксекизумаб Q4W, 0,54 за иксекизумаб Q4W/иксекизумаб Q4W и 0,32 за адалимумаб/иксекизумаб Q4W. Процентът на пациентите без рентгенографска прогресия на увреждането на ставите от рандомизацията до 52-та седмица е 90,9% за плацебо/иксекизумаб Q4W, 85,6% за иксекизумаб Q4W/иксекизумаб Q4W и 89,4% за адалимумаб/иксекизумаб Q4W. Процентът на пациентите без структурна прогресия от изходното ниво (определена, като mTSS $\leq 0,5$) в рамената за лечение, е както следва: плацебо/иксекизумаб Q4W 81,5% (N = 22/27), иксекизумаб Q4W/иксекизумаб Q4W 73,6% (N = 53/72) и адалимумаб/иксекизумаб Q4W 88,2% (N = 30/34).

Физическа функция и здравно-обусловено качество на живот

В SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 пациентите, лекувани с иксекизумаб Q2W ($p < 0,001$) и Q4W ($p < 0,001$), показват значимо подобрение във физическата функция в сравнение с пациентите,

получавали плацебо, както е оценено чрез Индекса за инвалидност от Въпросника за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire-Disability Index - HAQ-DI) на 24-тата седмица, което се задържа на 52-рата седмица в SPIRIT-P1.

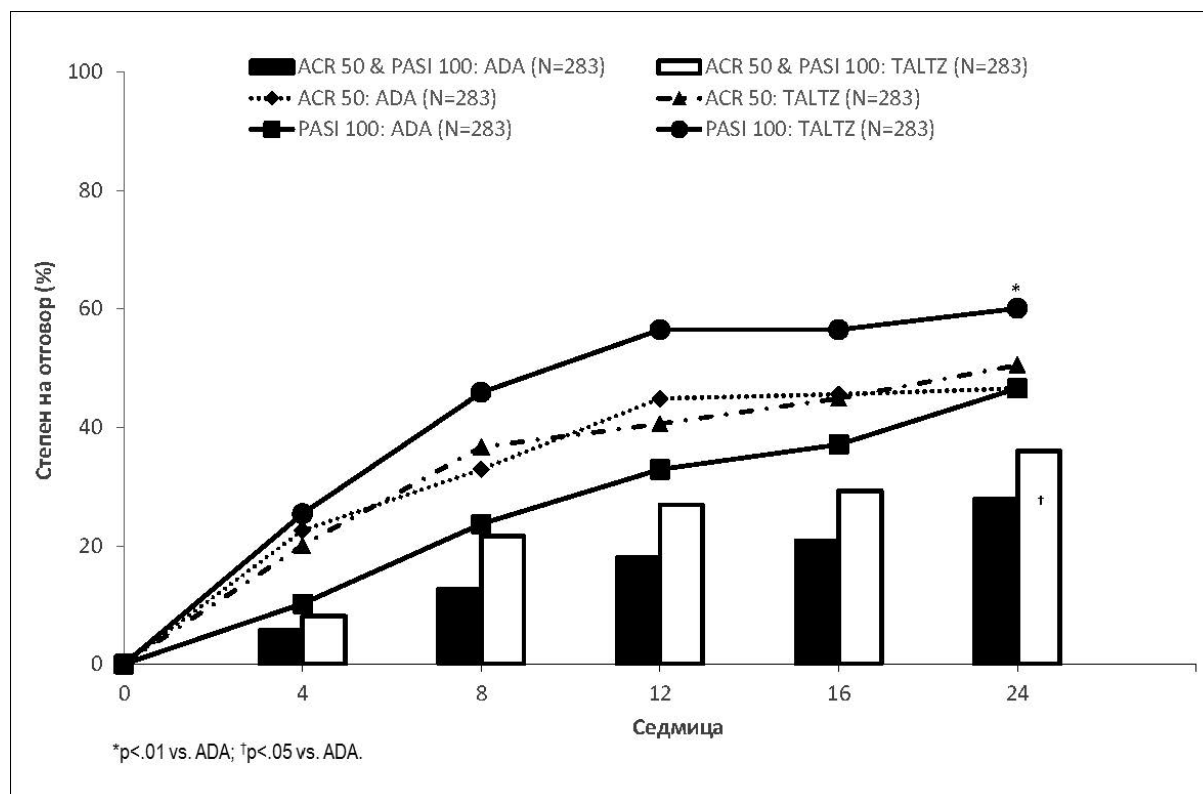
Пациентите, лекувани с иксекизумаб, съобщават подобрене в здравно-обусловено качество на живот, както е измерено чрез скората по Въпросник за изследване на здравето, обобщение на физическите компоненти от 36-точковата Кратка форма (36-item Short Form Health Survey, Physical Component Summary - SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Има също подобрения, доказани по отношение на умората, както е оценено чрез скоростите за тежест на умората по NRS (цифрова рейтингова скала) ($p < 0,001$).

Постмаркетингово директно сравнително проучване фаза 4

Ефикасността и безопасността на иксекизумаб са изследвани в многоцентрово, рандомизирано, отворено, заслепено за оценителя, паралелно-групово проучване (SPIRIT-H2H) в сравнение с адалимумаб (ADA) при 566 пациенти с ПсА, които не са лекувани с биологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (bDMARD - biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs). Пациентите са стратифицирани в началото въз основа на употребата на съпътстващо cDMARD и наличието на умерен до тежък псориазис ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ и $sPGA \geq 3$).

Иксекизумаб превъзхожда ADA по отношение на първичната цел на проучването: едновременно постигане на ACR 50 и PASI 100 отговор на седмица 24 (иксекизумаб 36,0% спрямо ADA 27,9%; $p = 0,036$; 95% доверителен интервал [0,5%, 15,8%]). Иксекизумаб показва също така неинфериорност (предварително определена разлика -12%) към ADA по ACR 50 (ITT анализ: иксекизумаб 50,5% спрямо ADA 46,6%; 3,9% разлика спрямо ADA; 95% доверителен интервал [-4,3%; 12,1%]; PPS анализ иксекизумаб: 52,3%, ADA: 53,1%, разлика -0,8% [ДИ: -10,3%; 8,7%]) и превъзходство по PASI 100 на седмица 24 (60,1 % с иксекизумаб спрямо 46,6% с ADA, $p = 0,001$), които са основните вторични крайни точки в проучването. На седмица 52 по-висок дял от пациентите, лекувани с иксекизумаб в сравнение с ADA, едновременно постигат ACR50 и PASI 100 [39% (111/283) в сравнение с 26% (74/283)] и PASI 100 [64% (182/283) в сравнение с 41% (117/283)]. Лечението с иксекизумаб и ADA води до сходни отговори за ACR50 [49,8% (141/283) в сравнение с 49,8% (141/283)]. Отговорите на терапията с иксекизумаб, използван като монотерапия или в комбинация с метотрексат, са сходни.

Фигура 5. Степен на отговор за първичната крайна точка (едновременно ACR 50 и PASI 100) и основните вторични крайни точки (ACR 50; PASI 100) на седмица 0 – 24 [ITT (intent-to-treat) популация, NRI (считани за нереспондери)]**



** Иксекизумаб 160 mg седмица 0, след което 80 mg на всеки 2 седмици до седмица 12 и на всеки 4 седмици след това за пациенти с умерен до тежък плакетен псориазис или 160 mg седмица 0, след което 80 mg на всеки 4 седмици за другите пациенти, ADA 80 mg седмица 0, след което 40 mg на всеки 2 седмици от седмица 1 за пациенти с умерен до тежък плакетен псориазис или 40 mg седмица 0, след което 40 mg на всеки 2 седмици за другите пациенти. Ниво на значимост е предвидено само за крайната точка, която е предварително определена и проверена за множественост.

Аксиален спондилоартрит

Иксекизумаб е оценен при общо 960 възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит в три рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания (две на рентгенографски и едно на нерентгенографски аксиален спондилоартрит).

Рентгенографски аксиален спондилоартрит

Иксекизумаб е оценен при общо 657 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (COAST-V и COAST-W) при възрастни пациенти, които имат активно заболяване, определено с индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 и сила на общата болка в гърба ≥ 4 по числова скала за оценка, въпреки приложението на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В двете проучвания на изходно ниво пациентите са имали симптоми средно 17 години (медиана 16 години). В началото приблизително 32% от пациентите са били на съпътстващо лечение с cDMARD.

COAST-V оценява 341 пациенти, нелекувани с биологични лекарствени продукти, лекувани или с иксекизумаб 80 mg или 160 mg на седмица 0, последвано от 80 mg на всеки 2 седмици (Q2W) или 4 седмици (Q4W), 40 mg адалимумаб на всеки 2 седмици или с плацебо.

Пациентите, получаващи плацебо, повторно са рандомизирани на 16-та седмица, за да получат иксекизумаб (160 mg начална доза, последвана от 80 mg Q2W или Q4W). Пациентите,

получаващи адалимумаб, повторно са рандомизирани на 16-та седмица, за да получат иксекизумаб (80 mg Q2W или Q4W).

COAST-W оценява 316 пациенти, които са имали предишен опит с 1 или 2 TNF-инхибитори (90% са с незадоволителен отговор и 10% имат непоносимост към TNF инхибитори). Всички пациенти са били лекувани с иксекизумаб 80 или 160 mg на седмица 0, последвано от 80 mg Q2W или Q4W, или с плацебо. Пациентите, получаващи плацебо, са били повторно рандомизирани на 16-та седмица, за да получат иксекизумаб (160 mg начална доза, последвана от 80 mg Q2W или Q4W).

Първична крайна точка и в двете проучвания е процентът на пациентите, постигнали отговор 40 по Оценка на Международно дружество по Спондилоартрит (ASAS40) на 16-та седмица.

Клиничен отговор

И в двете проучвания пациентите, лекувани с иксекизумаб 80 mg Q2W или 80 mg Q4W, показват по-голямо подобрение на отговорите ASAS40 и ASAS20 в сравнение с плацебо на 16-та седмица (таблица 12). Отговорите са сходни, независимо от съпътстващата терапия. В COAST-W отговорите са установени независимо от броя на предишните TNF инхибитори.

Таблица 12. Резултати за ефикасност на 16-тата седмица в COAST-V and COAST-W

	COAST-V, нелекувани с биологични лекарствени продукти				COAST-W, TNF- опит с TNF-инхибитори		
	Иксекизумаб 80 mg Q4W ^a (N=81)	Плацебо (N=87)	Различно от плацебо ^{жс}	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Иксекизумаб 80 mg Q4W ^a (N=114)	Плацебо (N=104)	Различно от плацебо ^{жс}
ASAS20 отговор ^б , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3, 38,6) **	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7, 31,1) **
ASAS40 отговор ^{б,в} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2, 43,3) ***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7, 23,2) *
ASDAS							
Промяна спрямо изходно ниво	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3, -0,7)	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3, -0,8)
Изходно ниво	3,7	3,9	***	3,7	4,2	4,1	***
BASDAI скор							
Промяна спрямо изходно ниво	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1, -0,9)	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8, -0,7)
Изходно ниво	6,8 ^u	6,8 ^u	***	6,7 ^u	7,5	7,3	***
MRI Spine SPARCC ^г							
Промяна спрямо изходно ниво	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6, -6,4) ***	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0, -2,5) **
Изходно ниво	14,5	15,8	***	20,0	8,3	6,4	***
BASDAI50 ^н n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4, 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ^u	10 (9,6%) ^u	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS <2.1, n (%) (ниска активност на заболяването), NRI	35 (43,2%) ^з	11 (12,6%) ^з	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8%)* ^з	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1.3, n (%) (неактивно заболяване), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2, 22,3) **	14 (15,6%)*	4 (3,5%) ^u	1 (1,0%) ^u	2,5 (-1,3, 6,4)
ASAS HI ^с							
Промяна спрямо изходно ниво	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0, -0,3)	-2,3*	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9, -0,1)
Изходно ниво	7,5	8,1	*	8,2	10,0	9,0	*
SF-36 PCS							
Промяна спрямо изходно ниво	7,7	3,6	4,1 (1,9, 6,2)	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0, 7,4)
Изходно ниво	34,0	32,0	***	33,5	27,5	30,6	***

Съкращения: N = брой пациенти в intent-to-treat популацията; NRI = приписани стойности на нереспондерите; пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери.

