

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Taltz 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Iksekizumabs ir iegūts CHO (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Taltz 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā pilnšļircē ir 40 mg iksekizumaba (*ixekizumabum*) 0,5 ml šķīduma.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

1 ml šķīduma satur 0,30 mg polisorbāta 80.

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katrā pilnšļircē ir 80 mg iksekizumaba (*ixekizumabum*) 1 ml šķīduma.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 0,30 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcijām)

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ar pH ne mazāk kā 5,2 un ne vairāk kā 6,2, un osmolaritāti ne mazāk kā 235 mOsm/kg un ne vairāk kā 360 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēkļainā psoriāze

Taltz ir indicēts vidēji smagas un smagas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuri ir kandidāti sistēmiskai terapijai.

Perēkļainā psoriāze bērniem

Taltz ir indicēts vidēji smagas un smagas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, un pusaudžiem, kuri ir kandidāti sistēmiskai terapijai.

Psoriātisks artrīts

Taltz viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem

slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) vai kuriem ir šādu līdzekļu nepanesība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (aksiāls spondiloartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu)

Taltz ir indicēts aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju.

Aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Taltz ir indicēts aktīva aksiāla spondiloartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecina paaugstināta C reaktīvā proteīna (CRP) koncentrācija un/vai magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējums, ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai slimību, kurām tas ir indicēts, diagnostikā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

Devas

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem

Ieteicamā deva ir 160 mg zemādas injekcijas veidā 0. nedēļā, tad 80 mg 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā un pēc tam balstdeva 80 mg ik pēc četrām nedēļām (Q4W).

Perēkļainā psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Dati par efektivitāti un drošumu bērniem līdz 6 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pieejamie dati nepamato lietošanu, ja ķermeņa masa nav vismaz 25 kg.

Ieteicamā deva subkutānas injekcijas veidā bērniem ir balstīta uz šādām ķermeņa masas kategorijām:

Bērna ķermeņa masa	Ieteicamā sākumdeva (0. nedēļā)	Ieteicamā deva reizi 4 nedēļās (Q4W) turpmāk
Virs 50 kg	160 mg	80 mg
25 līdz 50 kg	80 mg	40 mg

Bērniem, kuriem parakstīta 80 mg deva, Taltz var ievadīt tieši no pilnšļirces.

Ja 40 mg pilnšļirces nav pieejamas, par 80 mg mazākas devas jāsagatavo veselības aprūpes speciālistam. Norādījumus par iksekizumaba 40 mg devu sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Taltz nav ieteicams lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg. Bērna ķermeņa masa ir jāpieraksta, un pirms zāļu lietošanas tā regulāri jānosaka atkārtoti.

Psoriātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 160 mg subkutānas injekcijas veidā 0. nedēļā, pēc tam lietojot 80 mg reizi 4 nedēļās. Pacientiem ar psoriātisku artrītu, kuriem vienlaicīgi ir vidēji smaga līdz smaga perēkļainā psoriāze, ieteicamā lietošanas shēma ir tāda pati kā perēkļainās psoriāzes gadījumā.

Aksiāls spondiloartrīts (ar radiogrāfisku apstiprinājumu vai bez radiogrāfiska apstiprinājuma)

Ieteicamā deva ir 160 mg subkutānas injekcijas veidā 0. nedēļā, pēc tam lietojot 80 mg ik pēc 4 nedēļām (papildu informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā).

Visās indikācijās (perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem, psoriātiskais artrīts, aksiāls spondiloartrīts) ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem pēc 16 - 20 ārstēšanas nedēļām

nenovēro atbildes reakciju. Dažiem pacientiem, kuriem sākotnēji ir daļēja atbildes reakcija, turpinot ārstēšanu ilgāk par 20 nedēļām, stāvoklis var uzlaboties.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

≥ 65 gadus veciem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Informācija par ≥ 75 gadus vecām personām ir ierobežota.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Taltz nav pētīts šajās pacientu populācijās. Ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Pediatriskā populācija

Perēkļainā psoriāze bērniem (ar ķermeņa masu līdz 25 kg un līdz 6 gadu vecumam)

Taltz nav piemērots lietošanai bērniem ar ķermeņa masu līdz 25 kg un līdz 6 gadu vecumam vidēji smagas vai smagas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai.

Psoriātiskais artrīts bērniem

Taltz drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem psoriātiskā artrīta (juvenilā idiopātiskā artrīta kategorija) ārstēšanai, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Taltz nav piemērots lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam psoriātiskā artrīta ārstēšanai.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Taltz ir paredzēts injicēšanai zemādā. Injekcijas vietas var mainīt. Ja iespējams, jāizvairās no injekciju veikšanas psoriāzes skartajos ādas apvidos. Šķidrumu/šļirci nedrīkst kratīt.

Pēc pilnvērtīgas zemādas injekciju veikšanas apmācības pacienti var injicēt Taltz sev paši, ja veselības aprūpes speciālists uzskata, ka tas ir pieņemami. Tomēr ārstam jānodrošina atbilstoša pacientu novērošana. Visaptveroši norādījumi par zāļu ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijā un lietotāja rokasgrāmatā.

Ja 40 mg pilnšļirces nav pieejamas, par 80 mg mazākas devas, kuras nepieciešams sagatavot, drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Nopietna paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Klīniski nozīmīgas aktīvas infekcijas (piemēram, aktīva tuberkuloze, skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Ārstēšana ar Taltz ir saistīta ar palielinātu infekciju, piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, mutes dobuma kandidozes, konjunktivīta un *tinea* infekciju, rādītāju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Taltz piesardzīgi jālieto pacientiem ar klīniski nozīmīgu hronisku infekciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir atkārtotas infekcijas. Pacienti jāinformē, ka, rodoties infekcijas pazīmēm vai simptomiem, jākonsultējas ar ārstu. Ja infekcija rodas, pacients rūpīgi jākontrolē un Taltz lietošana ir jāpārtrauc, ja pacientam nav atbildes reakcijas pret standarta terapiju vai infekcija kļūst nopietna. Taltz lietošanu nedrīkst atsākt, kamēr infekcija nav izzudusi.

Taltz nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu tuberkulozi (TB). Pirms Taltz lietošanas uzsākšanas pacientiem ar latentu TB jāizvērtē prettuberkulozes terapijas nepieciešamība.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā dažiem anafilakses, angioedēmas, nātrenes gadījumiem, kā arī retiēm vēlinas (10–14 dienas pēc injekcijas) nopietnas paaugstinātas jutības reakciju gadījumiem, kad ziņots par ģeneralizētu nātreni, aizdusu un augstu antivielu titru. Ja rodas nopietna paaugstinātas jutības reakcija, ārstēšana ar Taltz nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija.

Iekaisīga zarnu slimība (tajā skaitā Krona slimība un čūlainais kolīts)

Saistībā ar iksekizumabu ziņots par pirmreizējiem iekaisīgas zarnu slimības gadījumiem vai šādas slimības paasinājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Iksekizumabu neiesaka lietot pacientiem, kuriem ir iekaisīga zarnu slimība. Ja pacientam rodas iekaisīgas zarnu slimības pazīmes un simptomi vai jau iepriekš esošas iekaisīgas zarnu slimības paasinājums, iksekizumaba lietošana jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniskā ārstēšana.

Imunizācija

Taltz nedrīkst lietot vienlaikus ar dzīvām vakcīnām. Dati par atbildes reakciju uz dzīvām vakcīnām nav pieejami; dati par atbildreakciju uz inaktivētām vakcīnām nav pietiekami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 40 mg vai 80 mg devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts

Šīs zāles satur 0,15 mg polisorbāta 80 katrā 40 mg pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,30 mg/ml. Šīs zāles satur 0,3 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,30 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Perēklainās psoriāzes pētījumos Taltz drošums kombinācijā ar citiem imūnmodulējošiem līdzekļiem vai fototerapiju nav novērtēts.

Populācijas farmakokinētikas analīzē iksekizumaba klīrensu neietekmēja vienlaicīga perorālo kortikosteroīdu, NPL, sulfasalazīna vai metotreksāta lietošana.

P450 citohroma substrāti

Mijiedarbības pētījumi pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi liecināja, ka 12 nedēļu ilgai iksekizumaba lietošanai kopā ar vielām, ko metabolizē CYP3A4 (t.i., midazolāmu), CYP2C9 (t.i., varfarīnu), CYP2C19 (t.i., omeprazolu), CYP1A2 (t.i., kofeīnu) vai CYP2D6 (t.i., dekstrometorfānu), nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz šo vielu farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un vismaz 10 nedēļas pēc ārstēšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par iksekizumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēc dzimšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Taltz lietošanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai iksekizumabs izdalās mātes pienā vai uzsūcas sistēmiski pēc norīšanas. Tomēr iksekizumabs nelielā daudzumā izdalās makaka sugas mērkaķu pienā. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Taltz jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Iksekizumaba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav novērtēta. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Taltz neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (15,5%) un augšējo elpceļu infekcijas (16,4%) (visbiežāk nazofaringīts).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas ziņojumos minētās nevēlamās blakusparādības (1. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmas grupā nevēlamās blakusparādības ir sarindotas atbilstoši sastopamības biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt atbilstošā sastopamības biežuma kategorija katrai nevēlamajai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži

($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Kopumā maskētos un nemaskētos klīniskos pētījumos Taltz ir lietojuši 8956 pacienti ar perēkļaino psoriāzi, psoriātisku artrītu, aksiālu spondiloartrītu un citām autoimūnām slimībām. No tiem 6385 pacienti lietoja Taltz vismaz viena gada garumā, un tas kumulatīvi veido 19 833 pacientgādus pieaugušiem pacientiem, bet dati par 196 bērniem kumulatīvi veido 207 iedarbības pacientgādus.

1. tabula. Klīniskos pētījumos novēroto un pēcreģistrācijas ziņojumos minēto nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija
	Bieži	<i>Tinea</i> infekcija, <i>herpes simplex</i> (uz gļotādas vai ādas)
	Retāk	Gripa, rinīts, mutes dobuma kandidoze, konjunktivīts, celulīts
	Reti	Barības vada kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Angioedēma
	Reti	Anafilakse
Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Orofaringeālas sāpes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
	Retāk	Iekaisīga zarnu slimība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Nātrene, izsitumi, ekzēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā ^a

^a Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Biežākās injekcijas vietā novērotās reakcijas bija apsārtums un sāpes. Šīs reakcijas bija galvenokārt vieglas un vidēji smagas un to dēļ Taltz lietošana nebija jāpārtrauc.

Perēkļainās psoriāzes pētījumos ar pieaugušajiem reakcijas injekcijas vietā biežāk novēroja pētāmajām personām, kuru ķermeņa masa bija < 60 kg, salīdzinot ar grupu, kurā pacientu ķermeņa masa bija ≥ 60 kg (25 % salīdzinājumā ar 14 % Q2W un Q4W grupās kopā). Psoriātiskā artrīta pētījumos reakcijas injekcijas vietā biežāk novēroja pētāmajām personām, kuru ķermeņa masa bija < 100 kg, salīdzinot ar grupu, kurā pacientu ķermeņa masa bija ≥ 100 kg (24 % salīdzinājumā ar 13 % Q2W un Q4W grupās kopā). Aksiālā spondiloartrīta pētījumos reakcijas injekcijas vietā līdzīgi bieži radās pētāmajām personām, kuru ķermeņa masa bija < 100 kg, salīdzinot ar grupu, kurā pacientu ķermeņa masa bija ≥ 100 kg (14 % salīdzinājumā ar 9 % Q2W un Q4W grupās kopā). Pērkļveida psoriāzes, psoriātiskā artrīta vai aksiālā spondiloartrīta pētījumos biežākas reakcijas injekcijas vietā Q2W un Q4W grupās kopā nebija par iemeslu lielākam terapijas pārtraukšanas biežumam.

Iepriekš aprakstītie rezultāti ir iegūti, lietojot Taltz oriģinālo formulāciju. Vienkārši maskētā, randomizētā, krustotā pētījumā ar 45 veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā zāļu oriģinālo formulāciju salīdzināja ar pārskatīto formulāciju bez citrāta, citrātu nesaturošās formulācijas injekcijas laikā un

10 minūtes pēc injekcijas atbilstoši vizuālajai analogajai skalai (VAS) novērtētā sāpju intensitāte bija statistiski nozīmīgi zemāka nekā oriģinālās formulācijas injekcijas laikā un 10 minūtes pēc tās (vidējā atbilstoši VAS iegūtā novērtējuma MK atšķirība bija attiecīgi -21,69 un -4,47).

Infekcijas

Trešās fāzes pieaugušo perēkļainās psoriāzes klīnisko pētījumu placebo kontrolētā periodā par infekcijām ziņots 27,2 % pacientu, kas ārstēti ar Taltz līdz 12 nedēļām ilgi, salīdzinot ar 22,9 % ar placebo ārstēto pacientu.

Vairumā gadījumu infekcijas bija nebūtiskas un vieglas vai vidēji smagas, un vairumā gadījumu terapija nebija jāpārtrauc. Smagas infekcijas radās 13 (0,6 %) ar Taltz ārstēto pacientu un trijiem (0,4 %) placebo saņēmušajiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visā terapijas periodā par infekcijām ziņoja 52,8 % ar Taltz ārstēto pacientu (46,9 gadījumi 100 pacientgados). Par nopietnām infekcijām ziņoja 1,6 % ar Taltz ārstēto pacientu (1,5 gadījumi 100 pacientgados).

Infekciju rādītāji, kas novēroti Taltz lietojošiem pacientiem ar psoriātisku artrītu vai aksiālu spondiloartrītu, ir atbilstoši to biežumam perēkļainās psoriāzes gadījumā; izņēmums ir gripas un konjunktivīta biežums - šīs blakusparādības pacientiem ar psoriātisku artrītu novēroja bieži.

Neitropēnijas un trombocitopēnijas laboratoriska novērtēšana

Perēkļainās psoriāzes pētījumos 9 % pacientu, kas saņēma Taltz, attīstījās neitropēnija. Vairumā gadījumu neitrofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 1000 šūnām/mm³. Šāds neitropēnijas līmenis var būt stabils, svārstīgs vai pārejošs. 0,1 % pacientu, kas saņēma Taltz, neitrofilo leukocītu skaits samazinājās līdz < 1000 šūnām/mm³. Kopumā neitropēnijas dēļ nebija jāpārtrauc Taltz lietošana. 3 % pacientu, kas bija pakļauti Taltz iedarbībai, sākotnējais normālais trombocītu līmenis pazeminājās līdz $< 150\,000 - \geq 75\,000$ šūnām/mm³. Trombocitopēnija var būt stabila, svārstīga vai pārejoša.

Neitropēnijas un trombocitopēnijas biežums psoriātiska artrīta un aksiāla spondiloartrīta klīniskajos pētījumos ir līdzīgs perēkļainās psoriāzes pētījumos novērotajam.

Imūngenitāte

Aptuveni 9 - 17 % pieaugušo pacientu ar perēkļaino psoriāzi, kurus ārstēja ar Taltz pēc ieteicamās dozēšanas shēmas, izveidojās antivielas pret zālēm. Vairumā gadījumu titri bija zemi un nebija saistīti ar pavājinātu klīnisko atbildes reakciju līdz 60. terapijas nedēļai. Tomēr aptuveni 1 % ar Taltz ārstēto pacientu apstiprināja neitralizējošas antivielas, kas saistītas ar zemu zāļu koncentrāciju un pavājinātu klīnisko atbildes reakciju.

No psoriātiska artrīta pacientiem, kuri saņēma Taltz atbilstoši ieteicamajai lietošanas shēmai līdz 52 nedēļām, aptuveni 11 % izveidojās antivielas pret zālēm; lielākajā daļā gadījumu šādu antivielu titrs bija zems, un aptuveni 8 % tika apstiprināta neitralizējošu antivielu klātbūtne. Netika novērota redzama saistība starp neitralizējošu antivielu klātbūtni un ietekmi uz zāļu koncentrāciju vai efektivitāti.

Starp pediatriiskajiem pacientiem ar psoriāzi, kuri terapijā saņēma Taltz ieteiktajā devu shēmā līdz 12 nedēļām, 21 pacientam (18 %) radās antivielas pret zālēm; aptuveni pusei bija zems titrs un 5 pacientiem (4 %) tika apstiprinātas neitralizējošas antivielas, kas bija saistītas ar zemu zāļu koncentrāciju. Saistība ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām notikumiem netika konstatēta.

No radiogrāfiski apstiprināta spondiloartrīta pacientiem, kuri lietoja Taltz ieteiktajā devā līdz 16 nedēļu garumā, 5,2 % izveidojās antivielas pret zālēm, lielākoties ar zemu titra vērtību, un 1,5 % (3 pacientiem) bija neitralizējošas antivielas (NAv). Šiem 3 pacientiem NAv pozitīvajos paraugos bija zema iksekizumaba koncentrācija, un nevienam no šiem pacientiem netika sasniegta ASAS40 atbildes reakcija. No pacientiem, kuriem bija aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma un kuri lietoja Taltz ieteicamajā devā līdz 52 nedēļu garumā, 8,9 % izveidojās antivielas pret zālēm, un titra vērtība visos gadījumos bija zema; nevienam pacientam nebija neitralizējošu antivielu, un

acīmredzama saistība starp esošām antivielām pret zālēm un zāļu koncentrāciju, efektivitāti vai drošumu netika novērota.

Visu indikāciju gadījumā saistība starp imunogenitāti un ārstēšanas izraisītiem nevēlamiem notikumiem nav pārliecinoši pierādīta.

Pediatriskā populācija

Bērniem ar perēkļaino psoriāzi, kuri terapijā saņēma Taltz reizi 4 nedēļās, novērotais drošuma profils ir līdzīgs drošuma profilam pieaugušo perēkļainās psoriāzes pacientu populācijā, bet izņēmumi ir konjunktivīta, gripas un nātrene biežums, kas bija biežas blakusparādības. Pediatriskajiem pacientiem biežāk radās arī iekaisīga zarnu slimība, taču biežuma kategorija bija “retāk”. Krona slimība pediatriskajā klīniskajā pētījumā 12 nedēļu periodā ar placebo kontroli radās 0,9 % pacientu Taltz grupā un 0 % pacientu placebo grupā. Pediatriskā klīniskā pētījuma ar placebo kontrolētajā un uzturošās terapijas periodā Krona slimība radās pavisam 4 pētāmajām personām, kuras terapijā saņēma Taltz (2,0 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos bez devu ierobežojošas toksicitātes zemādā tika ievadītas līdz 180 mg lielas devas. Ziņots, ka pārdozēšana, klīniskajos pētījumos zemādā vienreizēji ievadot līdz 240 mg devas, neradīja nopietnas nevēlamās blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams kontrolēt, vai pacientam nerodas kādas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties uzsākt piemērotu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKAS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīnu inhibitori, ATĶ kods: L04AC13

Darbības mehānisms

Iksekizumabs ir IgG4 grupas monoklonāla antivielā, kas ar augstu afinitāti (< 3 pM) un specifiskumu saistās pie interleikīna 17A (gan IL-17A, gan IL-17A/F). Psoriāzes patogēnēzē nozīme ir paaugstinātai IL-17A koncentrācijai, kas veicina keratinocītu proliferāciju un aktivizāciju; paaugstinātai IL-17A koncentrācijai ir nozīme arī psoriātiska artrīta un aksiāla spondiloartrīta patogēnēzē, jo tas veicina iekaisumu, kā rezultātā rodas erozīvi kaulu bojājumi un notiek patoloģiska jaunu kaulaudu veidošanās. Iksekizumabs neitralizē IL-17A un tādējādi inhibē šo iedarbību. Iksekizumabs nesaistās pie IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E vai IL-17F ligandiem.

In vitro saistīšanās testos apstiprināts, ka iksekizumabs nesaistās pie cilvēka I, IIa un IIIa Fcγ receptoriem vai pie komplementa sastāvdaļas C1q.

Farmakodinamiskā iedarbība

Iksekizumabs modulē IL-17A inducētās vai regulētās bioloģiskās atbildes reakcijas. Pamatojoties uz psoriātiskās ādas biopsijas datiem, kas iegūti I fāzes pētījumā, no pētījuma sākuma līdz 43. dienai

konstatēja no devas atkarīgu noslieci uz samazinātu epidermas biezumu, samazinātu proliferējošo keratinocītu, T šūnu un dendrītisko šūnu skaitu, kā arī vietējo iekaisuma marķieru daudzuma samazināšanos. Ārstēšana ar iksekizumabu tiešā veidā mazina apsārtumu, sacietējumu un ādas lobīšanos, kas vērojama perēkļainās psoriāzes bojājumu gadījumā.

Pierādīts, ka iksekizumabs (nedēļu ilgas ārstēšanas laikā) pazemina C reaktīvā proteīna, kas ir iekaisuma marķieris, līmeni.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem

Iksekizumaba efektivitāti un drošumu vērtēja trīs randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos pieaugušiem pacientiem (N=3866) ar vidēji smagu un smagu perēkļaino psoriāzi, kuriem bija paredzēta fototerapija vai sistēmiska terapija (*UNCOVER-1*, *UNCOVER-2* un *UNCOVER-3*). Iksekizumaba efektivitāti un drošumu vērtēja arī salīdzinājumā ar etanerceptu (*UNCOVER-2* un *UNCOVER-3*). Ārstēšanai ar iksekizumabu randomizētos pacientus, kuriem 12. nedēļā bija sPGA (0,1) atbildes reakcija (*static Physicians Global Assessment* - statistiskais ārsta veikts vispārējais novērtējums), atkārtoti randomizēja placebo vai iksekizumaba lietošanai vēl 48 nedēļas (*UNCOVER-1* un *UNCOVER-2*); placebo, etanercepta vai iksekizumaba lietošanai randomizētie pacienti bez sPGA (0,1) atbildes reakcijas saņēma iksekizumabu līdz 48 nedēļām ilgi. Turklāt visos trīs pētījumos novērtēja efektivitāti un drošumu ilgtermiņā pacientiem, kuri piedalījās visā pētījumā, kopumā līdz pat 5 gadiem.

64 % pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju (bioloģisku, tradicionālu sistēmisku terapiju vai psoralēnu un ultravioleto A (PUVA) starojumu), 43,5 % iepriekš bija saņēmuši fototerapiju, 49,3 % iepriekš bija saņēmuši tradicionālu sistēmisku terapiju un 26,4 % iepriekš bija saņēmuši bioloģisku terapiju, 14,9 % bija saņēmuši vismaz vienu pret-TNFalfa līdzekli un 8,7 % - anti-IL-12/IL-23 līdzekli. 23,4 % pacientu pētījuma sākumā anamnēzē bija psoriātisks artrīts.

Visos trijos pētījumos vienlaikus vērtētie primārie mērķa kritēriji bija tādu pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā salīdzinājumā ar placebo sasniedza PASI 75 (*Psoriasis Area and Severity Index* - psoriāzes laukuma un smaguma indekss) atbildes reakciju un sPGA atbildes reakciju "0" ("nav") vai 1 ("minimāli"). Mediānais sākotnējais PASI punktu skaits bija robežās no 17,4 līdz 18,3; 48,3 - 51,2 % pacientu sākotnējais sPGA punktu skaits atbilda smagam vai ļoti smagam stāvoklim, un vidējais sākotnējais niezes Skaitliskās vērtēšanas skalas (*Numeric Rating Scale* - NRS) punktu skaits bija no 6,3 līdz 7,1.

Klīniskā atbildes reakcija pēc 12 nedēļām

UNCOVER-1 bija randomizēti 1296 pacienti (1:1:1) placebo vai iksekizumaba lietošanai (80 mg ik pēc divām vai ik pēc četrām nedēļām, lietošanu uzsākot pēc 160 mg sākumdevas ievadīšanas) 12 nedēļas.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti 12. nedēļā *UNCOVER-1* pētījumā

Mērķa kritēriji	Pacientu skaits (%)			Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)	
	Placebo (N = 431)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām (N = 432)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām (N = 433)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām
sPGA "0" (nav) vai "1" (minimāli)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (nav)	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)
Niezes NRS samazināšanās par $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzētajā populācijā.

Piezīme: uzskatīja, ka pacientiem, par kuriem nebija datu, atbildes reakcijas nebija.

^a $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo.

^b Pacienti ar niezes NRS ≥ 4 pētījuma sākumā: placebo $N = 374$, iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām $N = 379$, iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām $N = 391$.

UNCOVER-2 bija randomizēti 1224 pacienti (1:2:2:2), lai saņemtu placebo vai iksekizumabu (80 mg ik pēc divām vai ik pēc četrām nedēļām, lietošanu uzsākot pēc 160 mg sākumdevas ievadīšanas), vai 50 mg etanercepta divas reizes nedēļā 12 nedēļas.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti 12. nedēļā UNCOVER-2 pētījumā

Mērķa kritēriji	Pacientu skaits (%)				Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)	
	Placebo (N = 168)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām (N = 347)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām (N = 351)	Etanercepts 50 mg divreiz nedēļā (N = 358)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām
sPGA "0" (nav) vai "1" (minimāli)	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 "0" (nav)	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)
Niezes NRS samazināšanās par $\geq 4^d$	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)

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzētajā populācijā.

Piezīme: uzskatīja, ka pacientiem, par kuriem nebija datu, atbildes reakcijas nebija.

^a $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo;

^b $p < 0,001$, salīdzinot ar etanerceptu;

^c $p < 0,01$, salīdzinot ar placebo.

^d Pacienti ar niezes NRS ≥ 4 pētījuma sākumā: placebo $N = 135$, iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām $N = 293$, iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām $N = 303$, etanercepts $N = 306$.

UNCOVER-3 bija randomizēti 1346 pacienti (1:2:2:2) placebo, iksekizumabs (80 mg ik pēc divām vai ik pēc četrām nedēļām, lietošanu uzsākot pēc 160 mg sākumdevas ievadīšanas) vai 50 mg etanercepta lietošanai divreiz nedēļā 12 nedēļas.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti 12. nedēļā UNCOVER-3 pētījumā

Mērķa kritēriji	Pacientu skaits (%)				Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)	
	Placebo (N = 193)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām (N = 386)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām (N = 385)	Etanercepts 50 mg divreiz nedēļā (N = 382)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām
sPGA "0" (nav) vai "1" (minimāli)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (nav)	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)
Niezes NRS samazināšanās par $\geq 4^c$	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)

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzētajā populācijā.

Piezīme: uzskatīja, ka pacientiem, par kuriem nebija datu, atbildes reakcijas nebija.

