

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Taltz 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ixekizumab er fremstillet i CHO-celler ved rekombinant DNA teknologi.

Taltz 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mg ixekizumab i 0,5 ml.

Hjælpestof med kendt effekt:

Én ml opløsning indeholder 0,30 mg polysorbat 80.

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 80 mg ixekizumab i 1 ml.

Hjælpestof med kendt effekt:

Én ml opløsning indeholder 0,30 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Injektionsvæsken er klar og farveløs til svagt gul, med en pH på mindst 5,2 og højst 6,2, og en osmolalitet på mindst 235 mOsm/kg og højst 360 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Plaque-psoriasis

Taltz er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Taltz er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos børn og unge fra 6 år med en kropsvægt på mindst 25 kg, som er kandidater til systemisk behandling.

Psoriasisartrit

Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD) (se pkt. 5.1).

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (radiografisk aksial spondylartrit)

Taltz er indiceret til behandling af aktiv ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.

Nonradiografisk aksial spondylartrit

Taltz er indiceret til behandling af aktiv nonradiografisk aksial spondylartrit hos voksne patienter med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR) scanning, som ikke har responderet tilstrækkeligt på nonsteroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Juvenil psoriasisartrit (JPsA)

Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv JPsA hos patienter i alderen 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg, som har responderet utilstrækkeligt på eller som er intolerante over for konventionel behandling.

Enthesitis-relateret artrit (ERA)

Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv ERA hos patienter i alderen 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg, som har responderet utilstrækkeligt på eller som er intolerante over for konventionel behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel skal anvendes under vejledning og supervision af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af sygdomme, for hvilke det er indiceret.

Dosering

Plaque-psoriasis hos voksne

Den anbefalede dosis er 160 mg som subkutan injektion ved uge 0, efterfulgt af 80 mg ved uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12 og herefter vedligeholdelsesdosis på 80 mg hver 4. uge (Q4W).

Pædiatrisk plaque-psoriasis (6 år og derover)

Der foreligger ingen data for sikkerhed og virkning hos børn under 6 år (se pkt. 5.1).

Tilgængelige data understøtter ikke en dosering ved en kropsvægt under 25 kg.

Den anbefalede dosis givet ved subkutan injektion hos børn er baseret på følgende vægtkategorier:

Barnets kropsvægt	Anbefalet startdosis (uge 0)	Herefter anbefalet dosis hver 4. uge (Q4W)
Højere end 50 kg	160 mg (to injektioner à 80 mg)	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

Til børn der ordineres 80 mg, kan Taltz bruges direkte fra den fyldte injektionssprøjte.

Hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig, skal doser under 80 mg klargøres af en sundhedsperson. For instruktioner om klargøring af ixekizumab doser på 40 mg, se pkt. 6.6.

Taltz anbefales ikke til børn med en kropsvægt under 25 kg. Kropsvægten hos børn skal registreres og kontrolleres regelmæssigt inden dosering.

Psoriasisartrit

Den anbefalede dosis er 160 mg som subkutan injektion ved uge 0 og herefter 80 mg hver 4. uge. For patienter med psoriasisartrit og samtidig moderat til svær plaque-psoriasis, er den anbefalede dosis den samme som for plaque-psoriasis.

Aksial spondylartrit (radiografisk og nonradiografisk)

Den anbefalede dosis er 160 mg som subkutan injektion ved uge 0 og herefter 80 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1 for yderligere information).

Juvenil idiopatisk artrit (6 år og derover)

Juvenil psoriasisartrit eller enthesitis-relateret artrit

Der foreligger ingen data for sikkerhed og virkning hos børn under 6 år (se pkt. 5.1).

Tilgængelige data understøtter ikke en dosering ved en kropsvægt under 25 kg.

Den anbefalede dosis givet ved subkutan injektion hos børn er baseret på følgende vægtkategorier:

Barnets kropsvægt	Anbefalet startdosis (uge 0)	Herefter anbefalet dosis hver 4. uge (Q4W)
Højere end 50 kg	160 mg (to injektioner à 80 mg)	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

Til børn der ordineres 80 mg, kan Taltz bruges direkte fra den fyldte injektionssprøjte.

Hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig, skal doser under 80 mg klargøres af en sundhedsperson. For instruktioner om klargøring af Taltz 40 mg, se pkt. 6.6.

Taltz anbefales ikke til børn med en kropsvægt under 25 kg. Kropsvægten hos børn skal registreres og kontrolleres regelmæssigt inden dosering.

For alle indikationer (plaque-psoriasis hos børn og voksne, psoriasisartrit, aksial spondylartrit, juvenil idiopatisk artrit, herunder juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret artrit) bør det overvejes at seponere behandlingen hos patienter, der ikke har vist respons efter 16 til 20 ugers behandling. Patienter med partielt respons initialt kan i visse tilfælde efterfølgende opnå bedring ved fortsat behandling ud over 20 uger.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos personer i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Der er begrænsede oplysninger for personer ≥ 75 år.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Taltz er ikke blevet undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Pædiatrisk plaque-psoriasis og juvenil idiopatisk artrit (juvenil psoriasisartrit eller enthesitis-relateret artrit) (kropsvægt under 25 kg og yngre end 6 år)

Det er ikke relevant at anvende Taltz til børn med en kropsvægt under 25 kg og til børn yngre end 6 år i behandlingen af moderat til svær plaque-psoriasis og juvenil idiopatisk artrit, herunder juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret artrit.

Administration

Subkutan anvendelse.

Taltz skal administreres som subkutan injektion. Der kan veksles mellem injektionsstederne. Hvis det er muligt, skal hudområder med psoriasis undgås som injektionssteder. Injektionsvæsken/injektionssprøjten må ikke omrystes.

Hvis lægen vurderer, at det er hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere Taltz efter grundig oplæring i subkutan injektionsteknik. Lægen bør dog sikre relevant opfølgning af patienterne. I indlægssedlen og brugervejledningen gives der en udførlig vejledning i administration.

Hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig, skal doser på mindre end 80 mg, som kræver klargøring, kun administreres af en sundhedsperson.

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk vigtige aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Behandling med Taltz er forbundet med en øget forekomst af infektioner, f.eks. infektion i øvre luftveje, oral candidiasis, konjunktivitis og tinea-infektioner (se pkt. 4.8).

Taltz bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en klinisk vigtig kronisk infektion eller en anamnese med tilbagevendende infektion. Patienter skal instrueres i at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer, der tyder på en infektion. Hvis der udvikles en infektion, skal patienten overvåges nøje, og Taltz skal seponeres, hvis patienten ikke responderer på standardbehandling, eller hvis infektionen bliver alvorlig. Behandlingen med Taltz må ikke genoptages, før infektionen er forsvundet.

Taltz må ikke gives til patienter med aktiv tuberkulose (TB). Hos patienter med latent TB skal behandling mod TB overvejes, før behandling med Taltz indledes.

Overfølsomhed

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af anafylaksi, angioødem, urticaria og i sjældne tilfælde sene (10-14 dage efter injektion) alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive udbredt urticaria, dyspnø og høje antistoftitre, er rapporteret. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal administration af Taltz omgående ophøre og relevant behandling indledes.

Inflammatorisk tarmsygdom (inklusive Chrons sygdom og colitis ulcerosa)

Der er blevet rapporteret om tilfælde af nyopstået eller forværret inflammatorisk tarmsygdom med ixekizumab (se pkt. 4.8). Ixekizumab anbefales ikke til patienter med inflammatorisk tarmsygdom. Hvis en patient udvikler tegn og symptomer på inflammatorisk tarmsygdom eller oplever forværring af en allerede eksisterende inflammatorisk tarmsygdom, skal ixekizumab seponeres og passende medicinsk behandling bør påbegyndes.

Immuniseringer

Taltz bør ikke anvendes sideløbende med levende vacciner. Der foreligger ingen data om respons på levende vacciner. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om respons på inaktiverede vacciner (se pkt. 5.1).

Hjælpstoffer med kendt effekt

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 40 mg dosis og pr. 80 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,15 mg polysorbat 80 i hver 40 mg fyldt injektionssprøjte, hvilket er ækvivalent med 0,30 mg/ml. Dette lægemiddel indeholder 0,3 mg polysorbat 80 i hver 80 mg fyldt injektionssprøjte, hvilket er ækvivalent med 0,30 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I studier med plaque-psoriasis er sikkerheden af Taltz i kombination med andre immunmodulerende midler eller lysbehandling ikke blevet evalueret.

I farmakokinetiske populationsanalyser blev lægemiddelclearance af ixekizumab ikke påvirket af samtidig administration af orale kortikosteroider, NSAID'er, sulfasalazin eller methotrexat.

Cytokrom P450 substrater

Resultater fra et lægemiddelinteraktionsstudie hos patienter med moderat til svær psoriasis har vist at 12 ugers administration af ixekizumab i kombination med lægemidler som metaboliseres af CYP3A4 (dvs. midazolam), CYP2C9 (dvs. warfarin), CYP2C19 (dvs. omeprazol), CYP1A2 (dvs. koffein) eller CYP2D6 (dvs. dextromethorfan) ikke har en klinisk signifikant påvirkning på farmakokinetikken af disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 10 uger efter endt behandling.

Graviditet

Der er begrænsede data vedrørende anvendelse af ixekizumab til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør behandling med Taltz undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om ixekizumab udskilles i human mælk eller absorberes systemisk efter indtagelse. Ixekizumab udskilles dog i små mængder i mælken hos cynomolgusaber. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Taltz seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Virkningen af ixekizumab på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Taltz påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (15,5 %) og infektioner i øvre luftveje (16,4 %) (oftest nasofaryngitis).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og post-marketing rapporter (tabel 1) er anført efter MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger anført først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først. Hyppighedskategorien for de enkelte bivirkninger er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

I alt er 8.956 patienter blevet behandlet med Taltz i blindede og åbne kliniske studier med plaque-psoriasis, psoriasisartrit, aksial spondylartrit og andre autoimmune sygdomme. Af disse blev 6.385 patienter eksponeret for Taltz i mindst ét år, hvilket kumulativt repræsenterer eksponering i 19.833 voksne patientår, og 196 børn hvilket kumulativt repræsenterer eksponering i 343 patientår.

Tabel 1. Liste over bivirkninger fra kliniske studier og post-marketing rapporter

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Infektion i øvre luftveje
	Almindelig	Tinea-infektion Herpes simplex (mukokutan)
	Ikke almindelig	Influenza Rhinitis Oral candidiasis Konjunktivitis Cellulitis
	Sjælden	Esophageal candidiasis
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem
	Sjælden	Anafylaksi
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Orofaryngeale smerter
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke almindelig	Inflammatorisk tarmsygdom
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Urticaria Udslæt Eksem Dyshidrotisk eksem
	Sjælden	Eksfoliativ dermatitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet ^a

^a Se afsnittet *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet

De hyppigst observerede reaktioner på injektionsstedet var erytem og smerte. Disse reaktioner var overvejende lette til moderate i sværhedsgrad og førte ikke til seponering af Taltz.

I studierne med plaque-psoriasis hos voksne, var reaktioner på injektionsstedet hyppigere hos personer med en kropsvægt < 60 kg sammenlignet med gruppen med en kropsvægt ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % for de kombinerede Q2W- og Q4W-grupper). I studierne med psoriasisartrit var reaktioner på injektionsstedet hyppigere hos personer med en kropsvægt < 100 kg sammenlignet med gruppen med en kropsvægt ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % for de kombinerede Q2W- og Q4W-grupper). I studierne med aksial spondylartrit var hyppigheden af reaktioner på injektionsstedet ens hos personer med en kropsvægt < 100 kg sammenlignet med gruppen med en kropsvægt ≥ 100 kg (14 % vs. 9 % for de kombinerede Q2W- og Q4W-grupper). Den øgede hyppighed af reaktioner på injektionsstedet for de kombinerede Q2W- og Q4W-grupper resulterede ikke i en seponering i hverken plaque-psoriasis-, psoriasisartrit- eller aksial spondylartrit-studierne.

Resultaterne beskrevet ovenfor er opnået med den oprindelige formulering af Taltz. I et enkeltblindet, randomiseret cross-over studie med 45 raske forsøgspersoner der sammenlignede den originale formulering med den reviderede, citratfrie formulering, blev der opnået statistisk signifikant lavere Visuel Analog Skala (VAS) smertescore med den citratfrie versus den oprindelige formulering under injektion (forskul i LS gennemsnitlig VAS-score -21,69) og 10 minutter efter injektion (forskul i LS gennemsnitlig VAS-score -4,47).

Infektioner

I den placebokontrollerede periode af de kliniske fase III-studier med plaque-psoriasis hos voksne blev der indrapporteret infektioner hos 27,2 % af de patienter, der blev behandlet med Taltz i op til 12 uger, sammenlignet med 22,9 % af de patienter, der fik placebo.

Størstedelen af infektionerne var ikke alvorlige og lette til moderate i sværhedsgrad og krævede i de fleste tilfælde ikke seponering af behandlingen. Alvorlige infektioner forekom hos 13 (0,6 %) af de patienter, der blev behandlet med Taltz, og hos 3 (0,4 %) af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4). Over hele behandlingsperioden blev der rapporteret infektioner hos 52,8 % af de patienter, der blev behandlet med Taltz (46,9 pr. 100 patientår). Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 1,6 % af patienterne behandlet med Taltz (1,5 pr. 100 patientår).

I kliniske studier med psoriasisartrit, plaque-psoriasis og aksial spondylartrit, var infektionsraten sammenlignelig, med undtagelse af hyppigheden af bivirkningerne influenza og konjunktivitis, som var almindelige hos patienter med psoriasisartrit.

Laboratoriebestemmelse af neutropeni og trombocytopeni

I studier med plaque-psoriasis udviklede 9 % af patienterne, behandlet med Taltz, neutropeni. I de fleste tilfælde var neutrofil-tallet ≥ 1.000 celler/mm³. Sådanne niveauer af neutropeni kan være vedvarende, svingende eller forbigående. 0,1 % af patienterne behandlet med Taltz udviklede et neutrofil-tal < 1.000 celler/mm³. Generelt var seponering af Taltz ikke nødvendig pga. neutropeni. Hos 3 % af patienterne behandlet med Taltz ændrede trombocyt-tallet sig fra normalt ved *baseline* til 75.000 - 150.000 celler/mm³. Trombocytopeni kan være vedvarende, svingende eller forbigående.

Hyppigheden af neutropeni og trombocytopeni i kliniske studier med psoriasisartrit og aksial spondylartrit er sammenlignelig med den observeret i kliniske studier med plaque-psoriasis.

Immunogenicitet

Ca. 9 - 17 % af de voksne patienter med plaque-psoriasis, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime, udviklede antistoffer mod lægemidlet, hvoraf størstedelen var i lave titre og ikke forbundet med reduceret klinisk respons ved op til 60 ugers behandling. Hos ca. 1 % af de patienter, der blev behandlet med Taltz, var de neutraliserende antistoffer forbundet med lav lægemiddelkoncentration og reduceret klinisk respons.

Hos patienter med psoriasisartrit, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime i op til 52 uger, udviklede ca. 11 % antistoffer mod lægemidlet, hvoraf størstedelen var i lave titre, og ca. 8 % havde konfirmerede neutraliserende antistoffer. Der blev ikke observeret nogen klar sammenhæng mellem tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer og påvirkning af lægemiddelkoncentration eller lægemiddel-virkning.

Hos pædiatriske patienter med psoriasis, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime i op til 12 uger, udviklede 21 patienter (18 %) antistoffer mod lægemidlet, hvoraf ca. halvdelen var i lave titre, og 5 patienter (4 %) havde konfirmerede neutraliserende antistoffer forbundet med lave lægemiddelkoncentrationer. Der var ingen sammenhæng med klinisk respons eller bivirkninger.

Hos patienter med radiografisk aksial spondylartrit, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime i op til 16 uger, udviklede 5,2 % antistoffer mod lægemidlet, hvoraf størstedelen var i lave titre, og 1,5 % (3 patienter) havde neutraliserende antistoffer (NAb). Hos disse 3 patienter havde NAb-positive prøver lav koncentration af ixekizumab, og ingen af disse patienter opnåede en ASAS40-respons. Hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime i op til 52 uger, udviklede 8,9 % antistoffer mod lægemidlet, hvoraf alle var i lave titre. Ingen patienter havde neutraliserende antistoffer, og der blev ikke observeret nogen klar sammenhæng mellem tilstedeværelsen af antistoffer mod lægemidlet og lægemiddelkoncentration, -virkning eller -sikkerhed.

Hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret artrit), der blev behandlet med ixekizumab ved det anbefalede doseringsregime i op til 104 uger, udviklede 18 patienter (22,8 %) antistoffer mod lægemidlet, hvoraf alle var lave til moderate i titre. Der blev ikke observeret nogen klar sammenhæng mellem tilstedeværelsen af antistoffer mod lægemidlet og lægemiddelkoncentration, -virkning eller -sikkerhed.

På tværs af alle indikationer er der ikke klart blevet fastslået en sammenhæng mellem immunogenicitet og behandlingsrelaterede bivirkninger.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen hos børn med plaque-psoriasis behandlet med Taltz hver 4. uge, er i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen hos voksne patienter med plaque-psoriasis, med undtagelse af hyppigheden af konjunktivitis, influenza og urticaria, som var almindelig. Inflammatorisk tarmsygdom var også hyppigere hos pædiatriske patienter, selvom den stadig var ikke almindelig. I det pædiatriske kliniske studie forekom Crohns sygdom hos 0,9 % af patienterne i Taltz-gruppen og 0 % af patienterne i placebogruppen over en 12 ugers placebokontrolleret periode. Crohns sygdom forekom hos i alt 4 Taltz-behandlede personer (2,0 %) i de kombinerede placebokontrollerede perioder og vedligeholdelsesperioderne i det pædiatriske kliniske studie.

Bivirkninger hos pædiatriske patienter behandlet med den anbefalede dosis ixekizumab ved subkutan injektion i det åbne kliniske studie for juvenil idiopatisk artrit (juvenil psoriasisartrit eller enthesitis-relateret artrit), var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for ixekizumab i det integrerede sikkerhedsdatasæt for indikationen pædiatrisk plaque psoriasis samt indikationerne moderat til svær plaque psoriasis, psoriasisartrit og aksial spondylartrit hos voksne med undtagelse af hyppigheden for influenza (almindelig), rhinitis (almindelig) og konjunktivitis (almindelig).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 180 mg er blevet administreret subkutan i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. Overdoser på op til 240 mg subkutan som en enkelt administration er blevet rapporteret i kliniske studier uden alvorlige bivirkninger.

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at relevant symptomatisk behandling omgående indledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC13.

Virkningsmekanisme

Ixekizumab er et monoklonalt antistof af typen IgG4, der med høj affinitet (< 3 pM) og specificitet binder sig til interleukin 17A (både IL-17A og IL-17A/F). Forhøjede koncentrationer af IL-17A har været impliceret i patogenesen af psoriasis ved at fremme proliferation og aktivering af keratinocytter, såvel som i patogenesen af psoriasisartrit og aksial spondylarthritis ved at medføre inflammation, der fører til erosiv knoglebeskadigelse og patologisk ny knogledannelse. Neutralisering af IL-17A med

ixekizumab hæmmer disse virkninger. Ixekizumab binder sig ikke til liganderne IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E eller IL-17F.

Bindingsanalyser *in vitro* bekræftede, at ixekizumab ikke binder sig til human Fcγ-receptor I, IIa og IIIa eller til komplementkomponent C1q.

Farmakodynamisk virkning

Ixekizumab modulerer biologiske responser, der induceres eller reguleres af IL-17A. På baggrund af data fra biopsier af psoriasislæderet hud fra et fase I-studie var der en dosisrelateret tendens i retning mod nedsat epidermal tykkelse, nedsat antal af prolifererende keratinocytter, T-celler og dendritiske celler såvel som reduktion i niveauerne af lokale inflammatoriske markører fra *baseline* til dag 43. Som en direkte konsekvens reducerer behandling med ixekizumab erytem, induration og afskalning, der ses ved plaque-psoriasis-læsioner.

Det er vist, at ixekizumab sænker (inden for 1 uges behandling) koncentrationen af C-reaktivt protein, som er en markør for inflammation.

Klinisk virkning og sikkerhed

Plaque-psoriasis hos voksne

Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier hos voksne patienter (N = 3.866) med moderat til svær plaque-psoriasis, der var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling (UNCOVER-1, UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev også vurderet *versus* etanercept (UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Patienter randomiseret til ixekizumab, som opnåede sPGA (0,1)-respons (statisk *Physicians Global Assessment*) ved uge 12, blev randomiseret på ny til at få placebo eller ixekizumab i yderligere 48 uger (UNCOVER-1 og UNCOVER-2); patienter randomiseret til placebo, etanercept eller ixekizumab, som ikke opnåede et sPGA (0,1)-respons, fik ixekizumab i op til 48 uger. Derudover blev langtidsvirkning og sikkerhed evalueret i alle 3 studier i op til 5 år hos patienter, som deltog gennem hele studiet.

64 % af patienterne havde tidligere fået systemisk behandling (biologisk, konventionel systemisk eller psoralen og ultraviolet A (PUVA)), 43,5 % havde tidligere fået lysbehandling, 49,3 % havde tidligere fået konventionel systemisk behandling, og 26,4 % havde tidligere fået biologisk behandling. 14,9 % havde fået mindst ét anti-TNF-alfa-middel, og 8,7 % havde fået et anti-IL-12/IL-23. 23,4 % af patienterne havde tidligere haft psoriasisartrit ved *baseline*.

I alle tre studier var de co-primære endepunkter andelen af patienter, der opnåede en PASI 75-score (*Psoriasis Area and Severity Index*) og en sPGA-score på "0" ("clear" [ingen symptomer]) eller "1" ("minimal" [minimale symptomer]) ved uge 12 *versus* placebo. Median-PASI-score ved *baseline* var i intervallet 17,4 - 18,3; 48,3 % til 51,2 % af patienterne havde en sPGA-score ved *baseline* på svær eller meget svær, og den gennemsnitlige *Itch Numeric Rating Scale (Itch NRS)* ved *baseline* var i intervallet 6,3 - 7,1.

Klinisk respons efter 12 uger

I UNCOVER-1 blev 1.296 patienter randomiseret i forholdet (1:1:1) til at få enten placebo eller ixekizumab (80 mg hver 2. eller 4. uge [Q2W eller Q4W] efter en startdosis på 160 mg) i 12 uger.

Tabel 2. Effekteresultater ved uge 12 i UNCOVER-1

Endepunkter	Antal patienter (%)			Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	Placebo (N = 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA på "0" (<i>clear</i>) eller "1" (<i>minimal</i>)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA på "0" (<i>clear</i>)	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)
Reduktion i <i>Itch</i> NRS på ≥ 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)

Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat populationen.

Bemærk: Patienter med manglende data blev talt med som ikke-responder.

^a *p < 0,001 sammenlignet med placebo.*

^b *Patienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 374, ixekizumab 80 mg Q4W N = 379, ixekizumab 80 mg Q2W N = 391.*

I UNCOVER-2 blev 1.224 patienter randomiseret i forholdet (1:2:2:2) til at få enten placebo eller ixekizumab (80 mg hver 2. eller 4. uge [Q2W eller Q4W] efter en startdosis på 160 mg) eller 50 mg etanercept to gange ugentligt i 12 uger.

Tabel 3. Effektresultater ved uge 12 i UNCOVER-2

Endepunkter	Antal patienter (%)				Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	Placebo (N = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg to gange ugentligt (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA på "0" (<i>clear</i>) eller "1" (<i>minimal</i>)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA på "0" (<i>clear</i>)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	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,b}	248 (70,7) ^{a,b}	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,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Reduktion i <i>Itch NRS</i> på ≥ 4 ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat populationen.

Bemærk: Patienter med manglende data blev talt med som ikke-responder.

^a *p < 0,001 sammenlignet med placebo.*

^b *p < 0,001 sammenlignet med etanercept.*

^c *p < 0,01 sammenlignet med placebo.*

^d *Patienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 135, ixekizumab 80 mg Q4W N = 293, ixekizumab 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306.*

I UNCOVER-3 blev 1.346 patienter randomiseret i forholdet (1:2:2:2) til at få enten placebo eller ixekizumab (80 mg hver 2. eller 4. uge [Q2W eller Q4W] efter en startdosis på 160 mg) eller 50 mg etanercept to gange ugentligt i 12 uger.

Tabel 4. Effektresultater ved uge 12 i UNCOVER-3

Endepunkter	Antal patienter (%)				Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	Placebo (N = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg to gange ugentligt (N = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA på "0" (<i>clear</i>) eller "1" (<i>minimal</i>)	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 på "0" (<i>clear</i>)	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)
Reduktion i <i>Itch</i> NRS på ≥ 4 ^c	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)

Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat populationen.

Bemærk: Patienter med manglende data blev talt med som ikke-responder.

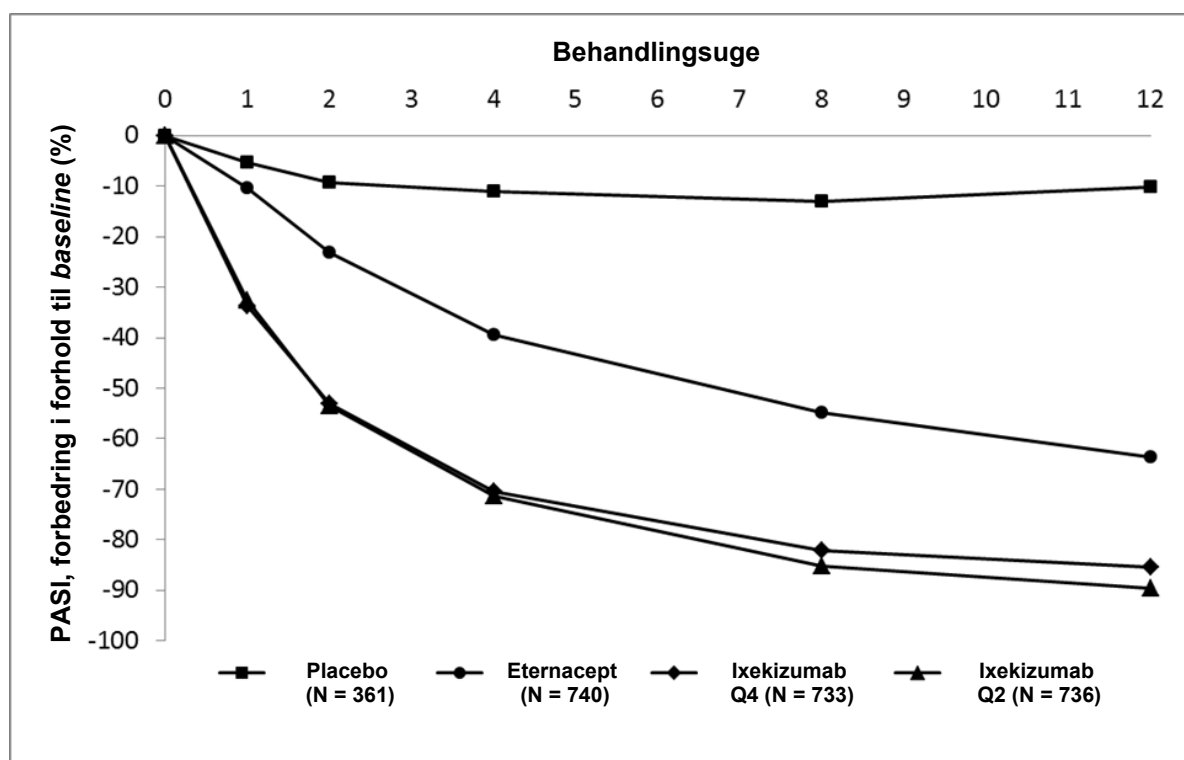
^a *p < 0,001 sammenlignet med placebo.*

^b *p < 0,001 sammenlignet med etanercept.*

^c *Patienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 158, ixekizumab 80 mg Q4W N = 313, ixekizumab 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312.*

Ixekizumab var forbundet med en hurtigt indsættende virkning med en reduktion i gennemsnitlig PASI på > 50 % ved uge 2 (figur 1). Procentdelen af patienter, der opnåede PASI 75, var signifikant højere for ixekizumab sammenlignet med placebo og etanercept så tidligt som i uge 1. Ca. 25 % af de patienter, der blev behandlet med ixekizumab, havde opnået en PASI-score < 5 ved uge 2, mere end 55 % havde opnået PASI-score < 5 ved uge 4, og procentdelen var steget til 85 % ved uge 12 (sammenlignet med 3 %, 14 % og 50 % for etanercept). Der blev set signifikante forbedringer i sværhedsgraden af kløe ved uge 1 hos de patienter, der blev behandlet med ixekizumab.

Figur 1. PASI-score, procentvis forbedring fra *baseline* (mBOCF) hos *intent-to-treat* populationen i perioden med induktionsdoserings – UNCOVER-2 og UNCOVER-3



Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev påvist uafhængig af alder, køn, race, kropsvægt, PASI-score ved *baseline*, lokalisering af plaques, samtidig psoriasisartrit og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Ixekizumab havde effekt hos patienter, der ikke tidligere havde fået systemisk eller biologisk behandling, og hos patienter, der var blevet eksponeret for biologisk lægemiddel/anti-TNF eller ikke havde haft effekt af biologisk lægemiddel/anti-TNF.

Af de patienter, der ikke opnåede et sPGA (0,1)-respons på etanercept ved uge 12 i UNCOVER-2 (N = 200), og som overgik til ixekizumab 80 mg Q4W efter en udvaskningsperiode på 4 uger, opnåede henholdsvis 73 % og 83,5 % sPGA (0,1) og PASI 75 efter behandling med ixekizumab i 12 uger.

I de to kliniske studier, der inkluderede en aktiv komparator (UNCOVER-2 og UNCOVER-3), var forekomsten af alvorlige bivirkninger 1,9 % for både etanercept og ixekizumab, og henholdsvis 1,2 % i etanercept-armen og 2,0 % i ixekizumab-armene seponerede behandlingen som følge af bivirkninger. Forekomsten af infektioner var 21,5 % for etanercept og 26,0 % for ixekizumab, hvor 0,4 % af disse var alvorlige for etanercept og 0,5 % for ixekizumab.

Opretholdelse af respons ved uge 60 og op til 5 år

Patienter, der oprindeligt var randomiseret til ixekizumab, og som responderede ved uge 12 (dvs. sPGA-score på 0,1) i UNCOVER-1 og UNCOVER-2, blev randomiseret på ny til yderligere 48 ugers behandling med placebo eller ixekizumab (80 mg hver 4. eller 12. uge [Q4W eller Q12W]).

For sPGA (0,1)-responderende patienter ved uge 12, der var re-randomiseret til ophør med behandling (dvs. placebo), var mediantiden til recidiv (sPGA $\geq$ 3) 164 dage i UNCOVER-1 og UNCOVER-2, når studierne blev puljet. Blandt disse patienter genvandt 71,5 % som minimum et sPGA (0,1)-respons inden for 12 uger efter genoptagelse af behandling med ixekizumab 80 mg Q4W.

Tabel 5. Opretholdelse af respons og effekt ved uge 60 (studierne UNCOVER-1 og UNCOVER-2)

Endepunkter	Antal patienter (%)				Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	80 mg Q4W (induktion)/ placebo (vedligeholdelse) (N = 191)	80 mg Q2W (induktion)/ placebo (vedligeholdelse) (N = 211)	80 mg Q4W (induktion)/ 80 mg Q4W (vedligeholdelse) (N = 195)	80 mg Q2W (induktion)/ 80 mg Q4W (vedligeholdelse) (N = 221)	80 mg Q4W (induktion)/ 80 mg Q4W (vedligeholdelse)	80 mg Q2W (induktion)/ 80 mg Q4W (vedligeholdelse)
Opretholdt sPGA på "0" (<i>clear</i>) eller "1" (<i>minimal</i>)	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)
Opretholdt eller opnået sPGA 0 (<i>clear</i>)	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)
Opretholdt eller opnået 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)
Opretholdt eller opnået 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)
Opretholdt eller opnået 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)

Forkortelser: N = antal patienter i analysepopulationen.

Bemærk: Patienter med manglende data blev talt med som ikke-responderer.

^a $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

Ixekizumab havde effekt med hensyn til at opretholde respons hos patienter, der ikke tidligere havde fået systemisk eller biologisk behandling, og hos patienter, der var blevet eksponeret for biologisk lægemiddel/anti-TNF eller ikke havde haft effekt af biologisk lægemiddel/anti-TNF.

Der blev påvist signifikant større forbedringer ved uge 12 i forhold til *baseline* sammenlignet med placebo og etanercept ved neglepsoriasis (målt ved *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]), ved psoriasis i hårbunden (målt ved *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI]) og ved palmoplantar psoriasis (målt ved *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI]), og var opretholdt ved uge 60 hos patienter, der blev behandlet med ixekizumab, og som var sPGA (0,1)-responderende ved uge 12.

Ud af 591 forsøgspersoner, der fik ixekizumab Q2W i induktionsperioden, og efterfølgende Q4W i studierne UNCOVER-1, UNCOVER-2 og UNCOVER-3, gennemførte 427 forsøgspersoner 5 år med ixekizumab-behandling, og blandt disse krævede 101 patienter en dosiseskalering. Blandt de patienter der gennemførte uge 264 evalueringen (N = 427), blev henholdsvis 295 patienter (69 %), 289 patienter (68 %) og 205 patienter (48 %) observeret til at have sPGA (0,1), PASI 90 og PASI 100 respons ved uge 264. DLQI blev indsamlet efter induktionsperioden i UNCOVER-1 og UNCOVER-2. 113 patienter (66 %) blev observeret at have DLQI (0,1) respons.