ASAS HI = Здравен индекс на Международното дружество за оценка на спондилоартрит;

ASDAS = Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит; BASDAI = Индекс за

активност на заболяването анкилозираш спондилит по Бат; CFB = промяна в средна стойност на най-малките квадрати спрямо изходното ниво на 16-та седмица; MRI Spine SPARCC = Оценка на магнитно-резонансно изображение на гръбначния стълб на Сдружение за изследване на анкилозираш спондилоартрит в Канада (диско-вертебрална скала с 23 единици)

^a На седмица 0 пациентите получават 80 mg или 160 mg иксекизумаб.

^b ASAS20 отговор се дефинира като $\geq 20\%$ подобрение и абсолютно подобрение спрямо изходното ниво на ≥ 1 единица (обхват от 0 до 10) в ≥ 3 от 4 домейна (глобална оценка на пациента, болка в гръбначния стълб, функция и възпаление) и без влошаване от $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица (обхват от 0 до 10) на останалите домейни. ASAS40 отговор се дефинира като $\geq 40\%$ подобрение и абсолютно подобрение спрямо изходното ниво на ≥ 2 единици в ≥ 3 от 4 домейна, без да има влошаване на останалите домейни.

^c Първична крайна точка.

^d Броят на ITT (intent-to-treat) пациенти с данни от Магнитно-резонансно изображение (MRI) на изходно ниво е както следва: COAST-V: иксекизумаб, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: иксекизумаб, $n = 58$; PBO, $n = 51$.

^e BASDAI50 отговор, дефиниран като подобрение на $\geq 50\%$ от оценката по BASDAI спрямо изходното ниво.

^f ASAS HI: Здравен индекс на Международното дружество за оценка на спондилоартрит (ASAS HI) във всички домейни.

^g Отчетените стойности са с разлика в % (95% CI) за категориите променливи и разлика в LSM (95% CI) за непрекъснати променливи.

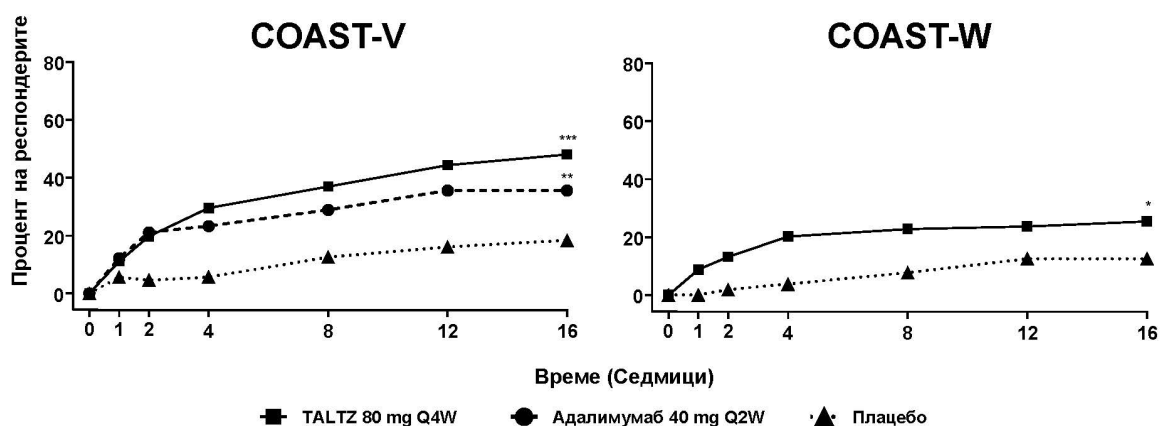
^h post hoc анализ, без корекция за множественост.

ⁱ предварително определена, но не ограничена за множественост.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

На 16 седмица бяха подобрени основните компоненти на критериите за отговор ASAS40 (болки в гръбначния стълб, BASFI, глобална оценка на пациента, скованост) и други мерки за активност на заболяването, включително CRP.

Фигура 6. Процентът от пациентите, постигнали ASAS40 отговори в COAST-V и COAST-W до 16-та седмица, NRI^a



^a Пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

Сходен отговор при ASAS40 се наблюдава при пациенти, независимо от изходните нива на CRP, изходния ASDAS скор и MRI Spine SPARCC скор. ASAS40 отговор е демонстриран независимо от възрастта, пола, расата, продължителността на заболяването, изходното телесно тегло, изходното ниво на BASDAI и предишно лечение с биологични лекарствени продукти.

В COAST-V и COAST-W ефикасността се поддържа до 52-та седмица, както е оценено по крайните точки, представени в таблица 12, включително честота на отговор ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI и ASAS HI.

Резултати, свързани със здравето

Болката в гръбначния стълб показва подобрения спрямо плацебо още през 1-ва седмица и се запазва до 16-та седмица [иксекизумаб спрямо плацебо: COAST-V -3,2 спрямо -1,7; COAST-W -2,4 спрямо -1,0]; умората и гръбначната подвижност показват подобрения спрямо плацебо на 16-та седмица. Подобренията в гръбначната болка, умората и гръбначната подвижност се запазват до 52 седмица.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Иксекизумаб е оценен в рандомизирано, двойносляпо проучване с 52-седмичен плацебо-контролиран период (COAST-X) при 303 възрастни пациенти с активен аксиален спондилоартрит в продължение на поне 3 месеца. Пациентите е трябвало да имат обективни признаци на възпаление, индикирани от повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или сакроилиит на магнитно-резонансно изображение (ЯМР), и да нямат окончателни рентгенографски данни за структурни увреждания на сакроилиачните стави. Пациентите са имали активно заболяване, дефинирано от индекса за активност на заболяването анкилозирац спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI) ≥ 4 , и болки в гръбначния стълб ≥ 4 по числова скала за оценка от 0 до 10 (NRS), въпреки приложението на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Пациентите са били лекувани с иксекизумаб 80 mg или 160 mg на седмица 0, последвано от 80 mg на всеки 2 седмици (Q2W) или 80 mg на всеки 4 седмици (Q4W) или с плацебо. Корекция на дозата и/или започване на съпътстваща терапия (НСПВС, cDMARDs, кортикостероиди, аналгетици) са разрешени от 16-та седмица.

На изходно ниво пациентите са имали симптоми на нерентгенографски ахSpA средно от около 11 години. Приблизително 39% от пациентите са били на съпътстващо лечение с cDMARD.

Първична крайна точка е бил процентът на пациентите, постигнали отговор 40 по Оценка на Международно дружество по Спондилоартрит (ASAS40) на 16-та седмица.

Клиничен отговор

По-високият дял пациенти, лекувани с иксекизумаб 80 mg Q4W, постигат ASAS40 отговор в сравнение с плацебо на 16-та седмица (Таблица 13). Отговорите са сходни независимо от съпътстващите терапии.

Таблица 13. Резултати за ефикасност на 16-тата седмица в COAST-X, NRI ^{а,б}

	Иксекизумаб 80 mg Q4W ^в (N=96)	Плацебо (N=105)	Разлика от плацебо ^з
ASAS20 отговор ^г , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS40 отговор ^{г,д} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Промяна спрямо изходно ниво	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
Изходно ниво	3,8	3,8	
BASDAI скор			
Промяна спрямо изходно ниво	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
Изходно ниво	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC ^е			
Промяна спрямо изходно ниво	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
Изходно ниво	5,1	6,3	
ASDAS <2.1, n (%) (ниска активност на заболяването), NRI ^ж	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Промяна спрямо изходно ниво	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
Изходно ниво	33,5	32,6	

^а Съкращения: N = брой пациенти в intent-to-treat популацията; NRI = приписани стойности на нереспондерите; ASDAS = Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит; BASDAI = Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат; Промяна спрямо изходно ниво (CFB) = промяна на средна стойност на най-малките квадрати спрямо изходното ниво на 16-та седмица; MRI SIJ SPARCC = Скоринг на Магнитно-резонансно изображение на сакроилиачна става на Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада

^б Пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери.

^в На седмица 0 пациентите получават 80 mg или 160 mg иксекизумаб.

^г ASAS20 отговор се дефинира като $\geq 20\%$ подобрене и абсолютно подобрене спрямо изходното ниво на ≥ 1 единица (обхват от 0 до 10) в ≥ 3 от 4 домейна (глобална оценка за пациента, болка в гръбначния стълб, функция и възпаление) и без влошаване от $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица (обхват от 0 до 10) на останалия домейн. ASAS40 отговор се дефинира като $\geq 40\%$ подобрене и абсолютно подобрене спрямо изходното ниво на ≥ 2 единици в ≥ 3 от 4 домейна, без да има влошаване на останалия домейн.

^д Първична крайна точка на седмица 16.

^е Броят на ITT (intent-to-treat) пациенти с данни от Магнитно-резонансно изображение (MRI) на изходно ниво и на седмица 16 е както следва: иксекизумаб, n = 85; PBO, n = 90.

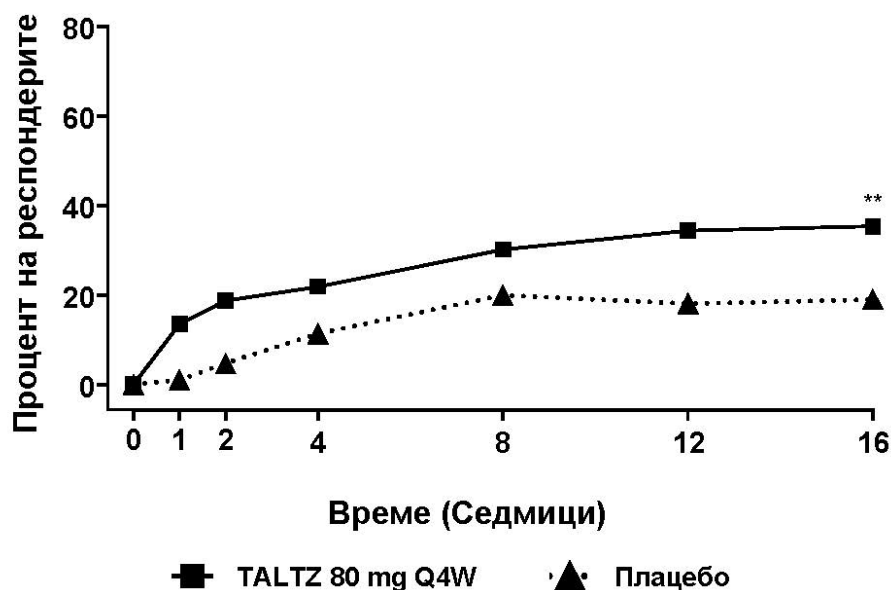
^ж Пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери. Процентите са базирани на броя на пациентите в популацията на ITT с изходно ниво ASDAS ≥ 2.1 .

^з Отчетените стойности са с разлика в % (95% CI) за категорични променливи и разлика в LSM (95% CI) за непрекъснати променливи.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнение с плацебо.

На 16 седмица се отчита значимо клинично подобрене на основните компоненти на критериите за отговор ASAS40 (болки в гръбначния стълб, BASFI, глобална оценка на пациента, скованост), както и на другите показатели за активност на болестта.

Фигура 7. Процент от пациентите постигнали ASAS40 отговор до 16 седмица в COAST-X, NRI^a



^a Пациентите с липсващи данни се считат за нереспондери.

** $p < 0,01$ в сравнение с плацебо.

Ефикасността е поддържана до 52-та седмица, оценена по крайните точки, представени в таблица 13.

Резултати, свързани със здравето

Болката в гръбначния стълб показва подобрения спрямо плацебо още на 1-та седмица и се запазва до 16-та седмица [иксекизумаб спрямо плацебо: COAST-X: -2,4 спрямо -1,5]. В допълнение, повече пациенти на иксекизумаб в сравнение с плацебо са постигнали добро здравословно състояние (ASAS HI ≤ 5) на 16-та и 52-та седмица.