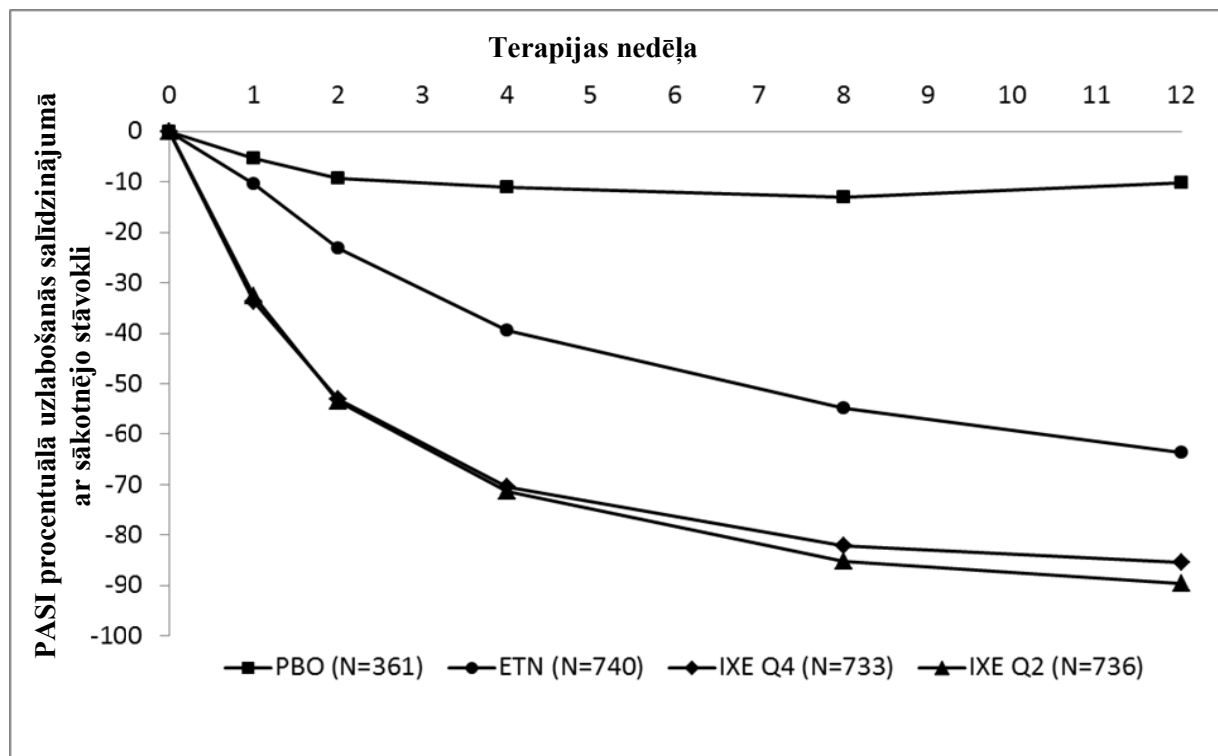
^a*p* < 0,001, salīdzinot ar placebo.

^b*p* < 0,001, salīdzinot ar etanerceptu.

^c*Pacienti ar niezes NRS ≥ 4 pētījuma sākumā: placebo N = 158, iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām N = 313, iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām N = 320, etanercepts N = 312.*

Iksekizumabs bija saistīts ar ātru iedarbības sākumu, vidējam PASI 2. nedēļā samazinoties par > 50% (1. attēls). Tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedz PASI 75, iksekizumaba lietotāju vidū jau 1. nedēļā bija nozīmīgi lielāks nekā placebo un etanercepta lietotāju vidū. Aptuveni 25 % ar iksekizumabu ārstēto pacientu 2. nedēļā sasniedza PASI punktu skaitu < 5, vairāk nekā 55 % 4. nedēļā PASI punktu skaits bija < 5, un līdz 12. nedēļai šādu pacientu procentuālais īpatsvars palielinājās līdz 85 % (salīdzinot ar 3 %, 14 % un 50 % etanercepta lietošanas gadījumā). Ar iksekizumabu ārstētajiem pacientiem 1. nedēļā novēroja nozīmīgu niezes smaguma pakāpes samazināšanos.

1. attēls. PASI punktu skaits, procentuālā uzlabošanās katrā apmeklējumā pēc sākotnējās vizītes (*mBOCF*) ārstēt paredzēto pacientu populācijā indukcijas devas lietošanas periodā - *UNCOVER-2* un *UNCOVER-3*



Iksekizumaba efektivitāte un drošums bija pierādīts neatkarīgi no vecuma, dzimuma, rases, ķermeņa masas, sākotnējā smaguma atbilstoši PASI rādītājam, perēkļu lokalizācijas, psoriātiskā artrīta vienlaikus esamības un iepriekšējās ārstēšanas ar bioloģisku līdzekli. Iksekizumabs bija efektīvs sistēmisku terapiju iepriekš nesaņēmušiem, bioloģisku līdzekli iepriekš nelietojušiem, bioloģisku līdzekli/pre-TNF līdzekli lietojušiem pacientiem un pacientiem, kuriem ārstēšana ar bioloģisku/pre-TNF līdzekli bijusi neveiksmīga.

No pacientiem, kuriem *UNCOVER-2* (N = 200) pētījuma 12. nedēļā netika konstatēta sPGA (0,1) atbildes reakcija uz etanerceptu un kuriem pēc 4 nedēļas ilga zāļu izvadišanas perioda no organisma terapiju nomainīja uz 80 mg iksekizumabu ik pēc 4 nedēļām, 73 % un 83,5 % pacientu pēc 12 nedēļas ilgas ārstēšanas ar iksekizumabu sasniedza attiecīgi sPGA (0,1) un PASI 75.

Divos klīniskajos pētījumos, kuros izmantoja aktīvu salīdzinošu līdzekli (*UNCOVER-2* un *UNCOVER-3*), nopietnu nevēlamu blakusparādību rādītājs bija 1,9 % gan etanercepta, gan iksekizumaba lietošanas gadījumā, un terapijas pārtraukšanas rādītājs nevēlamu blakusparādību dēļ bija 1,2 % etanercepta lietošanas gadījumā un 2,0 % iksekizumaba lietošanas gadījumā. Infekciju rādītāji bija 21,5 %, lietojot etanerceptu, un 26,0 %, lietojot iksekizumabu, ieskaitot 0,4 % nopietnu infekciju, lietojot etanerceptu, un 0,5 %, lietojot iksekizumabu.

Atbildes reakcijas saglabāšanās 60. nedēļā un līdz pat 5 gadiem

Pacientus, kuri sākotnēji bija randomizēti iksekizumaba lietošanai un kuriem 12. nedēļā bija atbildes reakcija (t.i., sPGA punktu skaits 0,1), *UNCOVER-1* un *UNCOVER-2* pētījumā atkārtoti randomizēja vēl papildus 48 nedēļas izmantot placebo vai iksekizumabu (80 mg ik pēc 4 vai 12 nedēļām).

Pacientiem ar sPGA (0,1) atbildes reakciju 12. nedēļā, kuri atkārtoti tika randomizēti ārstēšanas pārtraukšanai (t.i., placebo lietošanai), laika mediāna līdz recidīvam (sPGA $\geq$ 3) integrētos *UNCOVER-1* un *UNCOVER-2* pētījumos bija 164 dienas. Šo pacientu vidū 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar iksekizumabu atsākšanas, lietojot 80 mg ik pēc 4 nedēļām, 71,5 % pacientu atkal sasniedza vismaz sPGA (0,1) atbildes reakciju.

5. tabula. Atbildes reakcijas un efektivitātes saglabāšanās 60. nedēļā (UNCOVER-1 un UNCOVER-2 pētījums)

Mērķa kritēriji	Pacientu skaits (%)				Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)	
	80 mg ik pēc 4 nedēļām (indukcijas terapija)/Placebo (uzturošā terapija) (N = 191)	80 mg ik pēc 2 nedēļām (indukcijas terapija)/Placebo (uzturošā terapija) (N = 211)	80 mg ik pēc 4 nedēļām (indukcijas terapija)/80 mg ik pēc 4 nedēļām (uzturošā terapija) (N = 195)	80 mg ik pēc 2 nedēļām (indukcijas terapija)/80 mg ik pēc 4 nedēļām (uzturošā terapija) (N = 221)	80 mg ik pēc 4 nedēļām (indukcijas terapija) / 80 mg ik pēc 4 nedēļām (uzturošā terapija)	80 mg ik pēc 2 nedēļām (indukcijas terapija) / 80 mg ik pēc 4 nedēļām (uzturošā terapija)
Saglabājas sPGA "0" (nav) vai "1" (minimāli)	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)
Saglabājas vai tiek sasniegts sPGA 0 (nav)	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)
Saglabājas vai tiek sasniegts 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)
Saglabājas vai tiek sasniegts 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)
Saglabājas vai tiek sasniegts 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)

Saīsinājumi: N = pacientu skaits analizētajā populācijā.

Piezīme: uzskatīja, ka pacientiem, par kuriem nebija datu, atbildes reakcijas nebija.

^a $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo.

Iksekizumabs bija efektīvs atbildes reakcijas saglabāšanā ar sistēmisku terapiju iepriekš neārstētiem, bioloģisku līdzekli nelietojušiem, bioloģisku līdzekli/pre-TNF līdzekli lietojušiem pacientiem un pacientiem, kuriem ārstēšana ar bioloģisku līdzekli/pre-TNF līdzekli bijusi neveiksmīga.

Salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, nozīmīgi lielāku uzlabošanos 12. nedēļā, salīdzinājumā ar placebo un etanerceptu, pierādīja nagu psoriāzes (mērot pēc Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI*)), galvas matainās daļas psoriāzes (mērot pēc Galvas matainās daļas psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Scalp Severity Index – PSSI*)) un palmāriplantārās psoriāzes gadījumā (mērot pēc Palmāriplantārās psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Palmoplantar Severity Index – PPASI*)), un šī uzlabošanās ar iksekizumabu ārstētiem pacientiem, kuriem 12. nedēļā bija sPGA (0,1) atbildes reakcija, saglabājās 60. nedēļā.

No 591 pētāmās personas, kas pētījumā UNCOVER-1, UNCOVER-2 vai UNCOVER-3 indukcijas periodā saņēma iksekizumabu ik pēc 2 nedēļām, bet pēc tam – ik pēc 4 nedēļām, 427 pētāmajām personām iksekizumabs tika lietots 5 gadu garumā, 101 pacientam no viņiem bija nepieciešama devas eskalācija. Starp pacientiem, kuru stāvoklis tika izvērtēts 264. nedēļā (N=427), attiecīgi 295 pacientiem (69%), 289 pacientiem (68%) un 205 pacientiem (48%) tika konstatēta sPGA (0,1), PASI 90 un PASI 100 atbildes reakcija. Pētījumā UNCOVER-1 un UNCOVER-2 pēc indukcijas perioda noteica DLQI, un 113 pacientiem (66%) tika konstatēta DLQI (0,1) atbildes reakcija.

Dzīves kvalitāte/pacientu ziņotie iznākumi

Visu pētījumu 12. nedēļā iksekizumaba lietošana bija izraisījusi statistiski nozīmīgu ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, kas tika vērtēta pēc dzīves kvalitātes indeksa pacientiem ar ādas slimībām (*DLQI*) (pēc iksekizumaba lietošanas 80 mg ik pēc divām nedēļām vērtējumpunktu skaits bija samazinājies par 10,2–11,1, pēc iksekizumaba lietošanas 80 mg ik pēc četrām nedēļām vērtējumpunktu skaits bija samazinājies par 9,4–10,7, pēc etanercepta lietošanas vērtējumpunktu skaits bija samazinājies par 7,7–8,0, un pēc placebo lietošanas vērtējumpunktu skaits bija samazinājies par 1,0–2,0). Pēc ārstēšanas ar iksekizumabu ievērojami lielāka pacientu daļa bija sasniegusi 0 vai 1 vērtējumpunktu pēc *DLQI* skalas. Visos pētījumos ievērojami lielākai ar iksekizumabu ārstēto pacientu daļai 12. nedēļā bija sasniegta pēc *Itch NRS* skalas iegūto vērtējumpunktu skaita samazināšanās par ≥ 4 , pēc iksekizumaba lietošanas ik pēc divām nedēļām, pēc iksekizumaba lietošanas ik pēc četrām nedēļām un pēc placebo lietošanas bija attiecīgi: 84,6 %, 79,2 % un 16,5 %, un šis ieguvums ar iksekizumabu ārstētajiem pacientiem, kuriem 12. nedēļā saskaņā ar *sPGA* skalu bija atbildes reakcija uz terapiju (ieguvuši 0 vai 1 vērtējumpunktu), saglabājās līdz 60. nedēļai. Vērtējot pēc Depresijas simptomu ātrās pašvērtējuma skalas (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*), līdz pat iksekizumaba terapijas 60. nedēļai netika novēroti nekādi depresijas pastiprināšanās simptomi.

Pēcreģistrācijas tiešie salīdzinošie pētījumi

IXORA-S: dubultmaskētā pētījumā iksekizumabs bija pārāks par ustekinumabu, vērtējot pētījuma primāro kritēriju PASI 90 atbildes reakciju 12. nedēļā, (6. tabula). Atbildes reakcija iestājās ātrāk: PASI 75 jau 2. nedēļā ($p < 0,001$), bet PASI 90 un PASI 100 līdz 4. nedēļai ($p < 0,001$). Iksekizumaba pārākums par ustekinumabu tika novērots arī atbilstoši ķermeņa masai stratificētajās apakšgrupās.

6. tabula PASI atbildes reakcijas rādītājs iksekizumaba un ustekinumaba salīdzinošajā pētījumā

	12. nedēļa		24. nedēļa		52. nedēļa	
	Iksekizumabs *	Ustekinumabs**	Iksekizumabs *	Ustekinumabs**	Iksekizumabs *	Ustekinumabs**
Pacienti (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 %)

* Iksekizumabs, kuru ievadīja piesātinošā devā (160 mg), pēc tam 80 mg 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā, un 80 mg ik pēc četrām nedēļām pēc tam.

** Deva atbilstoši ķermeņa masai: ar ustekinumabu ārstētie pacienti saņēma 45 mg vai 90 mg 0. un 4. nedēļā, pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz 52. nedēļai (devu nosakot atbilstoši ķermeņa masai, saskaņā ar apstiprināto dozēšanu).

[§] $p < 0,001$, salīdzinot ar ustekinumabu (p vērtība ir norādīta tikai primārajam mērķa kritērijam).

IXORA-R: Iksekizumaba efektivitāti un drošumu pētīja arī 24 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā paralēlu grupu pētījumā, kurā iksekizumabu salīdzināja ar guselkumabu un kurā iksekizumabs jau no 4. nedēļas uzrādīja labākus rezultātus, vērtējot pēc tā, kā tiek sasniegta pilnīga ādas attīrīšanās, kā arī pēc pētījuma primārā mērķa (PASI 100 12. nedēļā), un tas uzrādīja vismaz līdzvērtīgu efektu, vērtējot pēc PASI 100 24. nedēļā (7. tabula).

7. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija iksekizumaba un guselkumaba salīdzinājuma pētījumā, ārstēt paredzēto pacientu populācijā^a

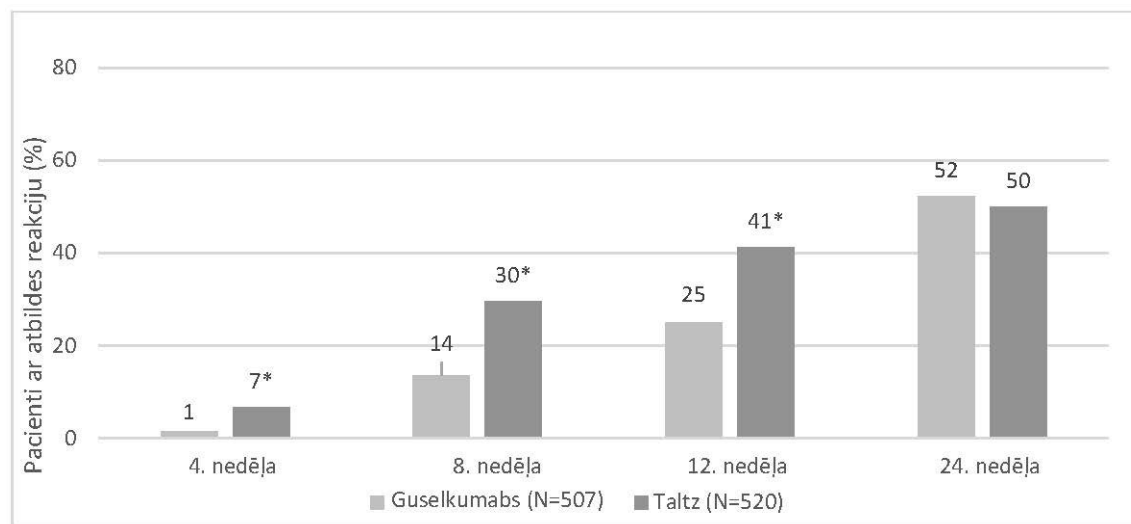
Mērķa kritērijs	Laika punkts	Guselkumabs (N=507) atbildes reakcija, n (%)	Iksekizumabs (N=520) atbildes reakcija, n (%)	Starpība (IXE - GUS), % (TI)	p vērtība
-----------------	--------------	--	---	------------------------------	-----------

Primārais vērtēšanas kritērijs					
PASI 100	12. nedēļa	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Būtiskākie sekundārie vērtēšanas kritēriji					
PASI 75	2. nedēļa	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	4. nedēļa	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	4. nedēļa	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	8. nedēļa	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	12. nedēļa	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	1. nedēļa	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	8. nedēļa	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	24. nedēļa	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; GUS = guselkumabs; IXE = iksekizumabs; N = pacientu skaits analīzes populācijā; n = pacientu skaits noteiktajā kategorijā; PASI = psoriāzes laukuma un smaguma indekss (psoriasis area and severity index); sPGA = ārsta vispārējais statistiskais novērtējums (static physician global assessment).

^a Vērtēšanas kritēriji tika nodalīti šādā secībā

2. attēls. PASI 100 4., 8., 12. un 24. nedēļā, NRI



*p<0,001 salīdzinājumā ar guselkumabu 4., 8. un 12. nedēļā

NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana (Non-Responder Imputation)

Efektivitāte dzimumorgānu psoriāzes ārstēšanā

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (IXORA-Q) piedalījās 149 pieaugušie (24 % sievietes) ar vidēji smagu vai smagu dzimumorgānu psoriāzi (sPGA dzimumorgāniem > 3), kuriem minimālais skartais ķermeņa virsmas laukums (KVL) bija 1 % (60,4 % dalībnieku KVL bija ≥ 10 %) un anamnēzē bija vismaz viena neefektīva dzimumorgānu psoriāzes vietējā terapija vai tās nepanesība. Pacienti bija vismaz vidēji smaga psoriāze (sPGA punktu skaits ≥ 3 un viņi bija kandidāti fototerapijai un/vai sistēmiskajai terapijai) vismaz 6 mēnešus.

Iksekizumaba grupā nejausināti iedalītie pacienti saņēma 160 mg sākumdevu, bet turpmāk to lietoja 12 nedēļas pa 80 mg ik pēc divām nedēļām. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daudzums procentos, kam dzimumorgānu sPGA vērtējumā tika sasniegta vismaz "0" (tīra) vai "1" (minimāli skarta) atbildes reakcija (sPGA dzimumorgāniem 0/1). 12. nedēļā sPGA dzimumorgāniem 0/1 un sPGA 0/1 iksekizumaba grupā bija sasnieguši nozīmīgi vairāk pētījuma dalībnieku nekā placebo grupā, neatkarīgi no sākotnējā BSA (sākotnējais BSA 1 % - < 10 % atb. ≥10%: dzimumorgānu sPGA "0" vai "1": iksekizumabs 71 %, atb. 75 %; placebo: 0 %, atb. 13 %). Iksekizumaba grupā nozīmīgi lielākam pacientu īpatsvaram samazinājās dzimumorgānu sāpju smaguma pakāpe,

dzimumorgānu nieze, dzimumorgānu psoriāzes ietekme uz seksuālo aktivitāti un uzlabojās dzīves kvalitātes indekss pacientiem ar ādas slimībām (*dermatology quality of life index, DLQI*).

8. tabula. Efektivitātes rezultāti pieaugušajiem ar dzimumorgānu psoriāzi pēc 12 nedēļām klīniskā pētījumā IXORA-Q; NRI^a

Mērķa kritēriji	Iksekizumabs	Placebo	Starpība, salīdzinot ar placebo grupu (95 % TI)
Randomizēto pacientu skaits (N)	N=75	N=74	
sPGA dzimumorgāniem "0" vai "1"	73 %	8 %	65 % (53 %; 77 %)
sPGA "0" vai "1"	73 %	3 %	71 % (60 %; 81 %)
DLQI 0,1 ^c	45 %	3 %	43 % (31 %; 55 %)
N, kuriem pētījuma sākumā punktu skaits GPSS niezes (<i>Itch</i>) NRS bija ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS dzimumorgānu nieze (samazinājums par ≥ 3 punktiem)	60 %	8 %	51 % (37 %; 65 %)
N, kuriem pētījuma sākumā SFQ 2. jautājumā punktu skaits bija ≥ 2	N=37	N=42	
SFQ 2. jautājuma punktu skaits, "0" (nekad nav ierobežota) vai "1" (ir ierobežota retos gadījumos)	78 %	21 %	57 % (39 %; 75 %)

^a Saīsinājumi: NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana; sPGA = static Physician Global Assessment (Statiskais ārsta vispārējais novērtējums); GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale (Dzimumorgānu psoriāzes simptomu skala); SFQ = Sexual Frequency Questionnaire (Seksuālās aktivitātes biežuma aptauja); DLQI = Dermatology Quality of Life Index (Dzīves kvalitātes indekss pacientiem ar ādas slimībām); ^b Kopējais DLQI punktu skaits 0,1 liecina par ādas slimību, kurai nav nekādas ietekmes uz pacienta dzīvi. sPGA "0" vai "1" atbilst ādas vērtējumam "tīra" vai "minimāli skarta"; NRS = skaitliskā novērtējuma skala

Perēklainā psoriāze bērniem

Randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā (IXORA-Peds) iesaistīja 201 bērnu vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kam bija vidēji smaga vai smaga perēklainā psoriāze (ko noteica pēc sPGA punktu skaita ≥ 3 , ≥ 10 % ķermeņa virsmas laukuma iesaistes un PASI punktu skaita ≥ 12), kuri bija kandidāti uz fototerapiju vai sistēmisko terapiju vai kuriem netika nodrošināta atbilstoša kontrole ar vietēji lietojamo terapiju.

Pacientus randomizēja placebo (n=56), etanercepta (n=30) vai iksekizumaba grupā (n=115), un devas tika stratificētas atkarībā no ķermeņa masas:

- < 25 kg: 40 mg 0. nedēļā, pēc tam 20 mg Q4W (n=4);
- no 25 kg līdz 50 kg: 80 mg 0. nedēļā, pēc tam 40 mg Q4W (n=50);
- > 50 kg: 160 mg 0. nedēļā, pēc tam 80 mg Q4W (n=147).

Etanercepta grupā randomizētie pacienti (pacienti ar smagu psoriāzi) saņēma 0,8 mg/kg, nepārsniedzot 50 mg vienā lietošanas reizē, katru nedēļu laikā no 0. līdz 11. nedēļai.

Atbildes reakciju uz ārstēšanu vērtēja pēc 12 nedēļām, un tā tika definēta atbilstoši tādu pacientu īpatsvaram, kuriem tika sasniegts kombinētais primārais vērtēšanas kritērijs, kas ietvēra sPGA punktu skaitu "0" (tīra āda) vai "1" (gandrīz tīra āda) ar uzlabojumu vismaz par 2 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli, kā arī tādu pacientu īpatsvaru, kuriem tika panākts PASI indeksa samazinājums vismaz par 75 % salīdzinājumā ar sākumstāvokli (PASI 75).

Citi 12. nedēļā vērtētie iznākumi ietvēra tādu pacientu īpatsvaru, kuriem tika sasniegta PASI 90, PASI 100, sPGA "0" vērtība un niezes smaguma samazinājums, ko noteica pēc samazinājuma vismaz par 4 punktiem 11 punktu niezes vērtēšanas skaitliskajā skalā (*Numeric Rating Scale*).

Sākotnējā PASI indeksa mediāna bija 17, robežās no 12 līdz 49. 49% gadījumu sākotnējais sPGA punktu skaits atbilda smagam vai ļoti smagam stāvoklim. 22% no visiem pacientiem iepriekš bija saņēmuši fototerapiju, un 32% bija saņēmuši iepriekšēju tradicionālu sistēmisko terapiju psoriāzes ārstēšanai.

25% pacientu (n=43) bija jaunāki par 12 gadiem (14% pacientu [n=24] bija 6-9 gadus veci, un 11% pacientu [n=19] bija 10-11 gadus veci); 75% (n=128) bija 12 gadus veci vai vecāki.

Dati par klīnisko atbildes reakciju ir parādīti 9. tabulā.

9. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pediatrikajiem pacientiem ar perēkļaino psoriāzi, NRI

Mērķa kritēriji	Ikskizumabs ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Atšķirība salīdzinājumā ar etanerceptu (95% TI) ^b
sPGA "0" (tīra) vai "1" (gandrīz tīra) ^c					
4. nedēļa	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0 (0)	36,8 (21,5, 52,2)
12. nedēļa ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA "0" (tīra) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75					
4. nedēļa	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
12. nedēļa ^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)
Niezes NRS (uzlabojums par ≥4 punktiem) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Nav vērtēts	---

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzēto pacientu populācijā; NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana.

^a 0. nedēļā pētāmās personas atkarībā no ķermeņa masas saņēma 160 mg, 80 mg vai 40 mg ikskizumabu, pēc tam lietojot 80 mg, 40 mg vai 20 mg reizi 4 nedēļās 12 nedēļas.

^b Salīdzināšana ar etanerceptu tika veikta pacientu apakšpopulācijā ar smagu Ps ārpus ASV un Kanādas (N ikskizumabs = 38).

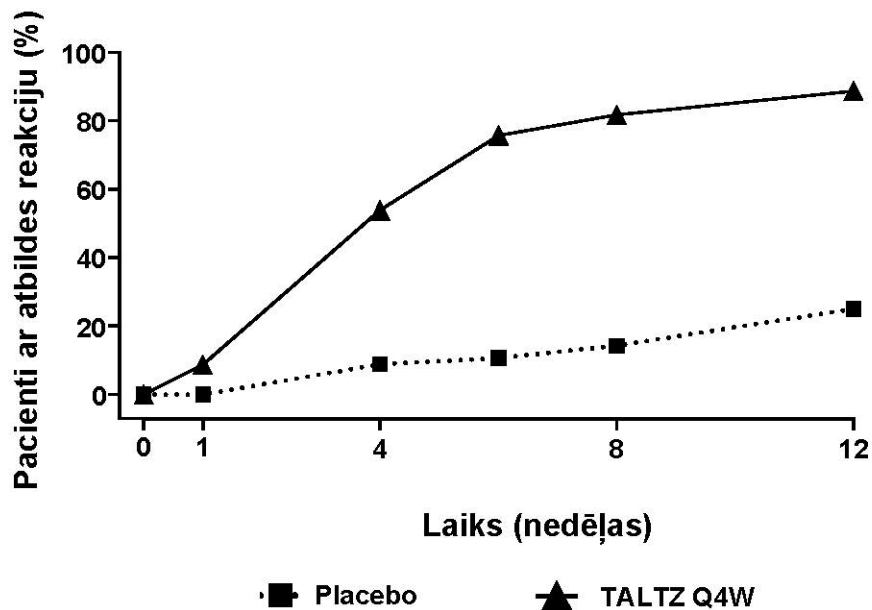
^c Kombinētie primārie mērķa kritēriji.