Livskvalitet/patientrapporterede resultater

På tværs af studierne var ixekizumab ved uge 12 forbundet med en statistisk signifikant forbedring i helbredsrelateret livskvalitet (*Health-related Quality of Life*) vurderet ved gennemsnitlige reduktionsintervaller fra *baseline* i *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (ixekizumab 80 mg Q2W fra -10,2 til -11,1; ixekizumab 80 mg Q4W fra -9,4 til -10,7; etanercept fra -7,7 til -8,0 og placebo fra -1,0 til -2,0). En signifikant større andel af patienter behandlet med ixekizumab opnåede en DLQI-score på 0 eller 1. På tværs af studierne opnåede en signifikant større andel af patienterne behandlet

med ixekizumab en reduktion af *Itch NRS* ≥ 4 point ved uge 12 (84,6 % for ixekizumab Q2W, 79,2 % for ixekizumab Q4W og 16,5 % for placebo), og virkningen blev opretholdt frem til uge 60 hos patienter behandlet med ixekizumab, som var sPGA(0 eller 1)-responderende ved uge 12. Der var ikke evidens for forværring af depression efter op til 60 ugers behandling med ixekizumab, vurderet ved *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*.

Post-marketing, direkte komparative studier

IXORA-S: I et dobbeltblindet studie var ixekizumab superior mod ustekinumab på det primære studiemål PASI 90 respons ved uge 12 (tabel 6). Responsstart var superior på PASI 75 allerede ved uge 2 ($p < 0,001$), og på PASI 90 og PASI 100 ved uge 4 ($p < 0,001$). Ixekizumabs superioritet *versus* ustekinumab blev også vist i de vægtstratificerede subgrupper.

Tabel 6. PASI-responsrater fra komparativt studie med ixekizumab *versus* ustekinumab

	Uge 12		Uge 24		Uge 52	
	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**
Patienter (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 %)

* Ixekizumab 160 mg givet som en loading dosis efterfulgt af 80 mg ved uge 2,4,6,8,10 og 12, samt 80 mg Q4W derefter

** Vægtbaseret dosering: Patienter behandlet med ustekinumab fik 45 mg eller 90 mg ved uge 0 og 4, og derefter hver 12. uge indtil uge 52 (doseret efter vægt pr. godkendt dosering)

[§] $p < 0,001$ *versus* ustekinumab (p -værdi kun angivet for det primære endepunkt)

IXORA-R: Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev også undersøgt ved et 24 ugers randomiseret, dobbeltblindet parallelgruppe-studie, som sammenlignede ixekizumab med guselkumab, hvor ixekizumab var superior så tidligt som i uge 4 for opnåelse af fuldstændig heling af huden og for det primære studiemål (PASI 100 ved uge 12) og non-inferior PASI 100 ved uge 24 (tabel 7).

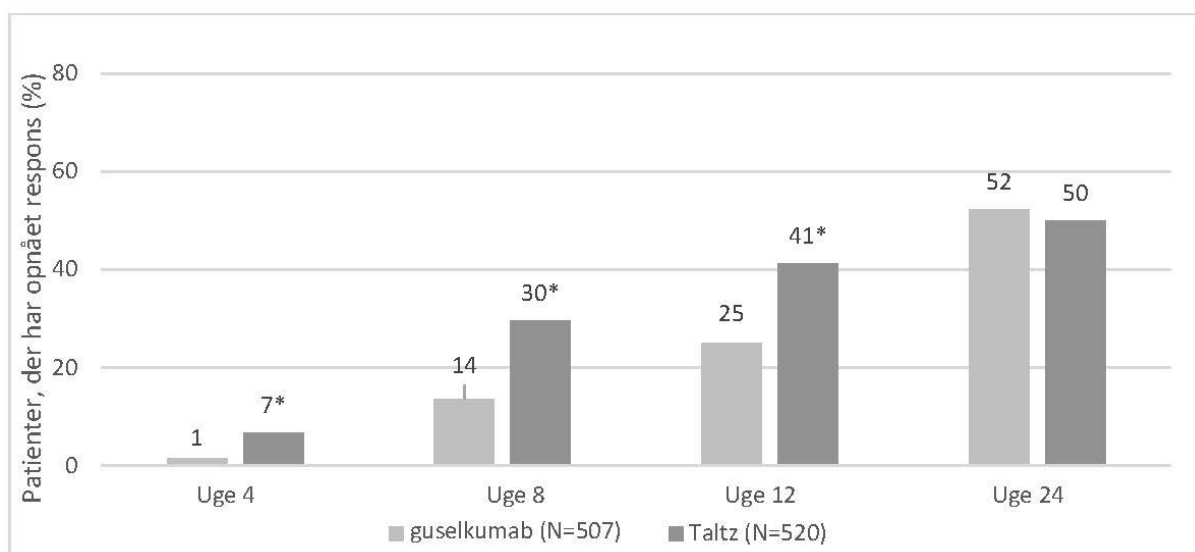
Tabel 7. Responsrater fra komparativt studie med ixekizumab *versus* guselkumab, *intent-to-treat* population^a

Endepunkt	Tidspunkt	Guselkumab (N = 507) respons, n (%)	Ixekizumab (N = 520) respons, n (%)	Forskel (IXE - GUS), % (CI)	p-værdi
Primære mål					
PASI 100	Uge 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	< 0,001
Vigtige sekundære mål					
PASI 75	Uge 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	< 0,001
PASI 90	Uge 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	< 0,001
PASI 100	Uge 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	< 0,001
PASI 90	Uge 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	Uge 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	< 0,001
PASI 50	Uge 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	< 0,001
PASI 100	Uge 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	< 0,001
PASI 100	Uge 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = Antal patienter i analysepopulationen; n = antal patienter i den specifikke kategori; PASI = psoriasisområde og sværhedsgradsindex; sPGA = static physician global assessment.

^a Endepunkter var gated i denne rækkefølge

Figur 2: PASI 100 ved uge 4, 8, 12 og 24, NRI



* $p < 0,001$ vs guselkumab ved uge 4, 8, og 12

NRI = Non-Responder Imputation

Virkning ved genital psoriasis

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (IXORA-Q) blev udført hos 149 voksne patienter (24 % kvinder) med moderat til svær genital psoriasis (med *sPGA of Genitalia*-score ≥ 3), en minimumsinvolvering af kropsoverfladen (*Body Surface Area – BSA*) på 1 % (60,4 % havde en $BSA \geq 10$ %) samt en anamnese med behandlingssvigt eller intolerans overfor mindst en topikal behandling af genital psoriasis. Patienterne havde som minimum haft moderat plaque-psoriasis (defineret ved en *sPGA*-score på ≥ 3 og kandidat til lysbehandling og/eller systemisk behandling) i mindst 6 måneder.

Patienter randomiseret til ixekizumab fik en startdosis på 160 mg efterfulgt af 80 mg hver 2. uge i 12 uger. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede en *sPGA of Genitalia*-score (*sPGA of Genitalia* 0/1) på 0 ("clear" [ingen symptomer]) eller 1 ("minimal" [minimale symptomer]). Ved uge 12 opnåede signifikant flere patienter i ixekizumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen en *sPGA of Genitalia* 0/1 og en *sPGA* 0/1 uafhængigt af *baseline BSA* (*baseline BSA* 1 % - < 10 % hhv. ≥ 10 %: *sPGA of Genitalia* "0" eller "1": ixekizumab 71 %, hhv. 75 %; placebo: 0 %, hhv. 13 %). En signifikant større andel patienter behandlet med ixekizumab opnåede en reduktion i de patientrapporterede resultater angående sværhedsgraden af genital smerte, genital kløe, genital psoriasis's påvirkning på den seksuelle aktivitet samt *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI).

Tabel 8. Effektræsultater ved uge 12 hos voksne med genital psoriasis i studiet IXORA-Q; NRI^a

Endepunkter	Ixekizumab	Placebo	Forskel fra placebo (95 % konfidensinterval)
Antal randomiserede patienter (N)	N = 75	N = 74	
sPGA of Genitalia “0” eller “1”	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA “0” eller “1”	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N med baseline GPSS Itch NRS Score ≥ 3	N = 62	N = 60	
GPSS Genital Itch (≥ 3 points forbedring)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N med baseline SFQ punkt 2 Score ≥ 2	N = 37	N = 42	
SFQ-punkt 2 score, “0” (aldrig begrænset) eller “1” (sjældent begrænset)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Forkortelser: NRI = Non-Responder Imputation; sPGA = statistisk Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index;

^b Samlet DLQI score på 0,1 indikerer, at hudens tilstand ikke påvirker patientens liv. sPGA på “0” eller “1” er svarende til “clear” eller “minimal”; NRS = Numeric Rating Scale

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter-studie (IXORA-Peds) inkluderede 201 børn fra 6 år til under 18 år med moderat til svær plaque-psoriasis (defineret ved en sPGA-score ≥ 3 involverende ≥ 10 % af kropsoverfladearealet og en PASI-score ≥ 12), som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling, eller som var utilstrækkelig kontrolleret ved topikal behandling.

Patienterne blev randomiseret til placebo (n = 56), etanercept (n = 30) eller ixekizumab (n = 115) med dosering stratificeret efter vægt:

- < 25 kg: 40 mg i uge 0 efterfulgt af 20 mg Q4W (n = 4)
- 25 kg til 50 kg: 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg Q4W (n = 50)
- > 50 kg: 160 mg i uge 0 efterfulgt af 80 mg Q4W (n = 147)

Patienter randomiseret til etanercept (patienter med svær psoriasis) fik 0,8 mg/kg, og ikke over 50 mg pr. dosis, hver uge fra uge 0 til og med uge 11.

Efter den indledende 12-ugers dobbeltblindede induktionsperiode var patienterne kvalificerede til at indgå i en 48-ugers åben vedligeholdelsesperiode (fra uge 12 til uge 60) med ixekizumab i en vægtafhængig dosis, efterfulgt af en forlængelsesperiode på op til 108 uger.

Klinisk respons ved uge 12

Behandlingsrespons blev vurderet efter 12 uger og blev defineret som andelen af patienter, der opnåede det ko-primære endepunkt for en sPGA-score på “0” (clear) eller “1” (minimal) med mindst

en 2-punkts forbedring fra *baseline* og andelen af patienter, der opnåede en reduktion i PASI-score på mindst 75 % (PASI 75) fra *baseline*.

Andre evaluerede resultater ved uge 12 inkluderede andelen af patienter, der opnåede PASI 90, PASI 100, sPGA på "0" og en forbedring af kløe-sværhedsgraden målt ved en reduktion på mindst 4 point på en 11-punkts numerisk vurderingsskala for kløe.

Patienterne havde en median *baseline* PASI score på 17 (interval: 12 - 49). *Baseline* sPGA score var svær eller meget svær hos 49 %. Af alle patienter havde 22 % fået forudgående lysbehandling og 32 % havde fået forudgående konventionel systemisk behandling til behandling af psoriasis.

25 % af patienterne (n = 43) var under 12 år (14 % af patienterne [n = 24] var 6 - 9 år og 11 % af patienterne [n = 19] var 10 - 11 år); 75 % (n = 128) var 12 år eller derover.

De kliniske responsdata er vist i tabel 9.

Tabel 9. Effekteresultater hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis, NRI

Endepunkter	Ixekizumab ^a (N = 115) n (%)	Placebo (N = 56) n (%)	Forskel vs placebo (95 % konfidensinterval)	Etanercept ^b (N = 30) n (%)	Forskel vs etanercept (95 % konfidensinterval) ^b
sPGA "0" (<i>clear</i>) or "1" (<i>minimal</i>) ^c					
Uge 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0 (0)	36,8 (21,5; 52,2)
Uge 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA "0" (<i>clear</i>) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
Uge 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Uge 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Itch NRS (≥ 4 point forbedring) ^{d,e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Ikke evalueret	---

Forkortelser: N = Antal patienter i intent-to-treat populationen, NRI = Non-Responder Imputation.

^a Ved uge 0 fik patienterne 160 mg, 80 mg, eller 40 mg ixekizumab efterfulgt af 80 mg, 40 mg, eller 20 mg hver 4. uge, afhængig af vægtkategori, i 12 uger.

^b Sammenligning med etanercept blev udført for sub-populationen af patienter udenfor USA og Canada med svær Ps (N for ixekizumab = 38).

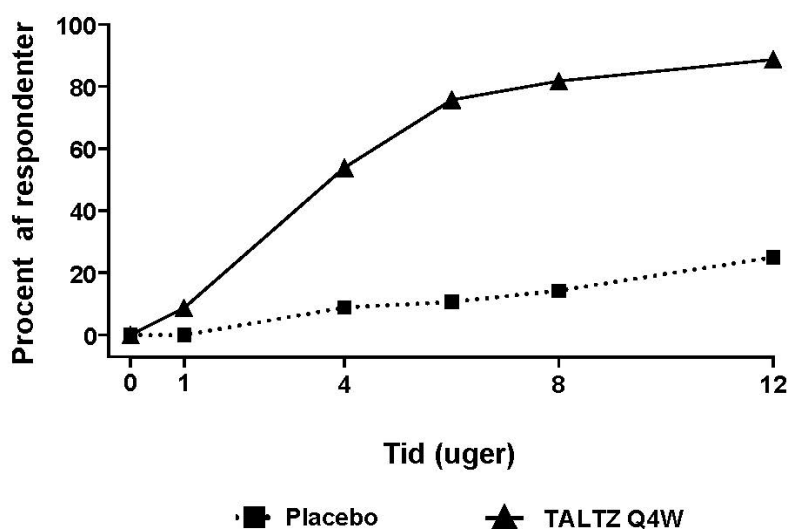
^c Ko-primære endepunkter.

^d Resultater ved uge 12.

^e Itch NRS (≥ 4 forbedring) hos patienter med baseline Itch NRS ≥ 4 . Antal ITT-patienter med baseline Itch NRS Score ≥ 4 er følgende: ixekizumab, n = 83, PBO, n = 40.

^f p < 0,001

Figur 3. Procentdel af patienter som opnåede PASI 75 for pædiatrisk psoriasis til og med uge 12



Patienter i ixekizumab-behandlingsgruppen havde klinisk betydningsfulde højere CDLQI/DLQI (0,1) respons ved uge 12 (NRI) sammenlignet med placebo. Forskellen mellem behandlingsgrupperne var tydelig allerede fra uge 4.

Der var større forbedringer ved uge 12 i forhold til *baseline* sammenlignet med placebo for neglepsoriasis (målt ved *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI = 0: ixekizumab 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), psoriasis i hårbunden (målt ved *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI = 0: ixekizumab 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) og for palmoplantar psoriasis (målt ved *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI 75: ixekizumab 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Vedligeholdelse af respons ved uge 60 og op til 108 uger

Hos patienter, der blev kontinuerligt behandlet med ixekizumab, blev klinisk relevante forbedringer i effektendepunkterne opretholdt frem til uge 108:

- PASI 75: 83,0 % ved uge 60; 76,6 % ved uge 108 (NRI)
- sPGA (0,1): 74,5 % ved uge 60; 68,1 % ved uge 108 (NRI)

Psoriasisartrit

Ixekizumab blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-studier hos 780 patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 3 hævede og ≥ 3 ømme led). Patienterne havde diagnosen psoriasisartrit (defineret ved klassifikationskriterierne for psoriasisarthritis *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* [CASPAR]) med en varighed på 5,33 år (median), og havde samtidig plaque-psoriasis hudlæsioner (94,0 %) eller dokumenteret plaque-psoriasis i anamnesen, hvoraf 12,1 % af patienterne havde moderat til svær plaque-psoriasis ved *baseline*. Over 58,9 % og 22,3 % af patienterne med psoriasisartrit havde henholdsvis enthesitis og dactylitis ved *baseline*. Det primære endepunkt for begge studier var *American College of Rheumatology* (ACR) 20-respons ved uge 24, efterfulgt af en langvarig forlængelsesperiode fra uge 24 til uge 156 (3 år).

I *Psoriatic Arthritis Study 1* (SPIRIT-P1) blev patienter med aktiv psoriasisartrit, der ikke tidligere havde fået biologisk behandling, randomiseret til placebo, adalimumab 40 mg en gang hver 2. uge (aktiv reference kontrol-arm), ixekizumab 80 mg 1 gang hver 2. uge (Q2W) eller 80 mg 1 gang hver 4. uge (Q4W). Begge ixekizumab-regimer inkluderede en 160 mg startdosis. I studiet havde 85,3 % af patienterne tidligere været i behandling med ≥ 1 konventionel sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (cDMARD). 53 % af patienterne var i samtidig behandling med MTX med en gennemsnitlig ugentlig dosis på 15,8 mg. 67 % af patienterne, som var i samtidig behandling med MTX, fik en dosis på 15 mg eller større. Patienterne med et utilstrækkeligt respons ved uge 16 fik en

supplerende behandling (ændring af standardbehandling). Patienterne i Q2W eller Q4W ixekizumab-behandling forblev på deres originale ixekizumab-dosis. De patienter som fik adalimumab eller placebo, blev re-randomiseret 1:1 til ixekizumab Q2W eller Q4W ved uge 16 eller 24, baseret på responsstatus. 243 patienter fuldførte den 3 årige forlængelsesperiode med ixekizumab.

Psoriatic Arthritis Study 2 (SPIRIT-P2) inkluderede patienter, som tidligere havde været behandlet med anti-TNF og som havde afbrudt anti-TNF-behandlingen, enten pga. mangel på virkning eller pga. intolerans (anti-TNF-IR-patienter). Patienterne blev randomiseret til placebo, ixekizumab 80 mg 1 gang hver 2. uge (Q2W) eller 80 mg 1 gang hver 4. uge (Q4W). Begge ixekizumab-regimer inkluderede en 160 mg startdosis. 56 % og 35 % af patienterne responderede utilstrækkeligt på henholdsvis 1 anti-TNF eller 2 anti-TNF. 363 patienter blev evalueret i SPIRIT-P2, hvoraf 41 % var i samtidig behandling med MTX med en gennemsnitlig ugentlig dosis på 16,1 mg. 73,2 % af patienterne, som var i samtidig behandling med MTX, fik en dosis på 15 mg eller mere. Patienterne med et utilstrækkeligt respons ved uge 16 fik en supplerende behandling (ændring af standardbehandling). Patienterne på Q2W eller Q4W ixekizumab-behandling forblev på deres originale ixekizumab-dosis. De patienter som fik placebo, blev re-randomiseret 1:1 til ixekizumab Q2W eller Q4W ved uge 16 eller 24, baseret på responsstatus. 168 patienter fuldførte den 3 årige forlængelsesperiode med ixekizumab.

Tegn og symptomer

Behandling med ixekizumab resulterede i en signifikant forbedring af sygdomsaktivitetsmålinger sammenlignet med placebo ved uge 24 (se tabel 10).

Tabel 10. Effektræsultater ved uge 24 i SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Ende-punkter					Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)					Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizumab Q2W (N = 123)	Ixekizumab Q4W	Ixekizu- mab Q2W
ACR20 respons, n (%)											
Uge 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c
ACR50 respons, n (%)											
Uge 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c
ACR70 respons, n (%)											
Uge 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c
Minimal sygdomsaktivitet (MDA) n (%)											
Uge 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) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c
ACR50 og PASI 100 i patienter med ≥ 3% BSA psoriasisafficeret hud ved baseline, n (%)											
Uge 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c

Forkortelser: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % respons rate; ADA = adalimumab; BSA = body surface area; Q4W = ixekizumab 80 mg hver 4. uge; Q2W = ixekizumab 80 mg hver 2. uge; N = antal patienter i analysepopulationen; n = antal patienter i den specifikke kategori; NRI = non-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100 % forbedring; PBO = placebo.

Bemærk: Patienter, som modtog supplerende behandling ved uge 16, eller afbrød behandlingen, eller med manglende data, blev talt med som ikke-responder ved uge 24 analyser.

Samtidig behandling med cDMARDs inkluderede MTX, leflunomid og sulfasalazin.

^a p < 0,05; ^b p < 0,01; ^c p < 0,001 sammenlignet med placebo.

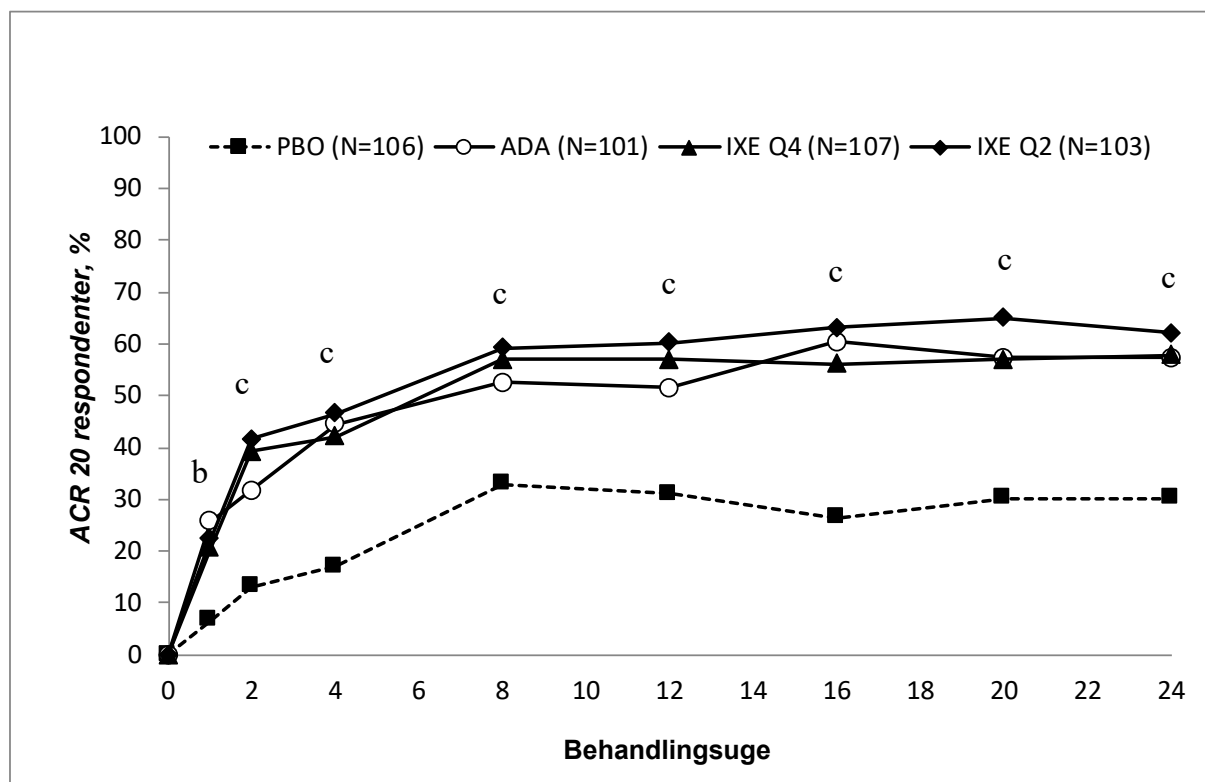
Hos patienter med dactylitis eller enthesitis i anamnesen, resulterede behandling med ixekizumab Q4W i en forbedring i dactylitis og enthesitis ved uge 24 sammenlignet med placebo (henholdsvis en resolution på 78 % vs. 24 %; p < 0,001, og 39 % vs 21 %; p < 0,01).

Hos patienter med ≥ 3 % BSA, var forbedringen i heling af huden ved uge 12, målt ved 75 % forbedring i *Psoriasis Area Severity Index* (PASI 75), 67 % (94/141) for patienterne behandlet med Q4W doseringsregimet og 9 % (12/134) for patienterne behandlet med placebo (p < 0,001). Andelen af patienter, der opnåede PASI 75, PASI 90 og PASI 100-respons ved uge 24, var større med ixekizumab Q4W sammenlignet med placebo (p < 0,001). Hos patienter med samtidig moderat til svær psoriasis og psoriasisartrit, viste ixekizumab Q2W doseringsregimet en signifikant højere responsrate for PASI 75,

PASI 90 og PASI 100 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$), og demonstrerede en klinisk meningsfuld fordel over Q4W doseringsregimet.

Behandlingsrespons var signifikant højere for ixekizumab end for placebo, så tidligt som uge 1 for ACR 20, uge 4 for ACR 50 og uge 8 for ACR70 og fortsatte gennem uge 24; gennem 3 år blev effekten opretholdt for patienter, som forblev i studiet.

Figur 4. ACR 20 respons over tid op til uge 24 i SPIRIT-P1



For både ixekizumab Q2W og Q4W: ^b $p < 0,01$ og ^c $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste samme respons for ACR 20/50/70 hos patienter med psoriasisartrit, uanset om patienterne var i samtidig behandling med cDMARDs med eller uden MTX.

SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste en forbedring i alle komponenter af ACR-scoren, herunder patienternes smertevurdering. Ved uge 24 var patientandelen, som opnåede et modificeret PsARC respons (Psoriatic Arthritis Response Criteria) større hos patienter behandlet med ixekizumab sammenlignet med placebo.

I SPIRIT-P1 var effekten opretholdt indtil uge 52, som vurderet ved ACR 20/50/70, MDA, enthesitis-ophør, dactylitis-ophør og PASI 75/90/100 responsrater.

Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev påvist uanset alder, køn, race, sygdomsvarighed, kropsvægt ved *baseline*, psoriasispåvirkning ved *baseline*, CRP ved *baseline*, DAS28-CRP ved *baseline*, samtidig behandling med kortikosteroider og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Ixekizumab havde effekt hos patienter, der ikke tidligere havde fået biologisk behandling, hos patienter, der var blevet eksponeret for biologisk lægemiddel samt patienter, der ikke havde haft effekt af biologisk lægemiddel.

I SPIRIT-P1 gennemførte 63 patienter 3 års Q4W ixekizumab-behandling. Blandt de 107 patienter, der blev randomiseret til ixekizumab Q4W (NRI-analyse i ITT-populationen), blev 54 patienter

(50 %), 41 patienter (38 %), 29 patienter (27 %) og 36 patienter (34 %) observeret at have henholdsvis ACR 20, ACR 50, ACR 70 og MDA respons ved uge 156.

I SPIRIT-P2 gennemførte 70 patienter 3 års Q4W ixekizumab-behandling. Blandt de 122 patienter, der blev randomiseret til ixekizumab Q4W (NRI-analyse i ITT-populationen), blev 56 patienter (46 %), 39 patienter (32 %), 24 patienter (20 %) og 33 patienter (27 %) observeret at have henholdsvis ACR 20, ACR 50, ACR 70 og MDA respons ved uge 156.

Radiografisk respons

I SPIRIT-P1 blev inhibering af progression af strukturelle skader vurderet radiografisk og udtrykt som ændringen i modificeret total *Sharp-score* (mTSS) og som komponenterne erosionscore (ES) og ledspalteafsmalningsscore (JSN) ved uge 24 og 52 i forhold til *baseline*. Data for uge 24 er vist i tabel 11.

Tabel 11. Ændring i modificeret total *Sharp-score* i SPIRIT-P1

					Forskel fra placebo (95 % konfidensinterval)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Baseline-score, middelværdi (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Ændring fra <i>baseline</i> ved uge 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) ^b	-0,42 (-0,66; -0,19) ^c

Forkortelser: ADA = adalimumab; Q4W = ixekizumab 80 mg hver 4. uge; Q2W = ixekizumab 80 mg hver 2. uge; LSM = least squares mean; N = antal patienter i analysepopulationen; PBO = placebo; SE = standard error; SD = standard deviation.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

Radiografisk ledskadeprogession blev inhiberet af ixekizumab (tabel 11) ved uge 24, og procentdelen af patienterne uden radiografisk ledskadeprogession (defineret som ændring i mTSS på $\leq 0,5$ i forhold til *baseline*) var, fra randomisering op til uge 24, 94,8 % for ixekizumab Q2W ($p < 0,001$), 89,0 % for ixekizumab Q4W ($p = 0,026$), 95,8 % for adalimumab ($p < 0,001$), alle sammenlignet med 77,4 % for placebo. Ved uge 52 var gennemsnitsændringen fra *baseline* i mTSS 0,27 for placebo/ixekizumab Q4W, 0,54 for ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, og 0,32 for adalimumab/ixekizumab Q4W. Procentdelen af patienterne uden radiografisk ledskadeprogession fra randomisering op til uge 52 var 90,9 % for placebo/ixekizumab Q4W, 85,6 % for ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, og 89,4 % for adalimumab/ixekizumab Q4W. Patienter havde ingen strukturel progression fra *baseline* (defineret som mTSS $\leq 0,5$) i behandlingsarmene: Placebo/ixekizumab Q4W 81,5 % (N = 22/27), ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W 73,6 % (N = 53/72), og adalimumab/ixekizumab Q4W 88,2 % (N = 30/34).

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

Både SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste ved uge 24, en signifikant forbedring i fysisk funktion hos patienter behandlet med ixekizumab Q2W ($p < 0,001$) og Q4W ($p < 0,001$) sammenlignet med de patienter, som fik placebo, vurderet ud fra *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), hvilket var opretholdt ved uge 52 i SPIRIT-P1.

Patienter behandlet med ixekizumab rapporterede forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet, målt ved *Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey* (SF-36 PCS)-score ($p < 0,001$). Der var ligeledes forbedringer i træthedsscoren, målt ved *Fatigue severity NRS-score* ($p < 0,001$).

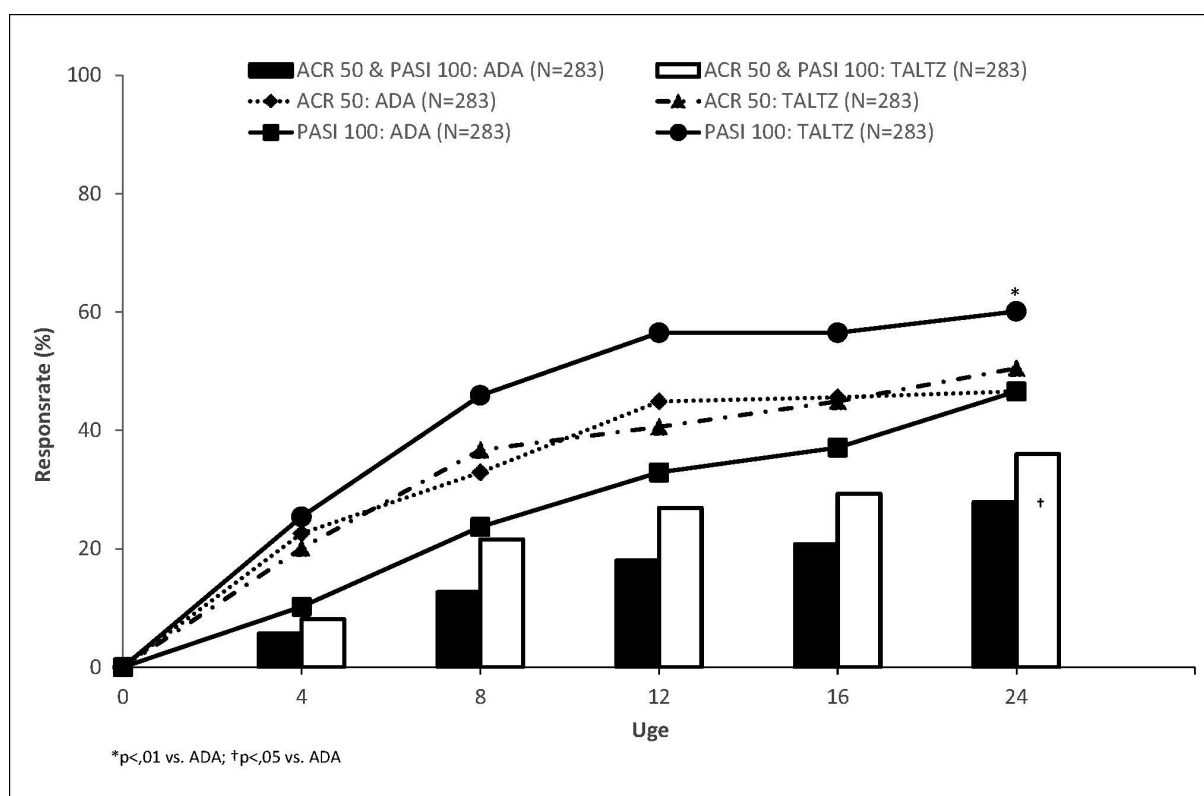
Post-marketing fase 4, direkte komparativt studie

Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev undersøgt i et multicenter, randomiseret, open-label, rater-blindet, parallel-gruppe studie (SPIRIT-H2H) og sammenlignet med adalimumab (ADA) i 566

patienter med PsA, som var naive til biologisk sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (bDMARD). Patienterne blev stratificeret ved *baseline* baseret på samtidig behandling med cDMARD og forekomst af moderat til svær psoriasis (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 og sPGA ≥ 3).

Ixekizumab var superior til ADA i det primære studiemål: samtidig opnåelse af ACR 50 og PASI 100 respons ved uge 24 (ixekizumab 36,0 % vs. ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % konfidensinterval [0,5 %; 15,8 %]). Ixekizumab viste også non-inferioritet (præsPECIFIC margin på -12 %) til ADA på ACR 50 (ITT analyse: ixekizumab 50,5 % vs. ADA 46,6 %; 3,9 % forskel vs. ADA; 95 % konfidensinterval [- 4,3 %; 12,1 %]; PPS analyse ixekizumab: 52,3 %, ADA: 53,1 %, forskel: -0,8 % ([konfidensinterval: -10,3 %; 8,7 %]) og superioritet på PASI 100 ved uge 24 (60,1 % med ixekizumab vs. 46,6 % med ADA, $p = 0,001$), som var det største sekundære endepunkt i studiet. Ved uge 52 opnåede en større andel af patienter behandlet med ixekizumab versus ADA samtidig ACR50 og PASI 100 [39 % (111/283) versus 26 % (74/283)] og PASI 100 [64 % (182/283) versus 41 % (117/283)]. Ixekizumab og ADA behandling resulterede i ens respons for ACR50 [49,8 % (141/283) versus 49,8 % (141/283)]. Der blev opnået konsistent respons ved behandling med ixekizumab i monoterapi eller ved samtidig brug af metotrexat.