Дългосрочни резултати при аксиален спондилоартрит

На пациентите, завършили едно от трите основни проучвания COAST-V/W/X (52 седмици), е предложено участие в дългосрочно продължение на проучването с рандомизирано оттегляне от лечението (COAST-Y, с 350 и 423 пациенти, включени съответно на иксекизумаб Q4W и Q2W). Сред постигнатите ремисия 157/773 (20,3 %) (получили скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS] $< 1,3$ поне веднъж и не са получили скор по ASDAS $\geq 2,1$, на 16 и 20 седмици), 155 пациенти, с експозиция на иксекизумаб до 76 седмици са рандомизирани на 24-та седмица от проучването COAST-Y (плацебо, N = 53; иксекизумаб Q4W, N = 48; и иксекизумаб Q2W, N = 54); от тях 148 (95,5 %) са завършили участието си на визита през 64-та седмица (плацебо, N = 50; иксекизумаб Q4W, N = 47; иксекизумаб Q2W, N = 51). Първичната крайна точка е процентът на пациентите в популацията с рандомизирано оттегляне от лечението, които не са получили обостряне на заболяването през седмици 24-64 (комбинирани групи иксекизумаб Q2W и иксекизумаб Q4W спрямо плацебо). Значително по-голям дял от пациентите (NRI) в комбинираните групи иксекизумаб (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) и иксекизумаб Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) не са имали обостряне в периода от 24-та до 64-та в седмици сравнение с тези, които са се оттеглили от лечението с иксекизумаб и са приемали плацебо (54,7 % (29/53)). Лечението с иксекизумаб (и в двете комбинирани групи иксекизумаб и в групата иксекизумаб Q4W) значително удължава времето до обостряне на заболяването (Log Rank Test $p < 0,001$ и $p < 0,01$, съответно) в сравнение с плацебо.

При пациенти, които са получавали иксекизумаб Q4W непрекъснато (N = 157), отговорите ASAS40, ASDAS <2,1 и BASDAI50 се поддържат до 116 седмица.

Имунизации

При проучване със здрави доброволци, няма установени съображения за безопасност за две инактивирани ваксини (срещу тетанус и пневмококова), които са приложени след две дози иксекизумаб (160 mg, последвани от втора доза 80 mg две седмици по-късно). Въпреки това, данните, отнасящи се до имунизация, са недостатъчни, за да се направи извод относно адекватността на имунен отговор към тези ваксини след прилагането на иксекизумаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иксекизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на плакетен псориазис и псориаитичен артрит/аксиален спондилоартрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След единична доза иксекизумаб, приложена подкожно при пациенти с псориазис, средните пикови концентрации са постигнати в рамките на 4 до 7 дни в дозов диапазон от 5 до 160 mg. Средната (SD) максимална плазмена концентрация (C_{max}) на иксекизумаб, след начална доза 160 mg, е 19,9 (8,15) µg/ml.

След началната доза 160 mg, стационарно състояние се постига на 8-та седмица при схема на прилагане 80 mg Q2W. Средните (SD) изчислени стойности на $C_{max,ss}$ и $C_{trough,ss}$ са 21,5 (9,16) µg/ml и 5,23 (3,19) µg/ml.

След преминаването от схема на прилагане 80 mg Q2W към схема на прилагане 80 mg Q4W на 12-та седмица, стационарно състояние ще бъде постигнато след приблизително 10 седмици. Средните (SD) стойности на $C_{max,ss}$ и $C_{trough,ss}$ са 14,6 (6,04) µg/ml и 1,87 (1,30) µg/ml.

При анализите средната бионаличност на иксекизумаб след подкожно приложение е 54 % до 90 %.

Разпределение

От популационните фармакокинетични анализи средният общ обем на разпределение в стационарно състояние е 7,11 L.

Биотрансформация

Иксекизумаб е моноклонално антитяло и се очаква да се разгражда до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища по същия начин както ендогенните имуноглобулини.

Елиминирание

При популационния ФК анализ средният серумен клирънс е 0,0161 L/час. Клирънсът не зависи от дозата. Средният елиминационен полуживот, както е оценен от популационния фармакокинетичен анализ, е 13 дни при пациентите с плакетен псориазис.

Линейност/нелинейност

Експозицията (Area Under the Curve, AUC) се увеличава пропорционално в дозовия диапазон от 5 до 160 mg при подкожно приложение.

Фармакокинетични свойства при различните показания

Фармакокинетичните свойства на иксекизумаб са сходни при показанията плакетен псориазис, псориаатичен артрит, рентгенографски аксиален спондилоартрит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит.

Старческа възраст

От 4 204 пациенти с плакетен псориазис, с експозиция на иксекизумаб в клинични проучавания, общо 301 са на възраст 65 години или по-възрастни, а 36 пациенти са на възраст 75 години или по-възрастни. От 1 118 пациенти с псориаатичен артрит, с експозиция на иксекизумаб в клинични проучавания, общо 122 пациенти са на възраст 65 години или по-възрастни, а 6 пациенти са на възраст 75 години или по-възрастни.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при ограничен брой пациенти в старческа възраст ($n = 94$ за възрастта ≥ 65 години и $n = 12$ за възрастта ≥ 75 години), клирънсът при пациенти в старческа възраст и пациенти на възраст по-малко от 65 години е сходен.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани конкретни клинични фармакологични проучвания за оценка на ефектите на бъбречно увреждане и на чернодробно увреждане върху ФК на иксекизумаб. Елиминирането чрез бъбреците на интактен иксекизумаб, IgG MAbs, се очаква да бъде ниско и от второстепенно значение; по подобен начин, IgG MAbs се елиминират главно посредством вътреклетъчен катаболизъм и не се очаква чернодробно увреждане да окаже влияние върху клирънса на иксекизумаб.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с псориазис (на възраст от 6 до под 18 години) са лекувани с иксекизумаб при препоръчителната схема на прилагане при педиатрични пациенти в продължение на 12 седмици. Пациентите с тегло > 50 kg и 25 до 50 kg имат средна $\pm$ SD най-ниска концентрация в стационарно състояние $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ и съответно $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$ на седмица 12.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, фармакологични оценки за безопасност и проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Приложението на иксекизумаб на дългопашати макаци за 39 седмици при дози до 50 mg/kg седмично подкожно, не причинява органна токсичност или нежелани ефекти върху имунната функция (например Т-клетъчнозависимият антияло отговор и активността на NK клетките). Седмичната подкожна доза 50 mg/kg при маймуни е приблизително 19 пъти началната доза на иксекизумаб от 160 mg и при маймуни води до експозиция (AUC), която е най-малко 61-пъти по-висока отколкото предвидената средна експозиция в стационарно състояние при хора, при които е приложена препоръчителната схема на прилагане.

Не са провеждани неклинични проучвания за оценка на карциногенния или мутагенния потенциал на иксекизумаб.

Не са наблюдавани ефекти върху репродуктивните органи, естралния цикъл или сперматозоидите при полово зрели дългоопашати макаци, които получават иксекизумаб в продължение на 13 седмици при доза 50 mg/kg седмично, подкожно.

В проучвания за токсичност за развитието е доказано, че иксекизумаб преминава през плацентата и присъства в кръвта на потомството до 6-месечна възраст. Наблюдавана е по-висока честота на постнатална смъртност при потомството на маймуни, на които е прилаган иксекизумаб, в сравнение със съответните контроли. Това е свързано главно с преждевременно раждане или пренебрегване на потомството от майката, често установявано в проучванията при нечовекоподобните примати, и се счита, че няма клинично значение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Полисорбат 80 (Е 433)
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за регулиране на рН)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).
Да не се замразява.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Taltz може да се съхранява извън хладилник до 5 дни при температура не по-висока от 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор в спринцовка от прозрачно стъкло тип I.
Спринцовката е поставена в еднодозова писалка за еднократна употреба.
Опаковки по 1, 2 или 3 предварително напълнени писалки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указанията за употреба на писалката, включени в листовката, трябва да се спазват внимателно.

Предварително напълнената писалка е само за еднократна употреба.

Taltz не трябва да се използва, ако се появят частици или ако разтворът е мътен и/или видимо кафяв.

Taltz, който е бил замразяван, не трябва да се използва.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Ирландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 април 2016 г.

Дата на последно подновяване: 17 декември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ - ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА
40 MG**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Taltz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
иксекизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg иксекизумаб в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза; полисорбат 80; вода за инжекции. Освен това, може да е добавен натриев хидроксид за регулиране на рН. Вижте, листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Ако защитният стикер е скъсан, да не се използва.
Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Dunderrow,
Kinsale,
Co. Cork
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1085/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Taltz 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Taltz 40 mg инжекция
иксекизумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ - ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА
80 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
иксекизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg иксекизумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза; полисорбат 80; вода за инжекции. Освен това, може да е добавен натриев хидроксид за регулиране на pH. Вижте, листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с 1 ml разтвор

2 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтвор

3 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Ако защитният стикер е скъсан, да не се използва.

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Dunderrow,
Kinsale,
Co. Cork
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1085/004 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/15/1085/005 2 предварително напълнени спринцовки

EU/1/15/1085/006 3 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Taltz 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Taltz 80 mg инжекция
иксекизумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ - ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
иксекизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 mg иксекизумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:захароза; полисорбат 80; вода за инжекции. Освен това, може да е добавен натриев хидроксид за регулиране на рН. Вижте, листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка с 1 ml разтвор

2 предварително напълнени писалки с 1 ml разтвор

3 предварително напълнени писалки с 1 ml разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Ако защитният стикер е скъсан, да не се използва.

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Dunderrow,
Kinsale,
Co. Cork
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1085/001 1 предварително напълнена писалка

EU/1/15/1085/002 2 предварително напълнени писалки

EU/1/15/1085/003 3 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Taltz

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Taltz 80 mg инжекционен разтвор
иксекизумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Taltz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка иксекизумаб (ixekizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Taltz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Taltz
3. Как да използвате Taltz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Taltz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Taltz и за какво се използва

Taltz съдържа активното вещество иксекизумаб.

Taltz е предназначен за лечение на описаните по-долу възпалителни заболявания:

- Плакетен псориазис при възрастни
- Плакетен псориазис при деца от 6-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 25 kg и при юноши
- Псориатичен артрит при възрастни
- Рентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни
- Нерентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни

Иксекизумаб принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на интерлевкин (IL). Това лекарство действа като блокира активността на белтък, наречен IL-17A, който спомага за развитието на псориазис и възпалително заболяване на ставите и гръбначния стълб.

Плакетен псориазис

Taltz се използва за лечение на кожно заболяване, наречено „плакетен псориазис“ при възрастни и при деца от 6-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 25 kg и при юноши с умерено до тежко заболяване. Taltz намалява признаците и симптомите на заболяването.

Използването на Taltz ще подобри изчистването на кожата Ви и ще намали симптомите, като лющене, сърбеж и болка.

Псориатичен артрит

Taltz се използва за лечение на заболяване, наречено „псориатичен артрит“ при възрастни, възпалително заболяване на ставите, често съпроводено от псориазис. Ако имате псориатичен артрит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, или в случай на непоносимост, ще Ви бъде даден Taltz за намаляване на

признаците и симптомите на заболяването. Taltz може да се използва самостоятелно или с друго лекарство наречено метотрексат.

Използването на Taltz ще Ви помогне за намаляване на признаците и симптомите на заболяването, подобряване на физическата функция (способност за извършване на обичайните ежедневни дейности) и забавяне на увреждането на ставите.

Аксиален спондилоартрит

Taltz се използва за лечение на възрастни с възпалително заболяване, засягащо предимно гръбначния стълб, което причинява възпаление на ставите на гръбначния стълб, наречено аксиален спондилоартрит. Ако състоянието е видимо с помощта на рентгенови лъчи, то се означава като "рентгенографски аксиален спондилоартрит"; ако се появи при пациенти без видими рентгенографски данни, се класифицира като „нерентгенографски аксиален спондилоартрит“. Ако имате аксиален спондилоартрит, първо ще Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от прилагането на тези лекарства, ще Ви бъде приложен Taltz, за намаляване на признаците и симптомите на заболяването, за намаляване на възпалението и подобряване на физическата Ви активност.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Taltz

Не използвайте Taltz

- ако сте алергични към иксекизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако считате, че може да сте алергични, обърнете се към Вашия лекар за съвет преди да използвате Taltz.
- ако имате инфекция, която Вашият лекар счита за важна (например, активна туберкулоза).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Taltz:

- ако в момента имате инфекция или ако имате дълготрайни или повтарящи се инфекции;
- ако имате възпалително заболяване, засягащо червата, наречено болест на Крон;
- ако имате възпаление на дебелото черво - заболяване, наречено улцерозен колит;
- ако получавате някакво друго лечение за псориазис (като имunosупресор или фототерапия с ултравиолетова светлина) или за псориаатичен артрит.

Възпалителни заболявания на червата (болест на Крон или улцерозен колит)

Спрете да използвате Taltz и незабавно уведомете Вашия лекар или потърсете медицинска помощ, ако имате коремни спазми и болка, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (каквито и да е признаци на проблеми с червата).

Ако не сте сигурни, че някое от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да използвате Taltz.