^d Rezultāti 12. nedēļā.

^e Niezes NRS (uzlabojums par ≥4 punktiem) pacientiem, kuriem sākotnējā niezes NRS vērtība bija ≥4. ITT pacientu skaits, kuriem sākotnējā niezes NRS rādītājs bija ≥4, bija šāds: ikskizumabs, n = 83; PBO, n = 40.

^f p<0,001

3. attēls. Tādu pediatrisku psoriāzes pacientu procentuālais daudzums, kuriem laikā līdz 12. nedēļai tika sasniegta PASI 75



Pacientiem iksekizumaba ārstēšanas grupā salīdzinājumā ar placebo bija klīniski nozīmīgi augstāki CDLQI/DLQI (0,1) atbildes reakcijas rādītāji 12. nedēļā (NRI). Atšķirība starp ārstēšanas grupām bija vērojama jau no 4. nedēļas.

Salīdzinot ar sākumstāvokli, nozīmīgi lielāka uzlabošanās 12. nedēļā salīdzinājumā ar placebo bija vērojama nagu psoriāzes (vērtējot pēc nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI=0: iksekizumabs 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12))), galvas matainās daļas psoriāzes (vērtējot pēc galvas matainās daļas psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Scalp Severity Index*, PSSI=0: iksekizumabs 69 % (70/102), placebo 16 % (0/50))) un plaukstu un pēdu psoriāzes gadījumā (vērtējot pēc plaukstu un pēdu psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Palmoplantar Severity Index*, PPASI 75: iksekizumabs 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9))).

Psoriātisks artrīts

Iksekizumabs tika vērtēts divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos 3. fāzes pētījumos 780 pacientiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas un ≥ 3 jutīgas locītavas). Pacientiem psoriātiska artrīta diagnoze (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) kritēriji) bija 5,33 gadus (mediāna) un bija arī perēkļainās psoriāzes ādas bojājumi (94,0%) vai dokumentēta perēkļainā psoriāze anamnēzē, un 12,1% pacientu pētījuma sākumā bija vidēji smaga līdz smaga perēkļainā psoriāze. Vairāk nekā 58,9% un 22,3% pacientu ar psoriātisku artrītu pētījuma sākumā bija attiecīgi vai nu entezīts, vai daktilīts. Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija *American College of Rheumatology* (ACR) 20 atbildes reakcija 24. nedēļā, un laikā no 24. līdz 156. nedēļai sekoja ilgtermiņa pagarinājuma periods (3 gadi).

Psoriātiskā artrīta pētījumā 1 (SPIRIT-P1) bioloģisko terapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti ar aktīvu psoriātisku artrītu tika randomizēti, lai saņemtu placebo, adalimumabu 40 mg reizi 2 nedēļās (aktīvās kontroles references grupa), iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) vai 80 mg ik pēc 4 nedēļām (Q4W). Abas iksekizumaba shēmas ietvēra 160 mg sākumdevu. 85,3% pacientu šajā pētījumā iepriekš bija lietojuši ≥ 1 cDMARD. 53% pacientu vienlaicīgi lietoja metotreksātu (MTX), un vidējā deva nedēļā bija 15,8 mg. 67% pacientu, kuri vienlaicīgi lietoja MTX, deva bija 15 mg vai lielāka. Pacientiem, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija 16. nedēļā, saņēma glābšanas terapiju (izmaiņas pamata terapijā). Pacienti, kuri lietoja iksekizumabu Q2W vai Q4W, turpināja lietot

sākotnēji noteikto iksekizumaba devu. Pacienti, kuri saņēma adalimumabu vai placebo, 16. vai 24. nedēļā (atkarībā no atbildes reakcijas statusa) tika atkārtoti randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu iksekizumabu Q2W vai Q4W. 243 pacienti pabeidza 3 gadu pagarinājuma periodu, kura laikā lietoja iksekizumabu.

Psoriātiskā artrīta pētījumā 2 (SPIRIT-P2) tika iesaistīti pacienti, kuri iepriekš bija lietojuši pret-TNF līdzekli un pārtraukuši tā lietošanu efektivitātes trūkuma vai nepanesības dēļ (pret-TNF-IR pacienti). Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, iksekizumabu 80 mg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) vai 80 mg ik pēc 4 nedēļām (Q4W). Abas iksekizumaba shēmas ietvēra 160 mg sākumdevu. 56% un 35% pacientu bija neatbilstoša atbildes reakcija attiecīgi uz 1 pret-TNF līdzekli vai 2 pret-TNF līdzekļiem. Pētījumā SPIRIT-P2 vērtēti 363 pacienti, no kuriem 41% vienlaicīgi lietoja MTX, un vidējā deva nedēļā bija 16,1 mg. 73,2% pacientu, kuri vienlaicīgi lietoja MTX, deva bija 15 mg vai lielāka. Pacientiem, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija 16. nedēļā, saņēma glābšanas terapiju (izmaiņas pamata terapijā). Pacienti, kuri lietoja iksekizumabu Q2W vai Q4W, turpināja lietot sākotnēji noteikto iksekizumaba devu. Pacienti, kuri saņēma placebo, 16. vai 24. nedēļā (atkarībā no atbildes reakcijas statusa) tika atkārtoti randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu iksekizumabu Q2W vai Q4W. 168 pacienti pabeidza 3 gadu pagarinājuma periodu, kura laikā lietoja iksekizumabu.

Pazīmes un simptomi

Ārstēšana ar iksekizumabu būtiski samazināja slimības aktivitātes rādītājus, salīdzinot ar placebo, 24. nedēļā (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti SPIRIT-P1 un SPIRIT-P2 24. nedēļā

24. nedēļa											
	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Mērķa kritēriji					Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība no placebo (95% TI)					Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība no placebo (95% TI)	
	PBO (N = 106)	Iksekizum abs Q4W (N = 107)	Iksekizum abs Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Iksekizu mabs Q4W	Iksekizu mabs Q2W	PBO (N = 118)	Iksekizum abs Q4W (N = 122)	Iksekizum abs Q2W (N = 123)	Iksekizu mabs Q4W	Iksekizu mabs Q2W
ACR 20 atbildes reakcija, n (%)											
24. nedēļa	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
ACR 50 atbildes reakcija, n (%)											
24. nedēļa	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
ACR 70 atbildes reakcija, n (%)											
24. nedēļa	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
Minimāla slimības aktivitāte (MDA), n (%)											
24. nedēļa	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
ACR 50 un PASI 100 atbildes reakcija pacientiem, kuriem pētījuma sākumā psoriāzes izraisīti ādas bojājumi bija konstatējami uz ≥3% KVL, n (%) ^d											
24. nedēļa	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

Saīsinājumi: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% atbildes reakcijas

rādītājs; ADA = adalimumabs; KVL = ķermeņa virsmas laukums; TI = ticamības intervāls; Q4W = iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām; Q2W = iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām; N = pacientu skaits analizējamā populācijā; n = pacientu skaits noteiktajā kategorijā; NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana; PASI 100 = psoriāzes laukuma un smaguma indeksa vērtības uzlabojums par 100%; PBO = placebo.

Piezīme: pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju 16. nedēļā vai pārtrauca zāļu lietošanu vai par kuriem trūka datu, 24. nedēļas analizē tika iekļauti kā pacienti, kuriem nav atbildes reakcijas.

Vienlaicīga cDMARD terapija ietvēra MTX, leflunomīdu un sulfasalazīnu.

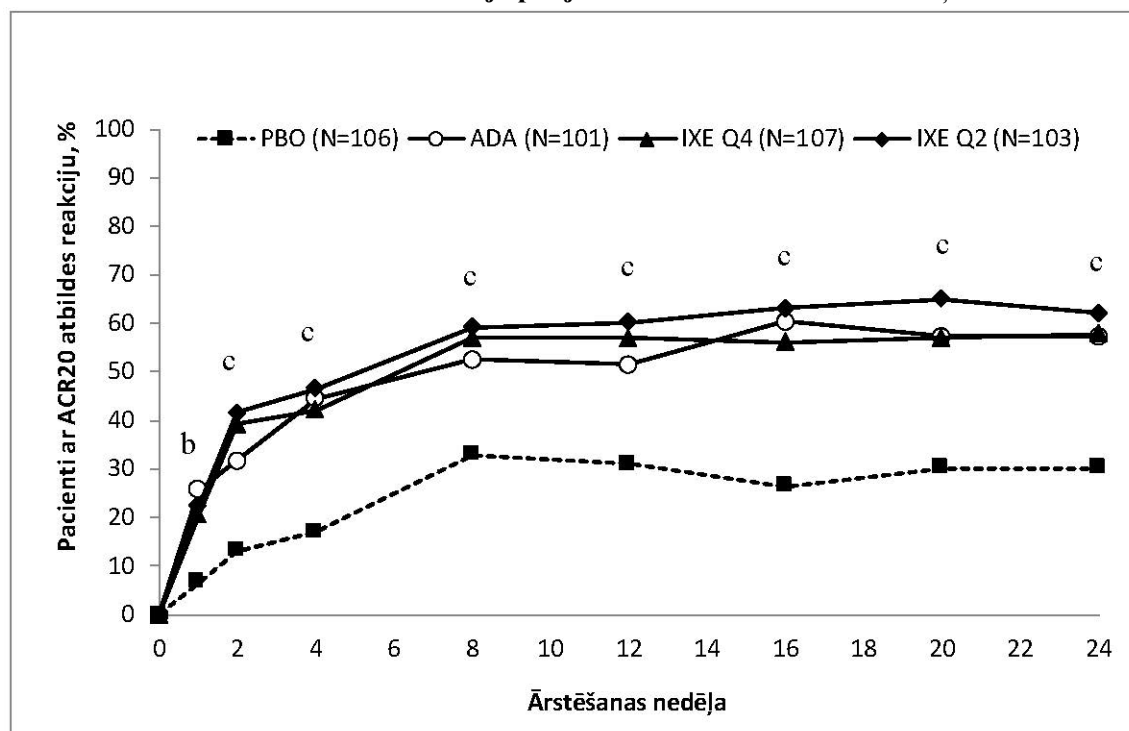
a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

Pacientiem ar jau esošu daktilītu vai entezītu ārstēšana ar iksekizumabu Q4W nodrošināja daktilīta un entezīta samazinājumu 24. nedēļā salīdzinājumā ar placebo (izvēseļošanās: attiecīgi 78%, salīdzinot ar 24%; $p < 0,001$, un 39%, salīdzinot ar 21%; $p < 0,01$).

Pacientiem, kuriem bija skarti $\geq 3\%$ KVL, ādas veselības uzlabojums 12. nedēļā, ko noteica pēc slimības smaguma indeksa vērtības uzlabojuma par 75% psoriāzes skartajā ādas apvidū (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI 75), bija konstatējams 67% pacientu (94/141), kuri saņēma zāles Q4W, un 9% pacientu (12/134), kuri saņēma placebo ($p < 0,001$). Iksekizumaba Q4W grupā salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$) bija lielāks tādu pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija sasniegta PASI 75, PASI 90 vai PASI 100 atbildes reakcija. Pacientiem, kuriem vienlaicīgi bija vidēji smaga līdz smaga psoriāze un psoriātisks artrīts, iksekizumaba Q2W lietošanas shēma nodrošināja būtiski labākus atbildes reakcijas rādītājus PASI 75, PASI 90 un PASI 100 vērtējumā salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,001$), un ar to tika novērots klīniski nozīmīgs ieguvums salīdzinājumā ar Q4W lietošanas shēmu.

Būtiski izteiktāka atbildes reakcija uz ārstēšanu ar iksekizumabu salīdzinājumā ar placebo bija jau no 1. nedēļas, vērtējot ACR 20, no 4. nedēļas, vērtējot ACR 50, un no 8. nedēļas, vērtējot ACR 70, un tā saglabājās līdz 24. nedēļai; pacientiem, kuri turpināja pētījumu, efekts saglabājās visu 3 gadu garumā.

4. attēls. ACR 20 atbildes reakcija pētījumā SPIRIT-P1 līdz 24. nedēļai



Iksekizumabs Q2W un Q4W: ^b $p < 0,01$ un ^c $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

Pētījumos SPIRIT-P1 un SPIRIT-P2, vērtējot ACR 20/50/70, pacientiem ar psoriātisku artrītu novēroja līdzīgu atbildes reakciju, neatkarīgi no tā, vai viņi vienlaicīgi lietoja cDMARD, ar MTX vai bez tā.

Pētījumos SPIRIT-P1 un SPIRIT-P2 uzlabojumu novēroja visos ACR rādītāju komponentos, arī attiecībā uz sāpēm pacienta vērtējumā. 24. nedēļā ar iksekizumabu ārstēto pacientu grupā bija lielāks tādu pacientu īpatsvars, kuriem bija vērojama psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritērijiem (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) atbilstoša atbildes reakcija.

Pētījumā SPIRIT-P1, vērtējot pēc ACR 20/50/70, MDA, entezīta izzušanas, daktilīta izzušanas un PASI 75/90/100 atbildes reakcijas biežuma, efektivitāte saglabājās līdz 52. nedēļai.

Iksekizumaba efektivitāte un drošums tika pierādīti neatkarīgi no vecuma, dzimuma, rases, slimības ilguma, sākotnējās ķermeņa masas, sākotnējās psoriāzes iesaistes, sākotnējiem CRP rādītājiem, sākotnējiem DAS28-CRP rādītājiem, vienlaicīgas kortikosteroīdu lietošanas un iepriekšējās ārstēšanas ar bioloģiskajiem līdzekļiem. Iksekizumaba bija efektīvs pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši bioloģiskos līdzekļus, pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši bioloģiskos līdzekļus, un pacientiem, kuriem bioloģisko līdzekļu terapija bija neveiksmīga.

Pētījumā SPIRIT-P1 63 pacienti saņēma iksekizumabu Q4W 3 gadu garumā. No 107 iksekizumaba Q4W grupā randomizētajiem pacientiem (NRI analīze ITT populācijā) attiecīgi 54 pacientiem (50%), 41 pacientam (38%), 29 pacientiem (27%) un 36 pacientiem (34%) 156. nedēļā novēroja ACR20, ACR50, ACR70 un MDA atbildes reakciju.

Pētījumā SPIRIT-P2 70 pacienti saņēma iksekizumabu Q4W 3 gadu garumā. No 122 iksekizumaba Q4W grupā randomizētajiem pacientiem (NRI analīze ITT populācijā) attiecīgi 56 pacientiem (46%), 39 pacientiem (32%), 24 pacientiem (20%) un 33 pacientiem (27%) 156. nedēļā novēroja ACR20, ACR50, ACR70 un MDA atbildes reakciju.

Radiogrāfiska atbildes reakcija

Pētījumā SPIRIT-P1 radiogrāfiski vērtēja strukturālu bojājumu inhibīciju, ko izteica kā izmaiņas modificētā kopējā *Sharp* skalā (mTSS) un tās komponentos, erozijas skalā (ES) un locītavas spraugas sašaurinājuma skalā (*Joint Space Narrowing*, JSN) 24. un 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. 24. nedēļas dati ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula. Izmaiņas modificētā kopējā *Sharp* skalā pētījumā SPIRIT-P1

					Atšķirība no placebo (95% TI)	
	PBO (N = 106)	Iksekizumabs Q4W (N = 107)	Iksekizumabs Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Iksekizumabs Q4W	Iksekizumabs Q2W
Sākotnējā indeksa vērtība, vidējā (SN)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NP	NP
Izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, LSM (SK)	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

Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; TI = ticamības intervāls; Q4W = iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām; Q2W = iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām; LSM = mazāko kvadrātu vidējā vērtība; N = pacientu skaits analizējamā populācijā; PBO = placebo; SK = standartkļūda;

SN = standartnovirze.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

24. nedēļā iksekizumabs bija inhibējis radiogrāfiski konstatējamu locītavu bojājumu progresēšanu (11. tabula) un tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija radiogrāfiski konstatējama locītavu bojājumu progresēšana (ko definēja kā izmaiņas mTSS skalā par $\leq 0,5$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli) laikā no randomizācijas līdz 24. nedēļai, bija 94,8% iksekizumaba Q2W grupā

($p<0.001$), 89,0% iksekizumaba Q4W grupā ($p=0.026$), 95,8% adalimumaba grupā ($p<0.001$), visu salīdzinot ar 77,4% placebo grupā. 52. nedēļā vidējās mTSS izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 0,27 placebo/iksekizumaba Q4W grupā, 0,54 iksekizumaba Q4W/iksekizumaba Q4W grupā un 0,32 adalimumaba/iksekizumaba Q4W grupā. Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem laikā no randomizācijas līdz 52. nedēļai nebija radiogrāfiski konstatējama locītavu bojājumu progresēšana, bija 90,9% placebo/iksekizumaba Q4W grupā, 85,6% iksekizumaba Q4W/iksekizumaba Q4W grupā un 89,4% adalimumaba/iksekizumaba Q4W grupā. Pacienti netika konstatēti strukturāla progresēšana salīdzinājumā ar sākumstāvokli (definējot kā $mTSS \leq 0,5$) šādās ārstēšanas grupās: placebo/iksekizumaba Q4W grupā - 81,5% ($N=22/27$), iksekizumaba Q4W/iksekizumaba Q4W grupā - 73,6% ($N=53/72$) un adalimumaba/iksekizumaba Q4W grupā - 88,2% ($N=30/34$).

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Pētījumos SPIRIT-P1 un SPIRIT-P2 pacientiem, kuri lietoja iksekizumabu Q2W ($p<0,001$) vai Q4W ($p<0,001$), bija konstatējams būtisks fizisko funkciju uzlabojums salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo, vērtējot pēc Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (HAQ-DI) 24. nedēļā, un pētījumā SPIRIT-P1 šāds uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai.

Pacienti, kuri saņēma iksekizumabu, ziņoja par ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, vērtējot pēc *Short Form-36 Health Survey* fizisko komponentu kopsavilkuma (SF-36 PCS) ($p<0,001$). Pierādīts arī noguruma samazinājums, vērtējot pēc noguruma smaguma NRS rādītājiem ($p<0,001$).

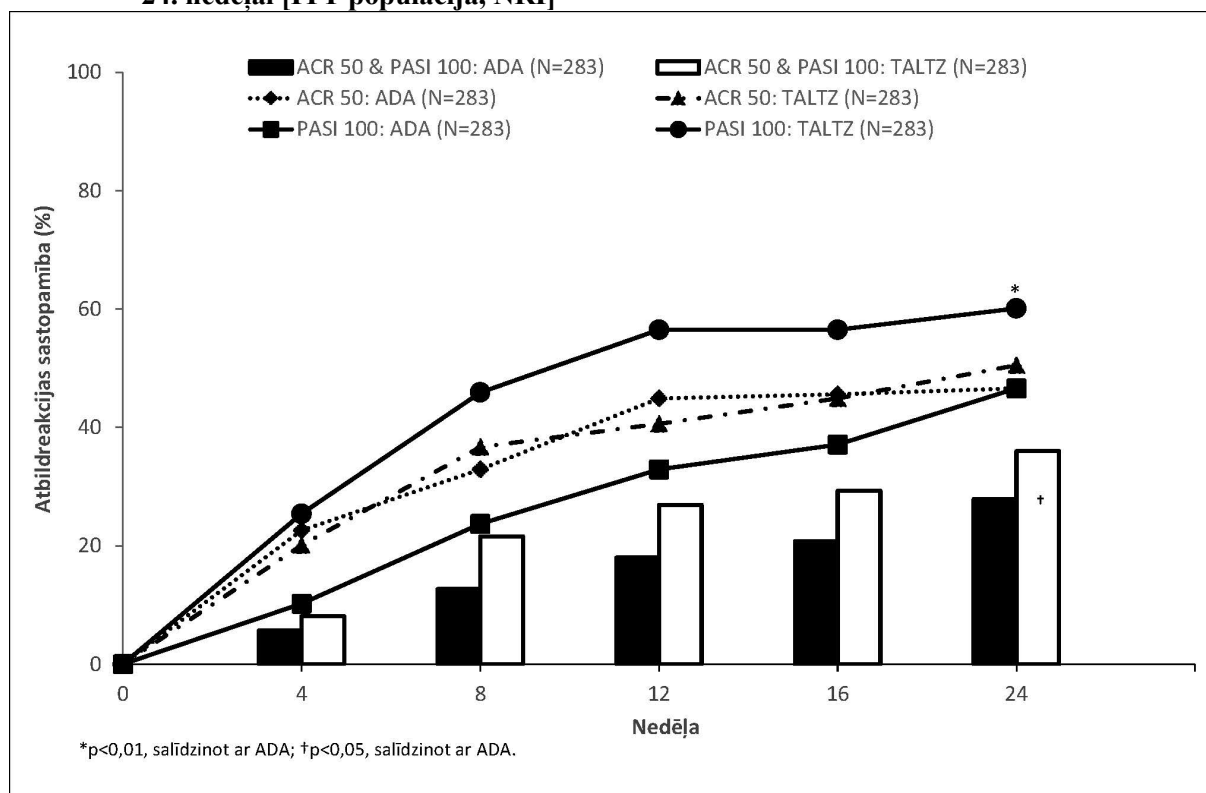
Pēcreģistrācijas 4. fāzes tiešs salīdzinošs pētījums

Iksekizumaba efektivitāte un drošums tika pētīts daudzcentru, randomizētā, nemaskētā, vērtējamā slēptā, paralēlu grupu pētījumā (SPIRIT-H2H) salīdzinājumā ar adalimumabu (ADA) 566 pacientiem ar PsA, kuri iepriekš nebija saņēmuši bioloģiskas izcelsmes slimību modificējošas pretreimatisma zāles (*biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARD*). Pētījuma sākumā pacienti tika stratificēti, pamatojoties uz vienlaikus lietotajām *cDMARD* un vidēji smagas vai smagas psoriāzes esamību ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ un $sPGA \geq 3$).

Vērtējot pētījuma primāro mērķa kritēriju – vienlaikus panāktu ACR 50 un PASI 100 atbildes reakciju 24. nedēļā – iksekizumabs bija pārāks par ADA (iksekizumabs 36,0 % un ADA 27,9 %; $p=0,036$, 95 % ticamības intervāls [0,5 %, 15,8 %]). Iksekizumabs bija arī vismaz līdzvērtīgs (iepriekš definēta robežvērtība -12 %) ar ADA, vērtējot ACR 50 (ITT analīze: iksekizumabs 50,5% un ADA 46,6%; 3,9 % starpība ar ADA grupu; 95 % TI [-4,3 %; 12,1 %; PPS analīze iksekizumabs: 52,3 %, ADA: 53,1 %, atšķirība: -0,8 % [TI: -10,3 %; 8,7 %]), un pārāks par ADA, vērtējot PASI 100 24. nedēļā (60,1 % iksekizumaba grupā un 46,6 % ADA grupā, $p=0,001$); šie mērķa kritēriji bija pētījuma galvenie sekundārie mērķa kritēriji. 52. nedēļā lielākai daļai ar iksekizumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar ADA, vienlaikus tika sasniegta ACR50 un PASI 100 atbildes reakcija [39% (111/283) pret 26% (74/283)] un PASI 100 atbildes reakcija [64% (182/283) pret 41% (117/283)].

Iksekizumaba un ADA lietošanas rezultātā tika novēroti vienādi ACR50 atbildes reakcijas rādītāji [49,8% (141/283) pret 49,8% (141/283)]. Atbildes reakcija pret iksekizumabu nemainījās atkarībā no tā, vai to lietoja monoterapijā vai vienlaikus ar metotreksātu.

5. attēls. Primārā mērķa kritērija (vienlaicīga ACR 50 un PASI 100) un galveno sekundāro mērķa kritēriju (ACR 50; PASI 100) atbildes reakcijas sastopamība no 0. līdz 24. nedēļai [ITT populācija, NRI]**



**Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi iksekizumabu lietoja 160 mg devā 0. nedēļā, tad - 80 mg ik pēc 2 nedēļām līdz 12. nedēļai un turpmāk – ik pēc 4 nedēļām, bet pārējiem pacientiem – 160 mg devā 0. nedēļā, bet turpmāk - 80 mg ik pēc 4 nedēļām; pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi ADA lietoja 80 mg devā 0. nedēļā, tad – 40 mg ik pēc 2 nedēļām, sākot no 1. nedēļas, bet pārējiem pacientiem – 40 mg devā 0. nedēļā, bet turpmāk – 40 mg ik pēc 2 nedēļām.

Nozīmības līmenis norādīts tikai iepriekš definētam un vairākkārt testētam mērķa kritērijam.

Aksiāls spondiloartrīts

Iksekizumabu vērtēja kopumā 960 pieaugušiem pacientiem ar aksiālu spondiloartrītu trijos randomizētos, placebo kontrolētos pētījumos (divos pētījumos par aksiālu spondiloartrītu ar radiogrāfisku apstiprinājumu, vienā pētījumā bez radiogrāfiska apstiprinājuma).

Aksiāls spondiloartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu

Iksekizumabu vērtēja kopumā 657 pacientiem divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos (COAST-V un COAST-W) pieaugušiem pacientiem, kuriem bija aktīva slimība, ko definēja pēc Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) rādītāja ≥ 4 un kopējā muguras sāpju rādītāja ≥ 4 ciparu skalā, neskatoties uz terapiju ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Abos pētījumos sākumstāvoklī simptomi pacientiem bija vidēji 17 gadus (mediāna - 16 gadi). Pētījumu sākumā aptuveni 32% pacientu saņēma vienlaicīgu terapiju ar cDMARD.

Pētījumā COAST-V vērtēja 341 pacientu bez iepriekšējas bioloģisko zāļu lietošanas pieredzes, kas tika ārstēti ar iksekizumabu 80 mg vai 160 mg devā 0. nedēļā un turpmāk 80 mg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) vai ik pēc 4 nedēļām (Q4W), adalimumabu devā 40 mg ik pēc 2 nedēļām vai placebo. Pacienti, kuri saņēma placebo, 16. nedēļā tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu iksekizumabu (160 mg sākumdevu, pēc tam 80 mg Q2W vai Q4W). Pacienti, kuri saņēma adalimumabu, 16. nedēļā tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu iksekizumabu (80 mg Q2W vai Q4W).