Figur 5. Primært endepunkt (samtidig ACR 50 & PASI 100) og største sekundære endepunkter (ACR 50; PASI 100) responsrater uge 0 – 24 [ITT population, NRI]**



** Ixekizumab 160 mg uge 0, så 80 mg hver 2. uge indtil uge 12 og derefter hver 4. uge for patienter med moderat til svær plaque-psoriasis eller 160 mg uge 0, så 80 mg hver 4. uge for andre patienter. ADA 80 mg uge 0, så 40 mg hver 2. uge fra uge 1 for patienter med moderat til svær plaque-psoriasis

eller 40 mg uge 0, så 40 mg hver 2. uge for andre patienter. Signifikansniveau er kun angivet for endepunkt som var prædefineret og testet for multiplicitet.

Aksial spondylartrit

Ixekizumab blev vurderet hos i alt 960 voksne patienter med aksial spondylartrit i tre randomiserede placebokontrollerede studier (to med radiografisk og et med nonradiografisk aksial spondylartrit).

Radiografisk aksial spondylartrit

Ixekizumab blev vurderet hos i alt 657 patienter i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (COAST-V og COAST-W) hos voksne patienter, som havde aktiv sygdom som defineret ved *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 og total spinalsmerte ≥ 4 på en numerisk vurderingskala på trods af behandling med nonsteroid anti-inflammatorisk lægemiddel (NSAID). På tværs af begge studier havde patienterne ved *baseline* haft symptomer i gennemsnitligt 17 år (median på 16 år). Ved *baseline* var ca. 32 % af patienterne i samtidig behandling med cDMARD.

COAST-V vurderede 341 biologisk naive patienter, som blev behandlet med enten ixekizumab 80 mg eller 160 mg i uge 0 efterfulgt af 80 mg hver 2. uge (Q2W) eller hver 4. uge (Q4W), adalimumab 40 mg hver 2. uge eller med placebo. Patienter, der fik placebo, blev randomiseret igen ved uge 16 til at få ixekizumab (startdosis på 160 mg, efterfulgt af 80 mg Q2W eller Q4W). Patienter, der fik adalimumab, blev randomiseret igen ved uge 16 til at få ixekizumab (80 mg Q2W eller Q4W).

COAST-W vurderede 316 patienter, der havde tidligere erfaring med 1 eller 2 TNF-hæmmere (90 % havde responderet utilstrækkeligt og 10 % var intolerante over for TNF-hæmmere). Alle patienter blev behandlet med ixekizumab 80 mg eller 160 mg i uge 0 efterfulgt af 80 mg Q2W eller Q4W eller med placebo. Patienter der fik placebo, blev randomiseret igen ved uge 16 til at få ixekizumab (startdosis på 160 mg, efterfulgt af 80 mg Q2W eller Q4W).

Det primære endepunkt i begge studier var procentdelen af patienter, der opnåede en *Spondyloarthritis International Society 40* (ASAS40) respons ved uge 16.

Klinisk respons

I begge studier viste patienter, der blev behandlet med ixekizumab 80 mg Q2W eller 80 mg Q4W, større forbedringer i ASAS40- og ASAS20-respons sammenlignet med placebo ved uge 16 (tabel 12). Respons var ens hos patienterne uanset samtidige behandlinger. I COAST-W blev respons set uafhængigt af antallet af tidligere TNF-hæmmere.

Tabel 12. Effektræsultater ved uge 16 i COAST-V og COAST-W

	COAST-V, biologisk naive				COAST-W, tidligere behandlet med TNF-hæmmer		
	Ixekizumab 80 mg Q4W ^a (N = 81)	Placebo (N = 87)	Forskel fra placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90)	Ixekizumab 80 mg Q4W ^c (N = 114)	Placebo (N = 104)	Forskel fra placebo ^g
ASAS20 respons ^b , 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 respons ^{b,c} , 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							
Ændring fra <i>baseline</i>	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3; -0,7)	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
<i>Baseline</i>	3,7	3,9	***	3,7	4,2	4,1	
BASDAI score							
Ændring fra <i>baseline</i>	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
<i>Baseline</i>	6,8 ⁱ	6,8 ⁱ		6,7 ⁱ	7,5	7,3	

MRI Spine SPARCC ^d							
Ændring fra baseline Baseline	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS < 2,1, n (%) (lav sygdomsaktivitet), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS < 1,3, n (%) (inaktiv sygdom), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6%)*	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI ^f Ændring fra baseline Baseline	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9; -0,1) *
SF-36 PCS Ændring fra baseline Baseline	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat population, NRI = Non-responder imputation, patienter med manglende data blev talt som ikke-responder.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, CFB = gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 16 ved mindste kvadraters metode, MRI Spine SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (23 discovertebral enhedsskala)

^a i uge 0 fik patienterne 80 mg eller 160 mg ixekizumab.

^b et ASAS20-respons er defineret som en forbedring på $\geq 20\%$ og en absolut forbedring fra baseline på ≥ 1 enhed (interval 0 til 10) i ≥ 3 ud af 4 områder (patientens globale vurdering, spinalsmerter, funktionalitet og inflammation), og ingen forværring på $\geq 20\%$ og ≥ 1 enhed (interval 0 til 10) i det resterende område. Et ASAS40-respons er defineret som en forbedring på $\geq 40\%$ og en absolut forbedring fra baseline på ≥ 2 enheder i ≥ 3 af 4 områder uden nogen forværring i det resterende område.

^c primært endepunkt.

^d antallet af ITT-patienter med MR-data ved baseline er som følger: COAST-V: ixekizumab, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n = 85. COAST-W: ixekizumab, n = 58; PBO, n = 51.

^e BASDAI50-respons defineret som en forbedring på $\geq 50\%$ af BASDAI-score fra baseline.

^f ASAS HI: Vurdering af Spondyloarthritis International Society Health Index (ASAS HI) på tværs af alle områder.

^g de rapporterede værdier er forskellen i % (95 % konfidensinterval) for kategoriske variabler og forskellen i LSM (95 % konfidensinterval) for kontinuerlige variabler.

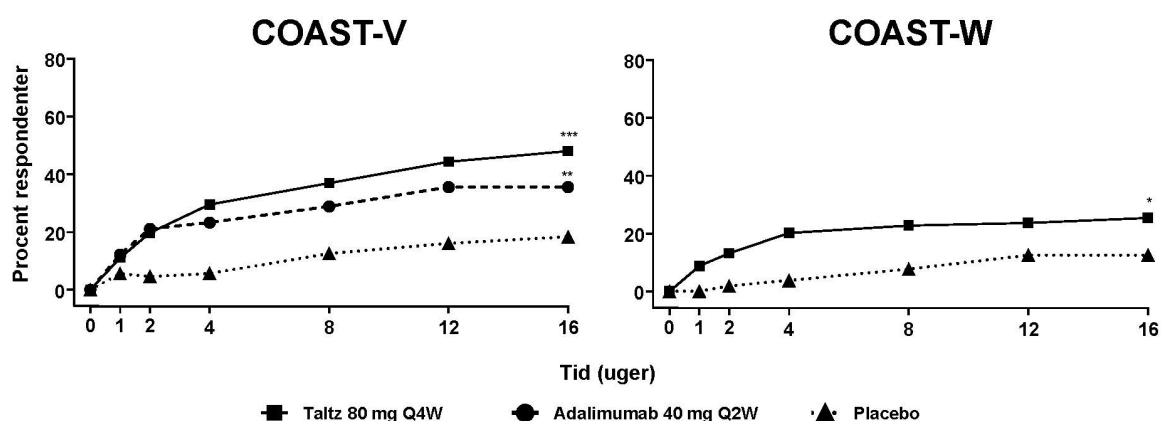
^h post hoc-analyse, ikke korigeret for multiplicitet.

ⁱ forudbestemte, men ikke lukket for multiplicitet.

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

Der var forbedringer i hovedkomponenterne i ASAS40-responskriterierne (spinalsmerter, BASFI, patientens globale vurdering, stivhed) og andre mål for sygdomsaktivitet, inklusive CRP, ved uge 16.

Figur 6. Procentdel af patienter, der opnåede ASAS40 respons til og med uge 16 i COAST-V og COAST-W, NRI^a



^a Patienter med manglende data blev registreret som ikke-responder.

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

Tilsvarende respons i ASAS40 blev set hos patienter uafhængigt af *baseline* CRP-niveauer, *baseline* ASDAS-score og MRI spine SPARCC-score. ASAS40-respons blev vist uafhængigt af alder, køn, race, sygdomsvarighed, kropsvægt ved *baseline*, *baseline* BASDAI-score og tidligere biologisk behandling.

I COAST-V og COAST-W blev virkningen opretholdt op til uge 52, vurderet ved endepunkterne vist i tabel 12, herunder ASAS20-, ASAS40-, ASDAS-, BASDAI- og ASAS HI-responsrater.

Sundhedsrelaterede resultater

Forbedringer af spinalsmerter versus placebo blev vist så tidligt som uge 1 og blev opretholdt til og med uge 16 [ixekizumab vs placebo: COAST-V -3,2 vs -1,7; COAST-W -2,4 vs -1,0]; forbedringer af træthed og spinal mobilitet versus placebo blev vist ved uge 16. Forbedringer i spinalsmerter, træthed og spinal mobilitet blev opretholdt til og med uge 52.

Nonradiografisk aksial spondylartrit

Ixekizumab blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet studie i en 52 ugers placebokontrolleret periode (COAST-X) hos 303 voksne patienter med aktiv aksial spondylartrit i mindst 3 måneder. Patienterne skulle have haft objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller sakroiliit ved MR-scanning og ingen definitive radiografiske tegn på strukturel skade på sakroiliakaleddene. Patienterne havde aktiv sygdom defineret ved *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 og spinalsmerter ≥ 4 på en 0 til 10 numerisk vurderingsskala (NRS), på trods af behandling med nonsteroidt anti-inflammatorisk lægemiddel (NSAID). Patienterne blev behandlet med enten ixekizumab 80 mg eller 160 mg i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 2. uge (Q2W) eller 80 mg hver 4. uge (Q4W) eller med placebo. Dosisjustering og/eller påbegyndelse af samtidige lægemidler (NSAID'er, cDMARDs, kortikosteroider, analgetika) blev tilladt fra uge 16.

Ved *baseline* havde patienterne haft symptomer på nonradiografisk aksial spondylartrit i gennemsnitligt 11 år. Cirka 39 % af patienterne fik samtidig cDMARD-behandling.

Det primære endepunkt var procentdelen af patienter, der opnåede *Assessment of Spondyloarthritis International Society 40* (ASAS40) respons ved uge 16.

Klinisk respons

En større andel af patienterne behandlet med ixekizumab 80 mg Q4W opnåede ASAS40-respons sammenlignet med placebo ved uge 16 (tabel 13). Respons var sammenlignelig uanset samtidig behandling.

Tabel 13. Effekteresultater ved uge 16 i COAST-X, NRI^{a,b}

	Ixekizumab 80 mg Q4W^c (N = 96)	Placebo (N = 105)	Forskel fra placebo^h
ASAS20 respons ^d , n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5; 28,8)*
ASAS40 respons ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Ændring fra baseline	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
Baseline	3,8	3,8	
BASDAI score			
Ændring fra baseline	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1) *
Baseline	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC^f			
Ændring fra baseline	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
Baseline	5,1	6,3	
ASDAS <2,1, n (%) (lav sygdomsaktivitet), NRI ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Ændring fra baseline	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
Baseline	33,5	32,6	

^a Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat population; NRI = Non-responder Imputation.

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ændring fra baseline = gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 16 ved mindste kvadraters metode; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint.

^b Patienter med manglende data blev talt som ikke-responder

^c I uge 0 fik patienterne 80 mg eller 160 mg ixekizumab.

^d Et ASAS20-respons er defineret som en forbedring på ≥ 20 % og en absolut forbedring fra baseline på ≥ 1 enhed (interval 0 til 10) i ≥ 3 ud af 4 områder (patientens globale vurdering, spinalsmerter, funktionalitet og inflammation), og ingen forværring på ≥ 20 % og ≥ 1 enhed (interval 0 til 10) i det resterende område. Et ASAS40-respons er defineret som en forbedring på ≥ 40 % og en absolut forbedring fra baseline på ≥ 2 enheder i ≥ 3 af 4 områder uden nogen forværring i det resterende område.

^e Primært endepunkt ved uge 16.

^f Antallet af ITT-patienter med MR-data ved baseline og uge 16 er som følger: ixekizumab, n = 85; PBO, n = 90.

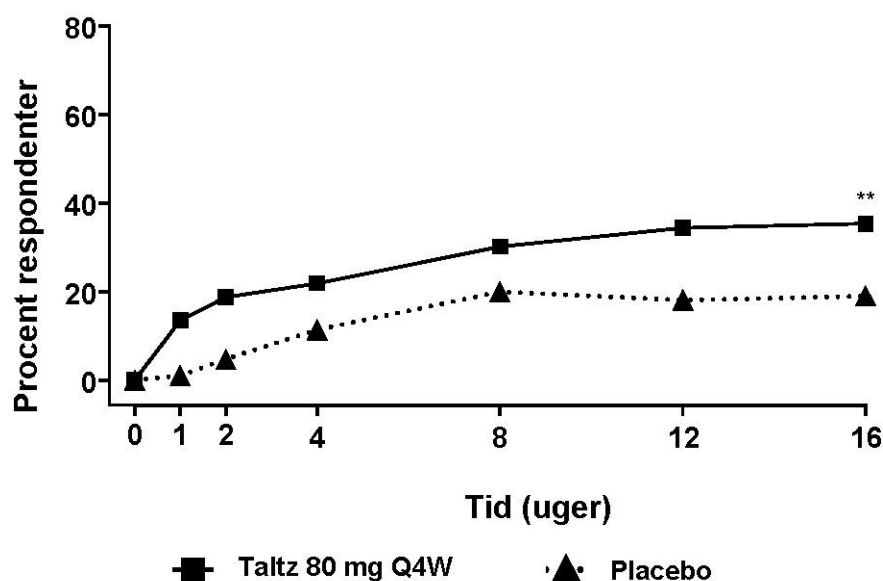
^g Patienter med manglende data blev talt som ikke-responder. Procentdele er baseret på antallet af patienter i ITT-populationen med baseline ASDAS $\geq 2,1$.

^h De rapporterede værdier er forskellen i % (95 % konfidensinterval) for kategoriske variabler og forskellen i LSM (95 % konfidensinterval) for kontinuerlige variabler.

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

Forbedringer i hovedkomponenterne i ASAS40-responskriterierne (spinalsmerter, BASFI, patientens globale vurdering, stivhed) og andre målinger for sygdomsaktivitet demonstrerede signifikant klinisk forbedring ved uge 16.

Figur 7. Procentdel af patienter der opnåede ASAS40-respons til og med uge 16 i COAST-X, NRI^a



^a Patienter med manglende data blev registreret som ikke-responder.

^{**} $p < 0,01$ sammenlignet med placebo.

Virksomheden blev opretholdt op til uge 52 vurderet ved endepunkterne vist i tabel 13.

Sundhedsrelaterede resultater

Forbedringer i spinalsmerte versus placebo blev vist så tidligt som uge 1 og blev opretholdt til og med uge 16 [ixekizumab vs placebo: COAST-X: -2,4 vs -1,5]. Sammenlignet med placebo opnåede flere patienter behandlet med ixekizumab derudover god sundhedsstatus (ASAS HI ≤ 5) ved uge 16 og uge 52.

Langsigtede resultater aksial spondylartrit

Patienter der afsluttede et af de tre pivotale studier COAST-V/W/X (52 uger), blev tilbudt deltagelse i et langtidsforlængelses- og randomiseret seponeringsstudie (COAST-Y med henholdsvis 350 og 423 patienter initialt behandlet med ixekizumab Q4W og Q2W). Blandt dem der opnåede remission 157/773 (20,3 %) (ankyloserende spondylitis sygdomsaktivitetsscore [ASDAS] $< 1,3$ mindst en gang og ingen ASDAS-score $\geq 2,1$ ved uge 16 og 20), blev 155 patienter, som havde været behandlet med ixekizumab i op til 76 uger, randomiseret ved uge 24 i COAST-Y-studiet (placebo, N = 53; ixekizumab Q4W, N = 48; og ixekizumab Q2W, N = 54); af disse gennemførte 148 (95,5 %) besøg ved uge 64 (placebo, N = 50; ixekizumab Q4W, N = 47; ixekizumab Q2W, N = 51). Det primære endepunkt var andelen af patienter i den randomiserede tilbagetrækningspopulation, der ikke oplevede en opblussen ved uge 24 - 64 (kombinerede ixekizumab Q2W- og ixekizumab Q4W-grupper versus placebo). En signifikant større andel af patienter (NRI) i de kombinerede ixekizumab-grupper (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) og ixekizumab Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) havde ingen opblussen ved ugerne 24 - 64 sammenlignet med dem, der overgik fra ixekizumab til placebo (54,7 % (29/53)). Ixekizumab (i begge kombinerede ixekizumab-grupper og ixekizumab Q4W-gruppen) forsinkede

signifikant tiden til opblussen (log-rank test på henholdsvis $< 0,001$ og $p < 0,01$) sammenlignet med placebo.

Hos patienter, der fik ixekizumab Q4W kontinuerligt (N = 157), blev respons fra ASAS40, ASDAS $< 2,1$ og BASDAI50 opretholdt til uge 116.

Juvenil idiopatisk artrit

Juvenil psoriasisartrit (JPsA) og enthesitis-relateret artrit (ERA)

Et multicenter, åbent, effekt-, sikkerheds-, tolerabilitets- og farmakokinetisk studie (COSPIRIT-JIA) af subkutan ixekizumab med adalimumab-referencearm hos børn fra 2 til under 18 år med JPsA eller ERA, blev udført for at evaluere ixekizumabs virkning og sikkerhed i 16 uger efter behandlingsstart. Studiets primære endepunkt var at bestemme procentdelen af patienter, som opfyldte JIA ACR 30 (30 % forbedring i *American College of Rheumatology*-kriterier) responskriterier ved uge 16.

20 patienter blev tilfældigt tildelt ixekizumab og 20 patienter blev tildelt adalimumab. Randomiseringen blev stratificeret baseret på kategorien af JIA (JPsA eller ERA). De resterende patienter, som var bDMARD-naive eller bDMARD-erfarne, blev tildelt ixekizumab. Det var ikke et krav, at patienter, som deltog i studiet, skulle have en dokumenteret utilstrækkelig respons på tidligere behandling.

I ixekizumab-gruppen (N = 81) var undertyperne af JIA-patienter ved studiestart: 33,3 % JPsA og 66,7 % ERA; hvor 74,1 % (60/81) patienter var bDMARD-naive og 33,3 % (27/81) var cDMARD-naive. Samlet, modtog 72,8 % af ixekizumab-behandlede patienter mindst 1 samtidig JIA-behandling i løbet af den åbne behandlingsperiode (OLT, *Open Label Treatment*). 40,7 % af patienterne rapporterede om samtidig brug af MTX ved *baseline*, 4,9 % rapporterede om samtidig brug af sulfasazin ved *baseline*, 49,4 % rapporterede om samtidig brug af NSAID'er ved *baseline* og 11,1 % rapporterede om samtidig brug af glukokortikoider.

Patienter, som blev tildelt ixekizumab (N = 81), fik dosis stratificeret efter vægt som følger:

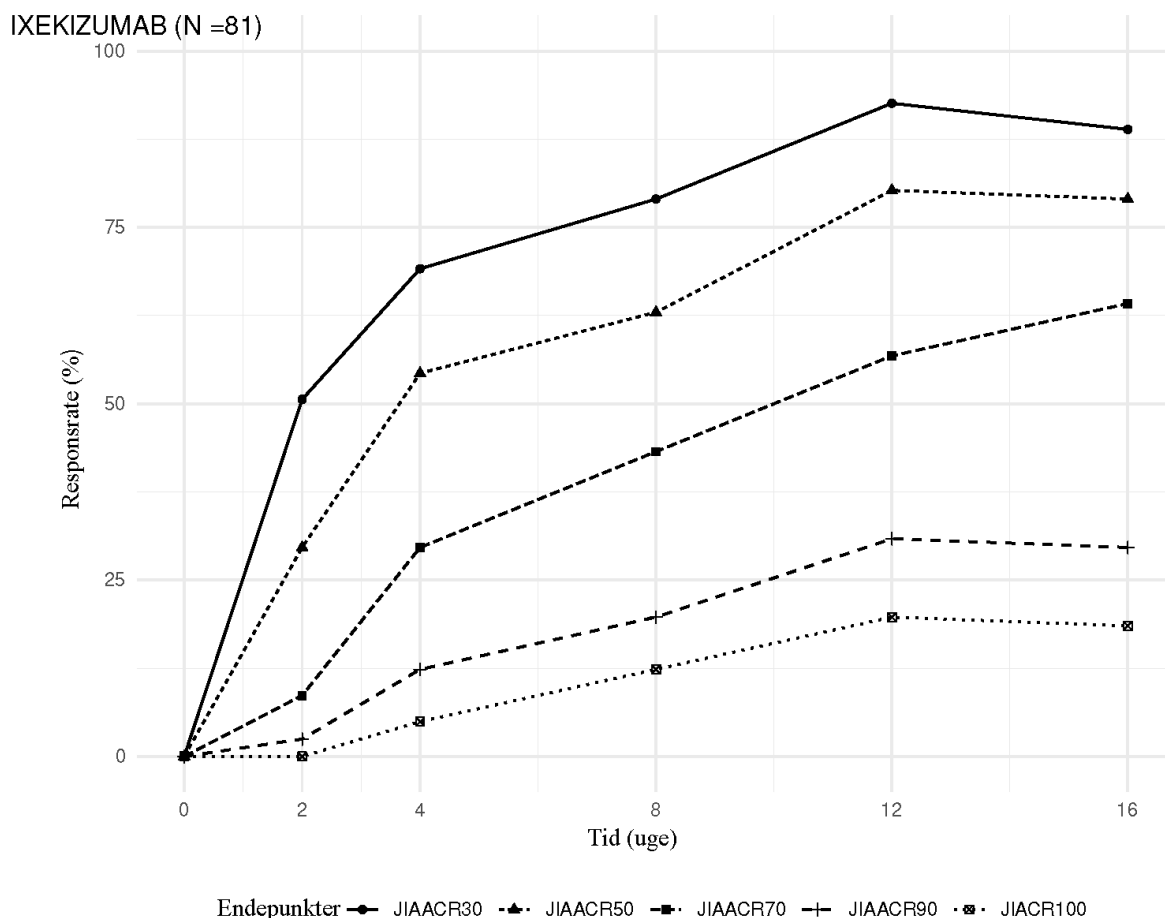
- 10 til < 25 kg: 40 mg ved uge 0 efterfulgt af 20 mg Q4W (n = 6)
- 25 kg til 50 kg: 80 mg ved uge 0 efterfulgt af 40 mg Q4W (n = 20)
- > 50 kg: 160 mg ved uge 0 efterfulgt af 80 mg Q4W (n = 55)

JIA ACR 30 responsraten ved uge 16 for de randomiserede bDMARD-naive patienter var 18/20 (90 %) for ixekizumab-gruppen og 19/20 (95 %) for adalimumab-gruppen. I den samlede ixekizumab-population (n = 81) var JIA ACR 30 responsraten 54/60 (90 %) i den bDMARD-naive gruppe og 18/21 (85,7 %) i den bDMARD-erfarne gruppe.

JIA ACR 30 responsrater ved uge 16 var også konsistente på tværs af undertyper af JpsA (24/27, 88,9 %) og undertyper af ERA (48/54, 88,9 %).

Derudover blev procentdelen af patienter, som opfyldte responskriterierne for JIA ACR 30/50/70/90/100, evalueret ved uge 16. Data for klinisk respons er vist i figur 8.

Figur 8. Responsrater for JIA ACR 30/50/70/90/100 i ixekizumab-gruppen over 16 uger – ITT Population (NRI metode)



Forkortelser: ACR 30/50/70/90/100 = 30 %/50 %/70 %/90 %/100 % forbedring i American College of Rheumatology-kriterier; ITT = intent-to-treat; JIA = juvenil idiopatisk artrit; N = antal patienter i analysepopulationen; NRI = Non-responder Imputation.

Immuniseringer

I et studie med raske forsøgspersoner blev der ikke konstateret nogen sikkerhedsmæssige problemer ved to inaktiverede vacciner (*tetanus* og *pneumokok*) givet efter to doser ixekizumab (160 mg efterfulgt af en dosis på 80 mg to uger senere). Data vedrørende immunisering var imidlertid ikke tilstrækkelige til at konkludere, om immunresponset på disse vacciner, givet efter administration af ixekizumab, var tilstrækkeligt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ixekizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af plaque-psoriasis og psoriasisartrit/aksial spondylartrit (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt subkutan dosis af ixekizumab hos patienter med psoriasis blev de gennemsnitlige maksimale koncentrationer nået inden for 4 - 7 dage over et dosisinterval på 5 160 mg. Den

gennemsnitlige (SD) maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) af ixekizumab efter startdosen på 160 mg var 19,9 (8,15) µg/ml.

Efter startdosen på 160 mg blev *steady state* nået ved uge 8 med doseringsregimet 80 mg hver 2. uge. Estimer af den gennemsnitlige (SD) $C_{\max,ss}$, og $C_{\text{trough},ss}$ er 21,5 (9,16) µg/ml og 5,23 (3,19) µg/ml.

Efter skift fra doseringsregimet 80 mg hver 2. uge til doseringsregimet 80 mg hver 4. uge ved uge 12 blev *steady state* nået efter ca. 10 uger. Estimer af den gennemsnitlige (SD) $C_{\max,ss}$, og $C_{\text{trough},ss}$ er 14,6 (6,04) µg/ml og 1,87 (1,30) µg/ml.

Den gennemsnitlige biotilgængelighed af ixekizumab efter subkutan administration var 54 % - 90 % på tværs af analyserne.

Fordeling

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at det gennemsnitlige samlede fordelingsvolumen ved *steady state* var 7,11 l.

Biotransformation

Ixekizumab er et monoklonalt antistof og forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolisering på samme måde som endogene immunglobuliner.

Elimination

I populationsfarmakokinetiske analyser var den gennemsnitlige serumclearance 0,0161 l/t. Clearance er uafhængig af dosis. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid estimeret fra populationsfarmakokinetiske analyser er 13 dage hos patienter med plaque-psoriasis.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen (Areal Under Kurven eller AUC) steg proportionalt over et dosisinterval på 5 - 160 mg givet som subkutan injektion.

Farmakokinetiske egenskaber på tværs af indikationer

De farmakokinetiske egenskaber for ixekizumab var ens på tværs af indikationerne plaque-psoriasis, psoriasisartrit, radiografisk aksial spondylartrit og nonradiografisk aksial spondylartrit.

Ældre

Af de 4.204 patienter med plaque-psoriasis, der blev eksponeret for ixekizumab i kliniske studier, var i alt 301 patienter 65 år eller ældre, og 36 patienter var 75 år eller ældre. Af de 1.118 patienter med psoriasisartrit, der blev eksponeret for ixekizumab i kliniske studier, var i alt 122 patienter 65 år eller ældre, og 6 patienter var 75 år eller ældre.

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser hos et begrænset antal ældre patienter ($94 \geq 65$ år og $12 \geq 75$ år) var clearance af samme størrelsesorden hos ældre patienter og patienter under 65 år.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført specifikke klinisk farmakologiske studier til vurdering af effekterne af nedsat nyrefunktion og nedsat leverfunktion på ixekizumabs farmakokinetik. Den renale eliminering af uomdannet ixekizumab, et IgG MAb, forventes at være lav og af lille betydning. På tilsvarende måde elimineres IgG MAb'er primært via intracellulær katabolisering, og nedsat leverfunktion forventes ikke at have indflydelse på clearance af ixekizumab.

Pædiatrisk population

Pædiatriske psoriasispatienter (fra 6 år til under 18 år) fik ixekizumab efter den anbefalede pædiatriske doseringsregime i 12 uger. Patienter med en vægt > 50 kg og 25 - 50 kg, havde en gennemsnitlig $\pm$ SD steady state dalkoncentration på henholdsvis $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ og $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$ i uge 12.

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit (i alderen 6 til under 18 år) fik ixekizumab ved det anbefalede doseringsregime i 16 uger. Patienter, som vejede > 50 kg og 25 til 50 kg, havde en gennemsnitlig $\pm$ SD *steady-state* dalkoncentration på henholdsvis $3,9 \pm 1,8$ og $3,5 \pm 1,3$ $\mu\text{g/ml}$ ved uge 16. Der var begrænsede farmakokinetiske data hos patienter, som vejede < 25 kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Administration af ixekizumab ved subkutane doser på op til 50 mg/kg ugentligt i 39 uger til cynomolgusaber medførte ingen organotoksicitet eller uønskede effekter på immunfunktionen (f.eks. T-celle-afhængigt antistofrespons og NK-celle-aktivitet). En ugentlig subkutan dosis på 50 mg/kg hos aber er ca. 19 gange startdosen af ixekizumab på 160 mg og resulterer i en eksponering (AUC) hos aber, som er mindst 61 gange højere end den beregnede gennemsnitlige eksponering ved *steady state* hos mennesker, der får det anbefalede dosisregime.

Der er ikke udført non-kliniske studier til vurdering af ixekizumabs karcinogene eller mutagene potentiale.

Der blev ikke observeret effekter på reproduktionsorganer, menstruationscyklus eller sæd hos seksuelt modne cynomolgusaber, som fik ixekizumab 50 mg/kg subkutan ugentligt i 13 uger.

Studier af udviklingstoksicitet viste, at ixekizumab passerer placenta og er i blodet hos afkommet i op til 6-månedersalderen. Der var en højere incidens af postnatal mortalitet hos afkommet af aber, der fik ixekizumab, sammenlignet med samtidige kontroller. Dette var primært relateret til tidlig fødsel eller maternel forsømmelse af afkommet, hvilket er almindelige fund i studier hos ikke-humane primater, og blev ikke anset for at være klinisk relevant.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Taltz må opbevares uden for køleskab i op til 5 dage ved temperaturer på højst 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Taltz 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml injektionsvæske i en injektionssprøjte af klart glas (type I).
Pakningsstørrelse på 1 fyldt injektionssprøjte.

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 ml injektionsvæske i en injektionssprøjte af klart glas (type I).
Pakningsstørrelser på 1, 2 eller 3 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brugervejledningen til injektionssprøjten er inkluderet i indlægssedlen og skal følges nøje.

Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug.

Taltz må ikke anvendes, hvis injektionsvæsken indeholder partikler eller er uklar og/eller tydeligt brun.

Taltz, der har været nedfrosset, må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Klargøring af 40 mg ixekizumab til børn med kropsvægt 25 - 50 kg

Hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig skal ixekizumab-doser på 40 mg klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson. Brug kun Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte, ved klargøring af de ordinerede pædistriske doser på 40 mg.

1. Pres hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte over i et sterilt, klart hætteglas. UNDGÅ at omryste og hvirvle hætteglasset rundt.
2. Brug en 0,5 ml eller 1 ml engangssprøjte og en steril kanylen til at trække den ordinerede dosis (0,5 ml til 40 mg) ud af hætteglasset.
3. Skift kanylen og brug en 27 gauge, steril kanylen til at injicere patienten. Eventuelt ubrugt ixekizumab i hætteglasset skal bortskaffes.

Den klargjorte ixekizumab skal administreres indenfor 4 timer efter punktering af det sterile hætteglas ved stuetemperatur.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. april 2016

Dato for fornyelse af tilladelsen: 17. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 80 mg ixekizumab i 1 ml.

Ixekizumab er fremstillet i CHO-celler ved rekombinant DNA teknologi.

Hjælpestof med kendt effekt:

En ml opløsning indeholder 0,30 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Injektionsvæsken er klar og farveløs til svagt gul, med en pH på mindst 5,2 og højst 6,2, og en osmolalitet på mindst 235 mOsm/kg og højst 360 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Plaque-psoriasis

Taltz er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Taltz er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos børn og unge fra 6 år med en kropsvægt på mindst 25 kg, som er kandidater til systemisk behandling.

Psoriasisartrit

Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD) (se pkt. 5.1).

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (radiografisk aksial spondylartrit)

Taltz er indiceret til behandling af aktiv ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.

Nonradiografisk aksial spondylartrit

Taltz er indiceret til behandling af aktiv nonradiografisk aksial spondylartrit hos voksne patienter med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR) scanning, som ikke har responderet tilstrækkeligt på nonsteroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Juvenil idiopatisk artit (JIA)

Juvenil psoriasisartrit (JPsA)

Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv JPsA hos patienter i alderen 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg, som har responderet utilstrækkeligt på eller som er intolerante over for konventionel behandling.

Enthesitis-relateret artrit (ERA)

Taltz, alene eller i kombination med methotrexat, er indiceret til behandling af aktiv ERA hos patienter i alderen 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg, som har responderet utilstrækkeligt på eller som er intolerante over for konventionel behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel skal anvendes under vejledning og supervision af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af sygdomme, for hvilke det er indiceret.

Dosering

Plaque-psoriasis hos voksne

Den anbefalede dosis er 160 mg som subkutan injektion (to injektioner à 80 mg) ved uge 0, efterfulgt af 80 mg (én injektion) ved uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12 og herefter vedligeholdelsesdosis på 80 mg (én injektion) hver 4. uge (Q4W).

Pædiatrisk plaque-psoriasis (6 år og derover)

Der foreligger ingen data for sikkerhed og virkning hos børn under 6 år (se pkt. 5.1). Tilgængelige data understøtter ikke en dosering ved en kropsvægt under 25 kg.

Den anbefalede dosis givet ved subkutan injektion hos børn er baseret på følgende vægtkategorier:

Barnets kropsvægt	Anbefalet startdosis (uge 0)	Herefter anbefalet dosis hver 4. uge (Q4W)
Højere end 50 kg	160 mg (to injektioner à 80 mg)	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

I tilfælde af at ingen 40 mg præsentation er tilgængelig, skal doser på 40 mg ixekizumab klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson ved brug af den kommercielle Taltz 80 mg fyldte injektionssprøjte.