Внимавайте за инфекции и алергични реакции

Taltz може да причини сериозни нежелани реакции, включително инфекции и алергични реакции. Трябва да следите за признаци на тези състояния, докато прилагате Taltz.

Спрете да използвате Taltz и кажете на Вашия лекар или потърсете медицинска помощ незабавно, ако забележите някакви признаци на сериозна инфекция или алергична реакция. Такива признаци са изброени в точка 4 „Сериозни нежелани реакции“.

Деца и юноши

Не използвайте това лекарство за лечение на плакатен псориазис при деца под 6 години, тъй като не е проучен при тази възрастова група.

Не използвайте това лекарство за лечение на псориазис при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучен при тази възрастова група.

Други лекарства и Taltz

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра,

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро сте си направили или трябва да си направите имунизация. Не трябва да Ви се прилагат някои видове ваксини, докато използвате Taltz.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да използвате това лекарство.

За предпочитане е да се избягва употребата на Taltz по време на бременност. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена, която би могла да забременее, се препоръчва да избягвате забременяване и трябва да използвате ефективна контрацепция докато използвате Taltz и най-малко 10 седмици след последната доза Taltz.

Ако кърмите или планирате да кърмите, информирайте Вашия лекар преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар ще трябва да решите, дали може да кърмите или да използвате Taltz. Не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Taltz е малко вероятно да повлияе върху способността Ви да шофирате и да работите с машини.

Taltz съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 40 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Taltz съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,15 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 40 mg, което е еквивалентно на 0,30 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате Taltz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Taltz се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вие и Вашият лекар или медицинска сестра трябва да решите, дали Вие сами да си инжектирате Taltz.

Когато се използва при деца с телесно тегло 25-50 kg, се прилага дозата 40 mg иксекизумаб. Дозата 40 mg трябва да бъде или предварително напълнената спринцовка от 40 mg, или да бъде приготвена от предварително напълнена спринцовка от 80 mg от квалифициран медицински специалист. Важно е да не се опитвате да инжектирате сами, докато не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Човек, който се грижи за Вас, може също да Ви приложи инжекцията Taltz след подходящо обучение.

Използвайте метод за напомняне, като например бележки в календар или дневник, което ще Ви помогне да запомните следващата си доза, така че да избегнете пропускане или повторение на дозите.

Taltz е предназначен за дългосрочно лечение. Вашият лекар или медицинска сестра редовно ще следят Вашето състояние, за да проверят дали лечението има желания ефект.

Всяка спринцовка съдържа една доза Taltz (40 mg). Всяка спринцовка осигурява само една доза. Спринцовката не трябва да се разклаща.

Прочетете внимателно „Указанията за употреба“ за спринцовката преди за използвате Taltz.

Каква доза Taltz се прилага и колко дълго

Вашият лекар ще Ви обясни колко Taltz Ви е необходим и за колко време.

Плакатен псориазис при възрастни

- Първата доза е 160 mg чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12. От 12-та седмица ще прилагате доза 80 mg на всеки 4 седмици.

Плакатен псориазис при деца (на възраст на и над 6 години и най-малко 25 kg телесно тегло) и при юноши

Препоръчителната доза, приложена чрез подкожна инжекция при деца, се основава на следните тегловни категории:

Телесно тегло на детето	Препоръчителна начална доза (седмица 0)	Препоръчителна поддържаща доза на всеки 4 седмици (Q4W)
по-голямо от 50 kg	160 mg	80 mg
от 25 до 50 kg	80 mg	40 mg

Taltz не се препоръчва за употреба при деца с телесно тегло под 25 kg.

Псориатичен артрит

За пациенти с псориатичен артрит, които имат също така умерен до тежък плакатен псориазис:

- Първата доза е 160 mg, приложени чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12. От седмица 12 ще прилагате доза 80 mg на всяка 4-та седмица.

За другите пациенти с псориатичен артрит:

- Първата доза е 160 mg, приложени чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg на всяка 4-та седмица.

Аксиален спондилоартрит

Препоръчителната доза е 160 mg чрез подкожна инжекция на седмица 0, последвана от 80 mg на всеки 4 седмици.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Taltz

Уведомете Вашия лекар, ако сте получили повече Taltz, отколкото трябва или дозата е приложена по-скоро, отколкото е предписано.

Ако сте пропуснали да използвате Taltz

Говорете с Вашия лекар, ако сте пропуснали да инжектирате доза Taltz.

Ако сте спрели употребата на Taltz

Не трябва да спирате употребата на Taltz без първо да разговаряте с Вашия лекар. Ако спрете лечението, симптомите на псориазис или псориатичен артрит може се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете да използвате Taltz и уведомете Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции. Вашият лекар ще реши дали и кога може да възобновите лечението:

Възможна сериозна инфекция (може да засегне до 1 на 100 души) – признаците може да са:

- температура, грипоподобни симптоми, нощно изпотяване
- чувство за умора или задух, кашлица, която не отзвучава
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен обрив по кожата с мехури

Сериозна алергична реакция (може да засегнат до 1 на 1 000 души) - признаците може да са:

- затруднено дишане или преглъщане
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или примаяване
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж по кожата с червен обрив или подутини

Други нежелани реакции, които са били съобщени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на горните дихателни пътища със симптоми като болки в гърлото и запушен нос.
- реакции на мястото на инжектиране (например, зачервяване на кожата, болка).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- гадене.
- гъбични инфекции, като гъбички на стъпалото.
- болка в задната част на гърлото.
- херпес на устата, кожата и лигавиците (херпес симплекс, кожно-лигавичен)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- млечница (кандидоза на устната кухина).
- грип.
- хрема.
- бактериална инфекция на кожата.
- уртикария.
- секрет от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит).
- признаци на нисък брой на белите кръвни клетки, като температура, болки в гърлото или язви в устната кухина в резултат на инфекции (неутропения).
- нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения).
- екзема
- обрив
- бързо развиващ се оток на тъканите на шията, лицето, устата или гърлото (ангиоедем)
- коремни спазми и болка, диария, загуба на телло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гъбична инфекция на хранопровода (езофагеална кандидоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Taltz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на спринцовката и върху картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява. Да не се поставя близо до задния панел на хладилника.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Taltz може да бъде оставен извън хладилник до 5 дни при температура не по-висока от 30°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че спринцовката е повредена или че лекарството е мътно, видимо кафяво или съдържа частици.

Това лекарство е предназначено само за еднократна употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Taltz

- Активно вещество: иксекизумаб.
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg иксекизумаб в 0,5 ml разтвор.
- Други съставки:захароза; полисорбат 80; вода за инжекции. Освен това може да е добавен натриев хидроксид за регулиране на pH. (вижте точка 2 „Taltz съдържа натрий“ и „Taltz съдържа полисорбат“)

Как изглежда Taltz и какво съдържа опаковката

Taltz е разтвор в прозрачна стъклена спринцовка. Неговият цвят може да варира от безцветен до бледожълт.

Опаковка от 1 предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Ирландия.

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Дата на последно преразглеждане на листовката

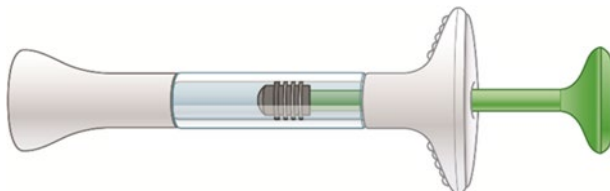
Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

Taltz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

иксекизумаб



Преди да използвате Вашата предварително напълнена спринцовка:

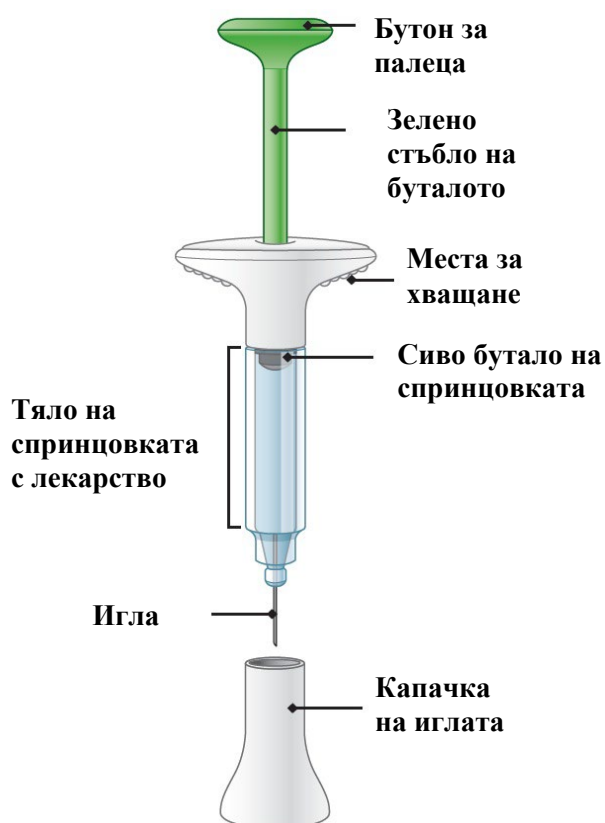
Важни неща, които трябва да знаете

- Преди да използвате предварително напълнената спринцовка Taltz, прочетете и следвайте внимателно всички указания стъпка по стъпка. Запазете указанията за употреба за справка при необходимост.
- Предварително напълнената спринцовка съдържа 1 доза Taltz. Спринцовката е предназначена САМО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА.
- Спринцовката не трябва да се разклаща.
- Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра могат да Ви помогнат да решите къде да инжектирате Вашата доза.
- Прочетете листовката, която се намира в тази кутия, за да научите повече за Вашето лекарство.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Преди да използвате предварително напълнената спринцовка Taltz, прочетете и следвайте внимателно всички указания стъпка по стъпка.

Указание за частите



1 ПРИГОТВЕТЕ СЕ

- 1a Извадете спринцовката от хладилника.** Оставете капачката на иглата върху спринцовката, докато не сте готови да инжектирате. **Изчакайте 30 минути**, за да може спринцовката да се затопли до стайна температура преди да я използвате.



НЕ използвайте източници на топлина, за да затоплите лекарството, например микровълнова печка, топла вода или пряка слънчева светлина.

16 Пригответе материалите, необходими за инжекцията Ви:

- 1 тампон, напоен със спирт
- 1 памучен тампон или марля
- 1 контейнер за остри предмети за изхвърляне на спринцовки

1в



Разгледайте внимателно предварително напълнената спринцовка за повреди от външната страна. Оставете капачката на иглата върху спринцовката, докато не сте готови да инжектирате. Проверете етикета. Уверете се, че името Taltz се вижда на етикета.

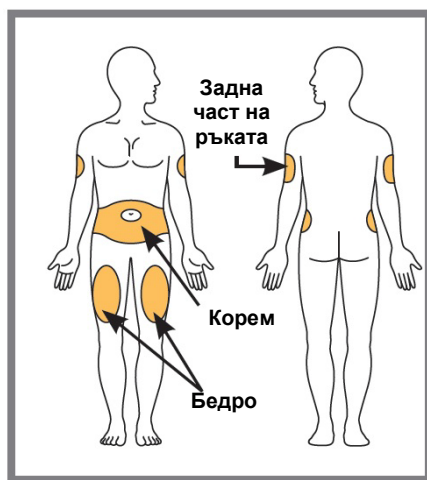
Лекарството вътре в спринцовката трябва да бъде бистро. Цветът му може да варира от безцветен до бледожълт.

Ако видите нещо от изброените по-долу, **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ** спринцовката и я изхвърлете, както е указано:

- срокът на годност е изтекъл
- изглежда повредена.
- лекарството е мътно, видимо кафяво или съдържа малки частици.

1г Измийте ръцете си преди да си инжектирате лекарството.

1д



Изберете място на инжектиране.

Можете да инжектирате в областта на корема, бедрото или в задната горна част на ръката. За да инжектирате в горната част на ръката, ще е необходимо някой друг да Ви помогне.

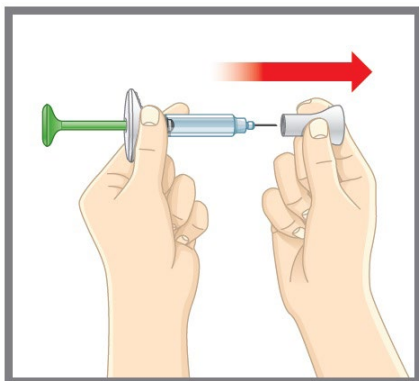
НЕ инжектирайте в зоните, където кожата е болезнена, има синини, зачервяване или е твърда, или в зоните, където имате белези или стрии. **НЕ** инжектирайте в диаметър 2,5 сантиметра около пъпа.