Pētījumā COAST-W vērtēja 316 pacientus ar iepriekšēju 1 vai 2 TNF inhibitoru lietošanas pieredzi (90% bija bijusi neatbilstoša atbildes reakcija, bet 10% bija TNF inhibitoru nepanesība). Visi pacienti saņēma iksekizumabu 80 vai 160 mg devā 0. nedēļā un turpmāk 80 mg Q2W vai Q4W, vai arī placebo. Pacienti, kuri saņēma placebo, 16. nedēļā tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu iksekizumabu (160 mg sākumdevu, pēc tam 80 mg Q2W vai Q4W).

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem 16. nedēļā bija sasniegta *Assessment of Spondyloarthritis International Society 40* (ASAS40) atbildes reakcija.

Klīniska atbildes reakcija

Abos pētījumos pacientiem, kuri saņēma iksekizumabu 80 mg Q2W vai 80 mg Q4W, 16. nedēļā bija vērojams izteiktāks ASAS40 un ASAS20 atbildes reakcijas pieaugums (12. tabula). Neatkarīgi no vienlaicīgi lietotās terapijas atbildes reakcija pacientiem bija līdzīga. Pētījumā COAST-W atbildes reakcija bija vērojama neatkarīgi no iepriekš lietoto TNF inhibitoru skaita.

12. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumos COAST-V un COAST-W 16. nedēļā

	COAST-V, bez bioloģisko zāļu lietošanas pieredzes				COAST-W, ar TNF inhibitoru lietošanas pieredzi		
	Ikseki- zumu mabs 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (n=87)	Atšķirība no placebo ^g	Adalimumab s 40 mg Q2W (N=90)	Ikseki- zumu mabs 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (n=104)	Atšķirība no placebo ^g
ASAS20 atbildes reakcija ^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 atbildes reakcija ^{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							
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-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 indeksa vērtība							
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-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) ***
Mugurkaula MRI SPARCC ^d							
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-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 (%) (zema slimības aktivitāte), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%) ⁱ	5 (4,8%) ⁱ	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (neaktīva slimība), 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 Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-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 Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	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) ***

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzēto pacientu populācijā; NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana; pacienti, par kuriem trūka datu, tika skaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

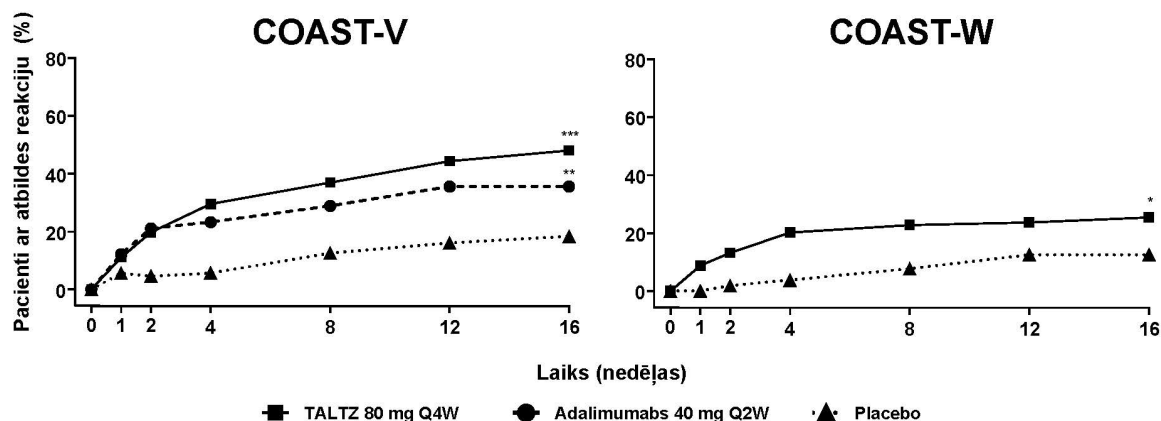
ASAS HI = *Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index* (Spondiloartrīta novērtējums - Starptautiskās biedrības veselības indekss); ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss); BASDAI = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bath ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss); CFB =

least square mean change from baseline at Week 16 (izmaiņas 16. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli, mazāko kvadrātu vidējās vērtības); MRI Spine SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (Kanādas Spondilozartrīta izpētes konsorcijs Magnētiskās rezonanses mugurkaula rādītāju indekss; 23 diskovertebrālo vienību skalā)

- ^a 0. nedēļā pacienti saņēma 80 mg vai 160 mg iksekizumabu.
- ^b ASAS20 atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par $\geq 20\%$ un absolūtais uzlabojums par ≥ 1 vienību (diapazons no 0 līdz 10) salīdzinājumā ar sākumstāvokli ≥ 3 no 4 domēniem (pacienta vispārējais stāvoklis, muguras sāpes, funkcijas un iekaisums), kā arī nepasliktināšanās par $\geq 20\%$ un ≥ 1 vienību (diapazons no 0 līdz 10) atlikušajā domēnā. ASAS40 atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par $\geq 40\%$ un absolūtais uzlabojums par ≥ 2 vienībām salīdzinājumā ar sākumstāvokli ≥ 3 no 4 domēniem bez jebkāda pasliktinājuma atlikušajā domēnā.
- ^c Primārais mērķa kritērijs.
- ^d ITT pacientu, par kuriem ir sākumstāvokļa MR dati, skaits ir šāds: COAST-V: iksekizumabs, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: iksekizumabs, $n = 58$; PBO, $n = 51$.
- ^e BASDAI50 atbildes reakcija definēta kā BASDAI indeksa vērtības uzlabojums par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli.
- ^f ASAS HI: SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) novērtējums visos domēnos.
- ^g Ziņotās vērtības ir % atšķirības (95% TI) kategorijas mainīgajiem un LSM atšķirības (95% TI) pastāvīgajiem mainīgajiem.
- ^h post hoc analīze bez korekcijas atbilstoši multiplicitātei.
- ⁱ Iepriekš noteikts, bet bez iedalīšanas kategorijās atbilstoši multiplicitātei.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

16. nedēļā bija vērojams uzlabojums nozīmīgākajos ASAS40 atbildes reakcijas kritēriju komponentos (muguras sāpes, BASFI, pacienta vispārējais novērtējums, stīvums), kā arī citu slimības aktivitātes rādītāju, tostarp CRP, uzlabojums.

6. attēls. ASAS40 atbildes reakcijau sasniegušo pacientu procentuālais daudzums pētījumos COAST-V un COAST-W laikā līdz 16. nedēļai, NRI^a



- ^a Pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

Pacientiem novērotā atbildes reakcija, vērtējot pēc ASAS40, bija līdzīga neatkarīgi no sākotnējās CRP koncentrācijas, sākotnējās ASDAS indeksa vērtības vai mugurkaula MRI SPARCC indeksa vērtības. ASAS40 atbildes reakcija tika pierādīta neatkarīgi no vecuma, dzimuma, rases, slimības

ilguma, ķermeņa masas pētījuma sākumā, BASDAI indeksa vērtības pētījuma sākumā un iepriekš lietotajām bioloģiskajām zālēm.

Pētījumos COAST-V un COAST-W efektivitāte saglabājās līdz 52. nedēļai, vērtējot pēc 12. tabulā minētajiem mērķa kritērijiem, tai skaitā ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI, un ASAS HI atbildes reakcijas rādītāja.

Ar veselību saistītie iznākumi

Muguras sāpju ziņā uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija vērojams jau 1. nedēļā un saglabājās līdz pat 16. nedēļai [iksekizumabs salīdzinājumā ar placebo: COAST-V -3,2 salīdzinājumā ar -1,7; COAST-W -2,4 salīdzinājumā ar -1,0]; noguruma un spinālā kustīguma ziņā uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija vērojams 16. nedēļā. Uzlabojums muguras sāpju, noguruma un spinālā kustīguma ziņā saglabājās līdz pat 52. nedēļai.

Aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Iksekizumabu vērtēja randomizētā, dubultmaskētā pētījumā ar 52 nedēļu periodu, kurā bija kontrole ar placebo (COAST-X); pētījumā piedalījās 303 pieauguši pacienti, kuriem vismaz 3 mēnešus bija bijis aktīvs aksiāls spondiloartrīts. Pacientiem bija jābūt objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecināja paaugstināta C reaktīvā proteīna (CRP) koncentrācija un/vai sakroileīts magnētiskajā rezonansē (MR), bet bez pārliecinošiem pierādījumiem par strukturālām izmaiņām sakroileālajās locītavās. Pacientiem bija aktīva slimība, ko definēja pēc *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) rādītāja ≥ 4 un muguras sāpju rādītāja ≥ 4 ciparu skalā (NRS, *Numeric Rating Scale*) diapazonā no 0 līdz 10, neskatoties uz terapiju ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Pacienti saņēma iksekizumabu 80 mg vai 160 mg devā 0. nedēļā un turpmāk 80 mg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) vai 80 mg ik pēc 4 nedēļām (Q4W), vai placebo. Devas koriģēšana un/vai vienlaicīgas zāļu terapijas (NPL, *cDMARD*, kortikosteroīdi, pretsāpju līdzekļi) uzsākšana bija atļauta, sākot no 16. nedēļas.

Pētījuma sākumā axSpA simptomi bez radiogrāfiska apstiprinājuma pacientiem bija vidēji 11 gadus. Aptuveni 39% pacientu saņēma vienlaicīgu terapiju ar *cDMARD*.

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem 16. nedēļā bija sasniegta *Assessment of Spondyloarthritis International Society 40* (ASAS40) atbildes reakcija.

Klīniska atbildes reakcija

Lietojot iksekizumabu 80 mg Q4W, ASAS40 atbildes reakcija 16. nedēļā bija sasniegta lielākai daļai pacientu, nekā lietojot placebo (13. tabula). Neatkarīgi no vienlaicīgi lietotās terapijas atbildes reakcija bija līdzīga.

13. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti 16. nedēļā pētījumā COAST-X, NRI ^{a,b}

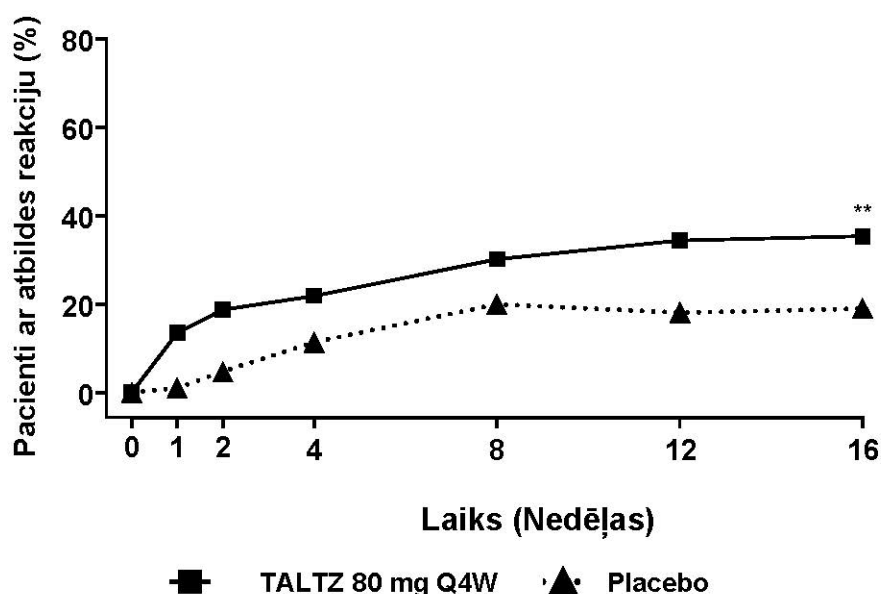
	Iksekizumabs 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Atšķirība no placebo^h
ASAS20 atbildes reakcija ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8) *
ASAS40 atbildes reakcija ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli Pētījuma sākums	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
BASDAI indeksa vērtība			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli Pētījuma sākums	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3; -0,1) *
MRI SIJ SPARCC^f			

Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
ASDAS <2,1, n (%) (Zema slimības aktivitāte), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	8,1 33,5	5,2 32,6	2,9 (0,6; 5,1) *

- ^a *Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzēto pacientu populācijā; NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana. ASDAS = ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Bath ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli = mazāko kvadrātu vidējās izmaiņas 16. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli; MRI SIJ SPARCC = Kanādas Spondiloartrīta izpētes konsorcijs Magnētiskās rezonanses sakroileālās locītavas rādītāju indekss (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint).*
- ^b *Pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.*
- ^c *0. nedēļā pacienti saņēma 80 mg vai 160 mg iksekizumabu.*
- ^d *ASAS20 atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par $\geq 20\%$ un absolūtais uzlabojums par ≥ 1 vienību (diapazons no 0 līdz 10) salīdzinājumā ar sākumstāvokli ≥ 3 no 4 domēniem (pacienta vispārējais stāvoklis, muguras sāpes, funkcijas un iekaisums), kā arī nepasliktināšanās par $\geq 20\%$ un ≥ 1 vienību (diapazons no 0 līdz 10) atlikušajā domēnā. ASAS40 atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par $\geq 40\%$ un absolūtais uzlabojums par ≥ 2 vienībām salīdzinājumā ar sākumstāvokli ≥ 3 no 4 domēniem bez jebkāda pasliktinājuma atlikušajā domēnā.*
- ^e *Primārais mērķa kritērijs 16. nedēļā.*
- ^f *ITT pacientu, par kuriem MR dati sākumstāvoklī un 16. nedēļā, skaits ir šāds: iksekizumabs, n = 85; PBO, n = 90.*
- ^g *Pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas. Procentuālā daudzuma rādītāji ir balstīti uz tādu pacientu skaitu ITT populācijā, kuriem sākotnējā ASDAS vērtība bija $\geq 2,1$.*
- ^h *Ziņotās vērtības ir % atšķirības (95% TI) kategorijas mainīgajiem un LSM atšķirības (95% TI) pastāvīgajiem mainīgajiem.*
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.*

16. nedēļā vērojamais uzlabojums nozīmīgākajos ASAS40 atbildes reakcijas kritēriju komponentos (muguras sāpes, BASFI, pacienta vispārējais novērtējums, stīvums), kā arī citu slimības aktivitātes rādītāju uzlabojums, liecināja par būtisku klīnisku uzlabojumu.

7. attēls. ASAS40 atbildes reakciju sasniegušo pacientu procentuālais daudzums pētījumā COAST-X līdz 16. nedēļai, NRI^a



^a Pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

** $p < 0,01$ salīdzinājumā ar placebo.

Efektivitāte saglabājās līdz 52. nedēļai, vērtējot pēc 13. tabulā parādītajiem mērķa kritērijiem.

Ar veselību saistītie iznākumi

Muguras sāpju ziņā uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija vērojams jau 1. nedēļā un saglabājās līdz pat 16. nedēļai [iksekizumabs salīdzinājumā ar placebo: COAST-X: -2,4 salīdzinājumā ar -1,5]. Turklāt iksekizumaba grupā, salīdzinot ar placebo grupu, lielākam skaitam pacientu bija sasniegts labs veselības stāvoklis (ASAS HI ≤ 5) 16. un 52. nedēļā.

Ar aksiālo spondiloartrītu saistītie ilgtermiņa iznākumi

Pacientiem, kuri pabeidza vienu no trim pivotālajiem pētījumiem COAST-V/W/X (52 nedēļas), tika piedāvāta dalība ilgtermiņa pagarinājuma un randomizētā terapijas beigšanas pētījumā (COAST-Y, iesaistot 350 un 423 pacientus attiecīgi iksekizumabs Q4W un Q2W). No tiem, kuri sasniedza remisiju 157/773 (20,3%) (ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss [ASDAS] $< 1,3$ vismaz vienu reizi un ASDAS $\geq 2,1$ ne reizi 16 un 20 nedēļu laikā), 155 pacienti, kuri bija lietojuši iksekizumabu līdz 76 nedēļām, tika randomizēti pētījuma COAST-Y 24. nedēļā (placebo, N=53; iksekizumabs Q4W, N=48; un iksekizumabs Q2W, N=54); 148 (95,5 %) no šiem pacientiem ieradās 64. nedēļas vizītē (placebo, N=50; iksekizumabs Q4W, N=47; iksekizumabs Q2W, N=51). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars randomizētajā terapijas beigšanas populācijā, kuriem nebija paasinājumu laikā no 24. līdz 64. nedēļai (kombinētās iksekizumaba Q2W un iksekizumaba Q4W grupas, salīdzinot ar placebo). Pacientu skaits (NRI), kuriem laikā no 24. līdz 64. nedēļai nebija paasinājumu, bija ievērojami lielāks kombinētajās iksekizumaba grupās (83,3% (85/102), $p < 0,001$) un iksekizumaba Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$), nekā to grupā, kuri pārtrauca lietot iksekizumabu un sāka lietot placebo (54,7 % (29/53)). Iksekizumaba (abās kombinētajās iksekizumaba grupās un iksekizumaba Q4W grupā) ievērojami pagarināja laiku līdz paasinājumam (*Log-Rank tests*, attiecīgi $p < 0,001$ un $p < 0,01$), salīdzinot ar placebo.

Pacientiem, kuri ilgstoši saņēma iksekizumabu Q4W (N=157), ASAS40, ASDAS $< 2,1$ un BASDAI50 atbildes reakcijas saglabājās līdz 116. nedēļai.

Imunizācija

Veselu brīvprātīgo pētījumā neatklāja ar drošumu saistītas problēmas attiecībā uz divām inaktivētām vakcīnām (tetāna un pneimokoku), kas ievadītas pēc divu iksekizumaba devu lietošanas (vienas 160 mg lielas devas un pēc divām nedēļām ievadītas 80 mg devas), tomēr dati par imunizāciju nebija pietiekami, lai izdarītu secinājumus par pietiekamu imūno atbildes reakciju uz šīm vakcīnām pēc iksekizumaba lietošanas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus iksekizumabu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās perēkļainās psoriāzes un psoriātiska artrīta/ aksiāla spondiloartrīta ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas iksekizumaba devas ievadīšanas psoriāzes pacientiem, lietojot 5 - 160 mg devu, vidējā maksimālā koncentrācija tika sasniegta 4 – 7 dienu laikā. Iksekizumaba vidējā (SN) maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) pēc 160 mg sākumdevas lietošanas bija 19,9 (8,15) µg/ml.

Pēc 160 mg sākumdevas lietošanas, izmantojot dozēšanas shēmu pa 80 mg ik pēc 2 nedēļām, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta līdz 8. nedēļai. Aprēķinātā vidējā (SN) $C_{max,ss}$ un $C_{trough,ss}$ ir 21,5 (9,16) µg/ml un 5,23 (3,19) µg/ml.

Pēc pārejas no lietošanas shēmas 80 mg ik pēc 2 nedēļām uz lietošanas shēmu 80 mg ik pēc 4 nedēļām 12. nedēļā līdzsvara koncentrācija tiktu sasniegta pēc aptuveni 10 nedēļām. Aprēķinātā vidējā (SN) $C_{max,ss}$ un $C_{trough,ss}$ ir 14,6 (6,04) µg/ml un 1,87 (1,30) µg/ml.

Visās analīzēs iksekizumaba vidējā bioloģiskā pieejamība pēc subkutānas ievadīšanas bija 54 – 90 %.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, vidējais kopējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,11 l.

Biotransformācija

Iksekizumabs ir monoklonāla antivielu un, paredzams, ka tā katabolisma rezultātā sadalīsies par nelieliem peptīdiem un aminoskābēm tāpat kā endogēnie imūnglobulīni.

Eliminācija

Populācijas FK analīzē vidējais seruma klīrens bija 0,0161 l/h. Klīrens nav atkarīgs no devas. Pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem aprēķinātais vidējais eliminācijas pusperiods pacientiem ar perēkļaino psoriāzi ir 13 dienas.

Linearitāte/nelinearitāte

Zemādas injekcijas veidā ievadīto 5 - 160 mg devu diapazonā iedarbības intensitāte (laukums zem līknes jeb AUC) palielinājās proporcionāli.

Farmakokinētiskās īpašības dažādu indikāciju gadījumā

Iksekizumaba farmakokinētiskās īpašības pārēklainās psoriāzes, psoriātiskā artrīta, aksiāla spondiloartrīta ar radiogrāfisku apstiprinājumu un aksiāla spondiloartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma indikāciju gadījumā bija līdzīgas.

Gados vecāki cilvēki

No 4204 pārēklainās psoriāzes pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos lietojuši iksekizumabu, kopumā 301 bija 65 gadus vecs vai vecāks un 36 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. No 1118 pacientiem ar psoriātisku artrītu, kuri saņēma iksekizumabu klīniskajos pētījumos, kopumā 122 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki, bet 6 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi ierobežotam skaitam gados vecāku pacientu ($n = 94 \geq 65$ gadus veciem cilvēkiem un $n = 12 \geq 75$ gadus veciem cilvēkiem), klīrenss gados vecākiem pacientiem un pacientiem līdz 65 gadu vecumam bija līdzīgs.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Specifiski klīniski farmakoloģiski pētījumi nieru un aknu darbības traucējumu ietekmes uz iksekizumaba FK novērtēšanai nav veikti. Paredzams, ka caur nierēm izvadītais nemainīta iksekizumaba, IgG grupas monoklonālās antivielas, daudzums būs mazs un maznozīmīgs; tāpat IgG grupas monoklonālās antivielas tiek izvadītas galvenokārt intracelulāra katabolisma ceļā, tādēļ nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi ietekmēs iksekizumaba klīrensu.

Pediatriskā populācija

Pediatriskajiem pacientiem ar psoriāzi (vecumā no 6 līdz 18 gadiem) lietoja iksekizumabu atbilstoši pediatriskajai dozēšanas shēmai 12 nedēļu garumā. Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija >50 kg un no 25 līdz 50 kg, vidējā $\pm$ SN zemākā līdzsvara koncentrācija 12. nedēļā bija attiecīgi $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ un $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, farmakoloģisko drošumu, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Iksekizumaba ievadīšana subkutāni makaka sugas mērķaķiem 39 nedēļas devā līdz 50 mg/kg nedēļā neizraisīja toksisku ietekmi uz orgāniem vai nevēlamu ietekmi uz imūno funkciju (piemēram, no T-šūnām atkarīga antivielu atbildes reakcija un dabīgo galētājšūnu aktivitāte). Mērķaķiem vienu reizi nedēļā ievadītā 50 mg/kg deva aptuveni 19 reizi pārsniedz iksekizumaba 160 mg sākumdevu un mērķaķiem izraisa iedarbību (AUC), kas vismaz 61 reizi pārsniedz prognozēto vidējo iedarbību cilvēkiem līdzsvara koncentrācijā, lietojot ieteicamo dozēšanas shēmu.

Neklīniskie pētījumi iksekizumaba kancerogēno vai mutagēno īpašību novērtēšanai nav veikti.

Dzimumnobrieduši makaka sugas mērķaķiem, kuriem 13 nedēļas vienu reizi nedēļā zemādā ievadīja 50 mg/kg iksekizumaba, nenovēroja ietekmi uz reproduktīviem orgāniem, menstruālo ciklu vai spermu.

Toksiskas ietekmes uz attīstību pētījumi pierādīja, ka iksekizumabs šķērso placentu un ir konstatējams pēcnācēju asinīs līdz 6 mēnešu vecumam. Mērķaķu, kuriem ievadīja iksekizumabu, pēcnācējiem postnatālā mirstība bija lielāka nekā kontroles grupas dzīvniekiem. Tas bija saistīts

galvenokārt ar agrīnu atnešanos vai mātītes nevērību pret pēcnācējiem, kas ir bieža atrade ar citiem primāriem veiktajos pētījumos un tiek uzskatīta par klīniski nenozīmīgu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Polisorbāts 80 (E 433)
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Taltz var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 5 dienām, temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Taltz 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,5 ml šķīduma 1. hidrolītiskās klases caurspīdīga stikla šļircē.
Iepakojumā 1 pilnšļirce.

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīduma 1. hidrolītiskās klases caurspīdīga stikla šļircē.
Iepakojumā ir 1, 2 vai 3 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rūpīgi jāievēro lietošanas instrukcijā iekļautie norādījumi par pilnšļirces lietošanu. Pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai.

Taltz nedrīkst lietot, ja ir redzamas sīkas daļiņas vai ja šķīdums ir duļķains un/vai pārliēcinoši brūns.

Ja Taltz ir bijis sasalis, to nedrīkst lietot.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Iksekizumaba 40 mg devas sagatavošana bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25–50 kg

Ja 40 mg pilnšļirces nav pieejamas, iksekizumaba 40 mg deva jā sagatavo un jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam. Sagatavojot noteiktās 40 mg pediātriskās devas, izmantojiet tikai Taltz 80 mg šķīdumu injekcijām pilnšļircē.

1. Visu pilnšļirces saturu pārnesiet sterilā caurspīdīgā stikla flakonā. Flakonu NEDRĪKST kratīt vai grozīt ar apļveida kustību.
2. Izmantojiet 0,5 ml vai 1 ml vienreizējās lietošanas šļirci un sterilu adatu, lai no flakona paņemtu noteikto devu (0,5 ml atbilst 40 mg).
3. Nomainiet adatu un izmantojiet sterilu 27. izmēra adatu, lai injicētu zāles pacientam. Flakonā atlikušais neizmantotais iksekizumabs ir jālikvidē.

Sagatavotais iksekizumabs ir jāievada 4 stundu laikā pēc sterilā flakona pārduršanas istabas temperatūrā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 25. aprīlis.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 17. decembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 80 mg iksekizumaba (*ixekizumabum*)/1 ml.

Iksekizumabs ir iegūts *CHO* (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 0,30 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ar pH ne mazāk kā 5,2 un ne vairāk kā 6,2, un osmolaritāti ne mazāk kā 235 mOsm/kg un ne vairāk kā 360 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perēklainā psoriāze

Taltz ir indicēts vidēji smagas un smagas perēklainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuri ir kandidāti sistēmiskai terapijai.

Perēklainā psoriāze bērniem

Taltz ir indicēts vidēji smagas un smagas perēklainās psoriāzes ārstēšanai bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, un pusaudžiem, kuri ir kandidāti sistēmiskai terapijai.

Psoriātisks artrīts

Taltz viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts aktīva psoriātiska artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) vai kuriem ir šādu līdzekļu nepanesība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (aksiāls spondiloartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu)

Taltz ir indicēts aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju.

Aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Taltz ir indicēts aktīva aksiāla spondiloartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma, bet ar objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecina paaugstināta C reaktīvā proteīna (CRP) koncentrācija un/vai

magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējums, ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi neatbilstoša atbildes reakcija uz nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai slimību, kurām tas ir indicēts, diagnostikā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

Devas

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem

Ieteicamā deva ir 160 mg zemādas injekcijas veidā (divas 80 mg injekcijas) 0. nedēļā, tad 80 mg (viena injekcija) 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā un pēc tam balstdeva 80 mg (viena injekcija) ik pēc četrām nedēļām (Q4W).

Perēkļainā psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Dati par efektivitāti un drošumu bērniem līdz 6 gadu vecumam nav pieejami (skatīt

5.1. apakšpunktu). Pieejamie dati nepamato lietošanu, ja ķermeņa masa nav vismaz 25 kg.