Brug kun Taltz 80 mg fyldt pen hos de børn, der skal have en dosis på 80 mg og ikke kræver klargøring af dosis.

Taltz anbefales ikke til børn med en kropsvægt under 25 kg. Kropsvægten hos børn skal registreres og kontrolleres regelmæssigt inden dosering.

Psoriasisartrit

Den anbefalede dosis er 160 mg som subkutan injektion (to injektioner à 80 mg) ved uge 0 og herefter 80 mg (én injektion) hver 4. uge. For patienter med psoriasisartrit og samtidig moderat til svær plaque-psoriasis, er den anbefalede dosis den samme som for plaque-psoriasis.

Aksial spondylartrit (radiografisk og nonradiografisk)

Den anbefalede dosis er 160 mg (to injektioner à 80 mg) som subkutan injektion ved uge 0 og herefter 80 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1 for yderligere information).

Juvenil idiopatisk artrit (6 år og derover)

Juvenil psoriasisartrit eller enthesitis-relateret artrit

Der foreligger ingen data for sikkerhed og virkning hos børn under 6 år (se pkt. 5.1).

Tilgængelige data understøtter ikke en dosering ved en kropsvægt under 25 kg.

Den anbefalede dosis givet ved subkutan injektion hos børn er baseret på følgende vægtkategorier:

Barnets kropsvægt	Anbefalet startdosis (uge 0)	Herefter anbefalet dosis hver 4. uge (Q4W)
Højere end 50 kg	160 mg (to injektioner à 80 mg)	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

I tilfælde af at ingen 40 mg præsentation er tilgængelig, skal doser på 40 mg ixekizumab klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson ved brug af den kommercielle Taltz 80 mg/ml fyldte injektionssprøjte.

Brug kun Taltz 80 mg fyldt pen hos de børn, der skal have en dosis på 80 mg og ikke kræver klargøring af dosis.

Taltz anbefales ikke til børn med en kropsvægt under 25 kg. Kropsvægten hos børn skal registreres og kontrolleres regelmæssigt inden dosering.

For alle indikationer (plaque-psoriasis hos børn og voksne, psoriasisartrit, aksial spondylartrit, juvenil idiopatisk artrit, herunder juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret artrit) bør det overvejes at seponere behandlingen hos patienter, der ikke har vist respons efter 16 til 20 ugers behandling. Patienter med partielt respons initialt kan i visse tilfælde efterfølgende opnå bedring ved fortsat behandling ud over 20 uger.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos personer i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Der er begrænsede oplysninger for personer ≥ 75 år.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Taltz er ikke blevet undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Pædiatrisk plaque-psoriasis og juvenil idiopatisk artrit (juvenil psoriasisartrit eller enthesitis-relateret artrit) (kropsvægt under 25 kg og yngre end 6 år)

Det er ikke relevant at anvende Taltz til børn med en kropsvægt under 25 kg og til børn yngre end 6 år i behandlingen af moderat til svær plaque-psoriasis og juvenil idiopatisk artrit, herunder juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret artrit.

Administration

Subkutan anvendelse.

Taltz skal administreres som subkutan injektion. Der kan veksles mellem injektionsstederne. Hvis det er muligt, skal hudområder med psoriasis undgås som injektionssteder.

Injektionsvæsken/injektionspennen må ikke omrystes.

Hvis lægen vurderer, at det er hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere Taltz efter grundig oplæring i subkutan injektionsteknik. Lægen bør dog sikre relevant opfølgning af patienterne. I indlægssedlen og brugervejledningen gives der en udførlig vejledning i administration.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk vigtige aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Behandling med Taltz er forbundet med en øget forekomst af infektioner, f.eks. infektion i øvre luftveje, oral candidiasis, konjunktivitis og tinea-infektioner (se pkt. 4.8).

Taltz bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en klinisk vigtig kronisk infektion eller en anamnese med tilbagevendende infektion. Patienter skal instrueres i at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer, der tyder på en infektion. Hvis der udvikles en infektion, skal patienten overvåges nøje, og Taltz skal seponeres, hvis patienten ikke responderer på standardbehandling, eller hvis infektionen bliver alvorlig. Behandlingen med Taltz må ikke genoptages, før infektionen er forsvundet.

Taltz må ikke gives til patienter med aktiv tuberkulose (TB). Hos patienter med latent TB skal behandling mod TB overvejes, før behandling med Taltz indledes.

Overfølsomhed

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder tilfælde af anafylaksi, angioødem, urticaria og i sjældne tilfælde sene (10 - 14 dage efter injektion) alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive udbredt urticaria, dyspnø og høje antistoftitre, er rapporteret. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal administration af Taltz omgående ophøre og relevant behandling indledes.

Inflammatorisk tarmsygdom (inklusive Chrons sygdom og colitis ulcerosa)

Der er blevet rapporteret om tilfælde af nyopstået eller forværret inflammatorisk tarmsygdom med ixekizumab (se pkt. 4.8). Ixekizumab anbefales ikke til patienter med inflammatorisk tarmsygdom. Hvis en patient udvikler tegn og symptomer på inflammatorisk tarmsygdom eller oplever forværring af en allerede eksisterende inflammatorisk tarmsygdom, skal ixekizumab seponeres og passende medicinsk behandling bør påbegyndes.

Immuniseringer

Taltz bør ikke anvendes sideløbende med levende vacciner. Der foreligger ingen data om respons på levende vacciner. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om respons på inaktiverede vacciner (se pkt. 5.1).

Hjælpestoffer med kendt effekt

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 80 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,30 mg polysorbat 80 i hver 80 mg fyldt injektionspen, hvilket er ækvivalent med 0,30 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I studier med plaque-psoriasis er sikkerheden af Taltz i kombination med andre immunmodulerende midler eller lysbehandling ikke blevet evalueret.

I farmakokinetiske populationsanalyser blev lægemiddelclearance af ixekizumab ikke påvirket af samtidig administration af orale kortikosteroider, NSAID'er, sulfasalazin eller methotrexat.

Cytokrom P450 substrater

Resultater fra et lægemiddelinteraktionsstudie hos patienter med moderat til svær psoriasis har vist at 12 ugers administration af ixekizumab i kombination med lægemidler som metaboliseres af CYP3A4 (dvs. midazolam), CYP2C9 (dvs. warfarin), CYP2C19 (dvs. omeprazol), CYP1A2 (dvs. koffein) eller CYP2D6 (dvs. dextromethorfan) ikke har en klinisk signifikant påvirkning på farmakokinetikken af disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 10 uger efter endt behandling.

Graviditet

Der er begrænsede data vedrørende anvendelse af ixekizumab til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør behandling med Taltz undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om ixekizumab udskilles i human mælk eller absorberes systemisk efter indtagelse. Ixekizumab udskilles dog i små mængder i mælken hos cynomolgusaber. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Taltz seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Virkningen af ixekizumab på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Taltz påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (15,5 %) og infektioner i øvre luftveje (16,4 %) (oftest nasofaryngitis).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og post-marketing rapporter (tabel 1) er anført efter MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger anført først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først. Hyppighedskategorien for de enkelte bivirkninger er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

I alt er 8.956 patienter blevet behandlet med Taltz i blindede og åbne kliniske studier med plaque-psoriasis, psoriasisartrit, aksial spondylartrit og andre autoimmune sygdomme. Af disse blev 6.385 patienter eksponeret for Taltz i mindst ét år, hvilket kumulativt repræsenterer eksponering i 19.833 voksne patientår, og 196 børn hvilket kumulativt repræsenterer eksponering i 343 patientår.

Tabel 1. Liste over bivirkninger fra kliniske studier og post-marketing rapporter

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Infektion i øvre luftveje
	Almindelig	Tinea-infektion Herpes simplex (mukokutan)
	Ikke almindelig	Influenza Rhinitis Oral candidiasis Konjunktivitis Cellulitis
	Sjælden	Esophageal candidiasis
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Angioødem
	Sjælden	Anafylaksi
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Orofaryngeale smerter
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme
	Ikke almindelig	Inflammatorisk tarmsygdom
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Urticaria Udslæt Eksem Dyshidrotisk eksem
	Sjælden	Eksfoliativ dermatitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet ^a

^a Se afsnittet *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet

De hyppigst observerede reaktioner på injektionsstedet var erytem og smerte. Disse reaktioner var overvejende lette til moderate i sværhedsgrad og førte ikke til seponering af Taltz.

I studierne med plaque-psoriasis hos voksne, var reaktioner på injektionsstedet hyppigere hos personer med en kropsvægt < 60 kg sammenlignet med gruppen med en kropsvægt ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % for de kombinerede Q2W- og Q4W-grupper). I studierne med psoriasisartrit var reaktioner på injektionsstedet hyppigere hos personer med en kropsvægt < 100 kg sammenlignet med gruppen med en kropsvægt ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % for de kombinerede Q2W- og Q4W-grupper). I studierne med aksial spondylartrit var hyppigheden af reaktioner på injektionsstedet ens hos personer med en kropsvægt < 100 kg sammenlignet med gruppen med en kropsvægt ≥ 100 kg (14 % vs. 9 % for de kombinerede Q2W- og Q4W-grupper). Den øgede hyppighed af reaktioner på injektionsstedet for de kombinerede Q2W- og Q4W-grupper resulterede ikke i en seponering i hverken plaque-psoriasis-, psoriasisartrit- eller aksial spondylartrit-studierne.

Resultaterne beskrevet ovenfor er opnået med den oprindelige formulering af Taltz. I et enkeltblindet, randomiseret cross-over studie med 45 raske forsøgspersoner der sammenlignede den originale formulering med den reviderede, citratfrie formulering, blev der opnået statistisk signifikant lavere Visuel Analog Skala (VAS) smertescore med den citratfrie versus den oprindelige formulering under injektion (forskell i LS gennemsnitlig VAS-score -21,69) og 10 minutter efter injektion (forskell i LS gennemsnitlig VAS-score -4,47).

Infektioner

I den placebokontrollerede periode af de kliniske fase III-studier med plaque-psoriasis hos voksne blev der indrapporteret infektioner hos 27,2 % af de patienter, der blev behandlet med Taltz i op til 12 uger, sammenlignet med 22,9 % af de patienter, der fik placebo.

Størstedelen af infektionerne var ikke alvorlige og lette til moderate i sværhedsgrad og krævede i de fleste tilfælde ikke seponering af behandlingen. Alvorlige infektioner forekom hos 13 (0,6 %) af de patienter, der blev behandlet med Taltz, og hos 3 (0,4 %) af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4). Over hele behandlingsperioden blev der rapporteret infektioner hos 52,8 % af de patienter, der blev behandlet med Taltz (46,9 pr. 100 patientår). Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 1,6 % af patienterne behandlet med Taltz (1,5 pr. 100 patientår).

I kliniske studier med psoriasisartrit, plaque-psoriasis og aksial spondylartrit, var infektionsraten sammenlignelig med undtagelse af hyppigheden af bivirkningerne influenza og konjunktivitis, som var almindelige hos patienter med psoriasisartrit.

Laboratoriebestemmelse af neutropeni og trombocytopeni

I studier med plaque-psoriasis udviklede 9 % af patienterne, behandlet med Taltz, neutropeni. I de fleste tilfælde var neutrofiltallet ≥ 1.000 celler/mm³. Sådanne niveauer af neutropeni kan være vedvarende, svingende eller forbigående. 0,1 % af patienterne behandlet med Taltz udviklede et neutrofiltal < 1.000 celler/mm³. Generelt var seponering af Taltz ikke nødvendig pga. neutropeni. Hos 3 % af patienterne behandlet med Taltz ændrede trombocytallet sig fra normalt ved *baseline* til 75.000 - 150.000 celler/mm³. Trombocytopeni kan være vedvarende, svingende eller forbigående.

Hyppigheden af neutropeni og trombocytopeni i kliniske studier med psoriasisartrit og aksial spondylartrit er sammenlignelig med den observeret i kliniske studier med plaque-psoriasis.

Immunogenicitet

Ca. 9 - 17 % af de voksne patienter med plaque-psoriasis, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime, udviklede antistoffer mod lægemidlet, hvoraf størstedelen var i lave titre og ikke forbundet med reduceret klinisk respons ved op til 60 ugers behandling. Hos ca. 1 % af de

patienter, der blev behandlet med Taltz, var de neutraliserende antistoffer forbundet med lav lægemiddelkoncentration og reduceret klinisk respons.

Hos patienter med psoriasisartrit, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime i op til 52 uger, udviklede ca. 11 % antistoffer mod lægemidlet, hvoraf størstedelen var i lave titre, og ca. 8 % havde konfirmerede neutraliserende antistoffer. Der blev ikke observeret nogen klar sammenhæng mellem tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer og påvirkning af lægemiddelkoncentration eller lægemiddelvirkning.

Hos pædiatriske patienter med psoriasis, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime i op til 12 uger, udviklede 21 patienter (18 %) antistoffer mod lægemidlet, hvoraf ca. halvdelen var i lave titre, og 5 patienter (4 %) havde konfirmerede neutraliserende antistoffer forbundet med lave lægemiddelkoncentrationer. Der var ingen sammenhæng med klinisk respons eller bivirkninger.

Hos patienter med radiografisk aksial spondylartrit, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime i op til 16 uger, udviklede 5,2 % antistoffer mod lægemidlet, hvoraf størstedelen var i lave titre, og 1,5 % (3 patienter) havde neutraliserende antistoffer (NAb). Hos disse 3 patienter havde NAb-positive prøver lav koncentration af ixekizumab, og ingen af disse patienter opnåede en ASAS40-respons. Hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit, der blev behandlet med Taltz ved det anbefalede doseringsregime i op til 52 uger, udviklede 8,9 % antistoffer mod lægemidlet, hvoraf alle var i lave titre. Ingen patienter havde neutraliserende antistoffer, og der blev ikke observeret nogen klar sammenhæng mellem tilstedeværelsen af antistoffer mod lægemidlet og lægemiddelkoncentration, -virkning eller -sikkerhed.

Hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis (juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret arthritis), der blev behandlet med ixekizumab ved det anbefalede doseringsregime i op til 104 uger, udviklede 18 patienter (22,8 %) antistoffer mod lægemidlet, hvoraf alle var i lave til moderate titre. Der blev ikke observeret nogen klar sammenhæng mellem tilstedeværelsen af antistoffer mod lægemidlet og lægemiddelkoncentration, -virkning eller -sikkerhed.

På tværs af alle indikationer er der ikke klart blevet fastslået en sammenhæng mellem immunogenicitet og behandlingsrelaterede bivirkninger.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen hos børn med plaque-psoriasis behandlet med Taltz hver 4. uge, er i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen hos voksne patienter med plaque-psoriasis, med undtagelse af hyppigheden af konjunktivitis, influenza og urticaria, som var almindelig. Inflammatorisk tarmsygdom var også hyppigere hos pædiatriske patienter, selvom den stadig var ikke almindelig. I det pædiatriske kliniske studie forekom Crohns sygdom hos 0,9 % af patienterne i Taltz-gruppen og 0 % af patienterne i placebogruppen over en 12 ugers placebokontrolleret periode. Crohns sygdom forekom hos i alt 4 Taltz-behandlede personer (2,0 %) i de kombinerede placebokontrollerede perioder og vedligeholdelsesperioderne i det pædiatriske kliniske studie.

Bivirkninger hos pædiatriske patienter behandlet ved den anbefalede dosis ixekizumab ved subkutan injektion i det åbne kliniske studie om juvenil idiopatisk arthritis (juvenil psoriasisartrit eller enthesitis-relateret arthritis) var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for ixekizumab i det integrerede datasæt for pædiatrisk indikation plaque psoriasis samt indikationerne svær plaque psoriasis, psoriasisartrit og aksial spondylartrit for voksne med undtagelse af hyppigheder for influenza (almindelig), rhinitis (almindelig) og konjunktivitis (almindelig).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 180 mg er blevet administreret subkutan i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. Overdoser på op til 240 mg subkutan som en enkelt administration er blevet rapporteret i kliniske studier uden alvorlige bivirkninger. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at relevant symptomatisk behandling omgående indledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC13.

Virkningsmekanisme

Ixekizumab er et monoklonalt antistof af typen IgG4, der med høj affinitet (< 3 pM) og specificitet binder sig til interleukin 17A (både IL-17A og IL-17A/F). Forhøjede koncentrationer af IL-17A har været impliceret i patogenesen af psoriasis ved at fremme proliferation og aktivering af keratinocytter, såvel som i patogenesen af psoriasisarthritis og aksial spondylarthritis ved at medføre inflammation, der fører til erosiv knoglebeskadigelse og patologisk ny knogledannelse. Neutralisering af IL-17A med ixekizumab hæmmer disse virkninger. Ixekizumab binder sig ikke til liganderne IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E eller IL-17F.

Bindingsanalyser *in vitro* bekræftede, at ixekizumab ikke binder sig til human Fcγ-receptor I, IIa og IIIa eller til komplementkomponent C1q.

Farmakodynamisk virkning

Ixekizumab modulerer biologiske responser, der induceres eller reguleres af IL-17A. På baggrund af data fra biopsier af psoriasislæderet hud fra et fase I-studie var der en dosisrelateret tendens i retning mod nedsat epidermal tykkelse, nedsat antal af prolifererende keratinocytter, T-celler og dendritiske celler såvel som reduktion i niveauerne af lokale inflammatoriske markører fra *baseline* til dag 43. Som en direkte konsekvens reducerer behandling med ixekizumab erytem, induration og afskalning, der ses ved plaque-psoriasis-læsioner.

Det er vist, at ixekizumab sænker (inden for 1 uges behandling) koncentrationen af C-reaktivt protein, som er en markør for inflammation.

Klinisk virkning og sikkerhed

Plaque-psoriasis hos voksne

Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier hos voksne patienter (N = 3.866) med moderat til svær plaque-psoriasis, der var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling (UNCOVER-1, UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev også vurderet *versus* etanercept (UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Patienter randomiseret til ixekizumab, som opnåede sPGA (0,1)-respons (statisk *Physicians Global Assessment*) ved uge 12, blev randomiseret på ny til at få placebo eller ixekizumab i yderligere 48 uger (UNCOVER-1 og UNCOVER-2); patienter randomiseret til

placebo, etanercept eller ixekizumab, som ikke opnåede et sPGA (0,1)-respons, fik ixekizumab i op til 48 uger. Derudover blev langtidsvirkning og sikkerhed evalueret i alle 3 studier i op til 5 år hos patienter, som deltog gennem hele studiet.

64 % af patienterne havde tidligere fået systemisk behandling (biologisk, konventionel systemisk eller psoralen og ultraviolet A (PUVA)), 43,5 % havde tidligere fået lysbehandling, 49,3 % havde tidligere fået konventionel systemisk behandling, og 26,4 % havde tidligere fået biologisk behandling. 14,9 % havde fået mindst ét anti-TNF-alfa-middel, og 8,7 % havde fået et anti-IL-12/IL-23. 23,4 % af patienterne havde tidligere haft psoriasisartrit ved *baseline*.

I alle tre studier var de co-primære endepunkter andelen af patienter, der opnåede en PASI 75-score (*Psoriasis Area and Severity Index*) og en sPGA-score på "0" ("*clear*" [ingen symptomer]) eller "1" ("*minimal*" [minimale symptomer]) ved uge 12 *versus* placebo. Median-PASI-score ved *baseline* var i intervallet 17,4 - 18,3; 48,3 % til 51,2 % af patienterne havde en sPGA-score ved *baseline* på svær eller meget svær, og den gennemsnitlige *Itch Numeric Rating Scale (Itch NRS)* ved *baseline* var i intervallet 6,3 - 7,1.

Klinisk respons efter 12 uger

I UNCOVER-1 blev 1.296 patienter randomiseret i forholdet (1:1:1) til at få enten placebo eller ixekizumab (80 mg hver 2. eller 4. uge [Q2W eller Q4W] efter en startdosis på 160 mg) i 12 uger.

Tabel 2. Effekresultater ved uge 12 i UNCOVER-1

Endepunkter	Antal patienter (%)			Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	Placebo (N = 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA på "0" (<i>clear</i>) eller "1" (<i>minimal</i>)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA på "0" (<i>clear</i>)	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)
Reduktion i <i>Itch NRS</i> på $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat populationen.

Bemærk: Patienter med manglende data blev talt med som ikke-responderer.

^a $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

^b Patienter med *Itch NRS* ≥ 4 ved *baseline*: placebo N = 374, ixekizumab 80 mg Q4W N = 379, ixekizumab 80 mg Q2W N = 391.

I UNCOVER-2 blev 1.224 patienter randomiseret i forholdet (1:2:2:2) til at få enten placebo eller ixekizumab (80 mg hver 2. eller 4. uge [Q2W eller Q4W] efter en startdosis på 160 mg) eller 50 mg etanercept to gange ugentligt i 12 uger.

Tabel 3. Effekresultater ved uge 12 i UNCOVER-2

Endepunkter	Antal patienter (%)				Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	Placebo (N = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg to gange ugentligt (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA på "0" (<i>clear</i>) eller "1" (<i>minimal</i>)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA på "0" (<i>clear</i>)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	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,b}	248 (70,7) ^{a,b}	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,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Reduktion i <i>Itch NRS</i> på ≥ 4 ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat populationen.

Bemærk: Patienter med manglende data blev talt med som ikke-responder.

^a *p < 0,001 sammenlignet med placebo.*

^b *p < 0,001 sammenlignet med etanercept.*

^c *p < 0,01 sammenlignet med placebo.*

^d *Patienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 135, ixekizumab 80 mg Q4W N = 293, ixekizumab 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306.*

I UNCOVER-3 blev 1.346 patienter randomiseret i forholdet (1:2:2:2) til at få enten placebo eller ixekizumab (80 mg hver 2. eller 4. uge [Q2W eller Q4W] efter en startdosis på 160 mg) eller 50 mg etanercept to gange ugentligt i 12 uger.

Tabel 4. Effektræsultater ved uge 12 i UNCOVER-3

Endepunkter	Antal patienter (%)				Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	Placebo (N = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg to gange ugentligt (N = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA på "0" (<i>clear</i>) eller "1" (<i>minimal</i>)	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 på "0" (<i>clear</i>)	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)
Reduktion i <i>Itch</i> NRS på ≥ 4 ^c	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)

Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat populationen.

Bemærk: Patienter med manglende data blev talt med som ikke-responderter.

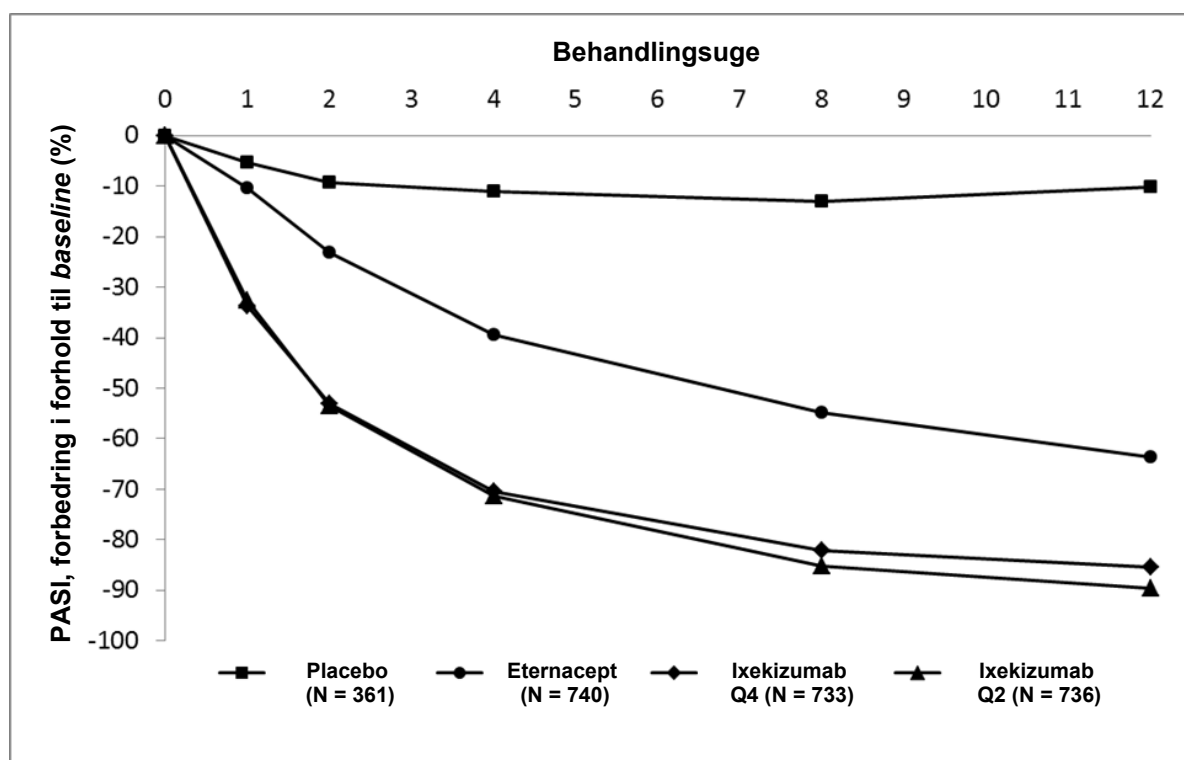
^a $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

^b $p < 0,001$ sammenlignet med etanercept.

^c Patienter med *Itch* NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 158, ixekizumab 80 mg Q4W N = 313, ixekizumab 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312.

Ixekizumab var forbundet med en hurtigt indsættende virkning med en reduktion i gennemsnitlig PASI på > 50 % ved uge 2 (figur 1). Procentdelen af patienter, der opnåede PASI 75, var signifikant højere for ixekizumab sammenlignet med placebo og etanercept så tidligt som i uge 1. Ca. 25 % af de patienter, der blev behandlet med ixekizumab, havde opnået en PASI-score < 5 ved uge 2, mere end 55 % havde opnået PASI-score < 5 ved uge 4, og procentdelen var steget til 85 % ved uge 12 (sammenlignet med 3 %, 14 % og 50 % for etanercept). Der blev set signifikante forbedringer i sværhedsgraden af kløe ved uge 1 hos de patienter, der blev behandlet med ixekizumab.

Figur 1. PASI-score, procentvis forbedring fra *baseline* (mBOCF) hos *intent-to-treat* populationen i perioden med induktionsdoserings – UNCOVER-2 og UNCOVER-3



Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev påvist uafhængig af alder, køn, race, kropsvægt, PASI-score ved *baseline*, lokalisering af plaques, samtidig psoriasisartrit og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Ixekizumab havde effekt hos patienter, der ikke tidligere havde fået systemisk eller biologisk behandling, og hos patienter, der var blevet eksponeret for biologisk lægemiddel/anti-TNF eller ikke havde haft effekt af biologisk lægemiddel/anti-TNF.

Af de patienter, der ikke opnåede et sPGA (0,1)-respons på etanercept ved uge 12 i UNCOVER-2 (N = 200), og som overgik til ixekizumab 80 mg Q4W efter en udvaskningsperiode på 4 uger, opnåede henholdsvis 73 % og 83,5 % sPGA (0,1) og PASI 75 efter behandling med ixekizumab i 12 uger.

I de to kliniske studier, der inkluderede en aktiv komparator (UNCOVER-2 og UNCOVER-3), var forekomsten af alvorlige bivirkninger 1,9 % for både etanercept og ixekizumab, og henholdsvis 1,2 % i etanercept-armen og 2,0 % i ixekizumab-armene seponerede behandlingen som følge af bivirkninger. Forekomsten af infektioner var 21,5 % for etanercept og 26,0 % for ixekizumab, hvor 0,4 % af disse var alvorlige for etanercept og 0,5 % for ixekizumab.

Opretholdelse af respons ved uge 60 og op til 5 år

Patienter, der oprindeligt var randomiseret til ixekizumab, og som responderede ved uge 12 (dvs. sPGA-score på 0,1) i UNCOVER-1 og UNCOVER-2, blev randomiseret på ny til yderligere 48 ugers behandling med placebo eller ixekizumab (80 mg hver 4. eller 12. uge [Q4W eller Q12W]).

For sPGA (0,1)-responderende patienter ved uge 12, der var re-randomiseret til ophør med behandling (dvs. placebo), var mediantiden til recidiv (sPGA $\geq$ 3) 164 dage i UNCOVER-1 og UNCOVER-2, når studierne blev puljet. Blandt disse patienter genvandt 71,5 % som minimum et sPGA (0,1)-respons inden for 12 uger efter genoptagelse af behandling med ixekizumab 80 mg Q4W.

Tabel 5. Opretholdelse af respons og effekt ved uge 60 (studierne UNCOVER-1 og UNCOVER-2)

Endepunkter	Antal patienter (%)				Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	80 mg Q4W (induktion)/ placebo (vedligeholdelse) (N = 191)	80 mg Q2W (induktion)/ placebo (vedligeholdelse) (N = 211)	80 mg Q4W (induktion)/ 80 mg Q4W (vedligeholdelse) (N = 195)	80 mg Q2W (induktion)/ 80 mg Q4W (vedligeholdelse) (N = 221)	80 mg Q4W (induktion)/ 80 mg Q4W (vedligeholdelse)	80 mg Q2W (induktion)/ 80 mg Q4W (vedligeholdelse)
Opretholdt sPGA på "0" (<i>clear</i>) eller "1" (<i>minimal</i>)	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)
Opretholdt eller opnået sPGA 0 (<i>clear</i>)	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)
Opretholdt eller opnået 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)
Opretholdt eller opnået 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)
Opretholdt eller opnået 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)

Forkortelser: N = antal patienter i analysepopulationen.

Bemærk: Patienter med manglende data blev talt med som ikke-responderer.

^ap < 0,001 sammenlignet med placebo.

Ixekizumab havde effekt med hensyn til at opretholde respons hos patienter, der ikke tidligere havde fået systemisk eller biologisk behandling, og hos patienter, der var blevet eksponeret for biologisk lægemiddel/anti-TNF eller ikke havde haft effekt af biologisk lægemiddel/anti-TNF.

Der blev påvist signifikant større forbedringer ved uge 12 i forhold til *baseline* sammenlignet med placebo og etanercept ved neglepsoriasis (målt ved *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]), ved psoriasis i hårbunden (målt ved *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI]) og ved palmoplantar psoriasis (målt ved *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI]), og var opretholdt ved uge 60 hos patienter, der blev behandlet med ixekizumab, og som var sPGA (0,1)-responderende ved uge 12.

Ud af 591 forsøgspersoner, der fik ixekizumab Q2W i induktionsperioden, og efterfølgende Q4W i studierne UNCOVER-1, UNCOVER-2 og UNCOVER-3, gennemførte 427 forsøgspersoner 5 år med ixekizumab-behandling, og blandt disse krævede 101 patienter en dosiseskalering. Blandt de patienter der gennemførte uge 264 evalueringen (N = 427), blev henholdsvis 295 patienter (69 %), 289 patienter (68 %) og 205 patienter (48 %) observeret til at have sPGA (0,1), PASI 90 og PASI 100 respons ved uge 264. DLQI blev indsamlet efter induktionsperioden i UNCOVER-1 og UNCOVER-2. 113 patienter (66 %) blev observeret at have DLQI (0,1) respons.

Livskvalitet/patientrapporterede resultater

På tværs af studierne var ixekizumab ved uge 12 forbundet med en statistisk signifikant forbedring i helbredsrelateret livskvalitet (*Health-related Quality of Life*) vurderet ved gennemsnitlige reduktionsintervaller fra *baseline* i *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (ixekizumab 80 mg Q2W fra -10,2 til -11,1; ixekizumab 80 mg Q4W fra -9,4 til -10,7; etanercept fra -7,7 til -8,0 og placebo fra -1,0 til -2,0). En signifikant større andel af patienter behandlet med ixekizumab opnåede en DLQI-score på 0 eller 1. På tværs af studierne opnåede en signifikant større andel af patienterne behandlet

med ixekizumab en reduktion af *Itch NRS* ≥ 4 point ved uge 12 (84,6 % for ixekizumab Q2W, 79,2 % for ixekizumab Q4W og 16,5 % for placebo), og virkningen blev opretholdt frem til uge 60 hos patienter behandlet med ixekizumab, som var sPGA(0 eller 1)-responderende ved uge 12. Der var ikke evidens for forværring af depression efter op til 60 ugers behandling med ixekizumab, vurderet ved *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*.

Post-marketing, direkte komparative studier

IXORA-S: I et dobbeltblindet studie var ixekizumab superior mod ustekinumab på det primære studiemål PASI 90 respons ved uge 12 (tabel 6). Responsstart var superior på PASI 75 allerede ved uge 2 ($p < 0,001$), og på PASI 90 og PASI 100 ved uge 4 ($p < 0,001$). Ixekizumabs superioritet *versus* ustekinumab blev også vist i de vægtstratificerede subgrupper.

Tabel 6. PASI-responsrater fra komparativt studie med ixekizumab *versus* ustekinumab

	Uge 12		Uge 24		Uge 52	
	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**
Patienter (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 %)

* Ixekizumab 160 mg givet som en loading dosis efterfulgt af 80 mg ved uge 2,4,6,8,10 og 12, samt 80 mg Q4W derefter

** Vægtbaseret dosering: Patienter behandlet med ustekinumab fik 45 mg eller 90 mg ved uge 0 og 4, og derefter hver 12. uge indtil uge 52 (doseret efter vægt pr. godkendt dosering)

§ $p < 0,001$ *versus* ustekinumab (p -værdi kun angivet for det primære endepunkt)

IXORA-R: Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev også undersøgt ved et 24 ugers randomiseret, dobbeltblindet parallelgruppe-studie, som sammenlignede ixekizumab med guselkumab, hvor ixekizumab var superior så tidligt som i uge 4 for opnåelse af fuldstændig heling af huden og for det primære studiemål (PASI 100 ved uge 12) og non-inferior PASI 100 ved uge 24 (tabel 7).