Променяйте местата на инжектиране. НЕ инжектирайте на едно и също място всеки път. Например, ако Вашата последна инжекция е направена в лявото бедро, следващата инжекция трябва да бъде направена в дясното бедро, корема или задната горна част на една от двете ръце.

1е Подгответе кожата си. Почистете кожата с тампон, напоен със спирт. Оставете мястото на инжектиране да изсъхне преди да инжектирате лекарството си.

2 ИНЖЕКТИРАЙТЕ

2а

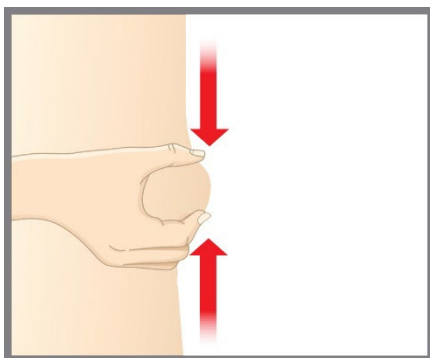


Издърпайте капачката на иглата и я изхвърлете.

НЕ поставяйте капачката на иглата обратно - може да повредите иглата или да се нараните случайно.

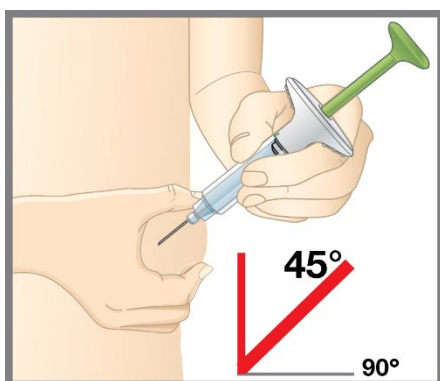
НЕ докосвайте иглата.

2б

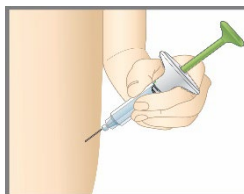


На мястото, където ще инжектирате, захванете внимателно кожата и задръжте кожната гънка.

2в



Поставете иглата под ъгъл 45 градуса. След това внимателно я въведете в кожата. Не измествайте иглата.



2г



Натиснете буталото.

Натиснете бавно буталото докрай, докато инжектирате цялото лекарство. Сивото бутало на спринцовката трябва да се натиска, докато достигне до края на спринцовката. Изтеглете внимателно иглата от кожата.

Притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. **НЕ** разтривайте мястото на инжектиране, тъй като това може да предизвика образуване на синини. Може да имате слабо кървене. Това е нормално.

Когато инжекцията е завършена, трябва да виждате зеленото стъбло на буталото по цялата дължина на тялото на спринцовката.

3 ЗАВЪРШЕТЕ

3а



Изхвърлете предварително напълнената спринцовка.

НЕ поставяйте обратно капачката на иглата. Изхвърлете спринцовката в контейнера за остри предмети или както е указано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Когато изхвърляте спринцовки и контейнер за остри предмети:

- Изхвърлете спринцовката в контейнера за остри предмети или както е указано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Не рециклирайте напълнения контейнер за остри предмети.

- Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно това как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

Съвети за безопасност

- Ако имате въпроси или нужда от помощ за употреба на предварително напълнената спринцовка, обадете се на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако имате проблеми със зрението, НЕ използвайте предварително напълнената спринцовка без помощ от лице, което е обучено да я използва.
- НЕ предостъпвайте или НЕ използвайте повторно предварително напълнената спринцовка Taltz. Може да предадете инфекция или Вие да се заразите.
- Съхранявайте спринцовката на място, недостъпно за деца.
- Ако не притежавате контейнер за остри предмети, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно това къде може да получите такъв.

Често задавани въпроси

В. Какво ще се случи, ако видя мехурчета въздух в моята спринцовка?

О. Наличието на мехурчета въздух в спринцовката е нормално. Taltz се инжектира под кожата (подкожна инжекция). Мехурчетата въздух не са проблем при този вид инжекция. Те няма да Ви навредят или да повлияят на дозата.

В. Какво ще се случи, ако има капка течност на върха на иглата, когато отстраня капачката на иглата?

О. Наличието на капка течност на върха на иглата не е нещо необичайно. Това няма да Ви навреди или да повлияе на Вашата доза.

В. Какво ще се случи, ако не мога да натисна буталото?

О. Ако буталото заяжда или е повредено:

- НЕ продължавайте да използвате спринцовката.
- Извадете иглата от кожата.

В. Как ще разбера, че моята инжекция е извършена?

О. Когато инжекцията е извършена:

- Зеленото стъбло на буталото трябва да се вижда през цялата дължина на тялото на спринцовката
- Сивото бутало на спринцовката трябва да е натиснато до края на спринцовката.

В. Какво ще се случи, ако спринцовката бъде оставена на стайна температура за повече от 30 минути?

О. Ако е необходимо, спринцовката може да се остави извън хладилника при температура под 30 °C до 5 дни, ако се пази от пряка слънчева светлина. Taltz трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 5-дневния период при стайна температура.

Прочетете изцяло указанията за употреба и листовката, които се намират в тази кутия, за да научите повече за Вашето лекарство.

Листовка: информация за пациента

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка иксекизумаб (ixekizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Taltz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Taltz
3. Как да използвате Taltz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Taltz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Taltz и за какво се използва

Taltz съдържа активното вещество иксекизумаб.

Taltz е предназначен за лечение на описаните по-долу възпалителни заболявания:

- Плакетен псориазис при възрастни
- Плакетен псориазис при деца от 6-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 25 kg и при юноши
- Псориатичен артрит при възрастни
- Рентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни
- Нерентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни

Иксекизумаб принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на интерлевкин (IL). Това лекарство действа като блокира активността на белтък, наречен IL-17A, който спомага за развитието на псориазис и възпалително заболяване на ставите и гръбначния стълб.

Плакетен псориазис

Taltz се използва за лечение на кожно заболяване, наречено „плакетен псориазис“ при възрастни и при деца от 6-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 25 kg и при юноши с умерено до тежко заболяване. Taltz намалява признаците и симптомите на заболяването.

Използването на Taltz ще подобри изчистването на кожата Ви и ще намали симптомите, като лющене, сърбеж и болка.

Псориатичен артрит

Taltz се използва за лечение на заболяване, наречено „псориатичен артрит“ при възрастни, възпалително заболяване на ставите, често съпроводено от псориазис. Ако имате псориатичен артрит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, или в случай на непоносимост, ще Ви бъде даден Taltz за намаляване на

признаците и симптомите на заболяването. Taltz може да се използва самостоятелно или с друго лекарство наречено метотрексат.

Използването на Taltz ще Ви помогне за намаляване на признаците и симптомите на заболяването, подобряване на физическата функция (способност за извършване на обичайните ежедневни дейности) и забавяне на увреждането на ставите.

Аксиален спондилоартрит

Taltz се използва за лечение на възрастни с възпалително заболяване, засягащо предимно гръбначния стълб, което причинява възпаление на ставите на гръбначния стълб, наречено аксиален спондилоартрит. Ако състоянието е видимо с помощта на рентгенови лъчи, то се означава като "рентгенографски аксиален спондилоартрит"; ако се появи при пациенти без видими рентгенографски данни, се класифицира като „нерентгенографски аксиален спондилоартрит“. Ако имате аксиален спондилоартрит, първо ще Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от прилагането на тези лекарства, ще Ви бъде приложен Taltz, за намаляване на признаците и симптомите на заболяването, за намаляване на възпалението и подобряване на физическата Ви активност.

3. Какво трябва да знаете, преди да използвате Taltz

Не използвайте Taltz

- ако сте алергични към иксекизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако считате, че може да сте алергични, обърнете се към Вашия лекар за съвет преди да използвате Taltz.
- ако имате инфекция, която Вашият лекар счита за важна (например, активна туберкулоза).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Taltz:

- ако в момента имате инфекция или ако имате дълготрайни или повтарящи се инфекции;
- ако имате възпалително заболяване, засягащо червата, наречено болест на Крон;
- ако имате възпаление на дебелото черво - заболяване, наречено улцерозен колит;
- ако получавате някакво друго лечение за псориазис (като имunosупресор или фототерапия с ултравиолетова светлина) или за псориаатичен артрит.

Възпалителни заболявания на червата (болест на Крон или улцерозен колит)

Спрете да използвате Taltz и незабавно уведомете Вашия лекар или потърсете медицинска помощ, ако имате коремни спазми и болка, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (каквито и да е признаци на проблеми с червата).

Ако не сте сигурни, че някое от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да използвате Taltz.

Внимавайте за инфекции и алергични реакции

Taltz може да причини сериозни нежелани реакции, включително инфекции и алергични реакции. Трябва да следите за признаци на тези състояния, докато прилагате Taltz.

Спрете да използвате Taltz и кажете на Вашия лекар или потърсете медицинска помощ незабавно, ако забележите някакви признаци на сериозна инфекция или алергична реакция. Такива признаци са изброени в точка 4 „Сериозни нежелани реакции“.

Деца и юноши

Не използвайте това лекарство за лечение на плакатен псориазис при деца под 6 години, тъй като не е проучен при тази възрастова група.

Не използвайте това лекарство за лечение на псориаитичен артрит при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучен при тази възрастова група.

Други лекарства и Taltz

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра,

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро сте си направили или трябва да си направите имунизация. Не трябва да Ви се прилагат някои видове ваксини, докато използвате Taltz.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или ако планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да използвате това лекарство. За предпочитане е да се избягва употребата на Taltz по време на бременност. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена, която би могла да забременее, се препоръчва да избягвате забременяване и трябва да използвате ефикасна контрацепция докато използвате Taltz и най-малко 10 седмици след последната доза Taltz.

Ако кърмите или планирате да кърмите, информирайте Вашия лекар преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар ще трябва да решите, дали може да кърмите или да използвате Taltz. Не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Taltz е малко вероятно да повлияе върху способността Ви да шофирате и да работите с машини.

Taltz съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 80 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Taltz съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,30 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 80 mg, което е еквивалентно на 0,30 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате Taltz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Taltz се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вие и Вашият лекар или медицинска сестра трябва да решите, дали Вие сами да си инжектирате Taltz.

Когато се използва при деца с телесно тегло 25-50 kg, ако не е налична предварително напълнена спринцовка от 40 mg, дозата 40 mg иксекизумаб трябва да се подготви и приложи от квалифициран медицински специалист.

Важно е да не се опитвате да инжектирате сами, докато не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Човек, който се грижи за Вас, може също да Ви приложи инжекцията Taltz след подходящо обучение.

Използвайте метод за напомняне, като например бележки в календар или дневник, което ще Ви помогне да запомните следващата си доза, така че да избегнете пропускане или повторение на дозите.

Taltz е предназначен за дългосрочно лечение. Вашият лекар или медицинска сестра редовно ще следят Вашето състояние, за да проверят дали лечението има желания ефект.

Всяка спринцовка съдържа една доза Taltz (80 mg). Всяка спринцовка осигурява само една доза. Спринцовката не трябва да се разклаща.

Прочетете внимателно „Указанията за употреба“ за спринцовката преди за използвате Taltz.

Каква доза Taltz се прилага и колко дълго

Вашият лекар ще Ви обясни колко Taltz Ви е необходим и за колко време.

Плакатен псориазис при възрастни

- Първата доза е 160 mg чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12. От 12-та седмица ще прилагате доза 80 mg на всеки 4 седмици.

Плакатен псориазис при деца (на възраст на и над 6 години и най-малко 25 kg телесно тегло) и при юноши

Препоръчителната доза, приложена чрез подкожна инжекция при деца, се основава на следните тегловни категории:

Телесно тегло на детето	Препоръчителна начална доза (седмица 0)	Препоръчителна поддържаща доза на всеки 4 седмици (Q4W)
по-голямо от 50 kg	160 mg	80 mg
от 25 до 50 kg	80 mg	40 mg (необходимо е приготвяне на дозата, ако не е налична предварително напълнена спринцовка от 40 mg)

Приготвяне на 40 mg доза иксекизумаб за употреба при деца

Ако не е налична предварително напълнена спринцовка от 40 mg, дозата 40 mg иксекизумаб трябва да се приготви и приложи от квалифициран медицински специалист.