Ieteicamā deva subkutānas injekcijas veidā bērniem ir balstīta uz šādām ķermeņa masas kategorijām:

Bērna ķermeņa masa	Ieteicamā sākumdeva (0. nedēļa)	Ieteicamā deva reizi 4 nedēļās (Q4W) turpmāk
Virs 50 kg	160 mg (divas 80 mg injekcijas)	80 mg
25 līdz 50 kg	80 mg	40 mg

Ja 40 mg zāļu forma nav pieejama, iksekizumaba 40 mg devas jāsagatavo un jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, izmantojot tirdzniecībā pieejamās Taltz 80 mg pilnšļirces.

Taltz 80 mg pildspalvveida pilnšļirces atļauts lietot tikai bērniem, kuriem nepieciešama 80 mg deva un nav nepieciešama devas sagatavošana.

Taltz nav ieteicams lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg. Bērna ķermeņa masa ir jāpieraksta, un pirms zāļu lietošanas tā regulāri jānosaka atkārtoti.

Psoriātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 160 mg subkutānas injekcijas veidā (divas 80 mg injekcijas) 0. nedēļā, pēc tam lietojot 80 mg (vienu injekciju) reizi 4 nedēļās. Pacientiem ar psoriātisku artrītu, kuriem vienlaicīgi ir vidēji smaga līdz smaga perēkļainā psoriāze, ieteicamā lietošanas shēma ir tāda pati kā perēkļainās psoriāzes gadījumā.

Aksiāls spondiloartrīts (ar radiogrāfisku apstiprinājumu vai bez radiogrāfiska apstiprinājuma)

Ieteicamā deva ir 160 mg (divas 80 mg injekcijas) subkutānas injekcijas veidā 0. nedēļā, pēc tam lietojot 80 mg ik pēc 4 nedēļām (papildu informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā).

Visās indikācijās (perēkļainā psoriāze pieaugušajiem un bērniem, psoriātiskais artrīts, aksiāls spondiloartrīts) ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem pēc 16 - 20 ārstēšanas nedēļām nenovēro atbildes reakciju. Dažiem pacientiem, kuriem sākotnēji ir daļēja atbildes reakcija, turpinot ārstēšanu ilgāk par 20 nedēļām, stāvoklis var uzlaboties.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

≥ 65 gadus veciem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Informācija par ≥ 75 gadus vecām personām ir ierobežota.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Taltz nav pētīts šajās pacientu populācijās. Ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Pediatriskā populācija

Perēklainā psoriāze bērniem (ar ķermeņa masu līdz 25 kg un līdz 6 gadu vecumam)

Taltz nav piemērots lietošanai bērniem ar ķermeņa masu līdz 25 kg un līdz 6 gadu vecumam vidēji smagas vai smagas perēklainās psoriāzes ārstēšanai.

Psoriātiskais artrīts bērniem

Taltz drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem psoriātiskā artrīta (juvenilā idiopātiskā artrīta kategorija) ārstēšanai, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Taltz nav piemērots lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam psoriātiskā artrīta ārstēšanai.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Taltz ir paredzēts injicēšanai zemādā. Injekcijas vietas var mainīt. Ja iespējams, jāizvairās no injekciju veikšanas psoriāzes skartajos ādas apvidos. Šķīdumu/šļirci nedrīkst kratīt.

Pēc pilnvērtīgas zemādas injekciju veikšanas apmācības pacienti var injicēt Taltz sev paši, ja veselības aprūpes speciālists uzskata, ka tas ir pieņemami. Tomēr ārstam jānodrošina atbilstoša pacientu novērošana. Visaptveroši norādījumi par zāļu ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijā un lietotāja rokasgrāmatā.

4.3. Kontrindikācijas

Nopietna paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Klīniski nozīmīgas aktīvas infekcijas (piemēram, aktīva tuberkuloze, skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Ārstēšana ar Taltz ir saistīta ar palielinātu infekciju, piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, mutes dobuma kandidozes, konjunktivīta un *tinea* infekciju, rādītāju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Taltz piesardzīgi jālieto pacientiem ar klīniski nozīmīgu hronisku infekciju vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir atkārtotas infekcijas. Pacienti jāinformē, ka, rodoties infekcijas pazīmēm vai simptomiem, jākonsultējas ar ārstu. Ja infekcija rodas, pacients rūpīgi jākontrolē un Taltz lietošana ir jāpārtrauc, ja pacientam nav atbildes reakcijas pret standarta terapiju vai infekcija kļūst nopietna. Taltz lietošanu nedrīkst atsākt, kamēr infekcija nav izzudusi.

Taltz nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu tuberkulozi (TB). Pirms Taltz lietošanas uzsākšanas pacientiem ar latentu TB jāizvērtē prettuberkulozes terapijas nepieciešamība.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā dažiem anafilakses, angioedēmas, nātrences gadījumiem, kā arī retiēm vēlinas (10–14 dienas pēc injekcijas) nopietnas paaugstinātas jutības reakciju gadījumiem, kad ziņots par ģeneralizētu nātreni, aizdusu un augstu antivielu titru. Ja rodas nopietna paaugstinātas jutības reakcija, ārstēšana ar Taltz nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija.

Iekaisīga zarnu slimība (tajā skaitā Krona slimība un čūlainais kolīts)

Saistībā ar iksekizumabu ziņots par pirmreizējiem iekaisīgas zarnu slimības gadījumiem vai šādas slimības paasinājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Iksekizumabu neiesaka lietot pacientiem, kuriem ir iekaisīga zarnu slimība. Ja pacientam rodas iekaisīgas zarnu slimības pazīmes un simptomi vai jau iepriekš esošas iekaisīgas zarnu slimības paasinājums, iksekizumaba lietošana jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniskā ārstēšana.

Imunizācija

Taltz nedrīkst lietot vienlaikus ar dzīvām vakcīnām. Dati par atbildes reakciju uz dzīvām vakcīnām nav pieejami; dati par atbildreakciju uz inaktivētām vakcīnām nav pietiekami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 80 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts

Šīs zāles satur 0,30 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg pildspalvveida pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,30 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Perēklainās psoriāzes pētījumos Taltz drošums kombinācijā ar citiem imūnmodulējošiem līdzekļiem vai fototerapiju nav novērtēts.

Populācijas farmakokinētikas analīzē iksekizumaba klīrensu neietekmēja vienlaicīga perorālo kortikosteroīdu, NPL, sulfasalazīna vai metotreksāta lietošana.

P450 citohroma substrāti

Mijiedarbības pētījumi pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi liecināja, ka 12 nedēļu ilgai iksekizumaba lietošanai kopā ar vielām, ko metabolizē CYP3A4 (t.i., midazolāmu), CYP2C9 (t.i., varfarīnu), CYP2C19 (t.i., omeprazolu), CYP1A2 (t.i., kofeīnu) vai CYP2D6 (t.i., deksstrometorfānu), nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz šo vielu farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm ārstēšanas laikā un vismaz 10 nedēļas pēc ārstēšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par iksekizumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību

pēc dzimšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Taltz lietošanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai iksekizumabs izdalās mātes pienā vai uzsūcas sistēmiski pēc norīšanas. Tomēr iksekizumabs nelielā daudzumā izdalās makaka sugas mērkaķu pienā. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Taltz jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Iksekizumaba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav novērtēta. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Taltz neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (15,5 %) un augšējo elpceļu infekcijas (16,4 %) (visbiežāk nazofaringīts).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas ziņojumos minētās nevēlamās blakusparādības (1. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmas grupā nevēlamās blakusparādības ir sarindotas atbilstoši sastopamības biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt atbilstošās sastopamības biežuma kategorija katrai nevēlamajai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Kopumā maskētos un nemaskētos pētījumos Taltz ir lietojuši 8956 pacienti ar perēkļaino psoriāzi, psoriātisku artrītu, aksiālu spondiloartrītu un citām autoimūnām slimībām. No tiem 6385 pacienti

lietoja Taltz vismaz viena gada garumā, un tas kumulatīvi veido 19 833 pacientgadu pieaugušiem pacientiem, bet dati par 196 bērniem veido 207 iedarbības pacientgadus.

1. tabula. Klīniskos pētījumos novēroto un pēcreģistrācijas ziņojumos minēto nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija
	Bieži	<i>Tinea</i> infekcija, <i>herpes simplex</i> (uz gļotādas vai ādas)
	Retāk	Gripa, rinīts, mutes dobuma kandidoze, konjunktivīts, celulīts
	Reti	Barības vada kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Angioedēma
	Reti	Anafilakse
Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Orofaringeālas sāpes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
	Retāk	Iekaisīga zarnu slimība
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Nātrene, izsitumi, ekzēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā ^a

^a Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Biežākās injekcijas vietā novērotās reakcijas bija apsārtums un sāpes. Šīs reakcijas bija galvenokārt vieglas un vidēji smagas un to dēļ Taltz lietošana nebija jāpārtrauc.

Perēklainās psoriāzes pētījumos ar pieaugušajiem reakcijas injekcijas vietā biežāk novēroja pētāmajām personām, kuru ķermeņa masa bija < 60 kg, salīdzinot ar grupu, kurā pacientu ķermeņa masa bija ≥ 60 kg (25 % salīdzinājumā ar 14 % Q2W un Q4W grupās kopā). Psoriātiskā artrīta pētījumos reakcijas injekcijas vietā biežāk novēroja pētāmajām personām, kuru ķermeņa masa bija < 100 kg, salīdzinot ar grupu, kurā pacientu ķermeņa masa bija ≥ 100 kg (24 % salīdzinājumā ar 13 % Q2W un Q4W grupās kopā). Aksālā spondiloartrīta pētījumos reakcijas injekcijas vietā līdzīgi bieži radās pētāmajām personām, kuru ķermeņa masa bija < 100 kg, salīdzinot ar grupu, kurā pacientu ķermeņa masa bija ≥ 100 kg (14 % salīdzinājumā ar 9 % Q2W un Q4W grupās kopā). Pērkļveida psoriāzes, psoriātiskā artrīta vai aksālā spondiloartrīta pētījumos biežākas reakcijas injekcijas vietā Q2W un Q4W grupās kopā nebija par iemeslu lielākam terapijas pārtraukšanas biežumam.

Iepriekš aprakstītie rezultāti ir iegūti, lietojot Taltz oriģinālo formulāciju. Vienkārši maskētā randomizētā krustotā pētījumā ar 45 veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā zāļu oriģinālo formulāciju salīdzināja ar pārskatīto formulāciju bez citrāta, citrātu nesaturošās formulācijas injekcijas laikā un 10 minūtes pēc injekcijas atbilstoši vizuālajai analogajai skalai (VAS) novērtētā sāpju intensitāte bija statistiski nozīmīgi mazāka nekā oriģinālās formulācijas injekcijas laikā un 10 minūtes pēc tās (vidējā atbilstoši VAS iegūtā novērtējuma MK atšķirība bija attiecīgi –21,69 un –4,47).

Infekcijas

Trešās fāzes pieaugušo perēkļainās psoriāzes klīnisko pētījumu placebo kontrolētā periodā par infekcijām ziņots 27,2 % pacientu, kas ārstēti ar Taltz līdz 12 nedēļām ilgi, salīdzinot ar 22,9 % ar placebo ārstēto pacientu.

Vairumā gadījumu infekcijas bija nebūtiskas un vieglas vai vidēji smagas, un vairumā gadījumu terapija nebija jāpārtrauc. Smagas infekcijas radās 13 (0,6 %) ar Taltz ārstēto pacientu un trijiem (0,4 %) placebo saņemušajiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visā terapijas periodā par infekcijām ziņoja 52,8 % ar Taltz ārstēto pacientu (46,9 gadījumi 100 pacientgados). Par nopietnām infekcijām ziņoja 1,6 % ar Taltz ārstēto pacientu (1,5 gadījumi 100 pacientgados).

Infekciju rādītāji, kas novēroti Taltz lietojošiem pacientiem ar psoriātisku artrītu vai aksiālu spondiloartrītu, ir atbilstoši to biežumam perēkļainās psoriāzes gadījumā; izņēmums ir gripas un konjunktivīta biežums - šīs blakusparādības pacientiem ar psoriātisku artrītu novēroja bieži.

Neitropēnijas un trombocitopēnijas laboratoriska novērtēšana

Perēkļainās psoriāzes pētījumos 9 % pacientu, kas saņēma Taltz, attīstījās neitropēnija. Vairumā gadījumu neitrofilo leukocītu skaits asinīs bija ≥ 1000 šūnām/mm³. Šāds neitropēnijas līmenis var būt stabils, svārstīgs vai pārejošs. 0,1 % pacientu, kas saņēma Taltz, neitrofilo leukocītu skaits samazinājās līdz < 1000 šūnām/mm³. Kopumā neitropēnijas dēļ nebija jāpārtrauc Taltz lietošana. 3 % pacientu, kas bija pakļauti Taltz iedarbībai, sākotnējais normālais trombocītu līmenis pazeminājās līdz $< 150\,000 - \geq 75\,000$ šūnām/mm³. Trombocitopēnija var būt stabila, svārstīga vai pārejoša.

Neitropēnijas un trombocitopēnijas biežums psoriātiska artrīta un aksiāla spondiloartrīta klīniskajos pētījumos ir līdzīgs perēkļainās psoriāzes pētījumos novērotajam.

Imūngenitāte

Aptuveni 9 – 17 % pieaugušo pacientu ar perēkļaino psoriāzi, kurus ārstēja ar Taltz pēc ieteicamās dozēšanas shēmas, izveidojās antivielas pret zālēm. Vairumā gadījumu titri bija zemi un nebija saistīti ar pavājinātu klīnisko atbildes reakciju līdz 60. terapijas nedēļai. Tomēr aptuveni 1 % ar Taltz ārstēto pacientu apstiprināja neitralizējošas antivielas, kas saistītas ar zemu zāļu koncentrāciju un pavājinātu klīnisko atbildes reakciju.

No psoriātiska artrīta pacientiem, kuri saņēma Taltz atbilstoši ieteicamajai lietošanas shēmai līdz 52 nedēļām, aptuveni 11 % izveidojās antivielas pret zālēm; lielākajā daļā gadījumu šādu antivielu titrs bija zems, un aptuveni 8 % tika apstiprināta neitralizējošu antivielu klātbūtne. Netika novērota redzama saistība starp neitralizējošu antivielu klātbūtni un ietekmi uz zāļu koncentrāciju vai efektivitāti.

Starp pediatriiskajiem pacientiem ar psoriāzi, kuri terapijā saņēma Taltz ieteiktajā devu shēmā līdz 12 nedēļām, 21 pacientam (18 %) radās antivielas pret zālēm; aptuveni pusei bija zems titrs un 5 pacientiem (4 %) tika apstiprinātas neitralizējošas antivielas, kas bija saistītas ar zemu zāļu koncentrāciju. Saistība ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamiem notikumiem netika konstatēta.

No radiogrāfiski apstiprināta spondiloartrīta pacientiem, kuri lietoja Taltz ieteiktajā devā līdz 16 nedēļu garumā, 5,2 % izveidojās antivielas pret zālēm, lielākoties ar zemu titra vērtību, un 1,5 % (3 pacienti) bija neitralizējošas antivielas (NAv). Šiem 3 pacientiem NAv pozitīvajos paraugos bija zema iksekizumaba koncentrācija, un nevienam no šiem pacientiem netika sasniegta ASAS40 atbildes reakcija. No pacientiem, kuriem bija aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma un kuri lietoja Taltz ieteicamajā devā līdz 52 nedēļu garumā, 8,9 % izveidojās antivielas pret zālēm, un titra vērtība visos gadījumos bija zema; nevienam pacientam nebija neitralizējošu antivielu, un

acīmredzama saistība starp esošām antivielām pret zālēm un zāļu koncentrāciju, efektivitāti vai drošumu netika novērota.

Visu indikāciju gadījumā saistība starp imunogenitāti un ārstēšanas izraisītiem nevēlamiem notikumiem nav pārliecinoši pierādīta.

Pediatriskā populācija

Bērniem ar perēkļaino psoriāzi, kuri terapijā saņēma Taltz reizi 4 nedēļās, novērotais drošuma profils ir līdzīgs drošuma profilam pieaugušo perēkļainās psoriāzes pacientu populācijā, bet izņēmumi ir konjunktivīta, gripas un nātrenes biežums, kas bija biežas blakusparādības. Pediatriskajiem pacientiem biežāk radās arī iekaisīga zarnu slimība, taču biežuma kategorija bija “retāk”. Krona slimība pediatriskajā klīniskajā pētījumā 12 nedēļu periodā ar placebo kontroli radās 0,9 % pacientu Taltz grupā un 0 % pacientu placebo grupā. Pediatriskā klīniskā pētījuma ar placebo kontrolētajā un uzturošās terapijas periodā Krona slimība radās pavisam 4 pētāmajām personām, kuras terapijā saņēma Taltz (2,0 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos bez devu ierobežojošas toksicitātes zemādā tika ievadītas līdz 180 mg lielas devas. Ziņots, ka pārdozēšana, klīniskajos pētījumos zemādā vienreizēji ievadot līdz 240 mg devas, neradīja nopietnas nevēlamās blakusparādības. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams kontrolēt, vai pacientam nerodas kādas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties uzsākt piemērotu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKAS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīnu inhibitori, ATĶ kods: L04AC13

Darbības mehānisms

Iksekizumabs ir IgG4 grupas monoklonāla antivielā, kas ar augstu afinitāti (< 3 pM) un specifiskumu saistās pie interleikīna 17A (gan IL-17A, gan IL-17A/F). Psoriāzes patogēnēzē nozīme ir paaugstinātai IL-17A koncentrācijai, kas veicina keratinocītu proliferāciju un aktivizāciju; paaugstinātai IL-17A koncentrācijai ir nozīme arī psoriātiska artrīta un aksiāla spondiloartrīta patogēnēzē, jo tas veicina iekaisumu, kā rezultātā rodas erozīvi kaulu bojājumi un notiek patoloģiska jaunu kaulaudu veidošanās. Iksekizumabs neitralizē IL-17A un tādējādi inhibē šo iedarbību. Iksekizumabs nesaistās pie IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E vai IL-17F ligandiem.

In vitro saistīšanās testos apstiprināts, ka iksekizumabs nesaistās pie cilvēka I, IIa un IIIa Fcγ receptoriem vai pie komplementa sastāvdaļas C1q.

Farmakodinamiskā iedarbība

Iksekizumabs modulē IL-17A inducētās vai regulētās bioloģiskās atbildes reakcijas. Pamatojoties uz psoriātiskās ādas biopsijas datiem, kas iegūti I fāzes pētījumā, no pētījuma sākuma līdz 43. dienai konstatēja no devas atkarīgu noslieci uz samazinātu epidermas biezumu, samazinātu proliferējošo keratinocītu, T šūnu un dendrītisko šūnu skaitu, kā arī vietējo iekaisuma marķieru daudzuma

samazināšanos. Ārstēšana ar iksekizumabu tiešā veidā mazina apsārtumu, sacietējumu un ādas lobīšanos, kas vērojama perēkļainās psoriāzes bojājumu gadījumā.

Pierādīts, ka iksekizumabs (nedēļu ilgas ārstēšanas laikā) pazemina C reaktīvā proteīna, kas ir iekaisuma marķieris, līmeni.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Perēkļainā psoriāze pieaugušajiem

Iksekizumaba efektivitāti un drošumu vērtēja trīs randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos pieaugušiem pacientiem (N=3866) ar vidēji smagu un smagu perēkļaino psoriāzi, kuriem bija paredzēta fototerapija vai sistēmiska terapija (*UNCOVER-1*, *UNCOVER-2* un *UNCOVER-3*). Iksekizumaba efektivitāti un drošumu vērtēja arī salīdzinājumā ar etanerceptu (*UNCOVER-2* un *UNCOVER-3*). Ārstēšanai ar iksekizumabu randomizētos pacientus, kuriem 12. nedēļā bija sPGA (0,1) atbildes reakcija (*static Physicians Global Assessment* - statistiskais ārsta veikts vispārējais novērtējums), atkārtoti randomizēja placebo vai iksekizumaba lietošanai vēl 48 nedēļas (*UNCOVER-1* un *UNCOVER-2*); placebo, etanercepta vai iksekizumaba lietošanai randomizētie pacienti bez sPGA (0,1) atbildes reakcijas saņēma iksekizumabu līdz 48 nedēļām ilgi. Turklāt visos trīs pētījumos novērtēja efektivitāti un drošumu ilgtermiņā pacientiem, kuri piedalījās visā pētījumā, kopumā līdz pat 5 gadiem.

64 % pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju (bioloģisku, tradicionālu sistēmisku terapiju vai psoralēnu un ultravioleto A (PUVA) starojumu), 43,5 % iepriekš bija saņēmuši fototerapiju, 49,3 % iepriekš bija saņēmuši tradicionālu sistēmisku terapiju un 26,4 % iepriekš bija saņēmuši bioloģisku terapiju, 14,9 % bija saņēmuši vismaz vienu pret-TNFalfa līdzekli un 8,7 % - anti-IL-12/IL-23 līdzekli. 23,4 % pacientu pētījuma sākumā anamnēzē bija psoriātisks artrīts.

Visos trijos pētījumos vienlaikus vērtētie primārie mērķa kritēriji bija tādu pacientu īpatsvars, kuri 12. nedēļā salīdzinājumā ar placebo sasniedza PASI 75 (*Psoriasis Area and Severity Index* - psoriāzes laukuma un smaguma indekss) atbildes reakciju un sPGA atbildes reakciju "0" ("nav") vai 1 ("minimāli"). Mediānais sākotnējais PASI punktu skaits bija robežās no 17,4 līdz 18,3; 48,3 - 51,2 % pacientu sākotnējais sPGA punktu skaits atbilda smagam vai ļoti smagam stāvoklim, un vidējais sākotnējais niezes Skaitliskās vērtēšanas skalas (*Numeric Rating Scale - NRS*) punktu skaits bija no 6,3 līdz 7,1.

Klīniskā atbildes reakcija pēc 12 nedēļām

UNCOVER-1 bija randomizēti 1296 pacienti (1:1:1) placebo vai iksekizumaba lietošanai (80 mg ik pēc divām vai ik pēc četrām nedēļām, lietošanu uzsākot pēc 160 mg sākumdevas ievadīšanas) 12 nedēļas.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti 12. nedēļā *UNCOVER-1* pētījumā

Mērķa kritēriji	Pacientu skaits (%)			Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)	
	Placebo (N = 431)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām (N = 432)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām (N = 433)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām
sPGA "0" (nav) vai "1" (minimāli)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (nav)	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)
Niezes NRS samazināšanās par $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzētajā populācijā.

Piezīme: uzskatīja, ka pacientiem, par kuriem nebija datu, atbildes reakcijas nebija.

^a $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo.

^b Pacienti ar niezes NRS ≥ 4 pētījuma sākumā: placebo N = 374, iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām N = 379, iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām N = 391.

UNCOVER-2 bija randomizēti 1224 pacienti (1:2:2:2), lai saņemtu placebo vai iksekizumabu (80 mg ik pēc divām vai ik pēc četrām nedēļām, lietošanu uzsākot pēc 160 mg sākumdevas ievadīšanas), vai 50 mg etanercepta divas reizes nedēļā 12 nedēļas.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti 12. nedēļā UNCOVER-2 pētījumā

Mērķa kritēriji	Pacientu skaits (%)				Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)	
	Placebo (N = 168)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām (N = 347)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām (N = 351)	Etanercepts 50 mg divreiz nedēļā (N = 358)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām
sPGA "0" (nav) vai "1" (minimāli)	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 "0" (nav)	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)
Niezes NRS samazināšanās par $\geq 4^d$	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)

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzētajā populācijā.

Piezīme: uzskatīja, ka pacientiem, par kuriem nebija datu, atbildes reakcijas nebija.

^a $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo;

^b $p < 0,001$, salīdzinot ar etanerceptu;

^c $p < 0,01$, salīdzinot ar placebo;

^d Pacienti ar niezes NRS ≥ 4 pētījuma sākumā: placebo N = 135, iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām N = 293, iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām N = 303, etanercepts N = 306.

UNCOVER-3 bija randomizēti 1346 pacienti (1:2:2:2) placebo, iksekizumabs (80 mg ik pēc divām vai ik pēc četrām nedēļām, lietošanu uzsākot pēc 160 mg sākumdevas ievadīšanas) vai 50 mg etanercepta lietošanai divreiz nedēļā 12 nedēļas.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti 12. nedēļā UNCOVER-3 pētījumā

Mērķa kritēriji	Pacientu skaits (%)				Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)	
	Placebo (N = 193)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām (N = 386)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām (N = 385)	Etanercepts 50 mg divreiz nedēļā (N = 382)	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām	Iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām
sPGA "0" (nav) vai "1" (minimāli)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (nav)	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)
Niezes NRS samazināšanās par $\geq 4^c$	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)

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzētajā populācijā.

Piezīme: uzskatīja, ka pacientiem, par kuriem nebija datu, atbildes reakcijas nebija.

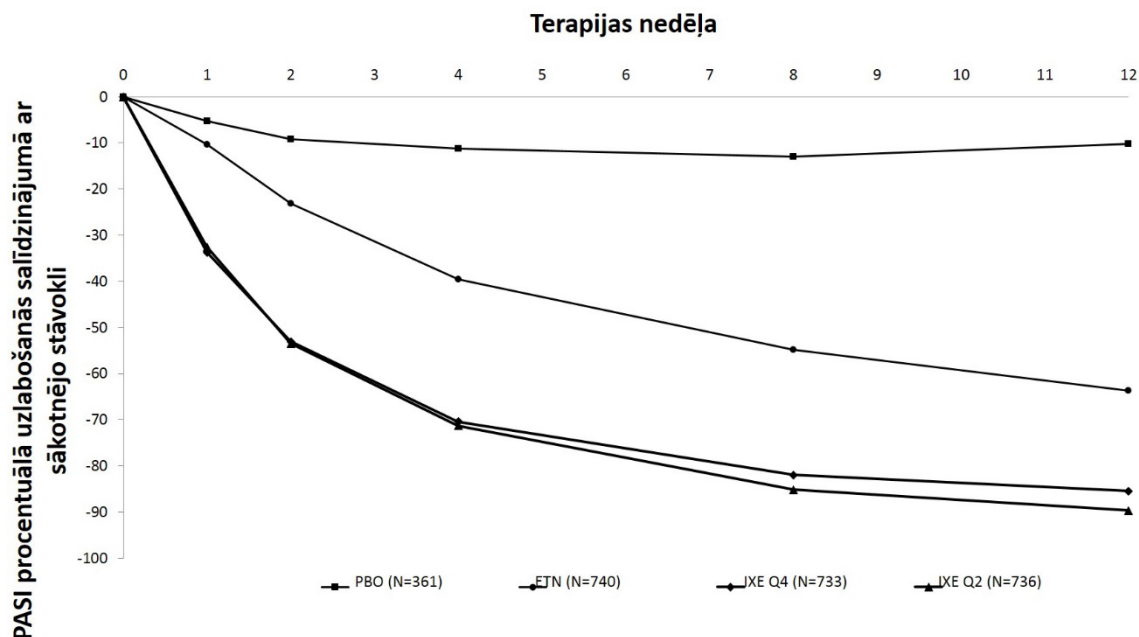
^a*p* < 0,001, salīdzinot ar placebo.