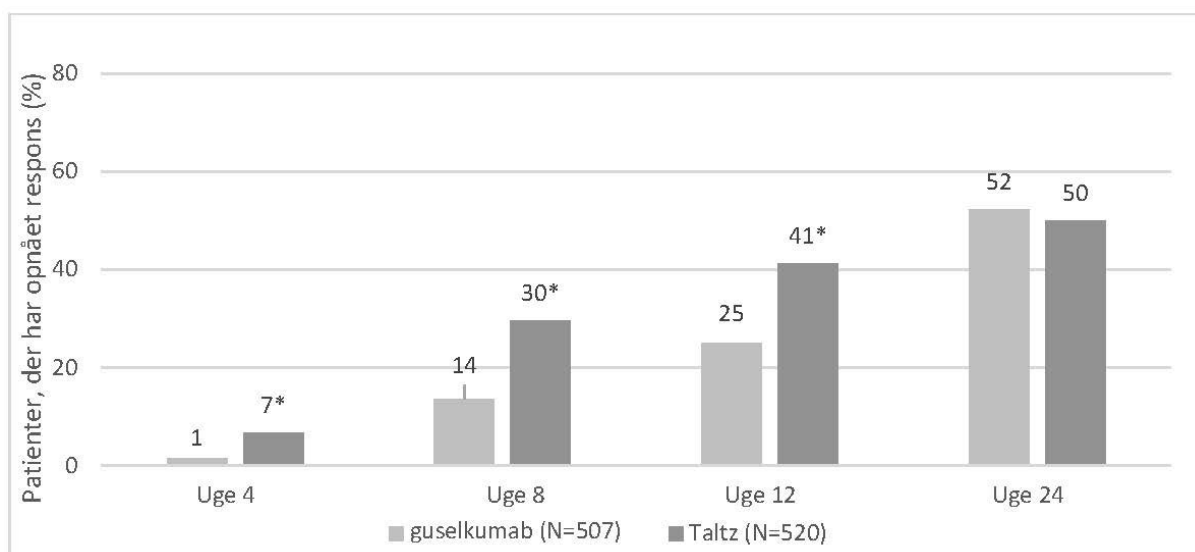
Tabel 7. Responsrater fra komparativt studie med ixekizumab *versus* guselkumab, *intent-to-treat* population^a

Endepunkt	Tidspunkt	Guselkumab (N = 507) respons, n (%)	Ixekizumab (N = 520) respons, n (%)	Forskel (IXE - GUS), % (CI)	p-værdi
Primære mål					
PASI 100	Uge 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	< 0,001
Vigtige sekundære mål					
PASI 75	Uge 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	< 0,001
PASI 90	Uge 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	< 0,001
PASI 100	Uge 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	< 0,001
PASI 90	Uge 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	Uge 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	< 0,001
PASI 50	Uge 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	< 0,001
PASI 100	Uge 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	< 0,001
PASI 100	Uge 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = Antal patienter i analysepopulationen; n = antal patienter i den specifikke kategori; PASI = psoriasisområde og sværhedsgradsindex; sPGA = static physician global assessment.

^a Endepunkter var gated i denne rækkefølge

Figur 2: PASI 100 ved uge 4, 8, 12 og 24, NRI



*p < 0,001 vs guselkumab ved uge 4, 8, og 12

NRI = Non-Responder Imputation

Virkning ved genital psoriasis

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (IXORA-Q) blev udført hos 149 voksne patienter (24 % kvinder) med moderat til svær genital psoriasis (med *sPGA of Genitalia*-score ≥ 3), en minimumsinvolvering af kropsoverfladen (*Body Surface Area – BSA*) på 1 % (60,4 % havde en $BSA \geq 10$ %) samt en anamnese med behandlingssvigt eller intolerans overfor mindst en topikal behandling af genital psoriasis. Patienterne havde som minimum haft moderat plaque-psoriasis (defineret ved en *sPGA*-score på ≥ 3 og kandidat til lysbehandling og/eller systemisk behandling) i mindst 6 måneder.

Patienter randomiseret til ixekizumab fik en startdosis på 160 mg efterfulgt af 80 mg hver 2. uge i 12 uger. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede en *sPGA of Genitalia*-score (*sPGA of Genitalia* 0/1) på 0 (“clear” [ingen symptomer]) eller 1 (“minimal” [minimale symptomer]). Ved uge 12 opnåede signifikant flere patienter i ixekizumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen en *sPGA of Genitalia* 0/1 og en *sPGA* 0/1 uafhængigt af *baseline BSA* (*baseline BSA* 1 % - < 10 % hhv. ≥ 10 %: *sPGA of Genitalia* “0” eller “1”: ixekizumab 71 %, hhv. 75 %; placebo: 0 %, hhv. 13 %). En signifikant større andel patienter behandlet med ixekizumab opnåede en reduktion i de patientrapporterede resultater angående sværhedsgraden af genital smerte, genital kløe, genital psoriasis’s påvirkning på den seksuelle aktivitet samt *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI).

Tabel 8. Effekteresultater ved uge 12 hos voksne med genital psoriasis i studiet IXORA-Q; NRI^a

Endepunkter	Ixekizumab	Placebo	Forskel fra placebo (95 % konfidensinterval)
Antal randomiserede patienter (N)	N = 75	N = 74	
<i>sPGA of Genitalia</i> “0” eller “1”	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
<i>sPGA</i> “0” eller “1”	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N med baseline GPSS Itch NRS Score ≥ 3	N = 62	N = 60	
GPSS Genital Itch (≥ 3 points forbedring)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N med baseline SFQ punkt 2 Score ≥ 2	N = 37	N = 42	
SFQ-punkt 2 score, “0” (aldrig begrænset) eller “1” (sjældent begrænset)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Forkortelser: NRI = Non-Responder Imputation; *sPGA* = statisk Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI =

Dermatology Quality of Life Index;

^b Samlet DLQI score på 0,1 indikerer, at hudens tilstand ikke påvirker patientens liv. sPGA på "0" eller "1" er svarende til "clear" eller "minimal"; NRS = Numeric Rating Scale

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter-studie (IXORA-Peds) inkluderede 201 børn fra 6 år til under 18 år med moderat til svær plaque-psoriasis (defineret ved en sPGA-score ≥ 3 involverende ≥ 10 % af kropsoverfladearealet og en PASI-score ≥ 12), som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling, eller som var utilstrækkelig kontrolleret ved topikal behandling.

Patienterne blev randomiseret til placebo (n = 56), etanercept (n = 30) eller ixekizumab (n = 115) med dosering stratificeret efter vægt:

< 25 kg: 40 mg i uge 0 efterfulgt af 20 mg Q4W (n = 4)

25 kg til 50 kg: 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg Q4W (n = 50)

> 50 kg: 160 mg i uge 0 efterfulgt af 80 mg Q4W (n = 147)

Patienter randomiseret til etanercept (patienter med svær psoriasis) fik 0,8 mg/kg, og ikke over 50 mg pr. dosis, hver uge fra uge 0 til og med uge 11.

Efter den indledende 12-ugers dobbeltblindede induktionsperiode var patienterne kvalificerede til at indgå i en 48-ugers åben vedligeholdelsesperiode (fra uge 12 til uge 60) med ixekizumab i en vægtafhængig dosis, efterfulgt af en forlængelsesperiode på op til 108 uger.

Klinisk respons ved uge 12

Behandlingsrespons blev vurderet efter 12 uger og blev defineret som andelen af patienter, der opnåede det ko-primære endepunkt for en sPGA-score på "0" (*clear*) eller "1" (*minimal*) med mindst en 2-punkts forbedring fra *baseline* og andelen af patienter, der opnåede en reduktion i PASI-score på mindst 75 % (PASI 75) fra *baseline*.

Andre evaluerede resultater ved uge 12 inkluderede andelen af patienter, der opnåede PASI 90, PASI 100, sPGA på "0" og en forbedring af kløe-sværhedsgraden målt ved en reduktion på mindst 4 point på en 11-punkts numerisk vurderingsskala for kløe.

Patienterne havde en median *baseline* PASI score på 17 (interval: 12 - 49). *Baseline* sPGA score var svær eller meget svær hos 49 %. Af alle patienter havde 22 % fået forudgående lysbehandling og 32 % havde fået forudgående konventionel systemisk behandling til behandling af psoriasis.

25 % af patienterne (n = 43) var under 12 år (14 % af patienterne [n = 24] var 6 - 9 år og 11 % af patienterne [n = 19] var 10 - 11 år); 75 % (n = 128) var 12 år eller derover.

De kliniske responsdata er vist i tabel 9.

Tabel 9. Effekteresulater hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis, NRI

Endepunkter	Ixekizumab ^a (N = 115) n (%)	Placebo (N = 56) n (%)	Forskel vs placebo (95 % konfidensinterval)	Etanercept ^b (N = 30) n (%)	Forskel vs etanercept (95 % konfidensinterval) ^b
sPGA "0" (<i>clear</i>) or "1" (<i>minimal</i>) ^c					
Uge 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0 (0)	36,8 (21,5; 52,2)
Uge 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA "0" (<i>clear</i>) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
Uge 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Uge 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Itch NRS (≥ 4 point forbedring) ^{d,e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Ikke evalueret	---

Forkortelser: N = Antal patienter i intent-to-treat populationen, NRI = Non-Responder Imputation.

^a Ved uge 0 fik patienterne 160 mg, 80 mg, eller 40 mg ixekizumab efterfulgt af 80 mg, 40 mg, eller 20 mg hver 4. uge, afhængig af vægtkategori, i 12 uger.

^b Sammenligning med etanercept blev udført for sub-populationen af patienter udenfor USA og Canada med svær Ps (N for ixekizumab = 38).

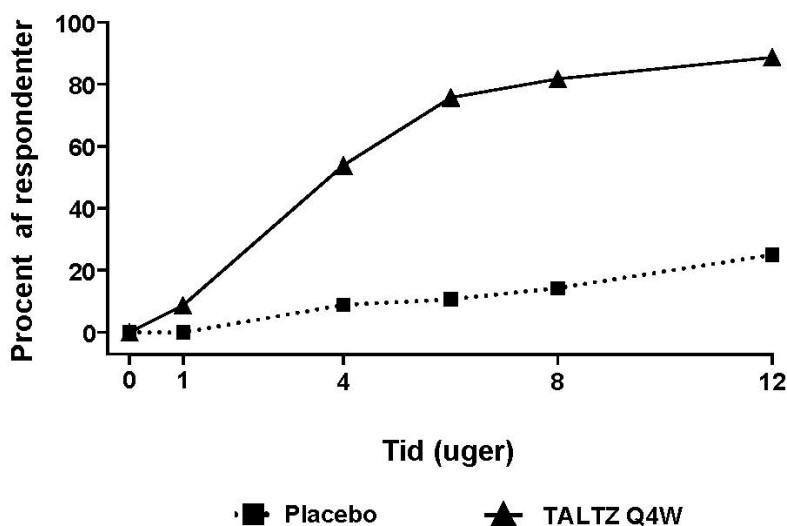
^c Ko-primære endepunkter.

^d Resultater ved uge 12.

^e Itch NRS (≥ 4 forbedring) hos patienter med baseline Itch NRS ≥ 4 . Antal ITT-patienter med baseline Itch NRS Score ≥ 4 er følgende: ixekizumab, n = 83, PBO, n = 40.

^f p < 0,001

Figur 3. Procentdel af patienter som opnåede PASI 75 for pædiatrisk psoriasis til og med uge 12



Patienter i ixekizumab-behandlingsgruppen havde klinisk betydningsfulde højere CDLQI/DLQI (0,1) respons ved uge 12 (NRI) sammenlignet med placebo. Forskellen mellem behandlingsgrupperne var tydelig allerede fra uge 4.

Der var større forbedringer ved uge 12 i forhold til *baseline* sammenlignet med placebo for neglepsoriasis (målt ved *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI = 0: ixekizumab 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), psoriasis i hårbunden (målt ved *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI = 0: ixekizumab 69

% (70/102), placebo 16 % (8/50)]) og for palmoplantar psoriasis (målt ved *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI 75: ixekizumab 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Vedligeholdelse af respons ved uge 60 og op til 108 uger

Hos patienter, der blev kontinuerligt behandlet med ixekizumab, blev klinisk relevante forbedringer i effektendepunkterne opretholdt frem til uge 108:

- PASI 75: 83,0 % ved uge 60; 76,6 % ved uge 108 (NRI)
- sPGA (0,1): 74,5 % ved uge 60; 68,1 % ved uge 108 (NRI)

Psoriasisartrit

Ixekizumab blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-studier hos 780 patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 3 hævede og ≥ 3 ømme led). Patienterne havde diagnosen psoriasisartrit (defineret ved klassifikationskriterierne for psoriasisarthritis *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* [CASPAR]) med en varighed på 5,33 år (median), og havde samtidig plaque-psoriasis hudlæsioner (94,0 %) eller dokumenteret plaque-psoriasis i anamnesen, hvoraf 12,1 % af patienterne havde moderat til svær plaque-psoriasis ved *baseline*. Over 58,9 % og 22,3 % af patienterne med psoriasisartrit havde henholdsvis enthesitis og dactylitis ved *baseline*. Det primære endepunkt for begge studier var American College of Rheumatology (ACR) 20-respons ved uge 24, efterfulgt af en langvarig forlængelsesperiode fra uge 24 til uge 156 (3 år).

I *Psoriatic Arthritis Study 1* (SPIRIT-P1) blev patienter med aktiv psoriasisartrit, der ikke tidligere havde fået biologisk behandling, randomiseret til placebo, adalimumab 40 mg en gang hver 2. uge (aktiv reference kontrol-arm), ixekizumab 80 mg 1 gang hver 2. uge (Q2W) eller 80 mg 1 gang hver 4. uge (Q4W). Begge ixekizumab-regimer inkluderede en 160 mg startdosis. I studiet havde 85,3 % af patienterne tidligere været i behandling med ≥ 1 konventionel sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (cDMARD). 53 % af patienterne var i samtidig behandling med MTX med en gennemsnitlig ugentlig dosis på 15,8 mg. 67 % af patienterne, som var i samtidig behandling med MTX, fik en dosis på 15 mg eller større. Patienterne med et utilstrækkeligt respons ved uge 16 fik en supplerende behandling (ændring af standardbehandling). Patienterne i Q2W eller Q4W ixekizumab-behandling forblev på deres originale ixekizumab-dosis. De patienter som fik adalimumab eller placebo, blev re-randomiseret 1:1 til ixekizumab Q2W eller Q4W ved uge 16 eller 24, baseret på responsstatus. 243 patienter fuldførte den 3 årige forlængelsesperiode med ixekizumab.

Psoriatic Arthritis Study 2 (SPIRIT-P2) inkluderede patienter, som tidligere havde været behandlet med anti-TNF og som havde afbrudt anti-TNF-behandlingen, enten pga. mangel på virkning eller pga. intolerans (anti-TNF-IR-patienter). Patienterne blev randomiseret til placebo, ixekizumab 80 mg 1 gang hver 2. uge (Q2W) eller 80 mg 1 gang hver 4. uge (Q4W). Begge ixekizumab-regimer inkluderede en 160 mg startdosis. 56 % og 35 % af patienterne responderede utilstrækkeligt på henholdsvis 1 anti-TNF eller 2 anti-TNF. 363 patienter blev evalueret i SPIRIT-P2, hvoraf 41 % var i samtidig behandling med MTX med en gennemsnitlig ugentlig dosis på 16,1 mg. 73,2 % af patienterne, som var i samtidig behandling med MTX, fik en dosis på 15 mg eller mere. Patienterne med et utilstrækkeligt respons ved uge 16 fik en supplerende behandling (ændring af standardbehandling). Patienterne i Q2W eller Q4W ixekizumab-behandling forblev på deres originale ixekizumab-dosis. De patienter som fik placebo, blev re-randomiseret 1:1 til ixekizumab Q2W eller Q4W ved uge 16 eller 24, baseret på responsstatus. 168 patienter fuldførte den 3 årige forlængelsesperiode med ixekizumab.

Tegn og symptomer

Behandling med ixekizumab resulterede i en signifikant forbedring af sygdomsaktivitetsmålinger sammenlignet med placebo ved uge 24 (se tabel 10).

Tabel 10. Effektræsultater ved uge 24 i SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2

Ende-punkter	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
					Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)					Forskel fra placebo i responsrate (95 % konfidensinterval)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizumab Q2W (N = 123)	Ixekizumab Q4W	Ixekizuma b Q2W
ACR20 respons, n (%)											
Uge 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c
ACR50 respons, n (%)											
Uge 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c
ACR70 respons, n (%)											
Uge 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c
Minimal sygdomsaktivitet (MDA) n (%)											
Uge 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) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c
ACR50 og PASI 100 i patienter med ≥ 3 % BSA psoriasisafficeret hud ved baseline, n (%)											
Uge 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c

Forkortelser: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % respons rate; ADA = adalimumab; BSA = body surface area; Q4W = ixekizumab 80 mg hver 4. uge; Q2W = ixekizumab 80 mg hver 2. uge; N = antal patienter i analysepopulationen; n = antal patienter i den specifikke kategori; NRI = non-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100 % forbedring; PBO = placebo.

Bemærk: Patienter, som modtog supplerende behandling ved uge 16, eller afbrød behandlingen, eller med manglende data, blev talt med som ikke-responder ved uge 24 analyser.

Samtidig behandling med cDMARDs inkluderede MTX, leflunomid og sulfasalazin.

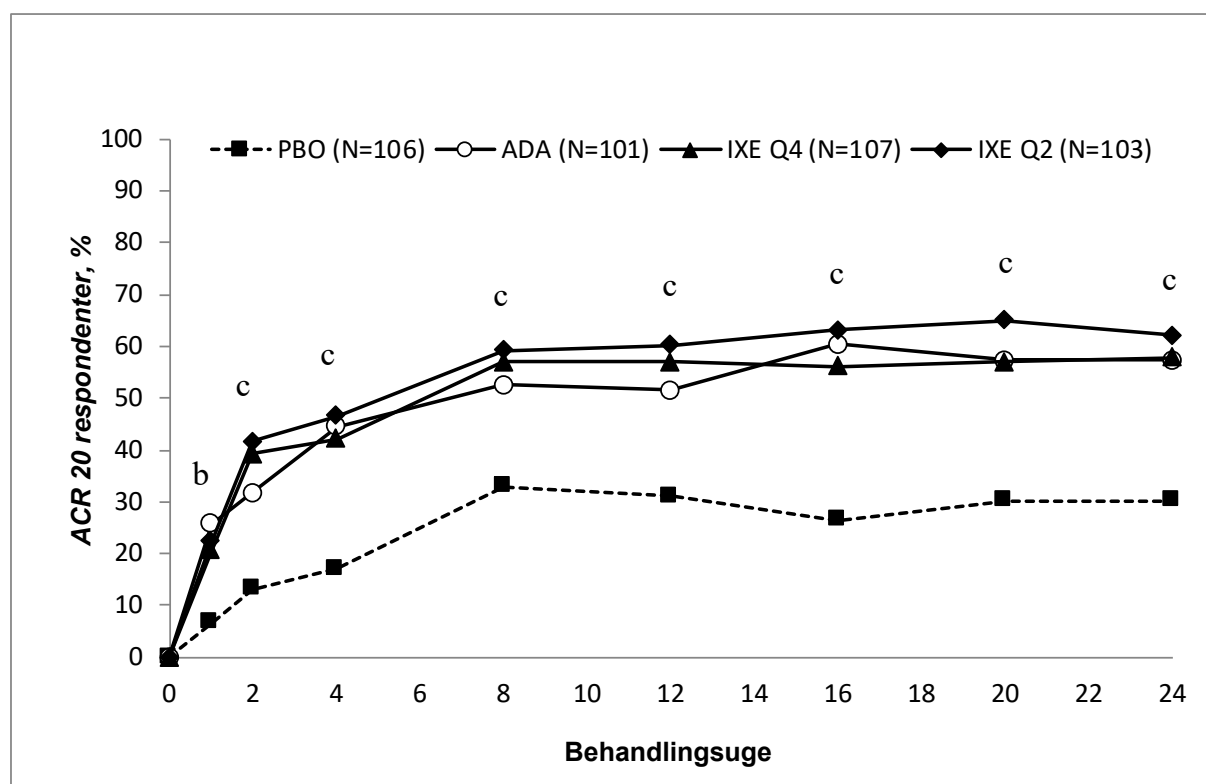
^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

Hos patienter med dactylitis eller enthesitis i anamnesen, resulterede behandling med ixekizumab Q4W i en forbedring i dactylitis og enthesitis ved uge 24 sammenlignet med placebo (henholdsvis en resolution på 78 % vs. 24 %; $p < 0,001$, og 39 % vs 21 %; $p < 0,01$).

Hos patienter med ≥ 3 % BSA, var forbedringen i heling af huden ved uge 12, målt ved 75 % forbedring i Psoriasis Area Severity Index (PASI 75), 67 % (94/141) for patienterne behandlet med Q4W doseringsregimet og 9 % (12/134) for patienterne behandlet med placebo ($p < 0,001$). Andelen af patienter, der opnåede PASI 75, PASI 90 og PASI 100-respons ved uge 24, var større med ixekizumab Q4W sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Hos patienter med samtidig moderat til svær psoriasis og psoriasisartrit, viste ixekizumab Q2W doseringsregimet en signifikant højere responsrate for PASI 75, PASI 90 og PASI 100 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$), og demonstrerede en klinisk meningsfuld fordel over Q4W doseringsregimet.

Behandlingsrespons var signifikant højere for ixekizumab end for placebo, så tidligt som uge 1 for ACR 20, uge 4 for ACR 50 og uge 8 for ACR 70 og fortsatte gennem uge 24; gennem 3 år blev effekten opretholdt for patienter, som forblev i studiet.

Figur 4. ACR 20 respons over tid op til uge 24 i SPIRIT-P1



For både ixekizumab Q2W og Q4W: ^b $p < 0,01$ og ^c $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste samme respons for ACR 20/50/70 hos patienter med psoriasisartrit, uanset om patienterne var i samtidig behandling med cDMARDs med eller uden MTX.

SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste en forbedring i alle komponenter af ACR-scoren, herunder patienternes smertevurdering. Ved uge 24 var patientandelen, som opnåede et modificeret PsARC respons (Psoriatic Arthritis Response Criteria) større hos patienter behandlet med ixekizumab sammenlignet med placebo.

I SPIRIT-P1 var effekten opretholdt indtil uge 52, som vurderet ved ACR 20/50/70, MDA, enthesitis-ophør, dactylitis-ophør og PASI 75/90/100 responsrater.

Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev påvist uanset alder, køn, race, sygdomsvarighed, kropsvægt ved *baseline*, psoriasispåvirkning ved *baseline*, CRP ved *baseline*, DAS28-CRP ved *baseline*, samtidig behandling med kortikosteroider og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Ixekizumab havde effekt hos patienter, der ikke tidligere havde fået biologisk behandling, hos patienter, der var blevet eksponeret for biologisk lægemiddel samt patienter, der ikke havde haft effekt af biologisk lægemiddel.

I SPIRIT-P1 gennemførte 63 patienter 3 års Q4W ixekizumab-behandling. Blandt de 107 patienter, der blev randomiseret til ixekizumab Q4W (NRI-analyse i ITT-populationen), blev 54 patienter (50 %), 41 patienter (38 %), 29 patienter (27 %) og 36 patienter (34 %) observeret at have henholdsvis ACR 20, ACR 50, ACR 70 og MDA respons ved uge 156.

I SPIRIT-P2 gennemførte 70 patienter 3 års Q4W ixekizumab-behandling. Blandt de 122 patienter, der blev randomiseret til ixekizumab Q4W (NRI-analyse i ITT-populationen), blev 56 patienter

(46 %), 39 patienter (32 %), 24 patienter (20 %) og 33 patienter (27 %) observeret at have henholdsvis ACR 20, ACR 50, ACR 70 og MDA respons ved uge 156.

Radiografisk respons

I SPIRIT-P1 blev inhibering af progression af strukturelle skader vurderet radiografisk og udtrykt som ændringen i modificeret total Sharp-score (mTSS) og som komponenterne erosionscore (ES) og ledspalteafsmalningsscore (JSN) ved uge 24 og 52 i forhold til *baseline*. Data for uge 24 er vist i tabel 11.

Tabel 11. Ændring i modificeret total Sharp-score i SPIRIT-P1

					Forskel fra placebo (95 % konfidensinterval)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Baseline-score, middelværdi (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Ændring fra <i>baseline</i> ved uge 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) ^b	-0,42 (-0,66; -0,19) ^c

Forkortelser: ADA = adalimumab; Q4W = ixekizumab 80 mg hver 4. uge; Q2W = ixekizumab 80 mg hver 2. uge; LSM = least squares mean; N = antal patienter i analysepopulationen; PBO = placebo; SE = standard error; SD = standard deviation.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ sammenlignet med placebo.

Radiografisk ledskaideprogression blev inhiberet af ixekizumab (tabel 11) ved uge 24, og procentdelen af patienterne uden radiografisk ledskaideprogression (defineret som ændring i mTSS på $\leq 0,5$ i forhold til *baseline*) var, fra randomisering op til uge 24, 94,8 % for ixekizumab Q2W ($p < 0,001$), 89,0 % for ixekizumab Q4W ($p = 0,026$), 95,8 % for adalimumab ($p < 0,001$), alle sammenlignet med 77,4 % for placebo. Ved uge 52 var gennemsnitsændringen fra *baseline* i mTSS 0,27 for placebo/ixekizumab Q4W, 0,54 for ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, og 0,32 for adalimumab/ixekizumab Q4W. Procentdelen af patienterne uden radiografisk ledskaideprogression fra randomisering op til uge 52 var 90,9 % for placebo/ixekizumab Q4W, 85,6 % for ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, og 89,4 % for adalimumab/ixekizumab Q4W. Patienter havde ingen strukturel progression fra *baseline* (defineret som mTSS $\leq 0,5$) i behandlingsarmene: Placebo/ixekizumab Q4W 81,5 % (N = 22/27), ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W 73,6 % (N = 53/72), og adalimumab/ixekizumab Q4W 88,2 % (N = 30/34).

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

Både SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste ved uge 24, en signifikant forbedring i fysisk funktion hos patienter behandlet med ixekizumab Q2W ($p < 0,001$) og Q4W ($p < 0,001$) sammenlignet med de patienter, som fik placebo, vurderet ud fra *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI), hvilket var opretholdt ved uge 52 i SPIRIT-P1.

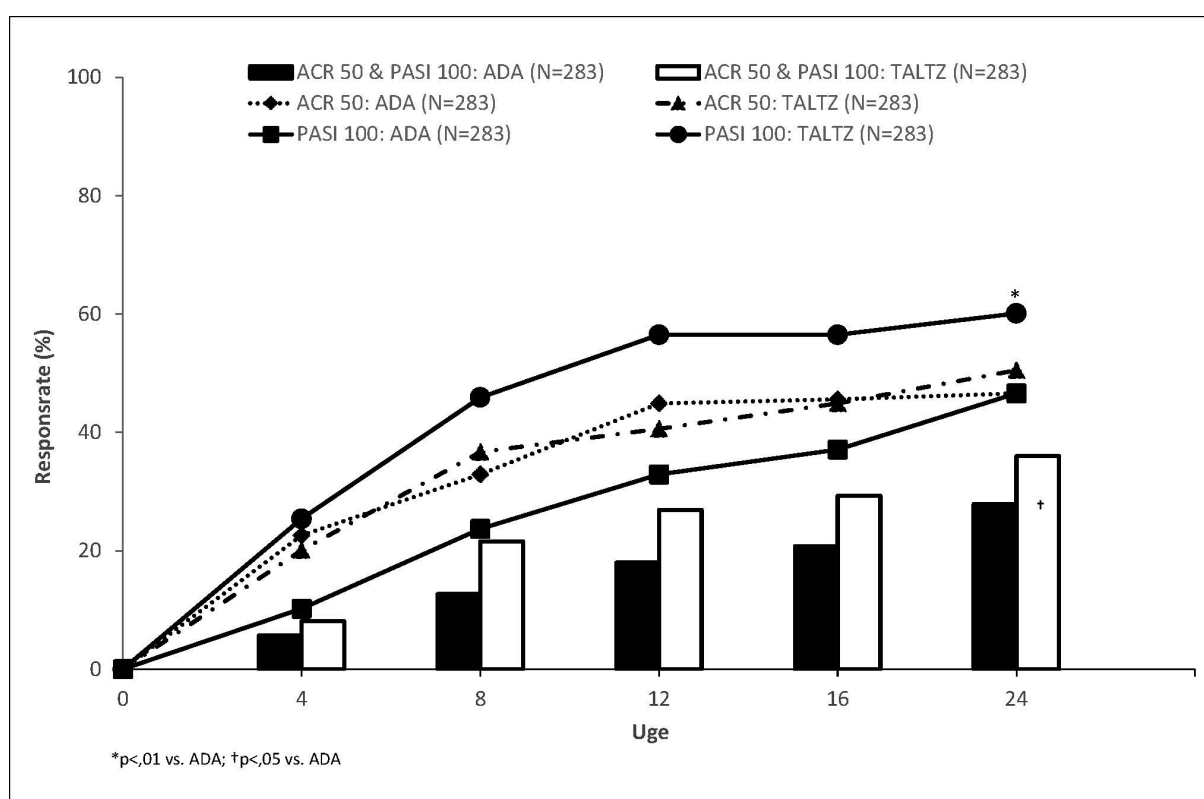
Patienter behandlet med ixekizumab rapporterede forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet, målt ved *Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey* (SF-36 PCS)-score ($p < 0,001$). Der var ligeledes forbedringer i træthedsscoren, målt ved *Fatigue severity NRS-score* ($p < 0,001$).

Post-marketing fase 4, direkte komparativt studie

Ixekizumabs virkning og sikkerhed blev undersøgt i et multicenter, randomiseret, open-label, rater-blindet, parallel-gruppe studie (SPIRIT-H2H) og sammenlignet med adalimumab (ADA) i 566 patienter med PsA, som var naive til biologisk sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (bDMARD). Patienterne blev stratificeret ved *baseline* baseret på samtidig behandling med cDMARD og forekomst af moderat til svær psoriasis (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 og sPGA ≥ 3).

Ixekizumab var superior til ADA i det primære studiemål: samtidig opnåelse af ACR 50 og PASI 100 respons ved uge 24 (ixekizumab 36,0 % vs. ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % konfidensinterval [0,5 %; 15,8 %]). Ixekizumab viste også non-inferioritet (præspecifik margin på -12 %) til ADA på ACR 50 (ITT analyse: ixekizumab 50,5 % vs. ADA 46,6 %; 3,9 % forskel vs. ADA; 95 % konfidensinterval [-4,3 %; 12,1 %]; PPS analyse ixekizumab: 52,3 %, ADA: 53,1 %, forskel: -0,8 % [konfidensinterval: -10,3 %; 8,7 %]) og superioritet på PASI 100 ved uge 24 (60,1 % med ixekizumab vs. 46,6 % med ADA, $p = 0,001$), som var det største sekundære endepunkt i studiet. Ved uge 52 opnåede en større andel af patienter behandlet med ixekizumab versus ADA samtidig ACR50 og PASI 100 [39 % (111/283) versus 26 % (74/283)] og PASI 100 [64 % (182/283) versus 41 % (117/283)]. Ixekizumab og ADA behandling resulterede i ens respons for ACR50 [49,8 % (141/283) versus 49,8 % (141/283)]. Der blev opnået konsistent respons ved behandling med ixekizumab i monoterapi eller ved samtidig brug af metotrexat.

Figur 5. Primært endepunkt (samtidig ACR 50 & PASI 100) og største sekundære endepunkter (ACR 50; PASI 100) responsrater uge 0 – 24 [ITT population, NRI]**



** Ixekizumab 160 mg uge 0, så 80 mg hver 2. uge indtil uge 12 og derefter hver 4. uge for patienter med moderat til svær plaque-psoriasis eller 160 mg uge 0, så 80 mg hver 4. uge for andre patienter. ADA 80 mg uge 0, så 40 mg hver 2. uge fra uge 1 for patienter med moderat til svær plaque-psoriasis eller 40 mg uge 0, så 40 mg hver 2. uge for andre patienter. Signifikansniveau er kun angivet for endepunkt som var prædefineret og testet for multiplicitet.

Aksial spondylartrit

Ixekizumab blev vurderet hos i alt 960 voksne patienter med aksial spondylartrit i tre randomiserede placebokontrollerede studier (to med radiografisk og et med nonradiografisk aksial spondylartrit).

Radiografisk aksial spondylartrit

Ixekizumab blev vurderet hos i alt 657 patienter i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (COAST-V og COAST-W) hos voksne patienter, som havde aktiv sygdom som defineret ved Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 og total

spinalsmerte ≥ 4 på en numerisk vurderingskala på trods af behandling med nonsteroid anti-inflammatorisk lægemiddel (NSAID). På tværs af begge studier havde patienterne ved *baseline* haft symptomer i gennemsnitligt 17 år (median på 16 år). Ved *baseline* var ca. 32 % af patienterne i samtidig behandling med cDMARD.

COAST-V vurderede 341 biologisk naive patienter, som blev behandlet med enten ixekizumab 80 mg eller 160 mg i uge 0 efterfulgt af 80 mg hver 2. uge (Q2W) eller hver 4. uge (Q4W), adalimumab 40 mg hver 2. uge eller med placebo. Patienter, der fik placebo, blev randomiseret igen ved uge 16 til at få ixekizumab (startdosis på 160 mg, efterfulgt af 80 mg Q2W eller Q4W). Patienter, der fik adalimumab, blev randomiseret igen ved uge 16 til at få ixekizumab (80 mg Q2W eller Q4W).

COAST-W vurderede 316 patienter, der havde tidligere erfaring med 1 eller 2 TNF-hæmmere (90 % havde responderet utilstrækkeligt og 10 % var intolerante over for TNF-hæmmere). Alle patienter blev behandlet med ixekizumab 80 mg eller 160 mg i uge 0 efterfulgt af 80 mg Q2W eller Q4W eller med placebo. Patienter der fik placebo, blev randomiseret igen ved uge 16 til at få ixekizumab (startdosis på 160 mg, efterfulgt af 80 mg Q2W eller Q4W).