Taltz не се препоръчва за употреба при деца с телесно тегло под 25 kg.

Псориатичен артрит

За пациенти с псориатичен артрит, които имат също така умерен до тежък плакатен псориазис:

- Първата доза е 160 mg, приложени чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12. От седмица 12 ще прилагате доза 80 mg на всяка 4-та седмица.

За другите пациенти с псориатичен артрит:

- Първата доза е 160 mg, приложени чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg на всяка 4-та седмица.

Аксиален спондилоартрит

Препоръчителната доза е 160 mg чрез подкожна инжекция на седмица 0 , последвана от 80 mg на всеки 4 седмици.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Taltz

Уведомете Вашия лекар, ако сте получили повече Taltz, отколкото трябва или дозата е приложена по-скоро, отколкото е предписано.

Ако сте пропуснали да използвате Taltz

Говорете с Вашия лекар, ако сте пропуснали да инжектирате доза Taltz.

Ако сте спрели употребата на Taltz

Не трябва да спирате употребата на Taltz без първо да разговаряте с Вашия лекар. Ако спрете лечението, симптомите на псориазис или псориаатичен артрит може се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете да използвате Taltz и уведомете Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции. Вашият лекар ще реши дали и кога може да възобновите лечението:

Възможна сериозна инфекция (може да засегне до 1 на 100 души) – признаците може да са:

- температура, грипоподобни симптоми, нощно изпотяване
- чувство за умора или задух, кашлица, която не отзвучава
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен обрив по кожата с мехури

Сериозна алергична реакция (може да засегнат до 1 на 1 000 души) - признаците може да са:

- затруднено дишане или преглъщане
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или прималяване
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж по кожата с червен обрив или подутини

Други нежелани реакции, които са били съобщени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на горните дихателни пътища със симптоми като болки в гърлото и запушен нос.
- реакции на мястото на инжектиране (например, зачервяване на кожата, болка).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- гадене.
- гъбични инфекции, като гъбички на стъпалото.
- болка в задната част на гърлото.
- херпес на устата, кожата и лигавиците (херпес симплекс, кожно-лигавичен)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- млечница (кандидоза на устната кухина).
- грип.
- хрема.

- бактериална инфекция на кожата.
- уртикария.
- секрет от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит).
- признаци на нисък брой на белите кръвни клетки, като температура, болки в гърлото или язви в устната кухина в резултат на инфекции (неутропения).
- нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения).
- екзема
- обрив
- бързо развиващ се оток на тъканите на шията, лицето, устата или гърлото (ангиоедем)
- коремни спазми и болка, диария, загуба на телло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гъбична инфекция на хранопровода (езофагеална кандидоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Taltz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на спринцовката и върху картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява. Да не се поставя близо до задния панел на хладилника.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Taltz може да бъде оставен извън хладилник до 5 дни при температура не по-висока от 30°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че спринцовката е повредена или че лекарството е мътно, видимо кафяво или съдържа частици.

Това лекарство е предназначено само за еднократна употреба.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Taltz

- Активно вещество: иксекизумаб.
- Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg иксекизумаб в 1 ml разтвор.
- Други съставки:захароза; полисорбат 80; вода за инжекции. Освен това може да е добавен натриев хидроксид за регулиране на pH (вижте точка 2 „Taltz съдържа натрий“ и „Taltz съдържа полисорбат“).

Как изглежда Taltz и какво съдържа опаковката

Taltz е разтвор в прозрачна стъклена спринцовка. Неговият цвят може да варира от безцветен до бледожълт.

Опаковки по 1, 2 или 3 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Ирландия.

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva
Eli Lilly Lietuva Tel. +370 (5) 2649600

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**Приготвяне на доза 40 mg иксекизумаб за деца с телесно тегло 25-50 kg**

Ако не е налична предварително напълнена спринцовка от 40 mg, дозата 40 mg иксекизумаб трябва да се подготвя и прилага от квалифициран медицински специалист. Използвайте само Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, когато приготвяте предписаната педиатрична доза 40 mg.

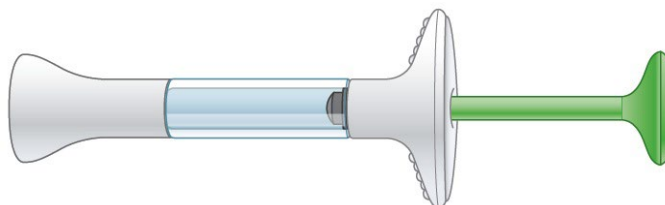
1. Прехвърлете цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка в стерилен прозрачен стъклен флакон. НЕ разклащайте и не въртете флакона.
2. Използвайте спринцовка за еднократна употреба с обем 0,5 ml или 1 ml и стерилна игла, за да изтеглите предписаната доза (0,5 ml за 40 mg) от флакона.
3. Сменете иглата и използвайте стерилна игла с размер 27, за да направите инжекция на пациента. Изхвърлете флакона с неизползвания иксекизумаб.

Приготвеният иксекизумаб трябва да се приложи в рамките на 4 часа след пробиването на стерилния флакон при стайна температура.

Указания за употреба

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

иксекизумаб



Преди да използвате Вашата предварително напълнена спринцовка:

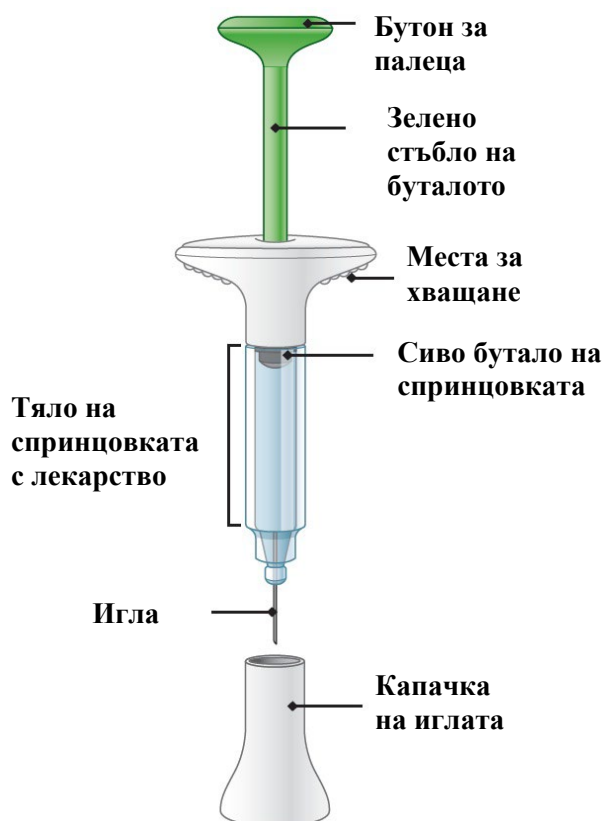
Важни неща, които трябва да знаете

- Преди да използвате предварително напълнената спринцовка Taltz, прочетете и следвайте внимателно всички указания стъпка по стъпка. Запазете указанията за употреба за справка при необходимост.
- Предварително напълнената спринцовка съдържа 1 доза Taltz. Спринцовката е предназначена САМО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА.
- Спринцовката не трябва да се разклаща.
- Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра могат да Ви помогнат да решите къде да инжектирате Вашата доза.
- Прочетете листовката на Taltz, която се намира в тази кутия, за да научите повече за Вашето лекарство.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

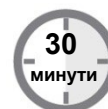
Преди да използвате предварително напълнената спринцовка Taltz, прочетете и следвайте внимателно всички указания стъпка по стъпка.

Указание за частите



1 ПРИГОТВЕТЕ СЕ

- 1a Извадете спринцовката от хладилника.** Оставете капачката на иглата върху спринцовката, докато не сте готови да инжектирате. **Изчакайте 30 минути**, за да може спринцовката да се затопли до стайна температура преди да я използвате.



НЕ използвайте източници на топлина, за да затоплите лекарството, например микровълнова печка, топла вода или пряка слънчева светлина.

16 Пригответе материалите, необходими за инжекцията Ви:

- 1 тампон, напоен със спирт
- 1 памучен тампон или марля
- 1 контейнер за остри предмети за изхвърляне на спринцовки

1в



Разгледайте внимателно предварително напълнената спринцовка за повреди от външната страна. Оставете капачката на иглата върху спринцовката, докато не сте готови да инжектирате. Проверете етикета. Уверете се, че името Taltz се вижда на етикета.

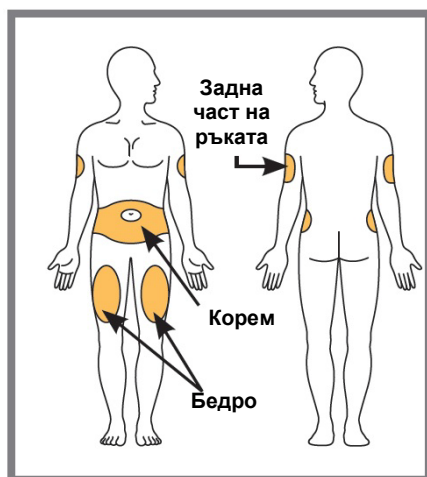
Лекарството вътре в спринцовката трябва да бъде бистро. Цветът му може да варира от безцветен до бледожълт.

Ако видите нещо от изброените по-долу, **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ** спринцовката и я изхвърлете, както е указано:

- срокът на годност е изтекъл
- изглежда повредена.
- лекарството е мътно, видимо кафяво или съдържа малки частици.

1г Измийте ръцете си преди да си инжектирате лекарството.

1д



Изберете място на инжектиране.

Можете да инжектирате в областта на корема, бедрото или в задната горна част на ръката. За да инжектирате в горната част на ръката, ще е необходимо някой друг да Ви помогне.

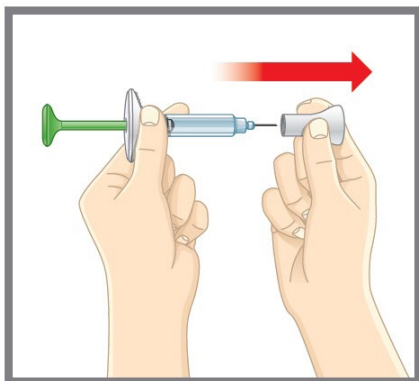
НЕ инжектирайте в зоните, където кожата е болезнена, има синини, зачервяване или е твърда, или в зоните, където имате белези или стрии. **НЕ** инжектирайте в диаметър 2,5 сантиметра около пъпа.

Променяйте местата на инжектиране. НЕ инжектирайте на едно и също място всеки път. Например, ако Вашата последна инжекция е направена в лявото бедро, следващата инжекция трябва да бъде направена в дясното бедро, корема или задната горна част на една от двете ръце.

1е Подгответе кожата си. Почистете кожата с тампон, напоен със спирт. Оставете мястото на инжектиране да изсъхне преди да инжектирате лекарството си.

2 ИНЖЕКТИРАЙТЕ

2а

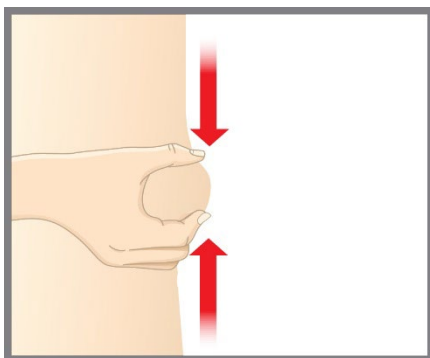


Издърпайте капачката на иглата и я изхвърлете.

НЕ поставяйте капачката на иглата обратно - може да повредите иглата или да се нараните случайно.

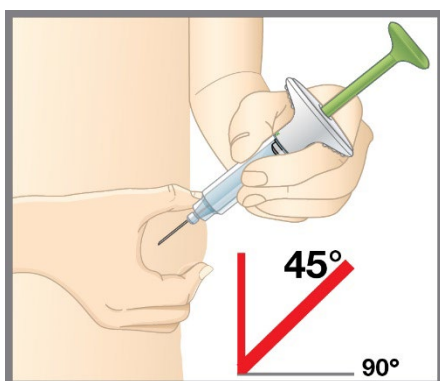
НЕ докосвайте иглата.

2б

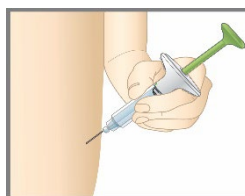


На мястото, където ще инжектирате, захванете внимателно кожата и задръжте кожната гънка.