^b*p* < 0,001, salīdzinot ar etanerceptu.

^c *Pacienti ar niezes NRS ≥ 4 pētījuma sākumā: placebo N = 158, iksekizumabu 80 mg ik pēc 4 nedēļām N = 313, iksekizumabu 80 mg ik pēc 2 nedēļām N = 320, etanercepts N = 312.*

Iksekizumabs bija saistīts ar ātru iedarbības sākumu, vidējam PASI 2. nedēļā samazinoties par > 50 % (1. attēls). Tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedz PASI 75, iksekizumaba lietotāju vidū jau 1. nedēļā bija nozīmīgi lielāks nekā placebo un etanercepta lietotāju vidū. Aptuveni 25 % ar iksekizumabu ārstēto pacientu 2. nedēļā sasniedza PASI punktu skaitu < 5, vairāk nekā 55 % 4. nedēļā PASI punktu skaits bija < 5, un līdz 12. nedēļai šādu pacientu procentuālais īpatsvars palielinājās līdz 85 % (salīdzinot ar 3 %, 14 % un 50 % etanercepta lietošanas gadījumā). Ar iksekizumabu ārstētajiem pacientiem 1. nedēļā novēroja nozīmīgu niezes smaguma pakāpes samazināšanos.

1. attēls. PASI punktu skaits, procentuālā uzlabošanās katrā apmeklējumā pēc sākotnējās vizītes (mBOCF) ārstēt paredzēto pacientu populācijā indukcijas devas lietošanas periodā - UNCOVER-2 un UNCOVER-3



Iksekizumaba efektivitāte un drošums bija pierādīts neatkarīgi no vecuma, dzimuma, rases, ķermeņa masas, sākotnējā smaguma atbilstoši PASI rādītājam, perēkļu lokalizācijas, psoriātiskā artrīta vienlaikus esamības un iepriekšējās ārstēšanas ar bioloģisku līdzekli. Iksekizumabs bija efektīvs sistēmisku terapiju iepriekš nesaņēmušiem, bioloģisku līdzekli iepriekš nelietojušiem, bioloģisku līdzekli/pre-TNF līdzekli lietojušiem pacientiem un pacientiem, kuriem ārstēšana ar bioloģisku/pre-TNF līdzekli bijusi neveiksmīga.

Pacientiem, kuriem UNCOVER-2 (N = 200) pētījuma 12. nedēļā netika konstatēta sPGA (0,1) atbildes reakcija uz etanerceptu un kuriem pēc 4 nedēļas ilga zāļu izvadīšanas perioda no organisma terapiju nomainīja uz 80 mg iksekizumabs ik pēc 4 nedēļām, 73 % un 83,5 % pacientu pēc 12 nedēļas ilgas ārstēšanas ar iksekizumabu sasniedza attiecīgi sPGA (0,1) un PASI 75.

Divos klīniskajos pētījumos, kuros izmantoja aktīvu salīdzinošu līdzekli (UNCOVER-2 un UNCOVER-3), nopietnu nevēlamu blakusparādību rādītājs bija 1,9 % gan etanercepta, gan iksekizumaba lietošanas gadījumā, un terapijas pārtraukšanas rādītājs nevēlamu blakusparādību dēļ bija 1,2 % etanercepta lietošanas gadījumā un 2,0 % iksekizumaba lietošanas gadījumā. Infekciju rādītāji bija 21,5 %, lietojot etanerceptu, un 26,0 %, lietojot iksekizumabu, ieskaitot 0,4 % nopietnu infekciju, lietojot etanerceptu, un 0,5 %, lietojot iksekizumabu.

Atbildes reakcijas saglabāšanās 60. nedēļā un līdz pat 5 gadiem

Pacientus, kuri sākotnēji bija randomizēti iksekizumaba lietošanai un kuriem 12. nedēļā bija atbildes reakcija (t.i., sPGA punktu skaits 0,1), UNCOVER-1 un UNCOVER-2 pētījumā atkārtoti randomizēja vēl papildus 48 nedēļas izmantot: placebo vai iksekizumabu (80 mg ik pēc 4 vai 12 nedēļām).

Pacientiem ar sPGA (0,1) atbildes reakciju 12. nedēļā, kuri atkārtoti tika randomizēti ārstēšanas pārtraukšanai (t.i., placebo lietošanai), laika mediāna līdz recīdīvam (sPGA $\geq$ 3) integrētos UNCOVER-1 un UNCOVER-2 pētījumos bija 164 dienas. Šo pacientu vidū 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar iksekizumabu atsākšanas, lietojot 80 mg ik pēc 4 nedēļām, 71,5 % pacientu atkal sasniedza vismaz sPGA (0,1) atbildes reakciju.

5. tabula. Atbildes reakcijas un efektivitātes saglabāšanās 60. nedēļā (UNCOVER-1 un UNCOVER-2 pētījums)

Mērķa kritēriji	Pacientu skaits (%)				Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība, salīdzinot ar placebo (95% TI)	
	80 mg ik pēc 4 nedēļām (indukcijas terapija)/Placebo (uzturošā terapija) (N = 191)	80 mg ik pēc 2 nedēļām (indukcijas terapija)/Placebo (uzturošā terapija) (N = 211)	80 mg ik pēc 4 nedēļām (indukcijas terapija)/80 mg ik pēc 4 nedēļām (uzturošā terapija) (N = 195)	80 mg ik pēc 2 nedēļām (indukcijas terapija)/80 mg ik pēc 4 nedēļām (uzturošā terapija) (N = 221)	80 mg ik pēc 4 nedēļām (indukcijas terapija) / 80 mg ik pēc 4 nedēļām (uzturošā terapija)	80 mg ik pēc 2 nedēļām (indukcijas terapija) / 80 mg ik pēc 4 nedēļām (uzturošā terapija)
Saglabājas sPGA "0" (nav) vai "1" (minimāli)	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)
Saglabājas vai tiek sasniegts sPGA 0 (nav)	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)
Saglabājas vai tiek sasniegts 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)
Saglabājas vai tiek sasniegts 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)
Saglabājas vai tiek sasniegts 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)

Saīsinājumi: N = pacientu skaits analizētajā populācijā.

Piezīme: uzskatīja, ka pacientiem, par kuriem nebija datu, atbildes reakcijas nebija.

^a $p < 0,001$, salīdzinot ar placebo.

Iksekizumabs bija efektīvs atbildes reakcijas saglabāšanā ar sistēmisku terapiju iepriekš neārstētiem, bioloģisku līdzekli nelietojušiem, bioloģisku līdzekli/pre-TNF līdzekli lietojušiem pacientiem un pacientiem, kuriem ārstēšana ar bioloģisku līdzekli/pre-TNF līdzekli bijusi neveiksmīga.

Salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, nozīmīgi lielāku uzlabošanos 12. nedēļā, salīdzinājumā ar placebo un etanerceptu, pierādīja nagu psoriāzes (mērot pēc Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI*)), galvas matainās daļas psoriāzes (mērot pēc Galvas matainās daļas psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Scalp Severity Index – PSSI*)) un palmāriplantārās psoriāzes gadījumā (mērot pēc Palmāriplantārās psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Palmoplantar Severity Index – PPASI*)), un šī uzlabošanās ar iksekizumabu ārstētiem pacientiem, kuriem 12. nedēļā bija sPGA (0,1) atbildes reakcija, saglabājās 60. nedēļā.

No 591 pētāmās personas, kas pētījumā UNCOVER-1, UNCOVER-2 vai UNCOVER-3 indukcijas periodā saņēma iksekizumabu ik pēc 2 nedēļām, bet pēc tam – ik pēc 4 nedēļām, 427 pētāmajām personām iksekizumabs tika lietots 5 gadu garumā, un 101 pacientam no viņiem bija nepieciešama devas eskalācija. Starp pacientiem, kuru stāvoklis tika izvērtēts 264. nedēļā (N=427), attiecīgi 295 pacientiem (69%), 289 pacientiem (68%) un 205 pacientiem (48%) tika konstatēta sPGA (0,1), PASI 90 un PASI 100 atbildes reakcija. Pētījumā UNCOVER-1 un UNCOVER-2 pēc indukcijas perioda noteica DLQI, un 113 pacientiem (66%) tika konstatēta DLQI (0,1) atbildes reakcija.

Dzīves kvalitāte/pacientu ziņotie iznākumi

Visu pētījumu 12. nedēļā iksekizumaba lietošana bija izraisījusi statistiski nozīmīgu ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, kas tika vērtēta pēc dzīves kvalitātes indeksa pacientiem ar ādas slimībām (*DLQI*) (pēc iksekizumaba lietošanas 80 mg ik pēc divām nedēļām vērtējumpunktu skaits bija samazinājies par 10,2–11,1, pēc iksekizumaba lietošanas 80 mg ik pēc četrām nedēļām vērtējumpunktu skaits bija samazinājies par 9,4–10,7, pēc etanercepta lietošanas vērtējumpunktu skaits bija samazinājies par 7,7–8,0, un pēc placebo lietošanas vērtējumpunktu skaits bija samazinājies par 1,0–2,0). Pēc ārstēšanas ar iksekizumabu ievērojami lielāka pacientu daļa bija sasniegusi 0 vai 1 vērtējumpunktu pēc *DLQI* skalas. Visos pētījumos ievērojami lielākai ar iksekizumabu ārstēto pacientu daļai 12. nedēļā bija sasniegta pēc *Itch NRS* skalas iegūto vērtējumpunktu skaita samazināšanās par ≥ 4 , pēc iksekizumaba lietošanas ik pēc divām nedēļām, pēc iksekizumaba lietošanas ik pēc četrām nedēļām un pēc placebo lietošanas bija attiecīgi: 84,6 %, 79,2 % un 16,5 %, un šis ieguvums ar iksekizumabu ārstētajiem pacientiem, kuriem 12. nedēļā saskaņā ar *sPGA* skalu bija atbildes reakcija uz terapiju (ieguvuši 0 vai 1 vērtējumpunktu), saglabājās līdz 60. nedēļai. Vērtējot pēc Depresijas simptomu ātrās pašvērtējuma skalas (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*), līdz pat iksekizumaba terapijas 60. nedēļai netika novēroti nekādi depresijas pastiprināšanās simptomi.

Pēcregistrācijas tiešie salīdzinošie pētījumi

IXORA-S: dubultmaskētā pētījumā iksekizumabs bija pārāks par ustekinumabu, vērtējot pētījuma primāro kritēriju PASI 90 atbildes reakciju 12. nedēļā (6. tabula). Atbildes reakcija iestājās ātrāk: PASI 75 jau 2. nedēļā ($p < 0,001$), bet PASI 90 un PASI 100 līdz 4. nedēļai ($p < 0,001$). Iksekizumaba pārākums par ustekinumabu tika novērots arī atbilstoši ķermeņa masai stratificētajās apakšgrupās.

6. tabula PASI atbildes reakcijas rādītājs iksekizumaba un ustekinumaba salīdzinošajā pētījumā

	12. nedēļa		24. nedēļa		52. nedēļa	
	Iksekizumabs *	Ustekinumabs**	Iksekizumabs *	Ustekinumabs**	Iksekizumabs *	Ustekinumabs*
Pacienti (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 %)

* Iksekizumabs, kuru ievadīja piesātinošā devā (160 mg), pēc tam 80 mg 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā, un 80 mg ik pēc četrām nedēļām pēc tam.

** Deva atbilstoši ķermeņa masai: ar ustekinumabu ārstētie pacienti saņēma 45 mg vai 90 mg 0. un 4. nedēļā, pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz 52. nedēļai (devu nosakot atbilstoši ķermeņa masai, saskaņā ar apstiprināto dozēšanu).

[§] $p < 0,001$, salīdzinot ar ustekinumabu (p vērtība ir norādīta tikai primārajam mērķa kritērijam).

IXORA-R: Iksekizumaba efektivitāti un drošumu pētīja arī 24 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā paralēlu grupu pētījumā, kurā iksekizumabu salīdzināja ar guselkumabu un kurā iksekizumabs jau no 4. nedēļas uzrādīja labākus rezultātus, vērtējot pēc tā, kā tiek sasniegta pilnīga ādas attīrīšanās, kā arī pēc pētījuma primārā mērķa (PASI 100 12. nedēļā), un tas uzrādīja vismaz līdzvērtīgu efektu, vērtējot pēc PASI 100 24. nedēļā (7. tabula).

7. tabula. Efektivitātes atbildes reakcija iksekizumaba un guselkumabasalīdzinājuma pētījumā, ārstēt paredzēto pacientu populācijā^a

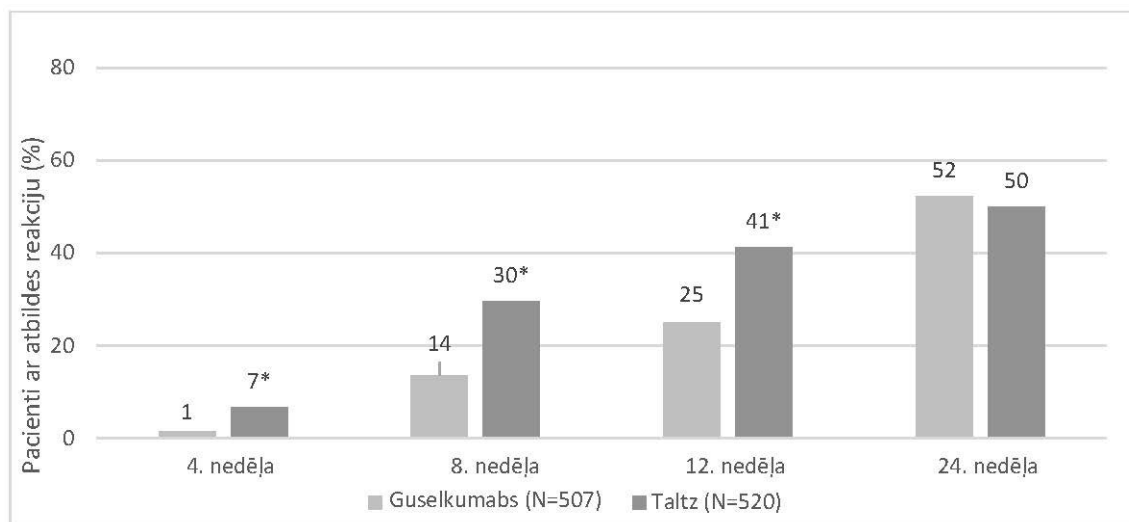
Mērķa kritērijs	Laika punkts	Guselkumabs (N=507) atbildes reakcija, n (%)	Iksekizumabs (N=520) atbildes reakcija, n (%)	Starpība (IXE - GUS), % (TI)	p vērtība
-----------------	--------------	--	---	------------------------------	-----------

Primārais vērtēšanas kritērijs					
PASI 100	12. nedēļa	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Būtiskākie sekundārie vērtēšanas kritēriji					
PASI 75	2. nedēļa	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	4. nedēļa	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	4. nedēļa	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	8. nedēļa	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	12. nedēļa	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	1. nedēļa	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	8. nedēļa	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	24. nedēļa	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; GUS = guselkumabs; IXE = iksekizumabs; N = pacientu skaits analīzes populācijā; n = pacientu skaits noteiktajā kategorijā; PASI = psoriāzes laukuma un smaguma indekss (psoriasis area and severity index); sPGA = ārsta vispārējais statistiskais novērtējums (static physician global assessment).

^a Vērtēšanas kritēriji tika nodalīti šādā secībā

2. attēls. PASI 100 4., 8., 12. un 24. nedēļā, NRI



*p<0,001 salīdzinājumā ar guselkumabu 4., 8. un 12. nedēļā

NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana (Non-Responder Imputation)

Efektivitāte dzimumorgānu psoriāzes ārstēšanā

Randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (IXORA-Q) piedalījās 149 pieaugušie (24 % sievietes) ar vidēji smagu vai smagu dzimumorgānu psoriāzi (sPGA dzimumorgāniem > 3), kuriem minimālais skartais ķermeņa virsmas laukums (KVL) bija 1 % (60,4 % dalībnieku KVL bija ≥ 10 %) un anamnēzē bija vismaz viena neefektīva dzimumorgānu psoriāzes vietējā terapija vai tās nepanesība. Pacienti bija vismaz vidēji smaga psoriāze (sPGA punktu skaits ≥ 3 un viņi bija kandidāti fototerapijai un/vai sistēmiskajai terapijai) vismaz 6 mēnešus.

Iksekizumaba grupā nejausināti iedalītie pacienti saņēma 160 mg sākumdevu, bet turpmāk to lietoja 12 nedēļas pa 80 mg ik pēc divām nedēļām. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daudzums procentos, kam dzimumorgānu sPGA vērtējumā tika sasniegta vismaz "0" (tīra) vai "1" (minimāli skarta) atbildes reakcija (sPGA dzimumorgāniem 0/1). 12. nedēļā sPGA dzimumorgāniem 0/1 un sPGA 0/1 iksekizumaba grupā bija sasnieguši nozīmīgi vairāk pētījuma dalībnieku nekā placebo grupā, neatkarīgi no sākotnējā BSA (sākotnējais BSA 1% - <10% atb. ≥10%: dzimumorgānu sPGA "0" vai "1": iksekizumabs 71%, atb. 75%; placebo: 0%, atb. 13%). Iksekizumaba grupā nozīmīgi lielākam pacientu īpatnīgam samazinājās dzimumorgānu sāpju smaguma pakāpe, dzimumorgānu

nieze, dzimumorgānu psoriāzes ietekme uz seksuālo aktivitāti un uzlabojās dzīves kvalitātes indekss pacientiem ar ādas slimībām (*dermatology quality of life index, DLQI*).

8. tabula. Efektivitātes rezultāti pieaugušajiem ar dzimumorgānu psoriāzi pēc 12 nedēļām klīniskā pētījumā IXORA-Q; NRI ^a

Mērķa kritēriji	Iksekizumabs	Placebo	Starpība, salīdzinot ar placebo grupu (95 % TI)
Randomizēto pacientu skaits (N)	N=75	N=74	
sPGA dzimumorgāniem "0" vai "1"	73 %	8 %	65 % (53 %; 77 %)
sPGA "0" vai "1"	73 %	3 %	71 % (60 %; 81 %)
DLQI 0,1 ^c	45 %	3 %	43 % (31 %; 55 %)
N, kuriem pētījuma sākumā punktu skaits GPSS niezes (Itch) NRS bija ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS dzimumorgānu nieze (samazinājums par ≥ 3 punktiem)	60 %	8 %	51 % (37 %; 65 %)
N, kuriem pētījuma sākumā SFQ 2. jautājumā punktu skaits bija ≥ 2	N=37	N=42	
SFQ 2. jautājuma punktu skaits, "0" (nekad nav ierobežota) vai "1" (ir ierobežota retos gadījumos)	78 %	21 %	57 % (39 %; 75 %)

^a Saīsinājumi: NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana; sPGA = static Physician Global Assessment (Statiskais ārsta vispārējais novērtējums); GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale (Dzimumorgānu psoriāzes simptomu skala); SFQ = Sexual Frequency Questionnaire (Seksuālās aktivitātes biežuma aptauja); DLQI = Dermatology Quality of Life Index (Dzīves kvalitātes indekss pacientiem ar ādas slimībām); ^b Kopējais DLQI punktu skaits 0,1 liecina par ādas slimību, kurai nav nekādas ietekmes uz pacienta dzīvi. sPGA "0" vai "1" atbilst ādas vērtējumam "tīra" vai "minimāli skarta"; NRS = skaitliskā novērtējuma skala

Perēklainā psoriāze bērniem

Randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā (IXORA-Peds) iesaistīja 201 bērnu vecumā no 6 līdz 18 gadiem, kam bija vidēji smaga vai smaga perēklainā psoriāze (ko noteica pēc sPGA punktu skaita ≥ 3 , ≥ 10 % ķermeņa virsmas laukuma iesaistes un PASI punktu skaita ≥ 12), kuri bija kandidāti uz fototerapiju vai sistēmisko terapiju vai kuriem netika nodrošināta atbilstoša kontrole ar vietēji lietojamo terapiju.

Pacientus randomizēja placebo (n=56), etanercepta (n=30) vai iksekizumaba grupā (n=115), un devas tika stratificētas atkarībā no ķermeņa masas:

- <25 kg: 40 mg 0. nedēļā, pēc tam 20 mg Q4W (n=4);
- no 25 kg līdz 50 kg: 80 mg 0. nedēļā, pēc tam 40 mg Q4W (n=50);
- >50 kg: 160 mg 0. nedēļā, pēc tam 80 mg Q4W (n=147).

Etanercepta grupā randomizētie pacienti (pacienti ar smagu psoriāzi) saņēma 0,8 mg/kg, nepārsniedzot 50 mg vienā lietošanas reizē, katru nedēļu laikā no 0. līdz 11. nedēļai.

Atbildes reakciju uz ārstēšanu vērtēja pēc 12 nedēļām, un tā tika definēta atbilstoši tādu pacientu īpatnībai, kuriem tika sasniegts kombinētais primārais vērtēšanas kritērijs, kas ietvēra sPGA punktu skaitu "0" (tīra āda) vai "1" (gandrīz tīra āda) ar uzlabojumu vismaz par 2 punktiem salīdzinājumā ar sākumstāvokli, kā arī tādu pacientu īpatnībai, kuriem tika panākts PASI indeksa samazinājums vismaz par 75% salīdzinājumā ar sākumstāvokli (PASI 75).

Citi 12. nedēļā vērtētie iznākumi ietvēra tādu pacientu īpatnībai, kuriem tika sasniegta PASI 90, PASI 100, sPGA "0" vērtība un niezes smaguma samazinājums, ko noteica pēc samazinājuma vismaz par 4 punktiem 11 punktu niezes vērtēšanas skaitliskajā skalā (*Numeric Rating Scale*).

Sākotnējā PASI indeksa mediāna bija 17, robežās no 12 līdz 49. 49 % gadījumu sākotnējais sPGA punktu skaits atbilda smagam vai ļoti smagam stāvoklim. 22 % no visiem pacientiem iepriekš bija saņēmuši fototerapiju, un 32 % bija saņēmuši tradicionālu sistēmisko terapiju psoriāzes ārstēšanai. 25 % pacientu (n=43) bija jaunāki par 12 gadiem (14 % pacientu [n=24] bija 6-9 gadus veci, un 11% pacientu [n=19] bija 10-11 gadus veci); 75 % (n=128) bija 12 gadus veci vai vecāki.

Dati par klīnisko atbildes reakciju ir parādīti 9. tabulā.

9. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pediatriiskajiem pacientiem ar perēklaino psoriāzi, NRI

Mērķa kritēriji	Iksekizumabs ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Atšķirība salīdzinājumā ar etanerceptu (95% TI) ^b
sPGA "0" (tīra) vai "1" (gandrīz tīra) ^c					
4. nedēļa	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0 (0)	36,8 (21,5, 52,2)
12. nedēļa ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA "0" (tīra) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75					
4. nedēļa	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
12. nedēļa ^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)
Niezes NRS (uzlabojums par ≥4 punktiem) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Nav vērtēts	---

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzēto pacientu populācijā; NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana.

^a 0. nedēļā pētāmās personas atkarībā no ķermeņa masas saņēma 160 mg, 80 mg vai 40 mg iksekizumabu, pēc tam lietojot 80 mg, 40 mg vai 20 mg reizi 4 nedēļās 12 nedēļu garumā.

^b Salīdzināšana ar etanerceptu tika veikta pacientu apakšpopulācijā ar smagu Ps ārpus ASV un Kanādas (N iksekizumabs= 38).

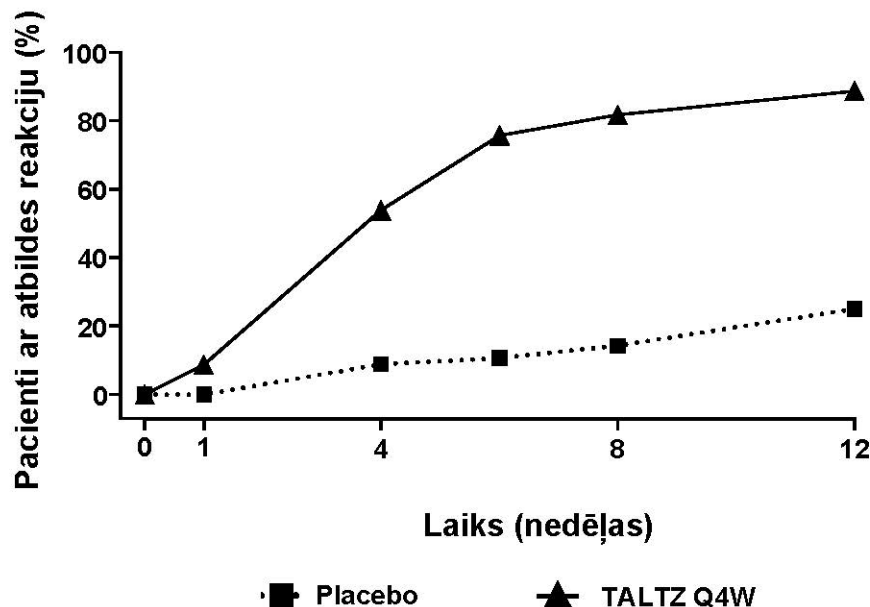
^c Kombinētie primārie mērķa kritēriji.

^d Rezultāti 12. nedēļā.

^e Niezes NRS (uzlabojums par ≥4 punktiem) pacientiem, kuriem sākotnējā niezes NRS vērtība bija ≥4. ITT pacientu skaits, kuriem sākotnējā niezes NRS rādītājs bija ≥4, bija šāds: iksekizumabs, n = 83; PBO, n = 40.

^f p<0,001

3. attēls. Tādu pediatrisku psoriāzes pacientu procentuālais daudzums, kuriem laikā līdz 12. nedēļai tika sasniegta PASI 75



Pacientiem iksekizumaba ārstēšanas grupā salīdzinājumā ar placebo bija klīniski nozīmīgi augstāki CDLQI/DLQI (0,1) atbildes reakcijas rādītāji 12. nedēļā (NRI). Atšķirība starp ārstēšanas grupām bija vērojama jau no 4. nedēļas.

Salīdzinot ar sākumstāvokli, nozīmīgi lielāka uzlabošanās 12. nedēļā salīdzinājumā ar placebo bija vērojama nagu psoriāzes (vērtējot pēc nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI=0: iksekizumabs 18% (6/34), placebo 0% (0/12))), galvas matainās daļas psoriāzes (vērtējot pēc galvas matainās daļas psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Scalp Severity Index*, PSSI=0: iksekizumabs 69% (70/102), placebo 16% (0/50))) un plaukstu un pēdu psoriāzes gadījumā (vērtējot pēc plaukstu un pēdu psoriāzes smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Palmoplantar Severity Index*, PPASI 75: iksekizumabs 53% (9/17), placebo 11% (1/9))).