Det primære endepunkt i begge studier var procentdelen af patienter, der opnåede en *Spondyloarthritis International Society 40* (ASAS40) respons ved uge 16.

Klinisk respons

I begge studier viste patienter, der blev behandlet med ixekizumab 80 mg Q2W eller 80 mg Q4W, større forbedringer i ASAS40- og ASAS20-respons sammenlignet med placebo ved uge 16 (tabel 12). Respons var ens hos patienterne uanset samtidige behandlinger. I COAST-W blev respons set uafhængigt af antallet af tidligere TNF-hæmmere.

Tabel 12. Effektræsultater ved uge 16 i COAST-V og COAST-W

	COAST-V, biologisk naive				COAST-W, tidligere behandlet med TNF-hæmmere		
	Ixekizumab 80 mg Q4W ^a (N = 81)	Placebo (N = 87)	Forskel fra placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90)	Ixekizumab 80 mg Q4W ^c (N = 114)	Placebo (N = 104)	Forskel fra placebo ^g
ASAS20 respons ^b , 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 respons ^{b,c} , 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							
Ændring fra baseline Baseline	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
BASDAI score							
Ændring fra baseline Baseline	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
MRI Spine SPARCC ^d							
Ændring fra baseline Baseline	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0 %)	15 (17,2 %)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2 %)*	25 (21,9 %) ⁱ	10 (9,6 %) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS < 2,1, n (%) (lav sygdomsaktivitet), NRI	35 (43,2 %) ^h	11 (12,6 %) ^h	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8 %)** ^h	20 (17,5 %)	5 (4,8 %)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS < 1,3, n (%) (inaktiv sygdom), NRI	13 (16,0 %)	2 (2,3 %)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6 %)**	4 (3,5 %) ⁱ	1 (1,0 %) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)

ASAS HI ^f Ændring fra baseline Baseline	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9; -0,1) *
SF-36 PCS Ændring fra baseline Baseline	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat population, NRI = Non-responder Imputation, patienter med manglende data blev talt som ikke-responderter.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, CFB = gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 16 ved mindste kvadraters metode, MRI Spine SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (23 discovertebral enhedsskala)

^a i uge 0 fik patienterne 80 mg eller 160 mg ixekizumab.

^b et ASAS20-respons er defineret som en forbedring på ≥ 20 % og en absolut forbedring fra baseline på ≥ 1 enhed (interval 0 til 10) i ≥ 3 ud af 4 områder (patientens globale vurdering, spinalsmerter, funktionalitet og inflammation), og ingen forværring på ≥ 20 % og ≥ 1 enhed (interval 0 til 10) i det resterende område. Et ASAS40-respons er defineret som en forbedring på ≥ 40 % og en absolut forbedring fra baseline på ≥ 2 enheder i ≥ 3 af 4 områder uden nogen forværring i det resterende område.

^c primært endepunkt.

^d antallet af ITT-patienter med MR-data ved baseline er som følger: COAST-V: ixekizumab, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n = 85. COAST-W: ixekizumab, n = 58; PBO, n = 51.

^e BASDAI50-respons defineret som en forbedring på ≥ 50 % af BASDAI-score fra baseline.

^f ASAS HI: Vurdering af Spondyloarthritis International Society Health Index (ASAS HI) på tværs af alle områder.

^g de rapporterede værdier er forskellen i % (95 % konfidensinterval) for kategoriske variabler og forskellen i LSM (95 % konfidensinterval) for kontinuerlige variabler.

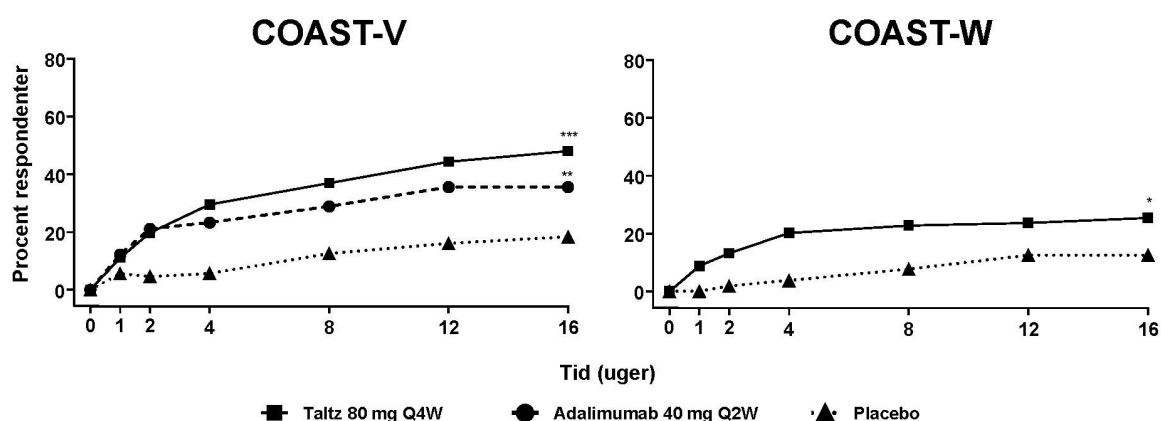
^h post hoc-analyse, ikke korrigeret for multiplicitet.

ⁱ forudbestemte, men ikke lukket for multiplicitet.

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

Der var forbedringer i hovedkomponenterne i ASAS40-responskriterierne (spinalsmerter, BASFI, patientens globale vurdering, stivhed) og andre mål for sygdomsaktivitet, inklusive CRP, ved uge 16.

Figur 6. Procentdel af patienter, der opnåede ASAS40 respons til og med uge 16 i COAST-V og COAST-W, NRI^a



^a Patienter med manglende data blev registreret som ikke-responder.

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

Tilsvarende respons i ASAS40 blev set hos patienter uafhængigt af *baseline* CRP-niveauer, *baseline* ASDAS-score og MRI spine SPARCC-score. ASAS40-responset blev vist uafhængigt af alder, køn, race, sygdomsvarighed, kropsvægt ved *baseline*, *baseline* BASDAI-score og tidligere biologisk behandling. I COAST-V og COAST-W blev virkningen opretholdt op til uge 52, vurderet ved endepunkterne vist i tabel 12, herunder ASAS20-, ASAS40-, ASDAS-, BASDAI- og ASAS HI responsrater.

Sundhedsrelaterede resultater

Forbedringer af spinalsmerter versus placebo blev vist så tidligt som uge 1 og blev opretholdt til og med uge 16 [ixekizumab vs placebo: COAST-V -3,2 vs -1,7; COAST-W -2,4 vs -1,0]; forbedringer af træthed og spinal mobilitet versus placebo blev vist ved uge 16. Forbedringer i spinalsmerter, træthed og spinal mobilitet blev opretholdt til og med uge 52.

Nonradiografisk aksial spondylartrit

Ixekizumab blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet studie i en 52 ugers placebokontrolleret periode (COAST-X) hos 303 voksne patienter med aktiv aksial spondylartrit i mindst 3 måneder. Patienterne skulle have haft objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller sakroiliit ved MR-scanning og ingen definitive radiografiske tegn på strukturel skade på sakroiliakaleddene. Patienterne havde aktiv sygdom defineret ved *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 og spinalsmerter ≥ 4 på en 0 til 10 numerisk vurderingsskala (NRS), på trods af behandling med nonsteroidt anti-inflammatorisk lægemiddel (NSAID). Patienterne blev behandlet med enten ixekizumab 80 mg eller 160 mg i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 2. uge

(Q2W) eller 80 mg hver 4. uge (Q4W) eller med placebo. Dosisjustering og/eller påbegyndelse af samtidige lægemidler (NSAID'er, cDMARDs, kortikosteroider, analgetika) blev tilladt fra uge 16.

Ved *baseline* havde patienterne haft symptomer på nonradiografisk aksial spondylartrit i gennemsnitligt 11 år. Cirka 39 % af patienterne fik samtidig cDMARD-behandling.

Det primære endepunkt var procentdelen af patienter, der opnåede *Assessment of Spondyloarthritis International Society 40* (ASAS40) respons ved uge 16.

Klinisk respons

En større andel af patienterne behandlet med ixekizumab 80 mg Q4W opnåede ASAS40-respons sammenlignet med placebo ved uge 16 (tabel 13). Respons var sammenlignelig uanset samtidig behandling.

Tabel 13. Effekresultater ved uge 16 i COAST-X, NRI^{a,b}

	Ixekizumab 80 mg Q4W^c (N = 96)	Placebo (N = 105)	Forskel fra placebo^h
ASAS20 respons ^d , n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5; 28,8)*
ASAS40 respons ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Ændring fra <i>baseline</i>	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
<i>Baseline</i>	3,8	3,8	
BASDAI score			
Ændring fra <i>baseline</i>	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1) *
<i>Baseline</i>	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC^f			
Ændring fra <i>baseline</i>	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
<i>Baseline</i>	5,1	6,3	
ASDAS < 2,1, n (%) (lav sygdomsaktivitet), NRI ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Ændring fra <i>baseline</i>	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
<i>Baseline</i>	33,5	32,6	

^a Forkortelser: N = antal patienter i intent-to-treat population; NRI = Non-responder Imputation.

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ændring fra baseline = gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 16 ved mindste kvadraters metode; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint.

^b Patienter med manglende data blev talt som ikke-responder.

^c I uge 0 fik patienterne 80 mg eller 160 mg ixekizumab.

^d Et ASAS20-respons er defineret som en forbedring på ≥ 20 % og en absolut forbedring fra baseline på ≥ 1 enhed (interval 0 til 10) i ≥ 3 ud af 4 områder (patients globale vurdering, spinal smerter, funktionalitet og inflammation), og ingen forværring på ≥ 20 % og ≥ 1 enhed (interval 0 til 10) i det resterende område. Et ASAS40-respons er defineret som en forbedring på ≥ 40 % og en absolut

forbedring fra baseline på ≥ 2 enheder i ≥ 3 af 4 områder uden nogen forværring i det resterende område.

^e Primært endepunkt ved uge 16.

^f Antallet af ITT-patienter med MR-data ved baseline og uge 16 er som følger: ixekizumab, $n = 85$; PBO, $n = 90$.

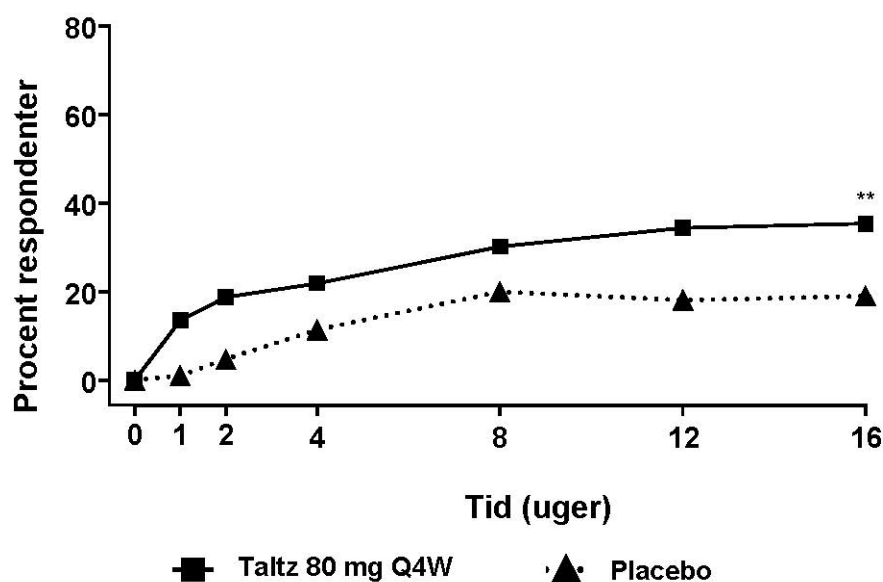
^g Patienter med manglende data blev talt som ikke-responder. Procentdele er baseret på antallet af patienter i ITT-populationen med baseline ASDAS $\geq 2,1$.

^h De rapporterede værdier er forskellen i % (95 % konfidensinterval) for kategoriske variabler og forskellen i LSM (95 % konfidensinterval) for kontinuerlige variabler.

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

Forbedringerne i hovedkomponenterne i ASAS40-responskriterierne (spinalsmerter, BASFI, patientens globale vurdering, stivhed) og andre målinger for sygdomsaktivitet demonstrerede signifikant klinisk forbedring ved uge 16.

Figur 7. Procentdel af patienter der opnåede ASAS40-respons til og med uge 16 i COAST-X, NRI^a



^a Patienter med manglende data blev registreret som ikke-responder.

** $p < 0,01$ sammenlignet med placebo.

Virningen blev opretholdt op til uge 52 vurderet ved endepunkterne vist i tabel 13.

Sundhedsrelaterede resultater

Forbedringer i spinalsmerter versus placebo blev vist så tidligt som uge 1 og blev opretholdt til og med uge 16 [ixekizumab vs placebo: COAST-X: -2,4 vs -1,5]. Sammenlignet med placebo opnåede flere patienter behandlet med ixekizumab derudover god sundhedsstatus (ASAS HI ≤ 5) ved uge 16 og uge 52.

Langsigtede resultater aksial spondylartrit

Patienter der afsluttede et af de tre pivotale studier COAST-V/W/X (52 uger), blev tilbudt deltagelse i et langtidsforlængelses- og randomiseret seponeringsstudie (COAST-Y med henholdsvis 350 og 423 patienter initialt behandlet med ixekizumab Q4W og Q2W). Blandt dem der opnåede remission 157/773 (20,3 %) (ankyloserende spondylitis sygdomsaktivitetsscore [ASDAS] $< 1,3$ mindst en gang og ingen ASDAS-score $\geq 2,1$ ved uge 16 og 20), blev 155 patienter, som havde været behandlet med ixekizumab i op til 76 uger, randomiseret ved uge 24 i COAST-Y-studiet (placebo, $N = 53$; ixekizumab Q4W, $N = 48$; og ixekizumab Q2W, $N = 54$); af disse gennemførte 148 (95,5 %) besøg ved uge 64 (placebo, $N = 50$; ixekizumab Q4W, $N = 47$; ixekizumab Q2W, $N = 51$). Det primære endepunkt var andelen af patienter i den randomiserede tilbagetrækningspopulation, der ikke oplevede

en opblussen ved uge 24 - 64 (kombinerede ixekizumab Q2W- og ixekizumab Q4W-grupper versus placebo). En signifikant større andel af patienter (NRI) i de kombinerede ixekizumab-grupper (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) og ixekizumab Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) havde ingen opblussen ved ugerne 24 - 64 sammenlignet med dem, der overgik fra ixekizumab til placebo (54,7 % (29/53)). Ixekizumab (i begge kombinerede ixekizumab-grupper og ixekizumab Q4W-gruppen) forsinkede signifikant tiden til opblussen (log-rank test på henholdsvis $< 0,001$ og $p < 0,01$) sammenlignet med placebo.

Hos patienter, der fik ixekizumab Q4W kontinuerligt ($N = 157$), blev respons fra ASAS40, ASDAS $< 2,1$ og BASDAI50 opretholdt til uge 116.

Juvenil idiopatisk artrit

Juvenil psoriasisartrit (JPsA) og enthesitis-relateret artrit (ERA)

Et multicenter, åbent, effekt-, sikkerheds-, tolerabilitets- og farmakokinetisk studie (COSPIRIT-JIA) af subkutan ixekizumab med adalimumab-referencearm hos børn fra 2 til under 18 år med JpsA eller ERA, blev udført for at evaluere ixekizumabs virkning og sikkerhed i 16 uger efter behandlingsstart. Studiets primære endepunkt var at bestemme procentdelen af patienter, som opfyldte JIA ACR 30 (30 % forbedring i *American College of Rheumatology*-kriterier) responskriterier ved uge 16.

20 patienter blev tilfældigt tildelt ixekizumab og 20 patienter blev tildelt adalimumab. Randomiseringen blev stratificeret baseret på kategorien JIA (JPsA eller ERA). De resterende patienter, som var bDMARD-naive eller bDMARD-erfarne blev tildelt ixekizumab. Det var ikke et krav, at patienter, som deltog i studiet, skulle have en dokumenteret utilstrækkelig respons på tidligere behandling.

I ixekizumab-gruppen ($N = 81$) var undergrupperne af JIA-patienter ved studiestart: 33,3 % JPsA og 66,7 % ERA; hvor 74,1 % (60/81) patienter var bDMARD-naive og 33,3 % (27/81) var cDMARD-naive.

Samlet, modtog 72,8 % af ixekizumab-behandlede patienter mindst 1 samtidig JIA-behandling i løbet af den åbne behandlingsperiode (OLT, *Open Label Treatment*). 40,7 % af patienterne rapporterede om samtidig brug af MTX ved *baseline*, 4,9 % rapporterede om samtidig brug af sulfasazin ved *baseline*, 49,4 % rapporterede om samtidig brug af NSAID'er ved *baseline* og 11,1 % rapporterede om samtidig brug af glukokortikoider.

Patienter, som blev tildelt ixekizumab ($N = 81$), fik dosis stratificeret efter vægt som følger:

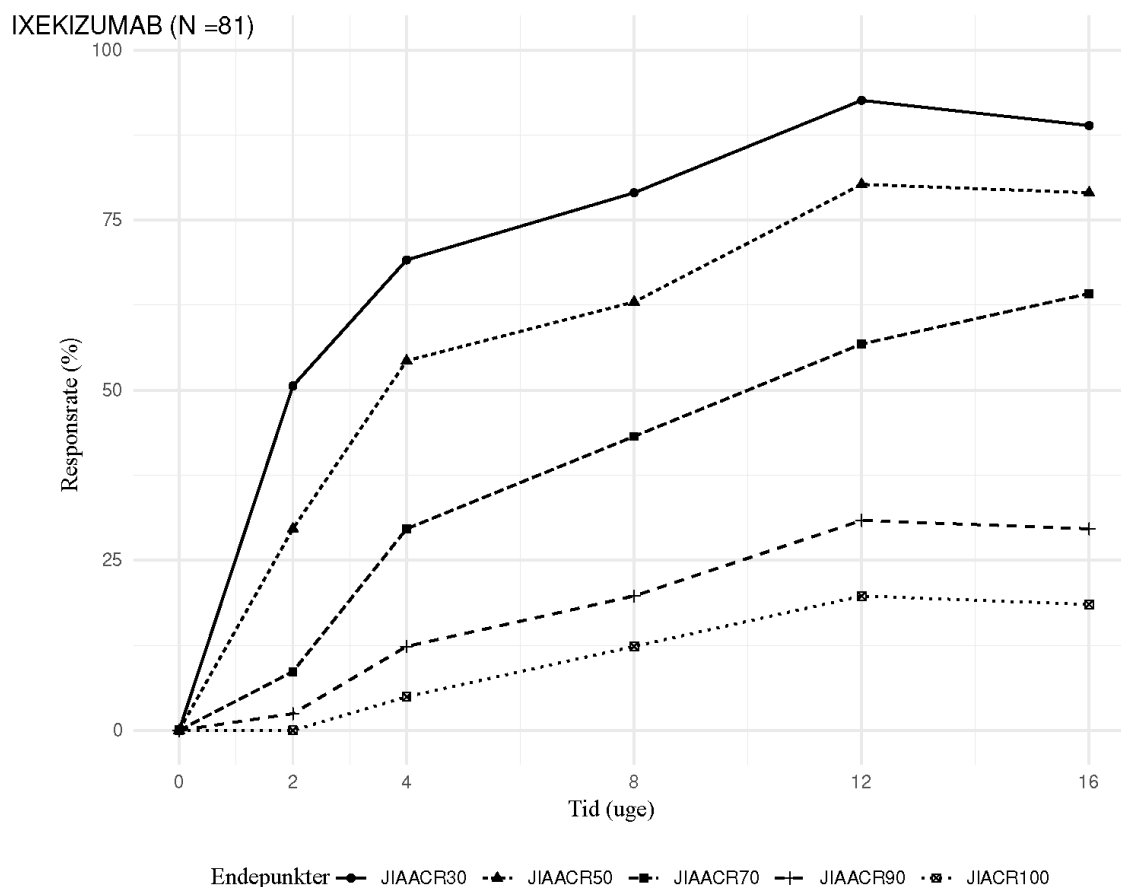
- 10 til < 25 kg: 40 mg ved uge 0 efterfulgt af 20 mg Q4W ($n = 6$)
- 25 kg til 50 kg: 80 mg ved uge 0 efterfulgt af 40 mg Q4W ($n = 20$)
- > 50 kg: 160 mg ved uge 0 efterfulgt af 80 mg Q4W ($n = 55$)

JIA ACR 30 responsraten ved uge 16 for de randomiserede bDMARD-naive patienter var 18/20 (90 %) for ixekizumab-gruppen og 19/20 (95 %) for adalimumab-gruppen. I den samlede ixekizumab-population ($n = 81$) var JIA ACR 30 responsraten 54/60 (90 %) i den bDMARD-naive gruppe og 18/21 (85,7 %) i den bDMARD-erfarne gruppe.

JIA ACR 30 responsrater ved uge 16 var også konsistente på tværs af ERA (48/54, 88,9 %) og JPsA (24/27, 88,9 %) undertyper.

Derudover blev procentdelen af patienter, som opfyldte responskriterierne for JIA ACR 30/50/70/90/100, evalueret ved uge 16. Data for klinisk respons er vist i figur 8.

Figur 8. Responsrater for JIA ACR 30/50/70/90/100 i ixekizumab-gruppen over 16 uger – ITT Population (NRI metode)



Forkortelser: ACR 30/50/70/90/100 = 30 %/50 %/70 %/90 %/100 % forbedring i American College of Rheumatology-kriterier; ITT = intent-to-treat; JIA = juvenil idiopatisk artrit; N = antal patienter i analysepopulationen; NRI = non-responder imputation.

Immuniseringer

I et studie med raske forsøgspersoner blev der ikke konstateret nogen sikkerhedsmæssige problemer ved to inaktiverede vacciner (*tetanus* og *pneumokok*) givet efter to doser ixekizumab (160 mg efterfulgt af en dosis på 80 mg to uger senere). Data vedrørende immunisering var imidlertid ikke tilstrækkelige til at konkludere, om immunresponset på disse vacciner, givet efter administration af ixekizumab, var tilstrækkeligt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ixekizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af plaque-psoriasis og psoriasisartrit/aksial spondylartrit (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt subkutan dosis af ixekizumab hos patienter med psoriasis blev de gennemsnitlige maksimale koncentrationer nået inden for 4 - 7 dage over et dosisinterval på 5 - 160 mg. Den

gennemsnitlige (SD) maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) af ixekizumab efter startdosen på 160 mg var 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Efter startdosen på 160 mg blev *steady state* nået ved uge 8 med doseringsregimet 80 mg hver 2. uge. Estimer af den gennemsnitlige (SD) $C_{\max,ss}$, og $C_{\text{trough},ss}$ er 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ og 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Efter skift fra doseringsregimet 80 mg hver 2. uge til doseringsregimet 80 mg hver 4. uge ved uge 12 blev *steady state* nået efter ca. 10 uger. Estimer af den gennemsnitlige (SD) $C_{\max,ss}$, og $C_{\text{trough},ss}$ er 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ og 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Den gennemsnitlige biotilgængelighed af ixekizumab efter subkutan administration var 54 % - 90 % på tværs af analyserne.

Fordeling

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at det gennemsnitlige samlede fordelingsvolumen ved *steady state* var 7,11 l.

Biotransformation

Ixekizumab er et monoklonalt antistof og forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolisering på samme måde som endogene immunglobuliner.

Elimination

I populationsfarmakokinetiske analyser var den gennemsnitlige serumclearance 0,0161 l/t. Clearance er uafhængig af dosis. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid estimeret fra populationsfarmakokinetiske analyser er 13 dage hos patienter med plaque-psoriasis.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen (Areal Under Kurven eller AUC) steg proportionalt over et dosisinterval på 5 - 160 mg givet som subkutan injektion.

Farmakokinetiske egenskaber på tværs af indikationer

De farmakokinetiske egenskaber for ixekizumab var ens på tværs af indikationerne plaque-psoriasis, psoriasisartrit, radiografisk aksial spondylartrit og nonradiografisk aksial spondylartrit.

Ældre

Af de 4.204 patienter med plaque-psoriasis, der blev eksponeret for ixekizumab i kliniske studier, var i alt 301 patienter 65 år eller ældre, og 36 patienter var 75 år eller ældre. Af de 1.118 patienter med psoriasisartrit, der blev eksponeret for ixekizumab i kliniske studier, var i alt 122 patienter 65 år eller ældre, og 6 patienter var 75 år eller ældre.

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser hos et begrænset antal ældre patienter ($94 \geq 65$ år og $12 \geq 75$ år) var clearance af samme størrelsesorden hos ældre patienter og patienter under 65 år.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført specifikke klinisk farmakologiske studier til vurdering af effekterne af nedsat nyrefunktion og nedsat leverfunktion på ixekizumabs farmakokinetik. Den renale eliminering af uomdannet ixekizumab, et IgG MAb, forventes at være lav og af lille betydning. På tilsvarende måde

elimineres IgG MAb'er primært via intracellulær katabolisering, og nedsat leverfunktion forventes ikke at have indflydelse på clearance af ixekizumab.

Pædiatrisk population

Pædiatriske psoriasispatienter (fra 6 år til under 18 år) fik ixekizumab efter den anbefalede pædiatriske doseringsregime i 12 uger. Patienter med en vægt > 50 kg og $25 - 50$ kg, havde en gennemsnitlig $\pm$ SD *steady state* dalkoncentration på henholdsvis $3,8 \pm 2,2$ µg/ml og $3,9 \pm 2,4$ µg/ml ved uge 12.

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit (i alderen 6 til under 18 år) fik administreret ixekizumab ved det anbefalede pædiatriske doseringsregime i 16 uger. Patienter, som vejede > 50 kg og 25 til 50 kg, havde en gennemsnitlig $\pm$ SD *steady-state* dalkoncentration på henholdsvis $3,9 \pm 1,8$ og $3,5 \pm 1,3$ µg/ml ved uge 16. Der var begrænsede farmakokinetiske data hos patienter, som vejede < 25 kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Administration af ixekizumab ved subkutane doser på op til 50 mg/kg ugentligt i 39 uger til cynomolgusaber medførte ingen organotoksicitet eller uønskede effekter på immunfunktionen (f.eks. T-celle-afhængigt antistofrespons og NK-celle-aktivitet). En ugentlig subkutan dosis på 50 mg/kg hos aber er ca. 19 gange startdosen af ixekizumab på 160 mg og resulterer i en eksponering (AUC) hos aber, som er mindst 61 gange højere end den beregnede gennemsnitlige eksponering ved *steady state* hos mennesker, der får det anbefalede dosisregime.

Der er ikke udført non-kliniske studier til vurdering af ixekizumabs karcinogene eller mutagene potentiale.

Der blev ikke observeret effekter på reproduktionsorganer, menstruationscyklus eller sæd hos seksuelt modne cynomolgusaber, som fik ixekizumab 50 mg/kg subkutan ugentligt i 13 uger.

Studier af udviklingstoksicitet viste, at ixekizumab passerer placenta og er i blodet hos afkommet i op til 6-månedersalderen. Der var en højere incidens af postnatal mortalitet hos afkommet af aber, der fik ixekizumab, sammenlignet med samtidige kontroller. Dette var primært relateret til tidlig fødsel eller maternel forsømmelse af afkommet, hvilket er almindelige fund i studier hos ikke-humane primater, og blev ikke anset for at være klinisk relevant.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Taltz må opbevares uden for køleskab i op til 5 dage ved temperaturer på højst 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml injektionsvæske i en injektionssprøjte af klart glas (type I).

Injektionssprøjten er indkapslet i en engangspen med en enkelt dosis.

Pakninger med 1, 2 eller 3 fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brugervejledningen til pennen er inkluderet i indlægssedlen og skal følges nøje.

Den fyldte pen er kun til engangsbrug.

Taltz må ikke anvendes, hvis injektionsvæsken indeholder partikler eller er uklar og/eller tydeligt brun.

Taltz, der har været nedfrosset, må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. april 2016

Dato for fornyelse af tilladelsen: 17. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irland

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE 40 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Taltz 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ixekizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mg ixekizumab i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose; polysorbat 80; vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte á 0,5 ml opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.
Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1085/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Taltz 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Taltz 40 mg injektionsvæske
ixekizumab
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE 80 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
ixekizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 80 mg ixekizumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose; polysorbat 80; vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte á 1 ml opløsning

2 fyldte injektionssprøjter á 1 ml opløsning

3 fyldte injektionssprøjter á 1 ml opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1085/004 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/15/1085/005 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/15/1085/006 3 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Taltz 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Taltz 80 mg injektionsvæske
ixekizumab
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
ixekizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 80 mg ixekizumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose; polysorbat 80; vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt pen á 1 ml opløsning
2 fyldte penne á 1 ml opløsning
3 fyldte penne á 1 ml opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.
Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1085/001 1 fyldt pen
EU/1/15/1085/002 2 fyldte penne
EU/1/15/1085/003 3 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Taltz

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning
ixekizumab
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Taltz 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte ixekizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Taltz
3. Sådan skal du bruge Taltz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Taltz indeholder det aktive stof ixekizumab.

Taltz er beregnet til behandling af de inflammatoriske sygdomme beskrevet nedenfor:

- Plaque-psoriasis hos voksne
- Plaque-psoriasis hos børn og unge fra 6 år med en kropsvægt på mindst 25 kg
- Psoriasisartrit hos voksne
- Radiografisk aksial spondylartrit hos voksne
- Nonradiografisk aksial spondylartrit hos voksne
- Juvenil idiopatisk artrit, herunder enthesitis-relateret artrit og juvenil psoriasisartrit, hos børn fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Ixekizumab tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes interleukin-hæmmere (IL-hæmmere). Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein kaldet IL-17A, som fremmer udviklingen af psoriasis og inflammatoriske sygdomme i ledene og rygsøjlen.

Plaque-psoriasis

Taltz anvendes til behandling af en hudsygdom, der kaldes "plaque-psoriasis", hos voksne, samt børn og unge fra 6 år med en kropsvægt på mindst 25 kg når sygdommen er moderat til svær. Taltz mindsker tegnene og symptomerne på sygdommen.

Behandling med Taltz vil gavne dig ved at forbedre hudens tilstand og mindske dine symptomer som f.eks. hudafskalning, kløe og smerter.

Psoriasisartrit

Taltz anvendes til behandling af en sygdom, der kaldes "psoriasisartrit" hos voksne, en inflammatorisk sygdom i leddene, som ofte kommer med psoriasis. Hvis du har psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker tilstrækkeligt for dig eller ved intolerance, vil du få

Taltz for at mindske tegn og symptomer på sygdommen. Taltz kan gives alene eller sammen med et andet lægemiddel kaldet methotrexat.

Behandling med Taltz vil gavne dig ved at mindske tegn og symptomer på sygdommen, forbedre den fysiske funktion (evnen til at udføre sædvanlige daglige aktiviteter) og forsinke skader på leddene.

Aksial spondylartrit

Taltz anvendes til behandling af voksne med en inflammatorisk sygdom, der kaldes "aksial spondylartrit", der primært påvirker rygsøjlen, hvilket forårsager betændelse i rygsøjleleddene. Hvis tilstanden er synlig på røntgenbilleder, kaldes den "radiografisk aksial spondylartrit". Hvis den forekommer hos patienter uden synlige tegn på røntgenbilleder, kaldes den "nonradiografisk aksial spondylartrit". Hvis du har aksial spondylartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker tilstrækkeligt for dig, vil du få Taltz for at mindske tegn og symptomer på sygdommen, mindske betændelsen og forbedre din fysiske funktion.

Juvenil idiopatisk artrit, herunder enthesitis-relateret artrit og juvenil psoriasisartrit

Taltz anvendes hos børn fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg til behandling af tilstande af juvenil idiopatisk artrit kaldet "juvenil psoriasisartrit" og "entesitis-relateret artrit". Disse tilstande er inflammatoriske sygdomme, som påvirker leddene og de steder, hvor sener tilslutter sig knoglen.

Brug af Taltz vil gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen og forbedre din fysiske funktion.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Taltz

Brug ikke Taltz

- hvis du er allergisk over for ixekizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Taltz (angivet i afsnit 6). Hvis du tror, at du kan være allergisk, så spørg lægen til råds, før du bruger Taltz.
- hvis du har en infektion, som lægen mener er væsentlig (f.eks. aktiv tuberkulose).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du bruger Taltz:

- hvis du har en infektion for øjeblikket, eller hvis du har langvarige eller tilbagevendende infektioner.
- hvis du har en inflammatorisk sygdom, der påvirker tarmen kaldet Crohns sygdom.
- hvis du har en betændelse i tyktarmen kaldet colitis ulcerosa.
- hvis du får anden behandling for psoriasis (f.eks. et lægemiddel, der undertrykker dit immunsystem eller lysbehandling med ultraviolet lys) eller for psoriasisartrit.

Inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa)

Hvis du får kramper eller smerter i maven, diarré, vægttab eller blod i afføringen (eller ved ethvert andet tegn på tarmproblemer), skal du straks stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med lægen eller sygeplejersken, før du bruger Taltz.

Hold øje med infektioner og allergiske reaktioner

Der er risiko for, at Taltz kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder infektioner og allergiske reaktioner. Du skal holde øje med tegn på disse tilstande, mens du bruger Taltz.

Hvis du bemærker nogen tegn på en alvorlig infektion eller en allergisk reaktion, skal du straks stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp. Sådanne tegn er anført under "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

Børn og unge

Brug ikke dette lægemiddel til behandling af plaque-psoriasis eller juvenil idiopatisk artrit (juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret artrit) hos børn under 6 år med en kropsvægt på under 25 kg, da lægemidlet ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Taltz

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du for nylig har fået eller skal have en vaccination. Der er visse typer vacciner, som du ikke bør få, mens du bruger Taltz.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det er at foretrække at undgå at anvende Taltz under graviditet. Virkningerne af dette lægemiddel hos gravide kvinder er ikke kendt. Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Taltz og i mindst 10 uger efter den sidste dosis.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med lægen, før du bruger dette lægemiddel. Du og lægen bør sammen afgøre, om du skal amme eller bruge Taltz. Du bør ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Taltz påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Taltz indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 40 mg dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Taltz indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,15 mg polysorbat 80 i hver 40 mg fyldt injektionssprøjte, hvilket er ækvivalent med 0,30 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen hvis du har nogle kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Taltz

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Taltz gives som en injektion under huden (subkutan injektion). Du og lægen eller sygeplejersken bør sammen afgøre, om du selv skal foretage Taltz-injektionerne.