2в



Поставете иглата под ъгъл 45 градуса. След това внимателно я въведете в кожата. Не измествайте иглата.



2г



Натиснете буталото.

Натиснете бавно буталото докрай, докато инжектирате цялото лекарство. Сивото бутало на спринцовката трябва да се натиска, докато достигне до края на спринцовката. Изтеглете внимателно иглата от кожата.

Притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. **НЕ** разтривайте мястото на инжектиране, тъй като това може да предизвика образуване на синини. Може да имате слабо кървене. Това е нормално.

Когато инжекцията е завършена, трябва да виждате зеленото стъбло на буталото по цялата дължина на тялото на спринцовката.

3 ЗАВЪРШЕТЕ

3а



Изхвърлете предварително напълнената спринцовка.

НЕ поставяйте обратно капачката на иглата. Изхвърлете спринцовката в контейнера за остри предмети или както е указано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Когато изхвърляте спринцовки и контейнер за остри предмети:

- Изхвърлете спринцовката в контейнера за остри предмети или както е указано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Не рециклирайте напълнения контейнер за остри предмети.
- Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно това как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

Съвети за безопасност

- Ако имате въпроси или нужда от помощ за употреба на предварително напълнената спринцовка, обадете се на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако имате проблеми със зрението, НЕ използвайте предварително напълнената спринцовка без помощ от лице, което е обучено да я използва.
- НЕ предоставяйте или НЕ използвайте повторно предварително напълнената спринцовка Taltz. Може да предадете инфекция или Вие да се заразите.
- Съхранявайте спринцовката на място, недостъпно за деца.
- Ако не притежавате контейнер за остри предмети, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно това къде може да получите такъв.

Често задавани въпроси

В. Какво ще се случи, ако видя мехурчета въздух в моята спринцовка?

О. Наличието на мехурчета въздух в спринцовката е нормално. Taltz се инжектира под кожата (подкожна инжекция). Мехурчетата въздух не са проблем при този вид инжекция. Те няма да Ви навредят или да повлияят на дозата.

В. Какво ще се случи, ако има капка течност на върха на иглата, когато отстраня капачката на иглата?

О. Наличието на капка течност на върха на иглата не е нещо необичайно. Това няма да Ви навреди или да повлияе на Вашата доза.

В. Какво ще се случи, ако не мога да натисна буталото?

О. Ако буталото заяжда или е повредено:

- НЕ продължавайте да използвате спринцовката.
- Извадете иглата от кожата.

В. Как ще разбера, че моята инжекция е извършена?

О. Когато инжекцията е извършена:

- Зеленото стъбло на буталото трябва да се вижда през цялата дължина на тялото на спринцовката
- Сивото бутало на спринцовката трябва да е натиснато до края на спринцовката.

В. Какво ще се случи, ако спринцовката бъде оставена на стайна температура за повече от 30 минути?

О. Ако е необходимо, спринцовката може да се остави извън хладилника при температура под 30 °C до 5 дни, ако се пази от пряка слънчева светлина. Taltz трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 5-дневния период при стайна температура.

Прочетете изцяло указанията за употреба и листовката, които се намират в тази кутия, за да научите повече за Вашето лекарство.

Листовка: информация за пациента

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка иксекизумаб (ixekizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Taltz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Taltz
3. Как да използвате Taltz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Taltz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Taltz и за какво се използва

Taltz съдържа активното вещество иксекизумаб.

Taltz е предназначен за лечение на описаните по-долу възпалителни заболявания:

- Плакетен псориазис при възрастни
- Плакетен псориазис при деца от 6-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 25 kg и при юноши
- Псориатичен артрит при възрастни
- Рентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни
- Нерентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни

Иксекизумаб принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на интерлевкин (IL). Това лекарство действа като блокира активността на белтък, наречен IL-17A, който спомага за развитието на псориазис и възпалително заболяване на ставите и гръбначния стълб.

Плакетен псориазис

Taltz се използва за лечение на кожно заболяване, наречено „плакетен псориазис“ при възрастни и при деца от 6-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 25 kg и при юноши с умерено до тежко заболяване. Taltz намалява признаците и симптомите на заболяването.

Използването на Taltz ще подобри изчистването на кожата Ви и ще намали симптомите, като лющене, сърбеж и болка.

Псориатичен артрит

Taltz се използва за лечение на заболяване, наречено „псориатичен артрит“ при възрастни, възпалително заболяване на ставите, често съпроводено от псориазис. Ако имате псориатичен артрит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства или в случай на непоносимост, ще Ви бъде даден Taltz за намаляване на

признаците и симптомите на заболяването. Taltz може да се използва самостоятелно или с друго лекарство наречено метотрексат.

Използването на Taltz ще Ви помогне за намаляване на признаците и симптомите на заболяването, подобряване на физическата функция (способност за извършване на обичайните ежедневни дейности) и забавяне на увреждането на ставите.

Аксиален спондилоартрит

Taltz се използва за лечение на възрастни с възпалително заболяване, засягащо предимно гръбначния стълб, което причинява възпаление на ставите на гръбначния стълб, наречено аксиален спондилоартрит. Ако състоянието е видимо с помощта на рентгенови лъчи, то се означава като "рентгенографски аксиален спондилоартрит"; ако се появи при пациенти без видими рентгенографски данни, се класифицира като „нерентгенографски аксиален спондилоартрит“. Ако имате аксиален спондилоартрит, първо ще Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от прилагането на тези лекарства, ще Ви бъде приложен Taltz, за намаляване на признаците и симптомите на заболяването, за намаляване на възпалението и подобряване на физическата Ви активност.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Taltz

Не използвайте Taltz

- ако сте алергични към иксекизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако считате, че може да сте алергични, обърнете се към Вашия лекар за съвет преди да използвате Taltz.
- ако имате инфекция, която Вашият лекар счита за важна (например, активна туберкулоза).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате Taltz:

- ако в момента имате инфекция или ако имате дълготрайни или повтарящи се инфекции;
- ако имате възпалително заболяване, засягащо червата, наречено болест на Крон;
- ако имате възпаление на дебелото черво - заболяване, наречено улцерозен колит;
- ако получавате някакво друго лечение за псориазис (като имunosупресор или фототерапия с ултравиолетова светлина) или за псориаатичен артрит.

Възпалителни заболявания на червата (болест на Крон или улцерозен колит)

Спрете да използвате Taltz и незабавно уведомете Вашия лекар или потърсете медицинска помощ, ако имате коремни спазми и болка, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (каквито и да е признаци на проблеми с червата).

Ако не сте сигурни, че някое от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да използвате Taltz.

Внимавайте за инфекции и алергични реакции

Taltz може да причини сериозни нежелани реакции, включително инфекции и алергични реакции. Трябва да следите за признаци на тези състояния, докато прилагате Taltz.

Спрете да използвате Taltz и кажете на Вашия лекар или потърсете медицинска помощ незабавно, ако забележите някакви признаци на сериозна инфекция или алергична реакция. Такива признаци са изброени в точка 4 „Сериозни нежелани реакции“.

Деца и юноши

Не използвайте това лекарство за лечение на плакатен псориазис при деца под 6 години, тъй като не е проучен при тази възрастова група.

Не използвайте това лекарство за лечение на псориаатичен артрит при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучен при тази възрастова група.

Други лекарства и Taltz

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра,

- ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.
- ако наскоро сте си направили или трябва да си направите имунизация. Не трябва да Ви се прилагат някои видове ваксини, докато използвате Taltz.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или ако планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да използвате това лекарство. За предпочитане е да се избягва употребата на Taltz по време на бременност. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Ако сте жена, която би могла да забременее, се препоръчва да избягвате забременяване и трябва да използвате ефективна контрацепция докато използвате Taltz и най-малко 10 седмици след последната доза Taltz.

Ако кърмите или планирате да кърмите, информирайте Вашия лекар преди да използвате това лекарство. Вие и Вашият лекар ще трябва да решите, дали може да кърмите или да използвате Taltz. Не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Taltz е малко вероятно да повлияе върху способността Ви да шофирате и да работите с машини.

Taltz съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 80 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Taltz съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,30 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка от 80 mg, което е еквивалентно на 0,30 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате Taltz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Taltz се прилага чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Вие и Вашият лекар или медицинска сестра трябва да решите, дали Вие сами да си инжектирате Taltz.

За употреба при деца с телесно тегло 25-50 kg дозите иксекизумаб от 40 mg трябва да се подготвят и приложат от квалифициран медицински специалист.

Използвайте предварително напълнената писалка Taltz 80 mg само при тези деца, при които е необходима доза от 80 mg и не се изисква приготвяне на дозата.

Важно е да не се опитвате да инжектирате сами, докато не сте обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. Човек, който се грижи за Вас, може също да Ви приложи инжекцията Taltz след подходящо обучение.

Използвайте метод за напомняне, като например бележки в календар или дневник, което ще Ви помогне да запомните следващата си доза, така че да избегнете пропускане или повторение на дозите.

Taltz е предназначен за дългосрочно лечение. Вашият лекар или медицинска сестра редовно ще следят Вашето състояние, за да проверят дали лечението има желания ефект.

Всяка писалка съдържа една доза Taltz (80 mg). Всяка писалка осигурява само една доза. Писалката не трябва да се разклаща.

Прочетете внимателно „Указанията за употреба“ за писалката преди за използвате Taltz.

Каква доза Taltz се прилага и колко дълго

Вашият лекар ще Ви обясни колко Taltz Ви е необходим и за колко време.

Плакатен псориазис при възрастни

- Първата доза е 160 mg (2 писалки, всяка по 80 mg) чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg (1 писалка) на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12. От 12-та седмица ще прилагате доза 80 mg (1 писалка) на всеки 4 седмици.

Плакатен псориазис при деца (на възраст на и над 6 години и най-малко 25 kg телесно тегло) и при юноши

Препоръчителната доза, приложена чрез подкожна инжекция при деца, се основава на следните тегловни категории:

Телесно тегло на детето	Препоръчителна начална доза (седмица 0)	Препоръчителна поддържаща доза на всеки 4 седмици (Q4W)
по-голямо от 50 kg	160 mg (2 писалки по 80 mg)	80 mg (1 писалка)
от 25 до 50 kg	80 mg (1 писалка)	40 mg (необходимо е приготвяне на дозата, ако спринцовка от 40 mg не е налична)

Ако предварително напълнена спринцовка от 40 mg не е налична, дозата 40 mg иксекизумаб трябва да се приготви и приложи от квалифициран медицински специалист, като се използва предварително напълнена спринцовка Taltz 80 mg.

Използвайте предварително напълнената писалка Taltz 80 mg само при тези деца, при които е необходима доза от 80 mg. Не използвайте предварително напълнената писалка Taltz 80 mg за приготвяне на дозата от 40 mg.

Taltz не се препоръчва за употреба при деца с телесно тегло под 25 kg.

Псориатичен артрит

За пациенти с псориатичен артрит, които имат също така умерен до тежък плакатен псориазис:

- Първата доза е 160(2 писалки, всяка по 80 mg) mg, приложени чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg (1 писалка) на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12. От седмица 12 ще прилагате доза 80 mg (1 писалка) на всяка 4-та седмица.

За другите пациенти с псориатичен артрит:

- Първата доза е 160 mg(2 писалки, всяка по 80 mg), приложени чрез подкожна инжекция. Тя може да се приложи от Вашия лекар или медицинска сестра.
- След първата доза ще прилагате доза 80 mg (1 писалка) на всяка 4-та седмица.

Аксиален спондилоартрит

Препоръчителната доза е 160 mg (2 писалки, всяка по 80 mg) чрез подкожна инжекция на седмица 0 , последвана от 80 mg (1 писалка) на всеки 4 седмици.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Taltz

Уведомете Вашия лекар, ако сте получили повече Taltz, отколкото трябва или дозата е приложена по-скоро, отколкото е предписано.

Ако сте пропуснали да използвате Taltz

Говорете с Вашия лекар, ако сте пропуснали да инжектирате доза Taltz.