Ved brug hos børn med en kropsvægt på 25 - 50 kg skal ixekizumab-doser på 40 mg administreres. Dosen på 40 mg skal enten være den fyldte injektionssprøjte på 40 mg eller klargøres fra en 80 mg fyldt injektionssprøjte af en kvalificeret sundhedsperson.

Det er vigtigt, at du ikke selv prøver at foretage injektionerne, før du er blevet oplært af lægen eller sygeplejersken. En omsorgsperson kan også give dig din Taltz-injektion efter grundig oplæring.

Brug en huskemetode, såsom noter i en kalender eller dagbog, som kan hjælpe dig med at huske din næste dosis, så du undgår at springe en dosis over eller tage for mange doser.

Taltz er beregnet til længerevarende behandling. Lægen eller sygeplejersken vil undersøge din tilstand regelmæssigt for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.

Hver injektionssprøjte indeholder én dosis af Taltz (40 mg). Hver injektionssprøjte afgiver kun én dosis. Injektionssprøjten må ikke rystes.

Læs omhyggeligt “Brugervejledning” for injektionssprøjten, inden du bruger Taltz.

Hvor meget Taltz skal gives, og hvor længe

Lægen vil forklare dig, hvor meget Taltz du skal have, og hvor længe du skal have det.

Plaque-psoriasis hos voksne

- Den første dosis er 160 mg givet som subkutan injektion. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis ved uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uge 12 skal du have en 80 mg dosis hver 4. uge.

Plaque-psoriasis hos patienter fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Den anbefalede dosis givet som subkutan injektion hos børn er baseret på følgende vægtkategorier:

Barnets kropsvægt	Anbefalet startdosis (uge 0)	Herefter anbefalet dosis hver 4. uge
Højere end 50 kg	160 mg	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

Taltz anbefales ikke til brug hos børn med en kropsvægt under 25 kg.

Psoriasisartrit

For patienter med psoriasisartrit, som også har moderat til svær plaque-psoriasis:

- Den første dosis er 160 mg givet som subkutan injektion. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uge 12 skal du have en 80 mg dosis hver 4. uge.

For andre patienter med psoriasisartrit

- Den første dosis er 160 mg givet som subkutan injektion. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis hver 4. uge.

Aksial spondylartrit

Den anbefalede dosis er 160 mg givet som subkutan injektion i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge.

Hvis du har taget for meget Taltz

Hvis du har fået mere Taltz end foreskrevet, eller hvis dosen er givet tidligere end det ordinerede tidspunkt, skal du informere lægen.

Hvis du har glemt at tage Taltz

Hvis du har glemt at injicere en dosis Taltz, skal du tale med lægen.

Hvis du holder op med at bruge Taltz

Du må ikke stoppe med at bruge Taltz uden først at have talt med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan der igen forekomme symptomer på psoriasis eller psoriasisartrit.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får nogen af nedenstående bivirkninger, skal du stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp. Lægen vil afgøre, om og hvornår du kan genoptage behandlingen:

Mulig alvorlig infektion (ikke almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede) – tegnene kan være:

- feber, influenzalignende symptomer, nattesved
- træthed eller åndenød, hoste, der ikke vil gå over
- varm, rød og smertende hud eller et smertefuldt hududslæt med blærer

Alvorlig allergisk reaktion (sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede) – tegnene kan være:

- vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær
- lavt blodtryk, som kan forårsage svimmelhed eller uklarhed
- hævelse i ansigtet, læberne, tungen eller svælget
- voldsom hudkløe med rødt udslæt eller hævede knopper

Andre indberettede bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- infektioner i de øvre luftveje med symptomer som ondt i halsen og tilstoppet næse (forkølelse)
- reaktioner på injektionsstedet (f.eks. rød hud, smerte)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- kvalme
- svampeinfektioner som fodsvamp
- ondt bagerst i halsen
- forkølelsessår på munden, hud eller slimhinder (hepes simplex, mukokutant)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- svamp i munden (oral candidiasis)
- influenza
- løbende næse
- bakteriel hudinfektion
- nældefeber
- flåd fra øjet med kløe, rødme og hævelse (konjunktivitis)
- tegn på lave niveauer af hvide blodlegemer, f.eks. feber, ondt i halsen eller sår i munden på grund af infektioner (neutropeni)
- lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- eksem
- smertefulde, kløende og væskefyldte blærer (dyshidrotisk eksem)
- udslæt
- hurtig hævelse af vævet i halsen, ansigtet, munden eller svælget (angioødem)
- kramper eller smerter i maven, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- svampeinfektion i spiserøret (esophageal candidiasis)
- rødme og afskalning af huden (eksfoliativ dermatitis)

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- influenza
- løbende næse
- nældefeber
- flåd fra øjet med kløe, rødme og hævelse (konjunktivitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på injektionssprøjten og på den ydre æske efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares ikke mod bagpanelet af køleskabet.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Taltz kan opbevares uden for køleskab i op til 5 dage ved temperaturer på højst 30°C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at injektionssprøjten er beskadiget, eller at medicinen er uklar, tydeligt brun eller indeholder partikler.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Spørg apotekspersonalet, lægen eller sygeplejersken, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Taltz indeholder:

- Aktivt stof: ixekizumab.
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mg ixekizumab i 0,5 ml injektionsvæske.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose; polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Derudover kan natriumhydroxid være tilsat for at justere pH (se afsnit 2 "Taltz indeholder natrium" og "Taltz indeholder polysorbat").

Udseende og pakningsstørrelser

Taltz er en injektionsvæske i en klar glassprøjte. Injektionsvæskens farve kan variere fra farveløs til svagt gul.

Pakningsstørrelse på 1 fyldt injektionssprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

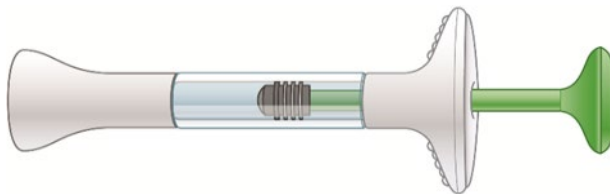
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning

Taltz 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

ixekizumab



Før du bruger din fyldte injektionssprøjte:

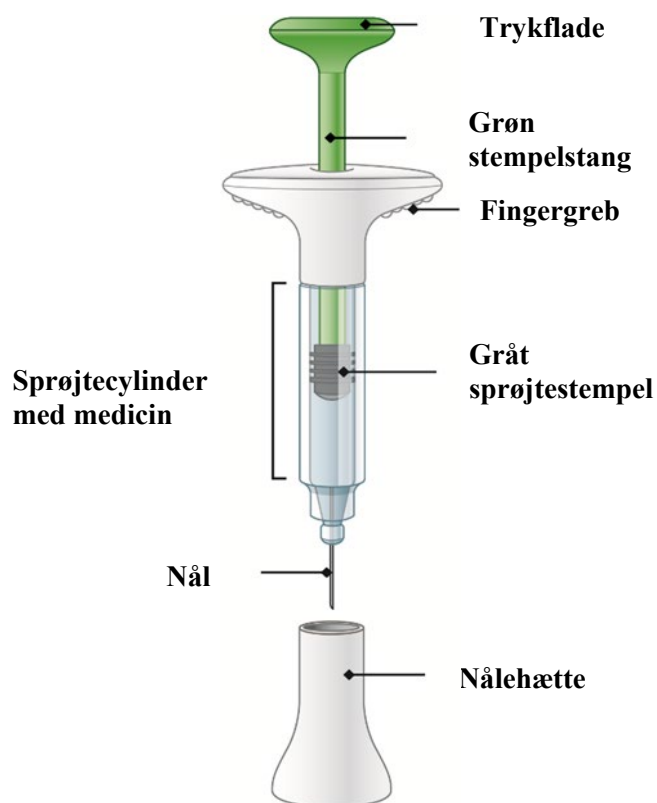
Vigtigt at vide

- Før du bruger den fyldte injektionssprøjte med Taltz, skal du læse og omhyggeligt følge alle instruktionerne trin for trin. Gem brugervejledningen og brug den ved behov.
- Den fyldte injektionssprøjte indeholder 1 dosis Taltz. Injektionssprøjten MÅ KUN BRUGES ÉN GANG.
- Injektionssprøjten må ikke omrystes.
- Lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet kan hjælpe dig med at afgøre, hvor på kroppen du skal injicere din dosis.
- Læs indlægssedlen, der følger med pakningen, for at lære mere om din medicin.

BRUGERVEJLEDNING

Før du bruger den fyldte injektionssprøjte med Taltz, skal du læse og omhyggeligt følge alle instruktionerne trin for trin.

Beskrivelse af injektionssprøjten



1 GØR DIG KLAR

- 1a Tag injektionssprøjten ud af køleskabet.** Behold nålehætten på injektionssprøjten, indtil du er klar til at injicere. **Vent i 30 minutter** for at lade injektionssprøjten opnå stuetemperatur, før du bruger den.

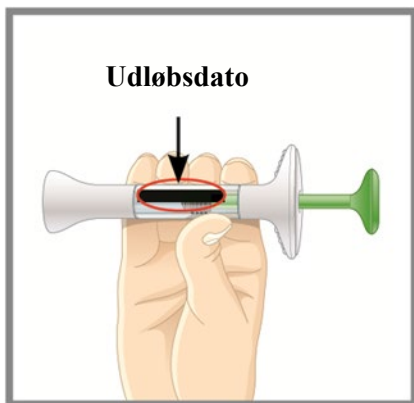


Brug **IKKE** nogen form for varmekilde til at opvarme medicinen, hverken mikrobølgeovn, varmt vand eller direkte sollys.

- 1b Find de ting frem, som du skal bruge til din injektion:**

- 1 alkoholserviet
- 1 stykke vat eller gaze
- 1 kanyleboks til de brugte injektionssprøjter

1c



Undersøg, om den fyldte injektionssprøjte er beskadiget på ydersiden. Behold nålehætten på injektionssprøjten, indtil du er klar til at indsprøjte. Kontrollér, hvad der står på etiketten. Vær opmærksom på, at der skal stå Taltz på etiketten.

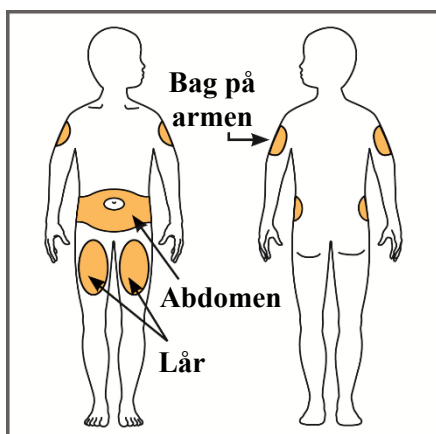
Medicinen indeni skal være klar. Medicinens farve kan variere fra farveløs til svagt gul.

Hvis du ser noget af følgende, **MÅ DU IKKE BRUGE** injektionssprøjten, og du skal bortskaffe den som anvist:

- Udløbsdatoen er overskredet.
- Injektionssprøjten ser beskadiget ud.
- Medicinen er uklar, den er tydeligt brun, eller den indeholder små partikler.

1d Vask hænder, før du injicerer medicinen.

1e



Vælg et injektionssted.

Du kan injicere i abdomen (maveområdet), i låret eller bag på armen. Hvis du vil injicere i armen, skal du have nogen til at hjælpe dig.

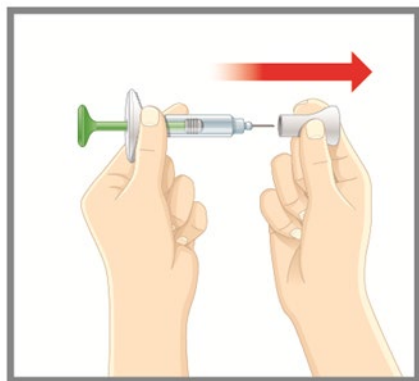
Injicér **IKKE** i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård, eller hvor du har ar eller strækmærker. Injicér **IKKE** inden for 2,5 centimeter fra navlen.

Skift injektionssteder. Injicér **IKKE** nøjagtig det samme sted hver gang. Hvis din sidste injektion for eksempel var i venstre lår, bør din næste injektion være i højre lår, i abdomen eller bag på en af armene.

1f Klargør huden. Rens huden med en alkoholserviet. Lad injektionsstedet tørre af sig selv, før du injicerer medicinen.

2 INJICÉR

2a

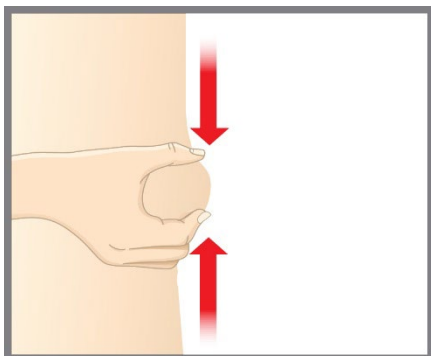


Træk nålehætten af og kasser den.

Sæt **IKKE** nålehætten på igen – du kan komme til at ødelægge nålen eller stikke dig selv ved et uheld.

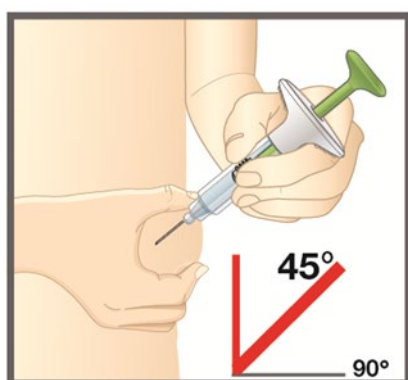
Rør **IKKE** ved nålen.

2b

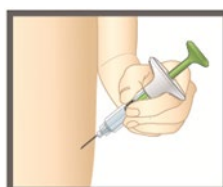


Knib forsigtigt huden sammen og lav en hudfold der, hvor du vil injicere.

2c

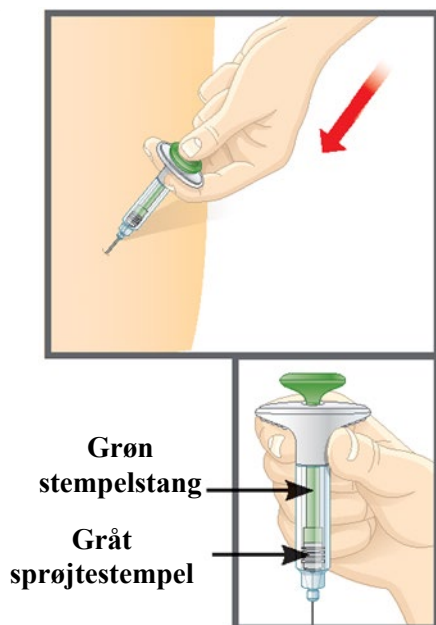


Stik nålen ind i en vinkel på 45 grader for at injicere under huden (subkutan injektion). Slip herefter langsomt huden. Sørg for at holde nålen på plads.



Slip din hud, før du trykker stemplet ind.

2d



Tryk stemplet i bund.

Tryk langsomt stemplet helt i bund, indtil al medicin er injiceret. Det grå sprøjtestempel skal være trykket helt i bund på injektionssprøjten. Træk forsigtigt nålen ud af huden.

Pres en vattot eller et stykke gaze mod injektionsstedet. Gnid **IKKE** på injektionsstedet, da dette kan give et blå mærke. Det kan bløde en lille smule. Det er helt normalt.

Du skal kunne se det grå stempel i bunden af sprøjtecylindren, når injektionen er gennemført.

3 AFSLUT

3a



Bortskaf injektionssprøjten.

Sæt **IKKE** nålehætten på igen. Læg injektionssprøjten i en kanyleboks, eller bortskaf den som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Når du bortskaffer injektionssprøjter og kanyleboks:

- Læg injektionssprøjten i en kanyleboks, eller bortskaf den som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
- Genbrug ikke den fyldte kanyleboks.
- Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester.

Sikkerhedstips

- Hvis du har spørgsmål eller har brug for hjælp til din fyldte injektionssprøjte, så kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
- Hvis du har problemer med dit syn, **MÅ DU IKKE** bruge den fyldte injektionssprøjte uden hjælp fra en person, der er oplært i at bruge den.

- DU MÅ IKKE dele din fyldte injektionssprøjte med Taltz med andre eller genbruge den. Du kan give eller få en infektion.
- Opbevar injektionssprøjten utilgængeligt for børn.
- Hvis du ikke har en kanyleboks, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvor du kan få en.

Ofte stillede spørgsmål

Spm. Hvad nu hvis der er luftbobler i min injektionssprøjte?

Sv. Det er helt normalt, at der nogle gange er luftbobler i injektionssprøjten. Taltz injiceres under huden (subkutan injektion). Luftbobler er ikke noget problem ved denne form for injektion. De vil ikke skade dig eller påvirke din dosis.

Spm. Hvad nu hvis der er en dråbe væske på spidsen af nålen, når jeg tager nålehætten af?

Sv. Det er okay, hvis der er en dråbe væske på spidsen af nålen. Dette vil ikke skade dig eller påvirke din dosis.

Spm. Hvad nu hvis jeg ikke kan trykke stemplet ned?

Sv. Hvis stemplet sidder fast eller er beskadiget:

- Fortsæt **IKKE** med at bruge injektionssprøjten.
- Træk nålen ud af huden.

Spm. Hvordan kan jeg se, om injektionen er gennemført?

Sv. Når injektionen er gennemført:

- Det grå sprøjtestempel skal være trykket helt til kanyleenden på injektionssprøjten.

Spm. Hvad hvis sprøjten efterlades ved stuetemperatur i mere end 30 minutter?

Sv. Hvis det er nødvendigt, kan sprøjten efterlades uden for køleskabet i op til 5 dage ved en temperatur på højst 30 °C, hvis den er beskyttet mod direkte sollys. Taltz skal kasseres, hvis det ikke anvendes inden for en 5 dages periode ved stuetemperatur.

Læs hele brugervejledningen og indlægssedlen, der er vedlagt pakningen, for at lære mere om din medicin.

Indlægsseddel: Information til patienten

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte ixekizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Taltz
3. Sådan skal du bruge Taltz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Taltz indeholder det aktive stof ixekizumab.

Taltz er beregnet til behandling af de inflammatoriske sygdomme beskrevet nedenfor:

- Plaque-psoriasis hos voksne
- Plaque-psoriasis hos børn og unge fra 6 år med en kropsvægt på mindst 25 kg
- Psoriasisartrit hos voksne
- Radiografisk aksial spondylartrit hos voksne
- Nonradiografisk aksial spondylartrit hos voksne
- Juvenil idiopatisk arthritis, herunder enthesitis-relateret arthritis og juvenil psoriasisartrit, hos børn fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Ixekizumab tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes interleukin-hæmmere (IL-hæmmere). Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein kaldet IL-17A, som fremmer udviklingen af psoriasis og inflammatoriske sygdomme i ledene og rygsøjlen.

Plaque-psoriasis

Taltz anvendes til behandling af en hudsygdom, der kaldes "plaque-psoriasis", hos voksne, samt børn og unge fra 6 år med en kropsvægt på mindst 25 kg når sygdommen er moderat til svær. Taltz mindsker tegnene og symptomerne på sygdommen.

Behandling med Taltz vil gavne dig ved at forbedre hudens tilstand og mindske dine symptomer som f.eks. hudafskalning, kløe og smerter.

Psoriasisartrit

Taltz anvendes til behandling af en sygdom, der kaldes "psoriasisartrit" hos voksne, en inflammatorisk sygdom i leddene, som ofte kommer med psoriasis. Hvis du har psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker tilstrækkeligt for dig eller ved intolerance, vil du få

Taltz for at mindske tegn og symptomer på sygdommen. Taltz kan gives alene eller sammen med et andet lægemiddel kaldet methotrexat.

Behandling med Taltz vil gavne dig ved at mindske tegn og symptomer på sygdommen, forbedre den fysiske funktion (evnen til at udføre sædvanlige daglige aktiviteter) og forsinke skader på leddene.

Aksial spondylartrit

Taltz anvendes til behandling af voksne med en inflammatorisk sygdom, der kaldes "aksial spondylartrit", der primært påvirker rygsøjlen, hvilket forårsager betændelse i rygsøjleleddene. Hvis tilstanden er synlig på røntgenbilleder, kaldes den "radiografisk aksial spondylartrit". Hvis den forekommer hos patienter uden synlige tegn på røntgenbilleder, kaldes den "nonradiografisk aksial spondylartrit". Hvis du har aksial spondylartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker tilstrækkeligt for dig, vil du få Taltz for at mindske tegn og symptomer på sygdommen, mindske betændelsen og forbedre din fysiske funktion.

Juvenil idiopatisk artrit, herunder enthesitis-relateret artrit og juvenil psoriasisartrit

Taltz anvendes hos børn fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg til behandling af tilstande ved juvenil idiopatisk artrit kaldet "juvenil psoriasisartrit" og "entesitis-relateret artrit". Disse tilstande er inflammatoriske sygdomme, som påvirker leddene og de steder, hvor sener tilslutter sig knoglen.

Brug af Taltz vil gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen og forbedre din fysiske funktion.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Taltz

Brug ikke Taltz

- hvis du er allergisk over for ixekizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Taltz (angivet i afsnit 6). Hvis du tror, at du kan være allergisk, så spørg lægen til råds, før du bruger Taltz.
- hvis du har en infektion, som lægen mener er væsentlig (f.eks. aktiv tuberkulose).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du bruger Taltz:

- hvis du har en infektion for øjeblikket, eller hvis du har langvarige eller tilbagevendende infektioner.
- hvis du har en inflammatorisk sygdom, der påvirker tarmen kaldet Crohns sygdom.
- hvis du har en betændelse i tyktarmen kaldet colitis ulcerosa.
- hvis du får anden behandling for psoriasis (f.eks. et lægemiddel, der undertrykker dit immunsystem eller lysbehandling med ultraviolet lys) eller for psoriasisartrit.

Inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa)

Hvis du får kramper eller smerter i maven, diarré, vægttab eller blod i afføringen (eller ved ethvert andet tegn på tarmproblemer), skal du straks stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med lægen eller sygeplejersken, før du bruger Taltz.

Hold øje med infektioner og allergiske reaktioner

Der er risiko for, at Taltz kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder infektioner og allergiske reaktioner. Du skal holde øje med tegn på disse tilstande, mens du bruger Taltz.

Hvis du bemærker nogen tegn på en alvorlig infektion eller en allergisk reaktion, skal du straks stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp. Sådanne tegn er anført under "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

Børn og unge

Brug ikke dette lægemiddel til behandling af plaque-psoriasis eller juvenil idiopatisk artrit (juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret artrit) hos børn under 6 år med en kropsvægt på under 25 kg, da lægemidlet ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Taltz

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du for nylig har fået eller skal have en vaccination. Der er visse typer vacciner, som du ikke bør få, mens du bruger Taltz.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Det er at foretrække at undgå at anvende Taltz under graviditet. Virkningerne af dette lægemiddel hos gravide kvinder er ikke kendt. Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Taltz og i mindst 10 uger efter den sidste dosis.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med lægen, før du bruger dette lægemiddel. Du og lægen bør sammen afgøre, om du skal amme eller bruge Taltz. Du bør ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Taltz påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Taltz indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 80 mg dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Taltz indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,30 mg polysorbat 80 i hver 80 mg fyldt injektionssprøjte, hvilket er ækvivalent med 0,30 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen hvis du har nogle kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Taltz

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Taltz gives som en injektion under huden (subkutan injektion). Du og lægen eller sygeplejersken bør sammen afgøre, om du selv skal foretage Taltz-injektionerne.

Ved brug hos børn med en kropsvægt på 25 - 50 kg, hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig, skal ixekizumab-doser på 40 mg klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson.

Det er vigtigt, at du ikke selv prøver at foretage injektionerne, før du er blevet oplært af lægen eller sygeplejersken. En omsorgsperson kan også give dig din Taltz-injektion efter grundig oplæring.

Brug en huskemetode, såsom noter i en kalender eller dagbog, som kan hjælpe dig med at huske din næste dosis, så du undgår at springe en dosis over eller tage for mange doser.

Taltz er beregnet til længerevarende behandling. Lægen eller sygeplejersken vil undersøge din tilstand regelmæssigt for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.

Hver injektionssprøjte indeholder én dosis af Taltz (80 mg). Hver injektionssprøjte afgiver kun én dosis. Injektionssprøjten må ikke rystes.

Læs omhyggeligt “Brugervejledning” for injektionssprøjten, inden du bruger Taltz.

Hvor meget Taltz skal gives, og hvor længe

Lægen vil forklare dig, hvor meget Taltz du skal have, og hvor længe du skal have det.

Plaque-psoriasis hos voksne

- Den første dosis er 160 mg givet som subkutane injektioner. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis ved uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uge 12 skal du have en 80 mg dosis hver 4. uge.

Plaque-psoriasis hos patienter fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Den anbefalede dosis givet som subkutan injektion hos børn er baseret på følgende vægtkategorier:

Barnets kropsvægt	Anbefalet startdosis (uge 0)	Herefter anbefalet dosis hver 4. uge
Højere end 50 kg	160 mg (2 injektionssprøjter)	80 mg (1 injektionssprøjte)
25 til 50 kg	80 mg (1 injektionssprøjte)	40 mg (klargøring af dosis kræves, hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig)

Klargøring af 40 mg ixekizumab til børn

Hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig, skal ixekizumab-doser på 40 mg klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson.

Taltz anbefales ikke til brug hos børn med en kropsvægt under 25 kg.

Psoriasisartrit

For patienter med psoriasisartrit, som også har moderat til svær plaque-psoriasis:

- Den første dosis er 160 mg givet som subkutan injektion. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uge 12 skal du have en 80 mg dosis hver 4. uge.

For andre patienter med psoriasisartrit

- Den første dosis er 160 mg givet som subkutan injektion. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis hver 4. uge.

Aksial spondylartrit

Den anbefalede dosis er 160 mg givet som subkutan injektion i uge 0, efterfulgt af 80 mg hver 4. uge.

Hvis du har taget for meget Taltz

Hvis du har fået mere Taltz end foreskrevet, eller hvis dosen er givet tidligere end det ordinerede tidspunkt, skal du informere lægen.

Hvis du har glemt at tage Taltz

Hvis du har glemt at injicere en dosis Taltz, skal du tale med lægen.

Hvis du holder op med at bruge Taltz

Du må ikke stoppe med at bruge Taltz uden først at have talt med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan der igen forekomme symptomer på psoriasis eller psoriasisartrit.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får nogen af nedenstående bivirkninger, skal du stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp. Lægen vil afgøre, om og hvornår du kan genoptage behandlingen:

Mulig alvorlig infektion (ikke almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede) – tegnene kan være:

- feber, influenzalignende symptomer, nattesved
- træthed eller åndenød, hoste, der ikke vil gå over
- varm, rød og smertende hud eller et smertefuldt hududslæt med blærer

Alvorlig allergisk reaktion (sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede) – tegnene kan være:

- vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær
- lavt blodtryk, som kan forårsage svimmelhed eller uklarhed
- hævelse i ansigtet, læberne, tungen eller svælget
- voldsom hudkløe med rødt udslæt eller hævede knopper

Andre indberettede bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- infektioner i de øvre luftveje med symptomer som ondt i halsen og tilstoppet næse (forkølelse)
- reaktioner på injektionsstedet (f.eks. rød hud, smerte)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- kvalme
- svampeinfektioner som fodsvamp
- ondt bagerst i halsen
- forkølelæssår på munden, hud eller slimhinder (hepes simplex, mukokutant)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- svamp i munden (oral candidiasis)
- influenza
- løbende næse
- bakteriel hudinfektion
- nældefeber
- flåd fra øjet med kløe, rødme og hævelse (konjunktivitis)
- tegn på lave niveauer af hvide blodlegemer, f.eks. feber, ondt i halsen eller sår i munden på grund af infektioner (neutropeni)
- lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- eksem
- smertefulde, kløende og væskefyldte blærer (dyshidrotisk eksem)
- udslæt
- hurtig hævelse af vævet i halsen, ansigtet, munden eller svælget (angioødem)
- kramper eller smerter i maven, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- svampeinfektion i spiserøret (esophageal candidiasis)
- rødme og afskalning af huden (eksfoliativ dermatitis)

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- influenza
- løbende næse
- nældefeber
- flåd fra øjet med kløre, rødme og hævelse (konjunktivitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på injektionssprøjten og på den ydre æske efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares ikke mod bagpanelet af køleskabet.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Taltz kan opbevares uden for køleskab i op til 5 dage ved temperaturer på højst 30°C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at injektionssprøjten er beskadiget, eller at medicinen er uklar, tydeligt brun eller indeholder partikler.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Spørg apotekspersonalet, lægen eller sygeplejersken, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Taltz indeholder:

- Aktivt stof: ixekizumab.
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 80 mg ixekizumab i 1 ml injektionsvæske.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose; polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Derudover kan natriumhydroxid være tilsat for at justere pH (se afsnit 2 "Taltz indeholder natrium" og "Taltz indeholder polysorbat").

Udseende og pakningsstørrelser

Taltz er en injektionsvæske i en klar glassprøjte. Injektionsvæskens farve kan variere fra farveløs til svagt gul.

Pakningsstørrelser på 1, 2 eller 3 fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:**Klargøring af 40 mg ixekizumab til børn med en kropsvægt på 25 - 50 kg**

Hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig, skal ixekizumab-doser på 40 mg klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson. Brug kun Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte, ved klargøring af de ordinerede pædistriske doser på 40 mg.

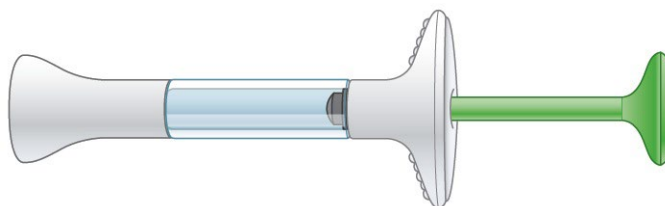
1. Pres hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte over i et sterilt, klart hætteglas. **UNDGÅ** at omryste og hvirvle hætteglasset rundt.
2. Brug en 0,5 ml eller 1 ml engangssprøjte og en steril kanyle til at trække den ordinerede dosis (0,5 ml til 40 mg) ud af hætteglasset.
3. Skift kanylen og brug en 27 gauge, steril kanyle til at injicere patienten. Eventuelt ubrugt ixekizumab i hætteglasset skal bortskaffes.

Den klargjorte ixekizumab skal administreres indenfor 4 timer efter punktering af det sterile hætteglas ved stuetemperatur.

Brugervejledning

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

ixekizumab



Før du bruger din fyldte injektionssprøjte:

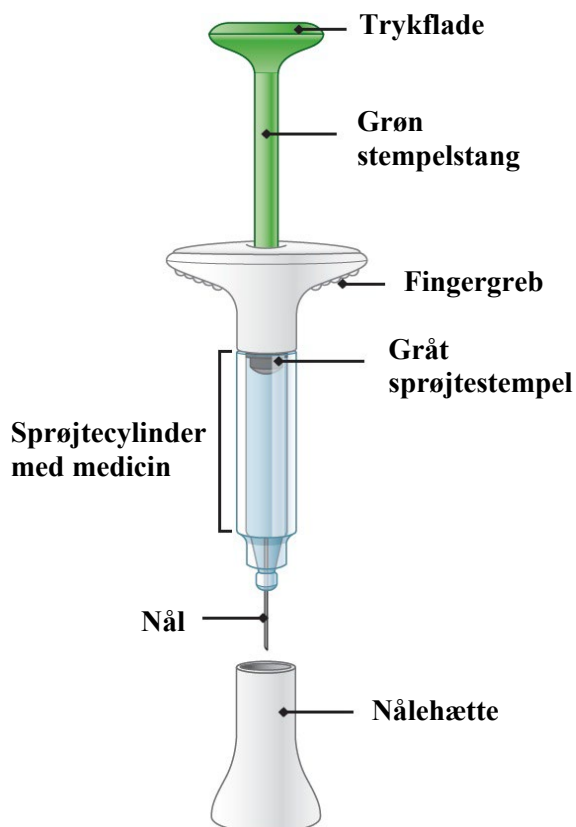
Vigtigt at vide

- Før du bruger den fyldte injektionssprøjte med Taltz, skal du læse og omhyggeligt følge alle instruktionerne trin for trin. Gem brugervejledningen og brug den ved behov.
- Den fyldte injektionssprøjte indeholder 1 dosis Taltz. Injektionssprøjten MÅ KUN BRUGES ÉN GANG.
- Injektionssprøjten må ikke omrystes.
- Lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet kan hjælpe dig med at afgøre, hvor på kroppen du skal injicere din dosis.
- Læs indlægssedlen, der følger med pakningen, for at lære mere om din medicin.

BRUGERVEJLEDNING

Før du bruger den fyldte injektionssprøjte med Taltz, skal du læse og omhyggeligt følge alle instruktionerne trin for trin.

Beskrivelse af injektionssprøjten



1 GØR DIG KLAR

- 1a Tag injektionssprøjten ud af køleskabet.** Behold nålehætten på injektionssprøjten, indtil du er klar til at injicere. **Vent i 30 minutter** for at lade injektionssprøjten opnå stuetemperatur, før du bruger den.