Ако сте спрели употребата на Taltz

Не трябва да спирате употребата на Taltz без първо да разговаряте с Вашия лекар. Ако спрете лечението, симптомите на псориазис или псориаатичен артрит може се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете да използвате Taltz и уведомете Вашия лекар или потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции. Вашият лекар ще реши дали и кога може да възобновите лечението:

Възможна сериозна инфекция (може да засегне до 1 на 100 души) – признаците може да са:

- температура, грипоподобни симптоми, нощно изпотяване
- чувство за умора или задух, кашлица, която не отзвучава
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен обрив по кожата с мехури

Сериозна алергична реакция (може да засегнат до 1 на 1 000 души) - признаците може да са:

- затруднено дишане или преглъщане
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или прималяване
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж по кожата с червен обрив или подутини

Други нежелани реакции, които са били съобщени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на горните дихателни пътища със симптоми като болки в гърлото и запушен нос.
- реакции на мястото на инжектиране (например, зачервяване на кожата, болка).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- гадене.
- гъбични инфекции, като гъбички на стъпалото.
- болка в задната част на гърлото.
- херпес на устата, кожата и лигавиците (херпес симплекс, кожно-лигавичен)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- млечница (кандидоза на устната кухина).
- грип.
- хрема.

- бактериална инфекция на кожата.
- уртикария.
- секрет от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит).
- признаци на нисък брой на белите кръвни клетки, като температура, болки в гърлото или язви в устната кухина в резултат на инфекции (неутропения).
- нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения).
- екзема
- обрив
- бързо развиващ се оток на тъканите на шията, лицето, устата или гърлото (ангиоедем)
- коремни спазми и болка, диария, загуба на телло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гъбична инфекция на хранопровода (езофагеална кандидоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Taltz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката и върху картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява. Да не се поставя близо до задния панел на хладилника.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Taltz може да бъде оставен извън хладилник до 5 дни при температура не по-висока от 30°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че писалката е повредена или че лекарството е мътно, видимо кафяво или съдържа частици.

Това лекарство е предназначено само за еднократна употреба.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Taltz

- Активното вещество е иксекизумаб.
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 mg иксекизумаб в 1 ml разтвор.
- Другите съставки са: захароза; полисорбат 80; вода за инжекции. Освен това може да е добавен натриев хидроксид за регулиране на pH (вижте точка 2 „Taltz съдържа натрий“ и „Taltz съдържа полисорбат“).

Как изглежда Taltz и какво съдържа опаковката

Taltz е разтвор в прозрачна стъклена спринцовка. Неговият цвят може да варира от безцветен до бледожълт.

Спринцовката е поставена в еднодозова писалка за еднократна употреба.

Опаковки по 1, 2 или 3 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Ирландия.

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Leituva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

Taltz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

иксекизумаб



Преди да използвате Вашата предварително напълнена писалка:

Важни неща, които трябва да знаете

- Преди да използвате предварително напълнената писалка Taltz, прочетете и следвайте внимателно всички указания стъпка по стъпка. Запазете указанията за употреба за справка при необходимост.
- Предварително напълнената писалка съдържа 1 доза Taltz. Предварително напълнената писалка е предназначена САМО ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА.
- Предварително напълнената писалка не трябва да се разклаща.
- Предварително напълнената писалка съдържа части от стъкло. Работете внимателно с нея. Ако я изпуснете върху твърда повърхност, не я използвайте. Използвайте нова предварително напълнена писалка за Вашата инжекция.
- Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра могат да Ви помогнат да решите къде да инжектирате Вашата доза.
- Прочетете листовката на Taltz, която се намира в тази кутия, за да научите повече за Вашето лекарство.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

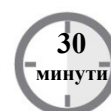
Преди да използвате предварително напълнената писалка Taltz, прочетете и следвайте внимателно всички указания стъпка по стъпка.

Указание за частите



1 ПРИГОТВЕТЕ СЕ

- 1a Извадете предварителна напълнената писалка от хладилника.** Оставете капачката на основата, докато не сте готови да инжектирате. **Изчакайте 30 минути**, за да може предварително напълнената писалка да се затопли до стайна температура преди да я използвате.



НЕ използвайте източници на топлина, за да затоплите лекарството, например микровълнова печка, топла вода или пряка слънчева светлина.

1b Пригответе материалите необходими за инжекцията Ви:

- 1 тампон, напоен със спирт
- 1 памучен тампон или марля
- 1 контейнер за остри предмети за изхвърляне на предварително напълнената писалка

1в



Разгледайте внимателно предварително напълнената писалка. Проверете етикета. Уверете се, че името Taltz се вижда на етикета.

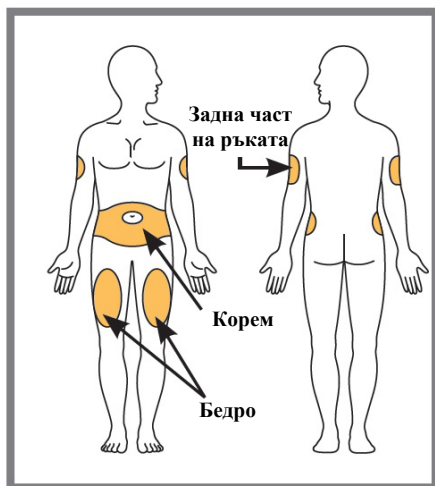
Лекарството вътре в писалката трябва да бъде бистро. Цветът му може да варира от безцветен до бледожълт.

Ако видите нещо от изброените по-долу, **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ** предварително напълнената писалка и я изхвърлете, както е указано:

- срокът на годност е изтекъл.
- изглежда повредена.
- лекарството е мътно, видимо кафяво или съдържа малки частици.

1г Измийте ръцете си преди да си инжектирате лекарството.

1д



Изберете място на инжектиране.

Можете да инжектирате в областта на корема, бедрото или в задната горна част на ръката. За да инжектирате в ръката, ще е необходимо някой друг да Ви помогне.

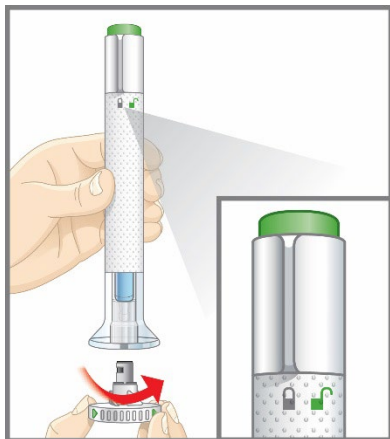
НЕ инжектирайте в зоните, където кожата е болезнена, има синини, зачервяване или е твърда, или в зоните, където имате белези или стрии. **НЕ** инжектирайте в диаметър 2,5 сантиметра около пъпа.

Променяйте местата на инжектиране. НЕ инжектирайте на едно и също място всеки път. Например, ако Вашата последна инжекция е направена в лявото бедро, следващата инжекция трябва да бъде направена в дясното бедро, корема или задната горна част на една от двете ръце.

1е Подгответе кожата си. Почистете кожата с тампон, напоен със спирт. Оставете мястото на инжектиране да изсъхне преди да инжектирате лекарството си.

2 ИНЖЕКТИРАЙТЕ

2а



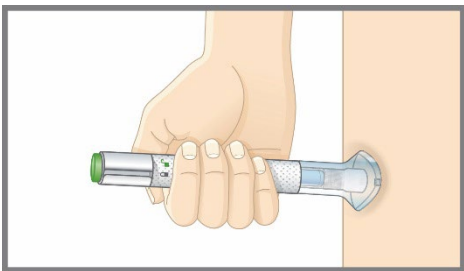
Уверете се, че заключващият пръстен е в позиция заключено.

Оставете капачката на основата докато не сте готови да инжектирате. **НЕ** докосвайте иглата.

Отвъртете капачката на основата.

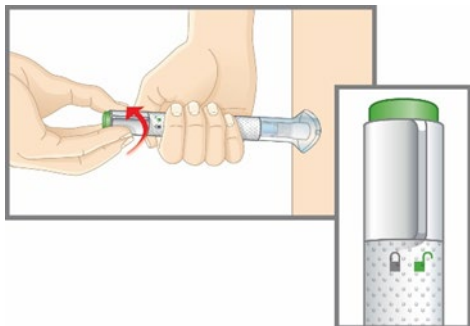
Изхвърлете капачката на основата в кофата за боклук. Няма да е необходимо да поставяте капачката на основата обратно – това може да повреди иглата или да стане причина да се нараните случайно.

2б



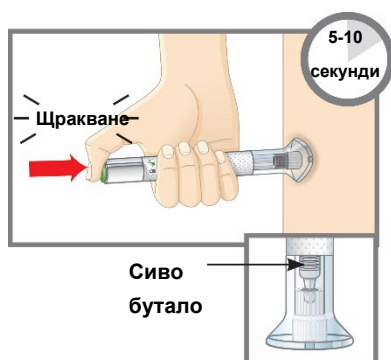
Поставете прозрачната основа стабилно и плътно върху кожата си.

2в



Дръжте основата върху кожата си и след това отключете, чрез завъртане на заключващия пръстен в позиция отключено. Вече сте готови да инжектирате.

2г



Натиснете и задръжете зеления бутон за инжектиране. Ще чуете силно щракване.

Продължете да държите прозрачната основа плътно към кожата си. Ще чуете второ силно щракване след около 5 до 10 секунди след първото щракване. **Второто силно щракване показва, че инжекцията е направена.**

Ще видите също сивото бутало в горната част на прозрачната основа.

Отстранете предварително напълнената писалка от кожата си.

Притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. **НЕ** разтривайте мястото на инжектиране, тъй като това може да предизвика образуване на синини. Може да имате слабо кървене. Това е нормално.

3 ЗАВЪРШЕТЕ

3а



Изхвърлете предварително напълнената писалка.

НЕ поставяйте обратно капачката на основата. Изхвърлете предварително напълнената писалка в контейнера за остри предмети или както е указано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Когато изхвърляте предварително напълнена писалка и контейнер за остри предмети:

- Изхвърлете писалката в контейнера за остри предмети или както е указано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Не рециклирайте напълнения контейнер за остри предмети.
- Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно това как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

Съвети за безопасност

- Ако имате въпроси или нужда от помощ за употреба на предварително напълнената писалка, обадете се на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако имате проблеми със зрението, НЕ използвайте предварително напълнената писалка без помощ от лице, което е обучено да я използва.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка на място, недостъпно за деца.
- Ако не притежавате контейнер за остри предмети, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно това къде може да получите такъв.

Често задавани въпроси

В. Какво ще се случи, ако видя мехурчета въздух в моята предварително напълнена писалка?

О. Наличието на мехурчета въздух в предварително напълнената писалка е нормално. Taltz се инжектира под кожата (подкожна инжекция). Мехурчетата въздух не са проблем при този вид инжекция. Те няма да Ви навредят или да повлияят на дозата.

В. Какво ще се случи, ако има капка течност на върха на иглата, когато отстраня капачката на основата?

О. Наличието на капка течност на върха на иглата не е нещо необичайно. Това няма да Ви навреди или да повлияе на Вашата доза.

В. Какво ще се случи, ако отключа предварително напълнената писалка и натисна зеления бутон за инжектиране, преди да развъртя капачката на основата?

О. Не отстранявайте капачката на основата. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

В. Трябва ли да задържам бутона за инжектиране докато инжектирането завърши?

О. Това не е необходимо, но може да Ви помогне да задържите предварително напълнената писалка стабилно и плътно към кожата си.

В. Какво ще се случи, ако иглата не се прибере след инжекцията?

О. Не докосвайте иглата и не поставяйте обратно капачката на основата. Изхвърлете предварително напълнената писалка в затварящ се, непробиваем контейнер за остри предмети. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

В. Какво ще се случи, ако чуя повече от 2 шраквания по време на инжекцията – 2 силни шраквания и едно тихо. Инжектирал ли съм цялата доза?

О. Някои пациенти могат да чуят тихо шракване точно преди второто силно шракване. Това е нормално. Не отстранявайте предварително напълнената писалка от кожата си, докато не чуете второто силно шракване.

В. Как ще разбера, че моята инжекция е извършена?

О. След като натиснете зеления бутон за инжектиране, ще чуете 2 силни шраквания. Второто шракване Ви показва, че инжекцията е извършена. Ще видите също така сивото бутало в горната част на прозрачната основа.

В. Какво ще се случи, ако предварително напълнената писалка бъде оставена на стайна температура за повече от 30 минути?

О. Ако е необходимо, предварително напълнената писалка може да се остави извън хладилника при температура под 30 °C до 5 дни, ако се пази от пряка слънчева светлина. Taltz трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 5-дневния период при стайна температура.

Прочетете изцяло указанията за употреба и листовката, които се намират в тази кутия, за да научите повече за Вашето лекарство.