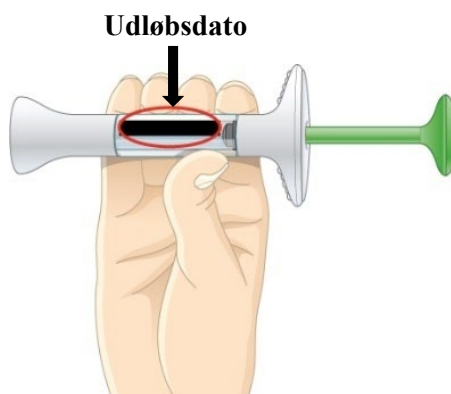


Brug **IKKE** nogen form for varmekilde til at opvarme medicinen, hverken mikrobølgeovn, varmt vand eller direkte sollys.

- 1b Find de ting frem, som du skal bruge til din injektion:**

- 1 alkoholserviet
- 1 stykke vat eller gaze
- 1 kanyleboks til de brugte injektionssprøjter

1c



Undersøg, om den fyldte injektionssprøjte er beskadiget på ydersiden. Behold nålehætten på injektionssprøjten, indtil du er klar til at injicere. Kontroller, hvad der står på etiketten. Vær opmærksom på, at der skal stå Taltz på etiketten.

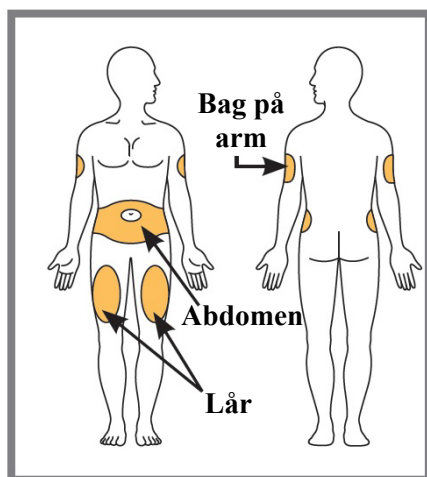
Medicinen indeni skal være klar. Medicinens farve kan variere fra farveløs til svagt gul.

Hvis du ser noget af følgende, **MÅ DU IKKE BRUGE** injektionssprøjten, og du skal bortskaffe den som anvist:

- Udløbsdatoen er overskredet.
- Injektionssprøjten ser beskadiget ud.
- Medicinen er uklar, den er tydeligt brun, eller den indeholder små partikler.

1d Vask hænder, før du injicerer medicinen.

1e



Vælg et injektionssted.

Du kan indsprøjte i abdomen (maveområdet), i låret eller bag på armen. Hvis du vil injicere i armen, skal du have nogen til at hjælpe dig.

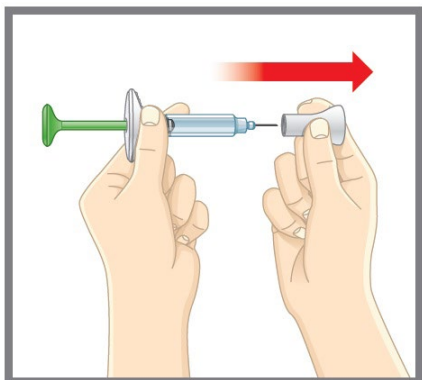
Injicér **IKKE** i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård, eller hvor du har ar eller strækmærker. Injicér **IKKE** inden for 2,5 centimeter fra navlen.

Skift injektionssteder. Injicér **IKKE** nøjagtigt det samme sted hver gang. Hvis din sidste injektion for eksempel var i venstre lår, bør din næste injektion være i højre lår, i abdomen eller bag på en af armene.

1f Klargør huden. Rens huden med en alkoholserviet. Lad injektionsstedet tørre af sig selv, før du injicerer medicinen.

2 INJICÉR

2a

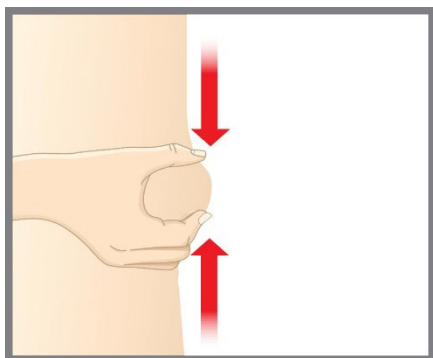


Træk nålehætten af og kasser den.

Sæt **IKKE** nålehætten på igen – du kan komme til at ødelægge nålen eller stikke dig selv ved et uheld.

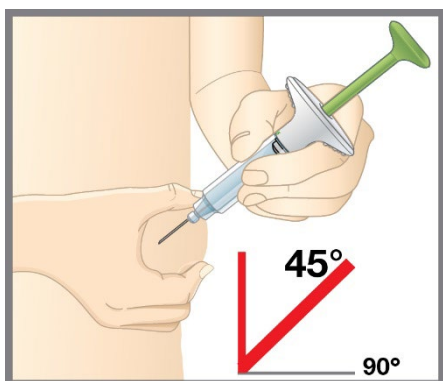
Rør **IKKE** ved nålen.

2b

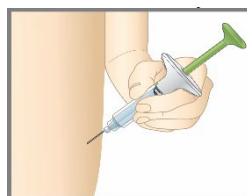


Knib forsigtigt huden sammen og lav en hudfold der, hvor du vil injicere.

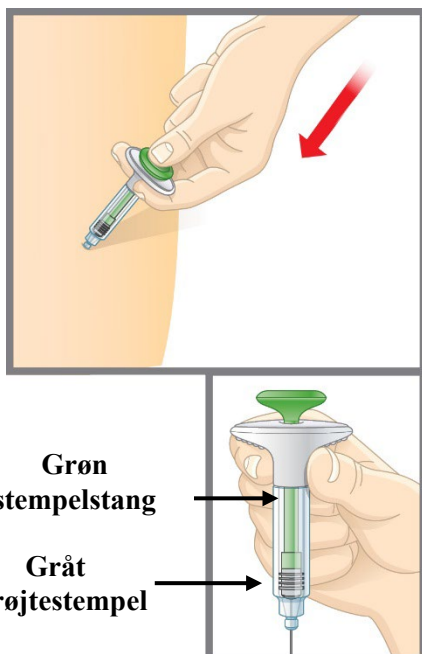
2c



Stik nålen ind i en vinkel på 45 grader. Slip herefter langsomt huden. Sørg for at holde nålen på plads.



2d



Tryk stemplet i bund.

Tryk langsomt stemplet helt i bund, indtil al medicin er injiceret. Det grå sprøjtestempel skal være trykket helt i bund på injektionssprøjten. Træk forsigtigt nålen ud af huden.

Pres en vattot eller et stykke gaze mod injektionsstedet. Gnid **IKKE** på injektionsstedet, da dette kan give et blå mærke. Det kan bløde en lille smule. Det er helt normalt.

Du skal kunne se den grønne stempelstang gennem sprøjtecyklinderen, når injektionen er gennemført.

3 AFSLUT

3a



Bortskaf injektionssprøjten.

Sæt **IKKE** nålehætten på igen. Læg injektionssprøjten i en kanyleboks, eller bortskaf den som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Når du bortskaffer injektionssprøjter og kanyleboks:

- Læg injektionssprøjten i en kanyleboks, eller bortskaf den som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
- Genbrug ikke den fyldte kanyleboks.
- Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester.

Sikkerhedstips

- Hvis du har spørgsmål eller har brug for hjælp til din fyldte injektionssprøjte, så kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
- Hvis du har problemer med dit syn, MÅ DU IKKE bruge den fyldte injektionssprøjte uden hjælp fra en person, der er oplært i at bruge den.
- DU MÅ IKKE dele din fyldte injektionssprøjte med Taltz med andre eller genbruge den. Du kan give eller få en infektion.
- Opbevar injektionssprøjten utilgængeligt for børn.
- Hvis du ikke har en kanyleboks, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvor du kan få en.

Ofte stillede spørgsmål

Spm. Hvad nu hvis der er luftbobler i min injektionssprøjte?

Sv. Det er helt normalt, at der nogle gange er luftbobler i injektionssprøjten. Taltz injiceres under huden (subkutan injektion). Luftbobler er ikke noget problem ved denne form for injektion. De vil ikke skade dig eller påvirke din dosis.

Spm. Hvad nu hvis der er en dråbe væske på spidsen af nålen, når jeg tager nålehætten af?

Sv. Det er okay, hvis der er en dråbe væske på spidsen af nålen. Dette vil ikke skade dig eller påvirke din dosis.

Spm. Hvad nu hvis jeg ikke kan trykke stemplet ned?

Sv. Hvis stemplet sidder fast eller er beskadiget:

- Fortsæt **IKKE** med at bruge injektionssprøjten.
- Træk nålen ud af huden.

Spm. Hvordan kan jeg se, om injektionen er gennemført?

Sv. Når injektionen er gennemført:

- Den grønne stempelstang skal kunne ses gennem sprøjtecylindren.
- Det grå sprøjtestempel skal være trykket helt i bund på injektionssprøjten.

Spm. Hvad hvis sprøjten efterlades ved stuetemperatur i mere end 30 minutter?

Sv. Hvis det er nødvendigt, kan sprøjten efterlades uden for køleskabet i op til 5 dage ved en temperatur på højst 30 °C, hvis den er beskyttet mod direkte sollys. Taltz skal kasseres, hvis det ikke anvendes inden for en 5 dages periode ved stuetemperatur.

Læs hele brugervejledningen og indlægssedlen, der er vedlagt pakningen, for at lære mere om din medicin.

Indlægsseddel: Information til patienten

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen ixekizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Taltz
3. Sådan skal du bruge Taltz
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Taltz indeholder det aktive stof ixekizumab.

Taltz er beregnet til behandling af de inflammatoriske sygdomme beskrevet nedenfor:

- Plaque-psoriasis hos voksne
- Plaque-psoriasis hos børn og unge fra 6 år med en kropsvægt på mindst 25 kg
- Psoriasisartrit hos voksne
- Radiografisk aksial spondylartrit hos voksne
- Nonradiografisk aksial spondylartrit hos voksne
- Juvenil idiopatisk artrit, herunder enthesitis-relateret artrit og juvenil psoriasisartrit, hos børn fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Ixekizumab tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes interleukin-hæmmere (IL-hæmmere). Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein kaldet IL-17A, som fremmer udviklingen af psoriasis og inflammatoriske sygdomme i ledene og rygsøjlen.

Plaque-psoriasis

Taltz anvendes til behandling af en hudsygdom, der kaldes "plaque-psoriasis", hos voksne, samt børn og unge fra 6 år med en kropsvægt på mindst 25 kg når sygdommen er moderat til svær. Taltz mindsker tegnene og symptomerne på sygdommen.

Behandling med Taltz vil gavne dig ved at forbedre hudens tilstand og mindske dine symptomer som f.eks. hudafskalning, kløe og smerter.

Psoriasisartrit

Taltz anvendes til behandling af en sygdom, der kaldes "psoriasisartrit" hos voksne, en inflammatorisk sygdom i leddene, som ofte kommer med psoriasis. Hvis du har psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker tilstrækkeligt for dig eller ved intolerance,

vil du få Taltz for at mindske tegn og symptomer på sygdommen. Taltz kan gives alene eller sammen med et andet lægemiddel kaldet methotrexat.

Behandling med Taltz vil gavne dig ved at mindske tegn og symptomer på sygdommen, forbedre den fysiske funktion (evnen til at udføre sædvanlige daglige aktiviteter) og forsinke skader på leddene.

Aksial spondylartrit

Taltz anvendes til behandling af voksne med en inflammatorisk sygdom, der kaldes "aksial spondylartrit", der primært påvirker rygsøjlen, hvilket forårsager betændelse i rygsøjleleddene. Hvis tilstanden er synlig på røntgenbilleder, kaldes den "radiografisk aksial spondylartrit". Hvis den forekommer hos patienter uden synlige tegn på røntgenbilleder, kaldes den "nonradiografisk aksial spondylartrit". Hvis du har aksial spondylartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker tilstrækkeligt for dig, vil du få Taltz for at mindske tegn og symptomer på sygdommen, mindske betændelsen og forbedre din fysiske funktion.

Juvenil idiopatisk artrit, herunder enthesitis-relateret artrit og juvenil psoriasisartrit

Taltz anvendes hos børn fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg til behandling af tilstande ved juvenil idiopatisk artrit kaldet "juvenil psoriasisartrit" og "entesitis-relateret artrit". Disse tilstande er inflammatoriske sygdomme, som påvirker leddene og de steder, hvor sener tilslutter sig knoglen.

Brug af Taltz vil gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen og forbedre din fysiske funktion.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Taltz

Brug ikke Taltz

- hvis du er allergisk over for ixekizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Taltz (angivet i afsnit 6). Hvis du tror, at du kan være allergisk, så spørg lægen til råds, før du bruger Taltz.
- hvis du har en infektion, som lægen mener er væsentlig (f.eks. aktiv tuberkulose).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du bruger Taltz:

- hvis du har en infektion for øjeblikket, eller hvis du har langvarige eller tilbagevendende infektioner.
- hvis du har en inflammatorisk sygdom, der påvirker tarmen kaldet Crohns sygdom.
- hvis du har en betændelse i tyktarmen kaldet colitis ulcerosa.
- hvis du får anden behandling for psoriasis (f.eks. et lægemiddel, der undertrykker dit immunsystem eller lysbehandling med ultraviolet lys) eller for psoriasisartrit.

Inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa)

Hvis du får kramper eller smerter i maven, diarré, vægttab eller blod i afføringen (eller ved ethvert andet tegn på tarmproblemer), skal du straks stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med lægen eller sygeplejersken, før du bruger Taltz.

Hold øje med infektioner og allergiske reaktioner

Der er risiko for, at Taltz kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder infektioner og allergiske reaktioner. Du skal holde øje med tegn på disse tilstande, mens du bruger Taltz.

Hvis du bemærker nogen tegn på en alvorlig infektion eller en allergisk reaktion, skal du straks stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp. Sådanne tegn er anført under "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

Børn og unge

Brug ikke dette lægemiddel til behandling af plaque-psoriasis eller juvenil idiopatisk artrit (juvenil psoriasisartrit og enthesitis-relateret artrit) hos børn under 6 år med en kropsvægt på under 25 kg, da lægemidlet ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Taltz

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken

- hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.
- hvis du for nylig har fået eller skal have en vaccination. Der er visse typer vacciner, som du ikke bør få, mens du bruger Taltz.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Det er at foretrække at undgå at anvende Taltz under graviditet. Virkningerne af dette lægemiddel hos gravide kvinder er ikke kendt. Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Taltz og i mindst 10 uger efter den sidste dosis.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med lægen, før du bruger dette lægemiddel. Du og lægen bør sammen afgøre, om du skal amme eller bruge Taltz. Du bør ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Taltz påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Taltz indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 80 mg dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Taltz indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,30 mg polysorbat 80 i hver 80 mg fyldt injektionspen, hvilket er ækvivalent med 0,30 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen hvis du har nogle kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Taltz

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Taltz gives som en injektion under huden (subkutan injektion). Du og lægen eller sygeplejersken bør sammen afgøre, om du selv skal foretage Taltz-injektionerne.

Ved brug hos børn med en kropsvægt på 25 - 50 kg skal ixekizumab-doser på 40 mg klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson.

Brug kun Taltz 80 mg fyldt pen hos de børn der skal have doser på 80 mg, og ikke kræver klargøring af dosis.

Det er vigtigt, at du ikke selv prøver at foretage injektionerne, før du er blevet oplært af lægen eller sygeplejersken. En omsorgsperson kan også give dig din Taltz-injektion efter grundig oplæring.

Brug en huskemetode, såsom noter i en kalender eller dagbog, som kan hjælpe dig med at huske din næste dosis, så du undgår at springe en dosis over eller tage for mange doser.

Taltz er beregnet til længerevarende behandling. Lægen eller sygeplejersken vil undersøge din tilstand regelmæssigt for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.

Hver pen indeholder én dosis af Taltz (80 mg). Hver pen afgiver kun én dosis. Pennen må ikke rystes.

Læs omhyggeligt “Brugervejledning” for pennen, inden du bruger Taltz.

Hvor meget Taltz skal gives, og hvor længe

Lægen vil forklare dig, hvor meget Taltz du skal have, og hvor længe du skal have det.

Plaque-psoriasis hos voksne

- Den første dosis er 160 mg (2 penne med 80 mg i hver) givet som subkutan injektion. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis (1 pen) ved uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uge 12 skal du have en 80 mg dosis (1 pen) hver 4. uge.

Plaque-psoriasis hos patienter fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 6 år og derover med en kropsvægt på mindst 25 kg

Den anbefalede dosis givet som subkutan injektion hos børn er baseret på følgende vægtkategorier:

Barnets kropsvægt	Anbefalet startdosis (uge 0)	Herefter anbefalet dosis hver 4. uge
Højere end 50 kg	160 mg (2 penne)	80 mg (1 pen)
25 til 50 kg	80 mg (1 pen)	40 mg (klargøring af dosis kræves, hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig)

Hvis den 40 mg fyldte injektionssprøjte ikke er tilgængelig, skal ixekizumab-doser på 40 mg klargøres og administreres af en kvalificeret sundhedsperson ved brug af Taltz 80 mg fyldt injektionssprøjte. Brug kun Taltz 80 mg fyldt pen hos de børn der skal have en dosis på 80 mg. Brug ikke 80 mg fyldt pen til klargøring af en dosis på 40 mg.

Taltz anbefales ikke til brug hos børn med en kropsvægt under 25 kg.

Psoriasisartrit

For patienter med psoriasisartrit, som også har moderat til svær plaque-psoriasis:

- Den første dosis er 160 mg (2 penne med 80 mg i hver) givet som subkutan injektion. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis (1 pen) i uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uge 12 skal du have en 80 mg dosis (1 pen) hver 4. uge.

For andre patienter med psoriasisartrit

- Den første dosis er 160 mg (2 penne med 80 mg i hver) givet som subkutan injektion. Injektionerne kan gives af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have en 80 mg dosis (1 pen) hver 4. uge.

Aksial spondylartrit

Den anbefalede dosis er 160 mg (2 penne med 80 mg i hver) givet som subkutan injektion i uge 0, efterfulgt af 80 mg (1 pen) hver 4. uge.

Hvis du har taget for meget Taltz

Hvis du har fået mere Taltz end foreskrevet, eller hvis dosen er givet tidligere end det ordinerede tidspunkt, skal du informere lægen.

Hvis du har glemt at tage Taltz

Hvis du har glemt at injicere en dosis Taltz, skal du tale med lægen.

Hvis du holder op med at bruge Taltz

Du må ikke stoppe med at bruge Taltz uden først at have talt med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan der igen forekomme symptomer på psoriasis eller psoriasisartrit.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får nogen af nedenstående bivirkninger, skal du stoppe med at bruge Taltz og omgående fortælle det til din læge eller søge lægehjælp. Lægen vil afgøre, om og hvornår du kan genoptage behandlingen:

Mulig alvorlig infektion (ikke almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede) – tegnene kan være:

- feber, influenzalignende symptomer, nattesved
- træthed eller åndenød, hoste, der ikke vil gå over
- varm, rød og smertende hud eller et smertefuldt hududslæt med blærer

Alvorlig allergisk reaktion (sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede) – tegnene kan være:

- vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær
- lavt blodtryk, som kan forårsage svimmelhed eller uklarhed
- hævelse i ansigtet, læberne, tungen eller svælget
- voldsom hudkløe med rødt udslæt eller hævede knopper

Andre indberettede bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- infektioner i de øvre luftveje med symptomer som ondt i halsen og tilstoppet næse (forkølelse)
- reaktioner på injektionsstedet (f.eks. rød hud, smerte)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- kvalme
- svampeinfektioner som fodsvamp
- ondt bagerst i halsen
- forkølelæssår på munden, hud eller slimhinder (hepes simplex, mukokutant)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- svamp i munden (oral candidiasis)
- influenza
- løbende næse
- bakteriel hudinfektion
- nældefeber
- flåd fra øjet med kløe, rødme og hævelse (konjunktivitis)
- tegn på lave niveauer af hvide blodlegemer, f.eks. feber, ondt i halsen eller sår i munden på grund af infektioner (neutropeni)
- lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- eksem
- smertefulde, kløende og væskefyldte blærer (dyshidrotisk eksem)
- udslæt
- hurtig hævelse af vævet i halsen, ansigtet, munden eller svælget (angioødem)
- kramper eller smerter i maven, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- svampeinfektion i spiserøret (esophageal candidiasis)
- rødme og afskalning af huden (eksfoliativ dermatitis)

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- influenza
- løbende næse
- nældefeber
- flåd fra øjet med kløre, rødme og hævelse (konjunktivitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på pennen og på den ydre æske efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares ikke mod bagpanelet af køleskabet.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Taltz kan opbevares uden for køleskab i op til 5 dage ved temperaturer på højst 30°C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pennen er beskadiget, eller at medicinen er uklar, tydeligt brun eller indeholder partikler.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Spørg apotekspersonalet, lægen eller sygeplejersken hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Taltz indeholder:

- Aktivt stof: ixekizumab.
Hver fyldt pen indeholder 80 mg ixekizumab i 1 ml injektionsvæske.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose; polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Derudover kan natriumhydroxid være tilsat for at justere pH (se afsnit 2 "Taltz indeholder natrium" og "Taltz indeholder polysorbat").

Udseende og pakningsstørrelser

Taltz er en injektionsvæske i en klar glassprøjte. Injektionsvæskens farve kan variere fra farveløs til svagt gul.

Injektionssprøjten er indkapslet i en engangspen med en enkelt dosis.

Pakningsstørrelser på 1, 2 eller 3 fyldte penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
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

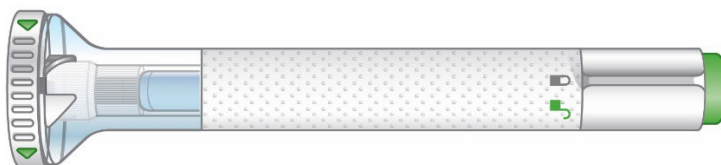
**Denne indlægsseddel blev senest ændret
Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning

Taltz 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

ixekizumab



Før du bruger din fyldte pen:

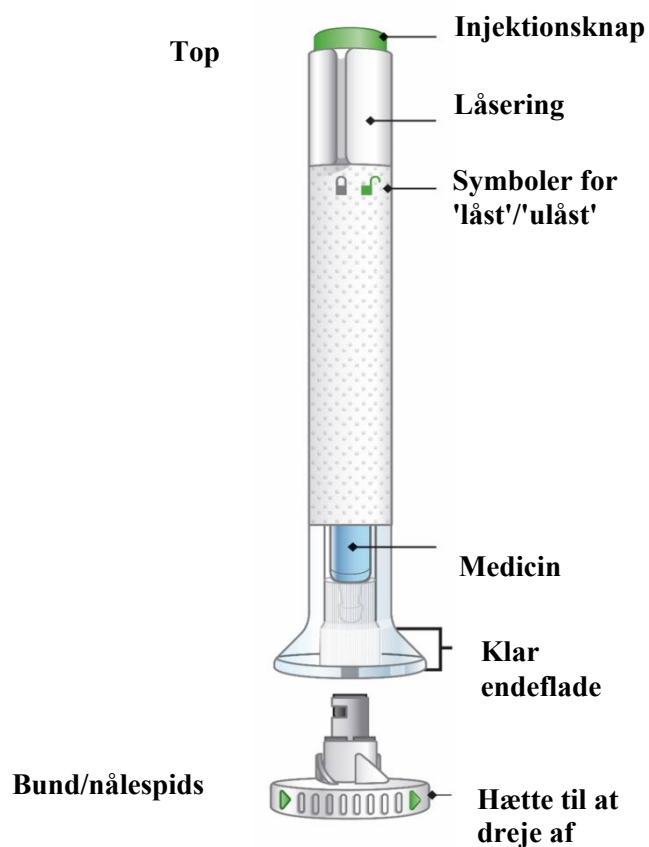
Vigtigt at vide

- Før du bruger den fyldte pen med Taltz, skal du læse og omhyggeligt følge alle instruktionerne trin for trin. Gem brugervejledningen, og brug den ved behov.
- Den fyldte pen indeholder 1 dosis Taltz. Den fyldte pen MÅ KUN BRUGES ÉN GANG.
- Den fyldte pen må ikke omrystes.
- Den fyldte pen indeholder dele af glas. Håndter den med forsigtighed. Hvis du taber pennen på en hård overflade, må du ikke bruge den. Brug en ny fyldt pen til din injektion.
- Lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet kan hjælpe dig med at afgøre, hvor på kroppen du skal injicere din dosis.
- Læs indlægssedlen, der følger med pakningen, for at lære mere om din medicin.

BRUGERVEJLEDNING

Før du bruger den fyldte pen med Taltz, skal du læse og omhyggeligt følge alle instruktionerne trin for trin.

Beskrivelse af injektionspennen



1 GØR DIG KLAR

- 1a** Tag den fyldte pen ud af køleskabet. Behold hættten på, indtil du er klar til at injicere. **Vent i 30 minutter** for at lade den fyldte pen opnå stuetemperatur, før du bruger den.

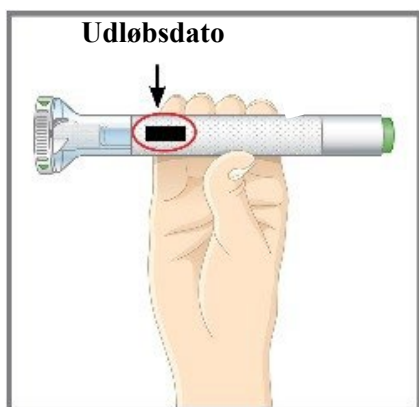


Brug **IKKE** nogen form for varmekilde til at opvarme medicinen, hverken en mikrobølgeovn, varmt vand eller direkte sollys.

- 1b** Find de ting frem, som du skal bruge til injektionen:

- 1 alkoholserviet
- 1 stykke vat eller gaze
- 1 kanyleboks til de brugte penne.

1c



Kontroller den fyldte pen. Kontroller, hvad der står på etiketten. Vær opmærksom på, at der skal stå Taltz på etiketten.

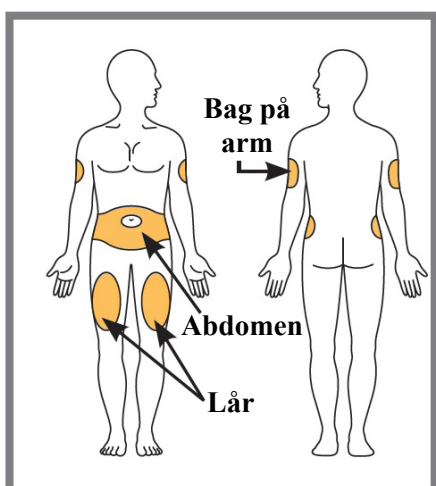
Medicinen indeni skal være klar. Medicinens farve kan variere fra farveløs til svagt gul.

Hvis du ser noget af følgende, **MÅ DU IKKE BRUGE** den fyldte pen, og skal bortskaffe den som anvist:

- Udløbsdatoen er overskredet.
- Pennen ser beskadiget ud.
- Medicinen er uklar, den er tydeligt brun, eller den indeholder små partikler.

1d Vask hænder, før du injicerer medicinen.

1e



Vælg et injektionssted.

Du kan injicere i abdomen (maveområdet), i låret eller bag på armen. Hvis du vil injicere i armen, skal du have nogen til at hjælpe dig.

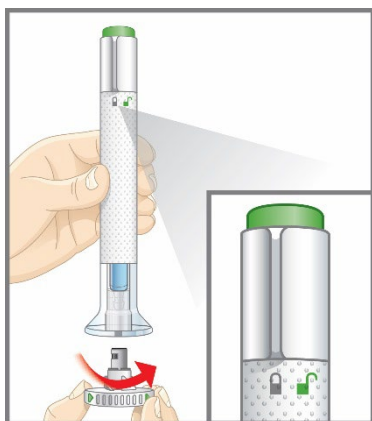
Injicér **IKKE** i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård, eller hvor du har ar eller strækmærker. Injicér **IKKE** inden for 2,5 centimeter fra navlen.

Skift injektionssteder. Injicér **IKKE** nøjagtig det samme sted hver gang. Hvis din sidste injektion for eksempel var i venstre lår, bør din næste injektion være i højre lår, i abdomen eller bag på en af armene.

1f Klargør huden. Rens huden med en alkoholserviet. Lad injektionsstedet tørre af sig selv, før du injicerer medicinen.

2 INJICÉR

2a



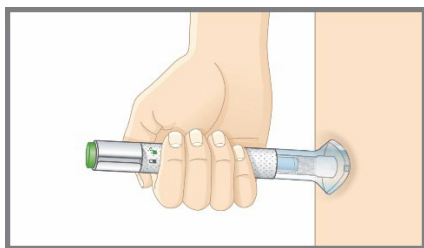
Sørg for, at låseringen er i position 'låst'.

Behold hættten på, indtil du er klar til at injicere. Rør **IKKE** ved nålen.

Drej hættten af.

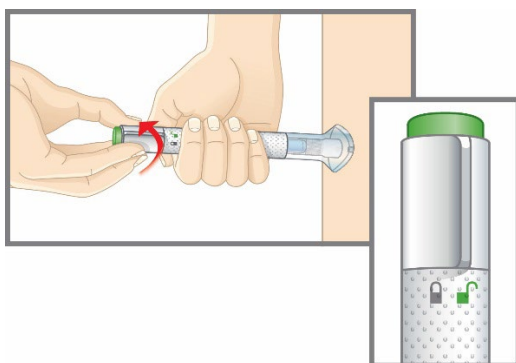
Smid hættten i skraldespanden. Du vil ikke få brug for at sætte den på igen – ved at gøre dette, kan nålen blive ødelagt, eller du kan komme til at stikke dig selv ved et uheld.

2b



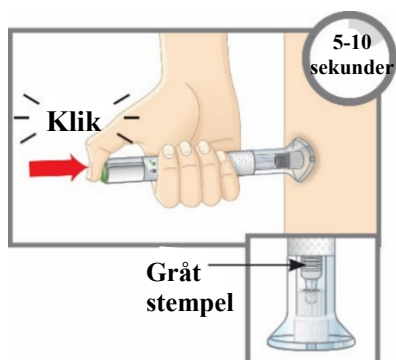
Pres den klare endeflade fladt og fast ind mod huden.

2c



Hold endefladen mod huden, og drej herefter låseringen til position 'ulåst'. Du er nu klar til at injicere.

2d



Tryk på den grønne injektionsknap. Der vil komme et højt klik.

Fortsæt med at holde den klare endeflade fast ind mod huden. Du vil høre endnu et højt klik ca. 5 til 10 sekunder efter det første. **Det andet høje klik fortæller dig, at indsprøjtningen er gennemført.**

Du vil også se det grå stempel i toppen af det klare bundstykke.

Fjern pennen fra huden.

Pres en vattot eller et stykke gaze mod injektionsstedet. Gnid **IKKE** på injektionsstedet, da dette kan give et blå mærke. Det kan komme til at bløde en lille smule. Det er helt normalt.

3 AFSLUT

3a



Bortskaf pennen.

Sæt **IKKE** hættten på igen. Læg pennen i en kanyleboks, eller bortskaf den som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Når du bortskaffer penne og kanyleboks:

- Læg pennen i en kanyleboks, eller bortskaf den som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
- Genbrug ikke den fyldte kanyleboks.
- Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester.

Sikkerhedstips

- Hvis du har spørgsmål eller har brug for hjælp til din fyldte pen, så kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
- Hvis du har problemer med dit syn, MÅ DU IKKE bruge den fyldte pen uden hjælp fra en person, der er oplært i at bruge den.
- Opbevar den fyldte pen utilgængeligt for børn.
- Hvis du ikke har en kanyleboks, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvor du kan få en.

Ofte stillede spørgsmål

Spm. Hvad nu hvis der er luftbobler i min fyldte pen?

Sv. Det er helt normalt, at der er luftbobler i den fyldte pen. Taltz injiceres under huden (subkutan injektion). Luftbobler er ikke noget problem ved denne form for injektion. De vil ikke skade dig eller påvirke din dosis.

Spm. Hvad nu hvis der er en dråbe væske på spidsen af nålen, når jeg drejer hættten af?

Sv. Det er okay, hvis der er en dråbe væske på spidsen af nålen. Dette vil ikke skade dig eller påvirke din dosis.

Spm. Hvad nu hvis jeg låser den fyldte pen op og trykker på den grønne injektionsknap, før jeg drejer hættten af?

Sv. Lad hættten sidde på. Kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Spm. Skal jeg holde injektionsknappen nede, indtil injektionen er gennemført?

Sv. Det er ikke nødvendigt, men det kan gøre det lettere at holde den fyldte pen roligt og fast mod huden.

Spm. Hvad nu hvis nålen ikke trækker sig tilbage efter injektionen?

Sv. Lad være med at røre ved nålen og sæt ikke hættten på igen. Læg pennen i en brudsikker kanyleboks, der kan lukkes. Kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Spm. Hvad nu hvis jeg hører mere end 2 klik under injektionen – 2 høje klik og 1 lavt klik. Har jeg så fået hele min dosis?

Sv. Nogle personer kan høre et lavt klik lige før det andet høje klik. Det er helt normalt. Tag ikke pennen væk fra huden, før du hører det andet høje klik.

Spm. Hvordan kan jeg se, om injektionen er gennemført?

Sv. Når du har trykket på den grønne injektionsknap, vil du høre 2 høje klik. Det andet klik fortæller dig, at injektionen er gennemført. Du vil også se det grå stempel i toppen af det klare bundstykke.

Spm. Hvad hvis den fyldte pen efterlades ved stuetemperatur i mere end 30 minutter?

Sv. Hvis det er nødvendigt, kan den fyldte pen efterlades uden for køleskabet i op til 5 dage ved en temperatur på højst 30 °C, hvis den er beskyttet mod direkte sollys. Taltz skal kasseres, hvis det ikke anvendes inden for en 5 dages periode ved stuetemperatur.

Læs hele brugervejledningen og indlægssedlen, der er vedlagt pakningen, for at lære mere om din medicin.