Psoriātisks artrīts

Iksekizumabs tika vērtēts divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos 3. fāzes pētījumos 780 pacientiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas un ≥ 3 jutīgas locītavas). Pacientiem psoriātiska artrīta diagnoze (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) kritēriji) bija 5,33 gadus (mediāna) un bija perēkļainās psoriāzes ādas bojājumi (94,0%) vai dokumentēta perēkļainā psoriāze anamnēzē, un 12,1% pacientu pētījuma sākumā bija vidēji smaga līdz smaga perēkļainā psoriāze. Vairāk nekā 58,9% un 22,3% pacientu ar psoriātisku artrītu pētījuma sākumā bija attiecīgi vai nu entezīts, vai daktilīts. Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija *American College of Rheumatology* (ACR) 20 atbildes reakcija 24. nedēļā, un laikā no 24. līdz 156. nedēļai sekoja ilgtermiņa pagarinājuma periods (3 gadi).

Psoriātiskā artrīta pētījumā 1 (SPIRIT-P1) bioloģisko terapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti ar aktīvu psoriātisku artrītu tika randomizēti, lai saņemtu placebo, adalimumabu 40 mg reizi 2 nedēļās (aktīvās kontroles references grupa), iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) vai 80 mg ik pēc 4 nedēļām (Q4W). Abas iksekizumaba shēmas ietvēra 160 mg sākumdevu. 85,3% pacientu šajā pētījumā iepriekš bija lietojuši ≥ 1 cDMARD. 53% pacientu vienlaicīgi lietoja metotreksātu (MTX), un vidējā deva nedēļā bija 15,8 mg. 67% pacientu, kuri vienlaicīgi lietoja MTX, deva bija 15 mg vai lielāka. Pacientiem, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija 16. nedēļā, saņēma glābšanas terapiju (izmaiņas pamata terapijā). Pacienti, kuri lietoja iksekizumabu Q2W vai Q4W, turpināja lietot

sākotnēji noteikto iksekizumaba devu. Pacienti, kuri saņēma adalimumabu vai placebo, 16. vai 24. nedēļā (atkarībā no atbildes reakcijas statusa) tika atkārtoti randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu iksekizumabu Q2W vai Q4W. 243 pacienti pabeidza 3 gadu pagarinājuma periodu, kura laikā lietoja iksekizumabu.

Psoriātiskā artrīta pētījumā 2 (SPIRIT-P2) tika iesaistīti pacienti, kuri iepriekš bija lietojuši pret-TNF līdzekli un pārtraukuši tā lietošanu efektivitātes trūkuma vai nepanesības dēļ (pret-TNF-IR pacienti). Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, iksekizumabu 80 mg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) vai 80 mg ik pēc 4 nedēļām (Q4W). Abas iksekizumaba shēmas ietvēra 160 mg sākumdevu. 56% un 35% pacientu bija neatbilstoša atbildes reakcija attiecīgi uz 1 pret-TNF līdzekli vai 2 pret-TNF līdzekļiem. Pētījumā SPIRIT-P2 vērtēti 363 pacienti, no kuriem 41% vienlaicīgi lietoja MTX, un vidējā deva nedēļā bija 16,1 mg. 73,2% pacientu, kuri vienlaicīgi lietoja MTX, deva bija 15 mg vai lielāka. Pacientiem, kuriem bija neatbilstoša atbildes reakcija 16. nedēļā, saņēma glābšanas terapiju (izmaiņas pamata terapijā). Pacienti, kuri lietoja iksekizumabu Q2W vai Q4W, turpināja lietot sākotnēji noteikto iksekizumaba devu. Pacienti, kuri saņēma placebo, 16. vai 24. nedēļā (atkarībā no atbildes reakcijas statusa) tika atkārtoti randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu iksekizumabu Q2W vai Q4W. 168 pacienti pabeidza 3 gadu pagarinājuma periodu, kura laikā lietoja iksekizumabu.

Pazīmes un simptomi

Ārstēšana ar iksekizumabu būtiski samazināja slimības aktivitātes rādītājus, salīdzinot ar placebo, 24. nedēļā (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti SPIRIT-P1 un SPIRIT-P2 24. nedēļā

Mērķa kritēriji	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
					Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība no placebo (95% TI)					Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība no placebo (95% TI)	
	PBO (N = 106)	Iksesizum abs Q4W (N = 107)	Iksesizum abs Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Iksesizumu mabs Q4W	Iksesizumu mabs Q2W	PBO (N = 118)	Iksesizum abs Q4W (N = 122)	Iksesizum abs Q2W (N = 123)	Iksesizumu mabs Q4W	Iksesizumu mabs Q2W
ACR 20 atbildes reakcija, n (%)											
24. nedēļa	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
ACR 50 atbildes reakcija, n (%)											
24. nedēļa	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
ACR 70 atbildes reakcija, n (%)											
24. nedēļa	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
Minimāla slimības aktivitāte (MDA), n (%)											
24. nedēļa	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
ACR 50 un PASI 100 atbildes reakcija pacientiem, kuriem pētījuma sākumā psoriāzes izraisīti ādas bojājumi bija konstatējami uz ≥3% KVL, n (%)^d											
24. nedēļa	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

Saīsinājumi: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% atbildes reakcijas

rādītājs; ADA = adalimumabs; KVL = ķermeņa virsmas laukums; TI = ticamības intervāls; Q4W = iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām; Q2W = iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām; N = pacientu skaits analizējamā populācijā; n = pacientu skaits noteiktajā kategorijā; NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana; PASI 100 = psoriāzes laukuma un smaguma indeksa vērtības uzlabojums par 100%; PBO = placebo.

Piezīme: pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju 16. nedēļā vai pārtrauca zāļu lietošanu vai par kuriem trūka datu, 24. nedēļas analizē tika iekļauti kā pacienti, kuriem nav atbildes reakcijas.

Vienlaicīga cDMARD terapija ietvēra MTX, leflunomīdu un sulfasalazīnu.

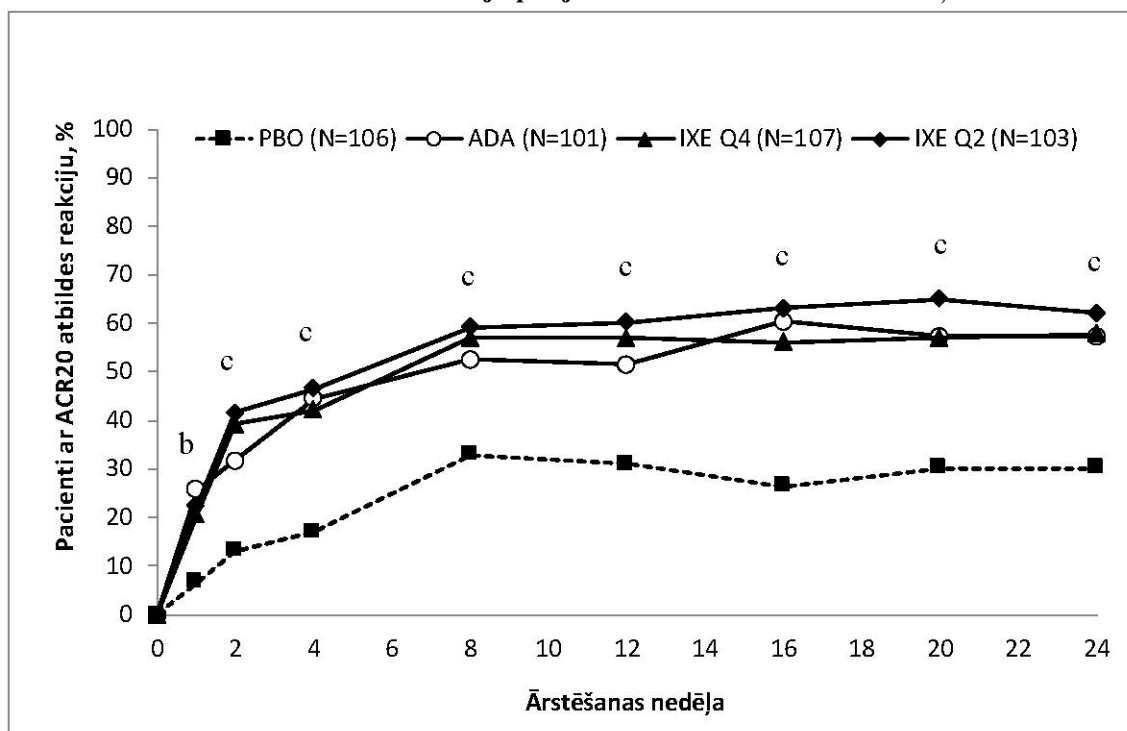
a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

Pacientiem ar jau esošu daktilītu vai entezītu ārstēšana ar iksekizumabu Q4W nodrošināja daktilīta un entezīta samazinājumu 24. nedēļā salīdzinājumā ar placebo (izvēseļošanās: attiecīgi 78%, salīdzinot ar 24%; $p < 0,001$, un 39%, salīdzinot ar 21%; $p < 0,01$).

Pacientiem, kuriem bija skarti $\geq 3\%$ KVL, ādas veselības uzlabojums 12. nedēļā, ko noteica pēc slimības smaguma indeksa vērtības uzlabojuma par 75% psoriāzes skartajā ādas apvidū (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI 75), bija konstatējams 67% pacientu (94/141), kuri saņēma zāles Q4W, un 9% pacientu (12/134), kuri saņēma placebo ($p < 0,001$). Iksekizumaba Q4W grupā salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$) bija lielāks tādu pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija sasniegta PASI 75, PASI 90 vai PASI 100 atbildes reakcija. Pacientiem, kuriem vienlaicīgi bija vidēji smaga līdz smaga psoriāze un psoriātisks artrīts, iksekizumaba Q2W lietošanas shēma nodrošināja būtiski labākus atbildes reakcijas rādītājus PASI 75, PASI 90 un PASI 100 vērtējumā salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,001$), un ar to tika novērots klīniski nozīmīgs ieguvums salīdzinājumā ar Q4W lietošanas shēmu.

Būtiski izteiktāka atbildes reakcija uz ārstēšanu ar iksekizumabu salīdzinājumā ar placebo bija jau no 1. nedēļas, vērtējot ACR 20, no 4. nedēļas, vērtējot ACR 50, un no 8. nedēļas, vērtējot ACR 70, un tā saglabājās līdz 24. nedēļai; pacientiem, kuri turpināja pētījumu, efekts saglabājās visu 3 gadu garumā.

4. attēls. ACR 20 atbildes reakcija pētījumā SPIRIT-P1 līdz 24. nedēļai



Iksekizumabs Q2W un Q4W: ^b $p < 0,01$ un ^c $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

Pētījumos SPIRIT-P1 un SPIRIT-P2, vērtējot ACR 20/50/70, pacientiem ar psoriātisku artrītu novēroja līdzīgu atbildes reakciju, neatkarīgi no tā, vai viņi vienlaicīgi lietoja cDMARD, ar MTX vai bez tā.

Pētījumos SPIRIT-P1 un SPIRIT-P2 uzlabojumu novēroja visos ACR rādītāju komponentos, arī attiecībā uz sāpēm pacienta vērtējumā. 24. nedēļā ar iksekizumabu ārstēto pacientu grupā bija lielāks tādu pacientu īpatsvars, kuriem bija vērojama psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritērijiem (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) atbilstoša atbildes reakcija.

Pētījumā SPIRIT-P1, vērtējot pēc ACR 20/50/70, MDA, entezīta izzušanas, daktilīta izzušanas un PASI 75/90/100 atbildes reakcijas biežuma, efektivitāte saglabājās līdz 52. nedēļai.

Iksekizumaba efektivitāte un drošums tika pierādīti neatkarīgi no vecuma, dzimuma, rases, slimības ilguma, sākotnējās ķermeņa masas, sākotnējās psoriāzes iesaistes, sākotnējiem CRP rādītājiem, sākotnējiem DAS28-CRP rādītājiem, vienlaicīgas kortikosteroīdu lietošanas un iepriekšējās ārstēšanas ar bioloģiskajiem līdzekļiem. Iksekizumaba bija efektīvs pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši bioloģiskos līdzekļus, pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši bioloģiskos līdzekļus, un pacientiem, kuriem bioloģisko līdzekļu terapija bija neveiksmīga.

Pētījumā SPIRIT-P1 63 pacienti saņēma iksekizumabu Q4W 3 gadu garumā. No 107 iksekizumaba Q4W grupā randomizētajiem pacientiem (NRI analīze ITT populācijā) attiecīgi 54 pacientiem (50%), 41 pacientam (38%), 29 pacientiem (27%) un 36 pacientiem (34%) 156. nedēļā novēroja ACR20, ACR50, ACR70 un MDA atbildes reakciju.

Pētījumā SPIRIT-P2 70 pacienti saņēma iksekizumabu Q4W 3 gadu garumā. No 122 iksekizumaba Q4W grupā randomizētajiem pacientiem (NRI analīze ITT populācijā) attiecīgi 56 pacientiem (46%), 39 pacientiem (32%), 24 pacientiem (20%) un 33 pacientiem (27%) 156. nedēļā novēroja ACR20, ACR50, ACR70 un MDA atbildes reakciju.

Radiogrāfiska atbildes reakcija

Pētījumā SPIRIT-P1 radiogrāfiski vērtēja strukturālu bojājumu inhibīciju, ko izteica kā izmaiņas modificētā kopējā *Sharp* skalā (mTSS) un tās komponentos, erozijas skalā (ES) un locītavas spraugas sašaurinājuma skalā (*Joint Space Narrowing*, JSN) 24. un 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. 24. nedēļas dati ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula. Izmaiņas modificētā kopējā *Sharp* skalā pētījumā SPIRIT-P1

					Atšķirība no placebo (95% TI)	
	PBO (N = 106)	Iksekizumab s Q4W (N = 107)	Iksekizumab s Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Iksekizumab s Q4W	Iksekizumab s Q2W
Sākotnējā indeksa vērtība, vidējā (SN)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NP	NP
Izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, LSM (SK)	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

Saīsinājumi: ADA = adalimumabs; TI = ticamības intervāls; Q4W = iksekizumabs 80 mg ik pēc 4 nedēļām; Q2W = iksekizumabs 80 mg ik pēc 2 nedēļām; LSM = mazāko kvadrātu vidējā vērtība; N = pacientu skaits analizējamā populācijā; PBO = placebo; SK = standartkļūda; SN= standartnovirze.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

24. nedēļā iksekizumabs bija inhibējis radiogrāfiski konstatējamu locītavu bojājumu progresēšanu (11. tabula) un tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem bija radiogrāfiski konstatējama locītavu bojājumu progresēšana (ko definēja kā izmaiņas mTSS skalā par $\leq 0,5$ salīdzinājumā ar

sākumstāvokli) laikā no randomizācijas līdz 24. nedēļai, bija 94,8% iksekizumaba Q2W grupā ($p<0.001$), 89,0% iksekizumaba Q4W grupā ($p=0.026$), 95,8% adalimumaba grupā ($p<0.001$), visu salīdzinot ar 77,4% placebo grupā. 52. nedēļā vidējās mTSS izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 0,27 placebo/iksekizumaba Q4W grupā, 0,54 iksekizumaba Q4W/iksekizumaba Q4W grupā un 0,32 adalimumaba/iksekizumaba Q4W grupā. Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem laikā no randomizācijas līdz 52. nedēļai nebija radiogrāfiski konstatējama locītavu bojājumu progresēšana, bija 90,9% placebo/iksekizumaba Q4W grupā, 85,6% iksekizumaba Q4W/iksekizumaba Q4W grupā un 89,4% adalimumaba/iksekizumaba Q4W grupā. Pacientiem netika konstatēta strukturāla progresēšana salīdzinājumā ar sākumstāvokli (definējot kā $mTSS \leq 0,5$) šādās ārstēšanas grupās: placebo/iksekizumaba Q4W grupā - 81,5% ($N=22/27$), iksekizumaba Q4W/iksekizumaba Q4W grupā - 73,6% ($N=53/72$) un adalimumaba/iksekizumaba Q4W grupā - 88,2% ($N=30/34$).

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Pētījumos SPIRIT-P1 un SPIRIT-P2 pacientiem, kuri lietoja iksekizumabu Q2W ($p<0,001$) vai Q4W ($p<0,001$), bija konstatējams būtisks fizisko funkciju uzlabojums salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo, vērtējot pēc Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (HAQ-DI) 24. nedēļā, un pētījumā SPIRIT-P1 šāds uzlabojums saglabājās līdz 52. nedēļai.

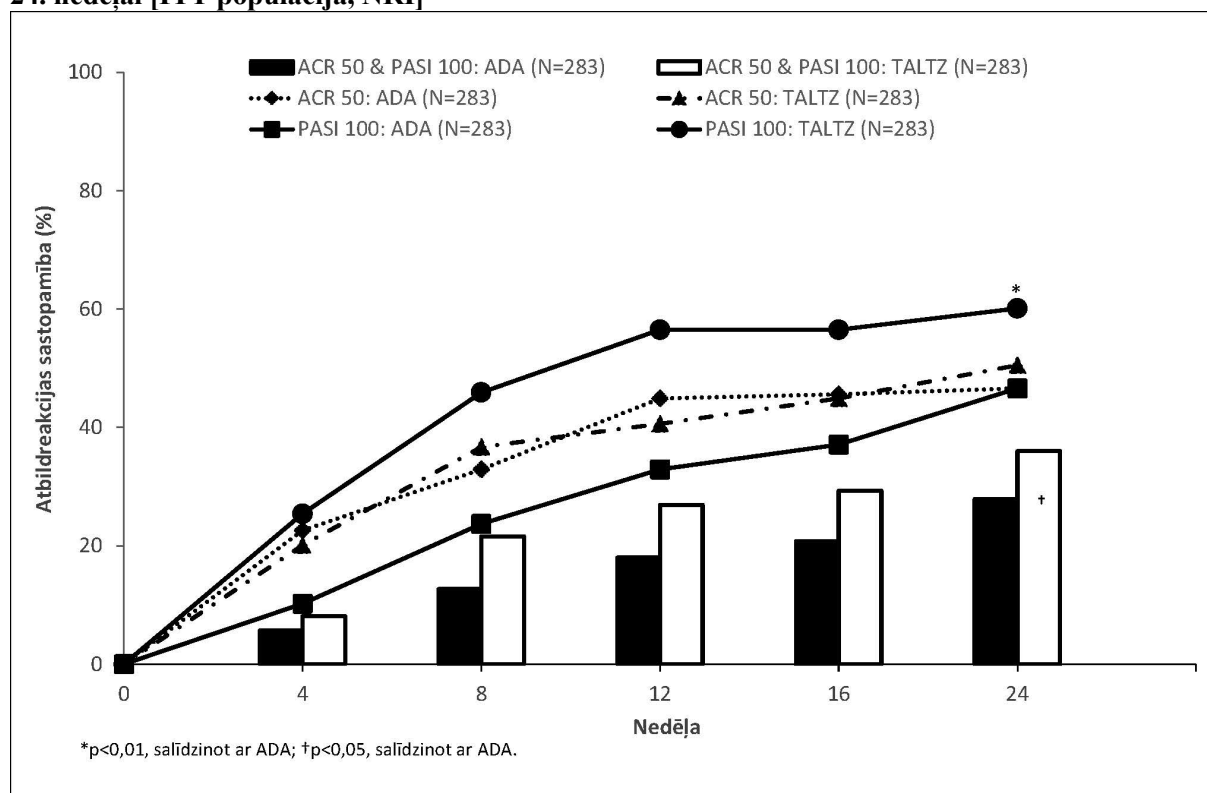
Pacienti, kuri saņēma iksekizumabu, ziņoja par ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, vērtējot pēc *Short Form-36 Health Survey* fizisko komponentu kopsavilkuma (SF-36 PCS) ($p<0,001$). Pierādīts arī noguruma samazinājums, vērtējot pēc noguruma smaguma NRS rādītājiem ($p<0,001$).

Pēcreģistrācijas 4. fāzes tiešs salīdzinošs pētījums

Iksekizumaba efektivitāte un drošums tika pētīts daudzcentru, randomizētā, nemaskētā, vērtētajam slēptā, paralēlu grupu pētījumā (SPIRIT-H2H) salīdzinājumā ar adalimumabu (ADA) 566 pacientiem ar PsA, kuri iepriekš nebija saņēmuši bioloģiskas izcelsmes slimību modificējošas pretreimatisma zāles (*biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARD*). Pētījuma sākumā pacienti tika stratificēti, pamatojoties uz vienlaikus lietotajām *cDMARD* un vidēji smagas vai smagas psoriāzes esamību ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ un $sPGA \geq 3$).

Vērtējot pētījuma primāro mērķa kritēriju – vienlaikus panāktu ACR 50 un PASI 100 atbildes reakciju 24. nedēļā – iksekizumabs bija pārrāks par ADA (iksekizumabs 36,0 % un ADA 27,9 %; $p=0,036$, 95 % ticamības intervāls [0,5 %, 15,8 %]). Iksekizumabs bija arī vismaz līdzvērtīgs (iepriekš definēta robežvērtība -12 %) ar ADA, vērtējot ACR 50 (ITT analīze: 3,9 % starpība ar ADA grupu; 95 % TI [-4,3 %; 12,1 %; PPS analīze iksekizumabs: 52,3 %, ADA: 53,1 %, atšķirība: -0,8 % [TI: -10,3 %; 8,7 %]), un pārrāks par ADA, vērtējot PASI 100 24. nedēļā (60,1 % iksekizumaba grupā un 46,6 % ADA grupā, $p=0,001$); šie mērķa kritēriji bija pētījuma galvenie sekundārie mērķa kritēriji. 52. nedēļā lielākai daļai ar iksekizumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar ADA, vienlaikus tika sasniegta ACR50 un PASI 100 atbildes reakcija [39% (111/283) pret 26% (74/283)] un PASI 100 atbildes reakcija [64% (182/283) pret 41% (117/283)]. Iksekizumaba un ADA lietošanas rezultātā tika novēroti vienādi ACR50 atbildes reakcijas rādītāji [49,8% (141/283) pret 49,8% (141/283)]. Atbildes reakcija pret iksekizumabu nemainījās atkarībā no tā, vai to lietoja monoterapijā vai vienlaikus ar metotreksātu.

5. attēls. Primārā mērķa kritērija (vienlaicīga ACR 50 un PASI 100) un galveno sekundāro mērķa kritēriju (ACR 50; PASI 100) atbildes reakcijas sastopamība no 0. līdz 24. nedēļai [ITT populācija, NRI]**



**Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi iksekizumabu lietoja 160 mg devā 0. nedēļā, tad - 80 mg ik pēc 2 nedēļām līdz 12. nedēļai un turpmāk – ik pēc 4 nedēļām, bet pārējiem pacientiem – 160 mg devā 0. nedēļā, bet turpmāk - 80 mg ik pēc 4 nedēļām; pacientiem ar vidēji smagu vai smagu perēkļveida psoriāzi ADA lietoja 80 mg devā 0. nedēļā, tad – 40 mg ik pēc 2 nedēļām, sākot no 1. nedēļas, bet pārējiem pacientiem – 40 mg devā 0. nedēļā, bet turpmāk – 40 mg ik pēc 2 nedēļām.

Nozīmības līmenis norādīts tikai iepriekš definētam un vairākkārt testētam mērķa kritērijam.

Aksiāls spondiloartrīts

Iksekizumabu vērtēja kopumā 960 pieaugušiem pacientiem ar aksiālu spondiloartrītu trijos randomizētos, placebo kontrolētos pētījumos (divos pētījumos par aksiālu spondiloartrītu ar radiogrāfisku apstiprinājumu, vienā pētījumā bez radiogrāfiska apstiprinājuma).

Aksiāls spondiloartrīts ar radiogrāfisku apstiprinājumu

Iksekizumabu vērtēja kopumā 657 pacientiem divos randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos (COAST-V un COAST-W) pieaugušiem pacientiem, kuriem bija aktīva slimība, ko definēja pēc Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) rādītāja ≥ 4 un kopējā muguras sāpju rādītāja ≥ 4 ciparu skalā, neskatoties uz terapiju ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Abos pētījumos sākumstāvoklī simptomi pacientiem bija vidēji 17 gadus (mediāna - 16 gadi). Pētījumu sākumā aptuveni 32% pacientu saņēma vienlaicīgu terapiju ar cDMARD.

Pētījumā COAST-V vērtēja 341 pacientu bez iepriekšējas bioloģisko zāļu lietošanas pieredzes, kas tika ārstēti ar iksekizumabu 80 mg vai 160 mg devā 0. nedēļā un turpmāk 80 mg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) vai ik pēc 4 nedēļām (Q4W), adalimumabu devā 40 mg ik pēc 2 nedēļām vai placebo. Pacienti, kuri saņēma placebo, 16. nedēļā tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu iksekizumabu (160 mg sākumdevu, pēc tam 80 mg Q2W vai Q4W). Pacienti, kuri saņēma adalimumabu, 16. nedēļā tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu iksekizumabu (80 mg Q2W vai Q4W).

Pētījumā COAST-W vērtēja 316 pacientus ar iepriekšēju 1 vai 2 TNF inhibitoru lietošanas pieredzi (90% bija bijusi neatbilstoša atbildes reakcija, bet 10% bija TNF inhibitoru nepanesība). Visi pacienti saņēma iksekizumabu 80 vai 160 mg devā 0. nedēļā un turpmāk 80 mg Q2W vai Q4W, vai arī placebo. Pacienti, kuri saņēma placebo, 16. nedēļā tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu iksekizumabu (160 mg sākumdevu, pēc tam 80 mg Q2W vai Q4W).

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem 16. nedēļā bija sasniegta *Assessment of Spondyloarthritis International Society 40* (ASAS40) atbildes reakcija.

Klīniska atbildes reakcija

Abos pētījumos pacientiem, kuri saņēma iksekizumabu 80 mg Q2W vai 80 mg Q4W, 16. nedēļā bija vērojams izteiktāks ASAS40 un ASAS20 atbildes reakcijas pieaugums (12. tabula). Neatkarīgi no vienlaicīgi lietotās terapijas atbildes reakcija pacientiem bija līdzīga. Pētījumā COAST-W atbildes reakcija bija vērojama neatkarīgi no iepriekš lietoto TNF inhibitoru skaita.

12. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumos COAST-V un COAST-W 16. nedēļā

	COAST-V, bez bioloģisko zāļu lietošanas pieredzes				COAST-W, ar TNF inhibitoru lietošanas pieredzi		
	Ikseki- zumu mabs 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (n=87)	Atšķirība no placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Ikseki- zumu mabs 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (n=104)	Atšķirība no placebo ^g
ASAS20 atbildes reakcija ^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 atbildes reakcija ^{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							
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-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 indeksa vērtība							
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-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) ***
Mugurkaula MRI SPARCC ^d							
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-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 (%) (zema slimības aktivitāte), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%) ⁱ	5 (4,8%) ⁱ	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (neaktīva slimība), 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 Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	-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 Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli <i>Pētījuma sākums</i>	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) ***

Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzēto pacientu populācijā; NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana; pacienti, par kuriem trūka datu, tika skaitīti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

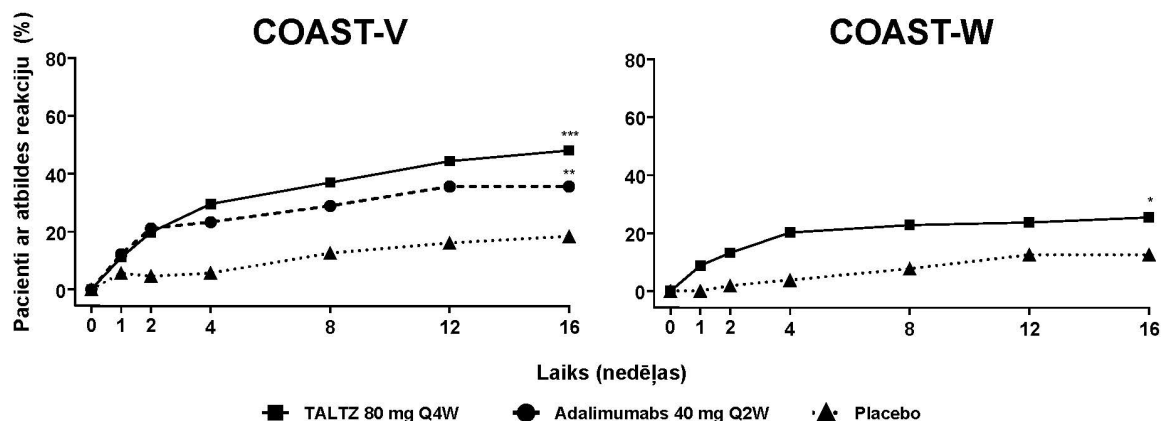
ASAS HI = *Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index* (Spondiloartrīta novērtējums - Starptautiskās biedrības veselības indekss); ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss); BASDAI = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bath ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss); CFB =

least square mean change from baseline at Week 16 (izmaiņas 16. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli, mazāko kvadrātu vidējās vērtības); MRI Spine SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (Kanādas Spondiloartrīta izpētes konsorcijs Magnētiskās rezonanses mugurkaula rādītāju indekss; 23 diskovertebrālo vienību skalā)

- ^a 0. nedēļā pacienti saņēma 80 mg vai 160 mg iksekizumabu.
- ^b ASAS20 atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par $\geq 20\%$ un absolūtais uzlabojums par ≥ 1 vienību (diapazons no 0 līdz 10) salīdzinājumā ar sākumstāvokli ≥ 3 no 4 domēniem (pacienta vispārējais stāvoklis, muguras sāpes, funkcijas un iekaisums), kā arī nepasliktināšanās par $\geq 20\%$ un ≥ 1 vienību (diapazons no 0 līdz 10) atlikušajā domēnā. ASAS40 atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par $\geq 40\%$ un absolūtais uzlabojums par ≥ 2 vienībām salīdzinājumā ar sākumstāvokli ≥ 3 no 4 domēniem bez jebkāda pasliktinājuma atlikušajā domēnā.
- ^c Primārais mērķa kritērijs.
- ^d ITT pacientu, par kuriem ir sākumstāvokļa MR dati, skaits ir šāds: COAST-V: iksekizumabs, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: iksekizumabs, $n = 58$; PBO, $n = 51$.
- ^e BASDAI50 atbildes reakcija definēta kā BASDAI indeksa vērtības uzlabojums par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli.
- ^f ASAS HI: SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) novērtējums visos domēnos.
- ^g Ziņotās vērtības ir % atšķirības (95% TI) kategorijas mainīgajiem un LSM atšķirības (95% TI) pastāvīgajiem mainīgajiem.
- ^h post hoc analīze bez korekcijas atbilstoši multiplicitātei.
- ⁱ Iepriekš noteikts, bet bez iedalīšanas kategorijās atbilstoši multiplicitātei.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

16. nedēļā bija vērojams uzlabojums nozīmīgākajos ASAS40 atbildes reakcijas kritēriju komponentos (muguras sāpes, BASFI, pacienta vispārējais novērtējums, stīvums), kā arī citu slimības aktivitātes rādītāju, tostarp CRP, uzlabojums.

6. attēls. ASAS40 atbildes reakciju sasniegušo pacientu procentuālais daudzums pētījumos COAST-V un COAST-W laikā līdz 16. nedēļai, NRI^a



- ^a Pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

Pacientiem novērotā atbildes reakcija, vērtējot pēc ASAS40, bija līdzīga neatkarīgi no sākotnējās CRP koncentrācijas, sākotnējās ASDAS indeksa vērtības vai mugurkaula MRI SPARCC indeksa vērtības. ASAS40 atbildes reakcija tika pierādīta neatkarīgi no vecuma, dzimuma, rases, slimības

ilguma, ķermeņa masas pētījuma sākumā, BASDAI indeksa vērtības pētījuma sākumā un iepriekš lietotajām bioloģiskajām zālēm.

Pētījumos COAST-V un COAST-W efektivitāte saglabājās līdz 52. nedēļai, vērtējot pēc 12. tabulā minētajiem mērķa kritērijiem, tai skaitā ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI, un ASAS HI atbildes reakcijas rādītāja.

Ar veselību saistītie iznākumi

Muguras sāpju ziņā uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija vērojams jau 1. nedēļā un saglabājās līdz pat 16. nedēļai [iksekizumabs salīdzinājumā ar placebo: COAST-V -3,2 salīdzinājumā ar -1,7; COAST-W -2,4 salīdzinājumā ar -1,0]; noguruma un spinālā kustīguma ziņā uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija vērojams 16. nedēļā. Uzlabojums muguras sāpju, noguruma un spinālā kustīguma ziņā saglabājās līdz pat 52. nedēļai.

Aksiāls spondiloartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Iksekizumabu vērtēja randomizētā, dubultmaskētā pētījumā ar 52 nedēļu periodu, kurā bija kontrole ar placebo (COAST-X); pētījumā piedalījās 303 pieauguši pacienti, kuriem vismaz 3 mēnešus bija bijis aktīvs aksiāls spondiloartrīts. Pacientiem bija jābūt objektīvām iekaisuma pazīmēm, par ko liecināja paaugstināta C reaktīvā proteīna (CRP) koncentrācija un/vai sakroileīts magnētiskajā rezonansē (MR), bet bez pārliecinošiem pierādījumiem par strukturālām izmaiņām sakroileālās locītavās. Pacientiem bija aktīva slimība, ko definēja pēc *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) rādītāja ≥ 4 un muguras sāpju rādītāja ≥ 4 ciparu skalā (NRS, *Numeric Rating Scale*) diapazonā no 0 līdz 10, neskatoties uz terapiju ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Pacienti saņēma iksekizumabu 80 mg vai 160 mg devā 0. nedēļā un turpmāk 80 mg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) vai 80 mg ik pēc 4 nedēļām (Q4W), vai placebo. Devas koriģēšana un/vai vienlaicīgas zāļu terapijas (NPL, *cDMARD*, kortikosteroīdi, pretsāpju līdzekļi) uzsākšana bija atļauta, sākot no 16. nedēļas.

Pētījuma sākumā axSpA simptomi bez radiogrāfiska apstiprinājuma pacientiem bija vidēji 11 gadus. Aptuveni 39% pacientu saņēma vienlaicīgu terapiju ar *cDMARD*.

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem 16. nedēļā bija sasniegta *Assessment of Spondyloarthritis International Society 40* (ASAS40) atbildes reakcija.

Klīniska atbildes reakcija

Lietojot iksekizumabu 80 mg Q4W, ASAS40 atbildes reakcija 16. nedēļā bija sasniegta lielākai daļai pacientu, nekā lietojot placebo (13. tabula). Neatkarīgi no vienlaicīgi lietotās terapijas atbildes reakcija bija līdzīga.

13. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti 16. nedēļā pētījumā COAST-X, NRI^{a,b}

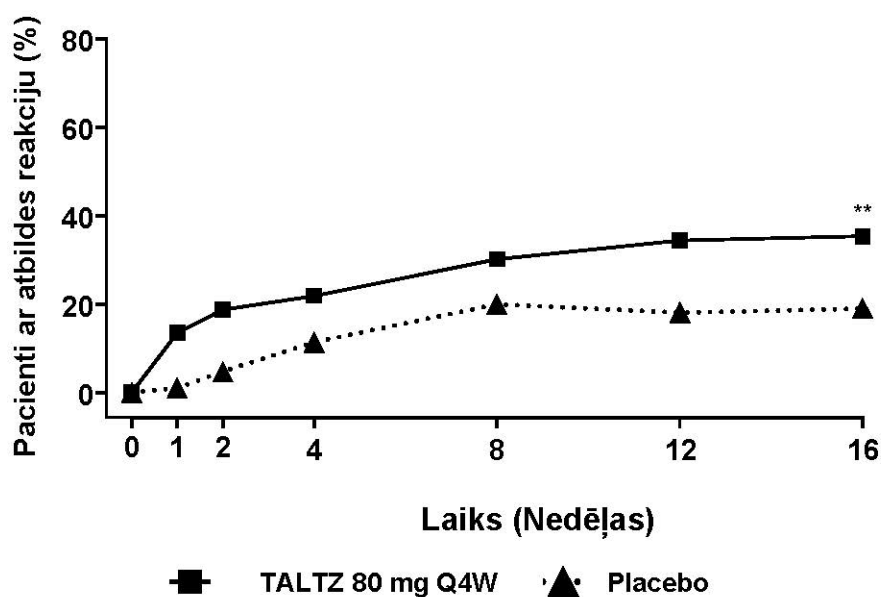
	Iksekizumabs 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Atšķirība no placebo^h
ASAS20 atbildes reakcija ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8) *
ASAS40 atbildes reakcija ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli Pētījuma sākums	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
BASDAI indeksa vērtība			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli Pētījuma sākums	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3; -0,1) *
MRI SIJ SPARCC^f			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli Pētījuma sākums	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
ASDAS <2,1, n (%) (Zema slimības aktivitāte), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **

SF-36 PCS			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
Pētījuma sākums	33,5	32,6	

- ^a Saīsinājumi: N = pacientu skaits ārstēt paredzēto pacientu populācijā; NRI = pacientu, kuriem nav atbildes reakcijas, rezultātu iekļaušana. ASDAS = ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Bath ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli = mazāko kvadrātu vidējās izmaiņas 16. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli; MRI SIJ SPARCC = Kanādas Spondiloartrīta izpēti konsorcijs Magnētiskās rezonanses sakroileālās locītavas rādītāju indekss (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint).
- ^b Pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.
- ^c 0. nedēļā pacienti saņēma 80 mg vai 160 mg iksekizumabu.
- ^d ASAS20 atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par $\geq 20\%$ un absolūtais uzlabojums par ≥ 1 vienību (diapazons no 0 līdz 10) salīdzinājumā ar sākumstāvokli ≥ 3 no 4 domēniem (pacienta vispārējais stāvoklis, muguras sāpes, funkcijas un iekaisums), kā arī nepasliktināšanās par $\geq 20\%$ un ≥ 1 vienību (diapazons no 0 līdz 10) atlikušajā domēnā. ASAS40 atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par $\geq 40\%$ un absolūtais uzlabojums par ≥ 2 vienībām salīdzinājumā ar sākumstāvokli ≥ 3 no 4 domēniem bez jebkāda pasliktinājuma atlikušajā domēnā.
- ^e Primārais mērķa kritērijs 16. nedēļā.
- ^f ITT pacientu, par kuriem MR dati sākumstāvoklī un 16. nedēļā, skaits ir šāds: iksekizumabs, n = 85; PBO, n = 90.
- ^g Pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas. Procentuālā daudzuma rādītāji ir balstīti uz tādu pacientu skaitu ITT populācijā, kuriem sākotnējā ASDAS vērtība bija $\geq 2,1$.
- ^h Ziņotās vērtības ir % atšķirības (95% TI) kategorijas mainīgajiem un LSM atšķirības (95% TI) pastāvīgajiem mainīgajiem.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo.

16. nedēļā vērojamais uzlabojums nozīmīgākajos ASAS40 atbildes reakcijas kritēriju komponentos (muguras sāpes, BASFI, pacienta vispārējais novērtējums, stīvums), kā arī citu slimības aktivitātes rādītāju uzlabojums, liecināja par būtisku klīnisku uzlabojumu.

7. attēls. ASAS40 atbildes reakciju sasniegušo pacientu procentuālais daudzums pētījumā COAST-X līdz 16. nedēļai, NRI^a



- ^a Pacienti, par kuriem trūka datu, tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.
- ** $p < 0,01$ salīdzinājumā ar placebo.

Efektivitāte saglabājās līdz 52. nedēļai, vērtējot pēc 13. tabulā parādītajiem mērķa kritērijiem.

Ar veselību saistītie iznākumi

Muguras sāpju ziņā uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija vērojams jau 1. nedēļā un saglabājās līdz pat 16. nedēļai [iksekizumabs salīdzinājumā ar placebo: COAST-X: -2,4 salīdzinājumā ar -1,5]. Turklāt iksekizumaba grupā, salīdzinot ar placebo grupu, lielākam skaitam pacientu bija sasniegts labs veselības stāvoklis (ASAS HI ≤ 5) 16. un 52. nedēļā.

Ar aksiālo spondiloartrītu saistītie ilgtermiņa iznākumi

Pacientiem, kuri pabeidza vienu no trim pivotālajiem pētījumiem COAST-V/W/X (52 nedēļas), tika piedāvāta dalība ilgtermiņa pagarinājuma un randomizētā terapijas beigšanas pētījumā (COAST-Y, iesaistot 350 un 423 pacientus attiecīgi iksekizumabs Q4W un Q2W). No tiem, kuri sasniedza remisiju 157/773 (20,3%) (ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss [ASDAS] $< 1,3$ vismaz vienu reizi un ASDAS $\geq 2,1$ ne reizi 16 un 20 nedēļu laikā), 155 pacienti, kuri bija lietojuši iksekizumabu līdz 76 nedēļām, tika randomizēti pētījuma COAST-Y 24. nedēļā (placebo, N=53; iksekizumabs Q4W, N=48; un iksekizumabs Q2W, N=54); 148 (95,5 %) no šiem pacientiem ieradās 64. nedēļas vizītē (placebo, N=50; iksekizumabs Q4W, N=47; iksekizumabs Q2W, N=51). Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars randomizētajā terapijas beigšanas populācijā, kuriem nebija paasinājumu laikā no 24. līdz 64. nedēļai (kombinētās iksekizumaba Q2W un iksekizumaba Q4W grupas, salīdzinot ar placebo). Pacientu skaits (NRI), kuriem laikā no 24. līdz 64. nedēļai nebija paasinājumu, bija ievērojami lielāks kombinētajās iksekizumaba grupās (83,3% (85/102), $p < 0,001$) un iksekizumaba Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$), nekā to grupā, kuri pārtrauca lietot iksekizumabu un sāka lietot placebo (54,7 % (29/53)). Iksekizumabs (abās kombinētajās iksekizumaba grupās un iksekizumaba Q4W grupā) ievērojami pagarināja laiku līdz paasinājumam (*Log-Rank tests*, attiecīgi $p < 0,001$ un $p < 0,01$), salīdzinot ar placebo.

Pacientiem, kuri ilgstoši saņēma iksekizumabu Q4W (N=157), ASAS40, ASDAS $< 2,1$ un BASDAI50 atbildes reakcijas saglabājās līdz 116. nedēļai.

Imunizācija

Veselu brīvprātīgo pētījumā neatklāja ar drošumu saistītas problēmas attiecībā uz divām inaktivētām vakcīnām (tetāna un pneimokoku), kas ievadītas pēc divu iksekizumaba devu lietošanas (vienas 160 mg lielas devas un pēc divām nedēļām ievadītas 80 mg devas), tomēr dati par imunizāciju nebija pietiekami, lai izdarītu secinājumus par pietiekamu imūno atbildes reakciju uz šīm vakcīnām pēc iksekizumaba lietošanas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus iksekizumaba vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās perēklainās psoriāzes un psoriātiska artrīta/ aksiāla spondiloartrīta ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas iksekizumaba devas ievadīšanas psoriāzes pacientiem, lietojot 5 - 160 mg devu, vidējā maksimālā koncentrācija tika sasniegta 4 – 7 dienu laikā. Iksekizumaba vidējā (SN) maksimālā koncentrācija plazmā ($C_{\max}$) pēc 160 mg sākumdevas lietošanas bija 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Pēc 160 mg sākumdevas lietošanas, izmantojot dozēšanas shēmu pa 80 mg ik pēc 2 nedēļām, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta līdz 8. nedēļai. Aprēķinātā vidējā (SN) $C_{\max,ss}$, un $C_{\text{trough},ss}$ ir 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ un 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Pēc pārejas no lietošanas shēmas 80 mg ik pēc 2 nedēļām uz lietošanas shēmu 80 mg ik pēc 4 nedēļām 12. nedēļā līdzsvara koncentrācija tiktu sasniegta pēc aptuveni 10 nedēļām. Aprēķinātā vidējā (SN) $C_{max,ss}$ un $C_{trough,ss}$ ir 14,6 (6,04) µg/ml un 1,87 (1,30) µg/ml.

Visās analizēs iksekizumaba vidējā bioloģiskā pieejamība pēc subkutānas ievadīšanas bija 54 - 90%.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analizēm, vidējais kopējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,11 l.

Biotransformācija

Iksekizumabs ir monoklonāla antivielas un, paredzams, ka tā katabolisma rezultātā sadalīsies par nelieliem peptīdiem un aminoskābēm tāpat kā endogēnie imūnglobulīni.

Eliminācija

Populācijas FK analizē vidējais seruma klīrenss bija 0,0161 l/h. Klīrenss nav atkarīgs no devas. Pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem aprēķinātais vidējais eliminācijas pusperiods pacientiem ar perēkļaino psoriāzi ir 13 dienas.

Linearitāte/nelinearitāte

Zemādas injekcijas veidā ievadīto 5 - 160 mg devu diapazonā iedarbības intensitāte (laukums zem līknes jeb AUC) palielinājās proporcionāli.

Farmakokinētiskās īpašības dažādu indikāciju gadījumā

Iksekizumaba farmakokinētiskās īpašības perēkļainās psoriāzes, psoriātiskā artrīta, aksiāla spondiloartrīta ar radiogrāfisku apstiprinājumu un aksiāla spondiloartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma indikāciju gadījumā bija līdzīgas.

Gados vecāki cilvēki

No 4204 perēkļainās psoriāzes pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos lietojuši iksekizumabu, kopumā 301 bija 65 gadus vecs vai vecāks un 36 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. No 1118 pacientiem ar psoriātisku artrītu, kuri saņēma iksekizumabu klīniskajos pētījumos, kopumā 122 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki, bet 6 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi ierobežotam skaitam gados vecāku pacientu ($n = 94 \geq 65$ gadus veciem cilvēkiem un $n = 12 \geq 75$ gadus veciem cilvēkiem), klīrenss gados vecākiem pacientiem un pacientiem līdz 65 gadu vecumam bija līdzīgs.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Specifiski klīniski farmakoloģiski pētījumi nieru un aknu darbības traucējumu ietekmes uz iksekizumaba FK novērtēšanai nav veikti. Paredzams, ka caur nierēm izvadītais nemainīta iksekizumaba, IgG grupas monoklonālas antivielas, daudzums būs mazs un maznozīmīgs; tāpat IgG grupas monoklonālas antivielas tiek izvadītas galvenokārt intracelulāra katabolisma ceļā, tādēļ nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi ietekmēs iksekizumaba klīrensu.

Pediātriskā populācija

Pediātriskajiem pacientiem ar psoriāzi (vecumā no 6 līdz 18 gadiem) lietoja iksekizumabu atbilstoši pediātriskajai dozēšanas shēmai 12 nedēļu garumā. Pacientiem, kuru ķermeņa masa bija > 50 kg un

no 25 līdz 50 kg, vidējā $\pm$ SN zemākā līdzsvara koncentrācija 12. nedēļā bija attiecīgi $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ un $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, farmakoloģisko drošumu, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ikseizumaba ievadīšana subkutāni makaka sugas mērkākiem 39 nedēļas devā līdz 50 mg/kg nedēļā neizraisīja toksisku ietekmi uz orgāniem vai nevēlamu ietekmi uz imūno funkciju (piemēram, no T-šūnām atkarīga antivielu atbildes reakcija un dabīgo galējā šūnu aktivitāte). Mērkākiem vienu reizi nedēļā ievadītā 50 mg/kg deva aptuveni 19 reizi pārsniedz iksekizumaba 160 mg sākumdevu un mērkākiem izraisa iedarbību (AUC), kas vismaz 61 reizi pārsniedz prognozēto vidējo iedarbību cilvēkiem līdzsvara koncentrācijā, lietojot ieteicamo dozēšanas shēmu.

Neklīniskie pētījumi iksekizumaba kancerogēno vai mutagēno īpašību novērtēšanai nav veikti.

Dzimumnobrieduši makaka sugas mērkākiem, kuriem 13 nedēļas vienu reizi nedēļā zemādā ievadīja 50 mg/kg iksekizumaba, nenovēroja ietekmi uz reproduktīviem orgāniem, menstruālo ciklu vai spermu.

Toksiskas ietekmes uz attīstību pētījumi pierādīja, ka iksekizumabs šķērso placentu un ir konstatējams pēcnācēju asinīs līdz 6 mēnešu vecumam. Mērkāku, kuriem ievadīja iksekizumabu, pēcnācējiem postnatālā mirstība bija lielāka nekā kontroles grupas dzīvniekiem. Tas bija saistīts galvenokārt ar agrīnu atnešanos vai mātītes nevērību pret pēcnācējiem, kas ir bieža atrade ar citiem primātiem veiktajos pētījumos un tiek uzskatīta par klīniski nenozīmīgu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Polisorbāts 80 (E 433)
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C līdz 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Taltz var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 5 dienām, temperatūrā līdz 30°C .

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml šķīduma 1. hidrolītiskās klases caurspīdīga stikla šļircē.
Šļirce ir ievietota vienreiz lietojamā vienas devas pildspalvveida injektorā.

Iepakojumā ir 1, 2 vai 3 pildspalvveida pilnšļirces.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rūpīgi jāievēro lietošanas instrukcijā iekļautie norādījumi par pildspalvveida pilnšļirces lietošanu.

Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai.

Taltz nedrīkst lietot, ja ir redzamas sīkas daļiņas vai ja šķīdums ir duļķains un/vai pārlicinoši brūns.

Ja Taltz ir bijis sasalis, to nedrīkst lietot.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 25. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 17. decembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU UN ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU UN ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – 40 mg PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Taltz 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ixekizumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Vienā pilnšļircē ir 40 mg iksekizumaba 0,5 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Turklāt pH korekcijai var būt pievienots nātrija hidroksīds. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.
1 pilnšļirce ar 0,5 ml šķīduma

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nelietot, ja bojāts plombējums.
Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1085/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Taltz 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Taltz 40 mg injekcija
Ixekizumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – 80 mg PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
ixekizumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Vienā pilnšļircē ir 80 mg iksekizumaba 1 ml šķīduma

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Turklāt pH korekcijai var būt pievienots nātrija hidroksīds. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

- 1 pilnšļircē ar 1 ml šķīduma
- 2 pilnšļircēs ar 1 ml šķīduma
- 3 pilnšļircēs ar 1 ml šķīduma

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nelietot, ja bojāts plombējums.
Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Dunderrow,

Kinsale,

Co. Cork

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/15/1085/004 1 pilnšļirce

EU/1/15/1085/005 2 pilnšļirces

EU/1/15/1085/006 3 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Taltz 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Taltz 80 mg injekcija
Ixekizumabam
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE - PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
ixekizumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Vienā pildspalvveida pilnšļircē ir 80 mg iksekizumaba 1 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Turklāt pH korekcijai var būt pievienots nātrija hidroksīds. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

- 1 pildspalvveida pilnšļircē ar 1 ml šķīduma
- 2 pildspalvveida pilnšļircēs ar 1 ml šķīduma
- 3 pildspalvveida pilnšļircēs ar 1 ml šķīduma

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nelietot, ja bojāts plombējums.
Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Dunderrow,

Kinsale,

Co. Cork

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/15/1085/001 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/15/1085/002 2 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/15/1085/003 3 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Taltz

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām
ixekizumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Taltz 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *ixekizumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Taltz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Taltz lietošanas
3. Kā lietot Taltz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Taltz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Taltz un kādam nolūkam to lieto

Taltz satur aktīvo vielu iksekizumabu.

Taltz ir paredzēts tālāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- perēkļainā psoriāze pieaugušajiem;
- perēkļainā psoriāze bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, un pusaudžiem;
- psoriātiskais artrīts pieaugušajiem;
- aksiāls spondiloartrīts pieaugušajiem ar radiogrāfisku apstiprinājumu;
- aksiāls spondiloartrīts pieaugušajiem bez radiogrāfiska apstiprinājuma.

Iksekizumabs pieder zāļu grupai, ko sauc par interleikīnu (IL) inhibitoriem. Šīs zāles darbojas, bloķējot olbaltumvielu, ko sauc par IL-17A un kas veicina psoriāzi un locītavu un mugurkaula iekaisuma slimību.

Perēkļainā psoriāze

Taltz lieto, lai pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, kā arī pusaudžiem ārstētu vidēji smagu vai smagu ādas slimību, ko sauc par perēkļaino psoriāzi. Taltz mazina slimības pazīmes un simptomus.

Taltz lietošana sniegs Jums ieguvumu, uzlabojot ādas izskatu un mazinot tādus simptomus kā ādas lobīšanās, nieze un sāpes.

Psoriātisks artrīts

Taltz lieto, lai pieaugušajiem ārstētu slimību, ko sauc par "psoriātisku artrītu" un kas ir locītavu iekaisuma slimība, kas bieži kombinējas ar psoriāzi. Ja Jums ir psoriātisks artrīts, vispirms Jums lielos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm vai nepanesības gadījumā, Jums lielos Taltz, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus. Taltz var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu.

Jūsu ieguvumi no Taltz lietošanas būs slimības pazīmju un simptomu samazināšanās, fizisko funkciju (spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes) uzlabošanās un locītavu bojājumu palēnināšana.

Aksiāls spondiloartrīts

Taltz lieto, lai ārstētu pieaugušos ar iekaisuma slimību, kas galvenokārt ietekmē mugurkaulu un izraisa mugurkaula locītavu iekaisumu; šīs slimības nosaukums ir aksiālais spondiloartrīts. Ja slimība ir redzama rentgenogrammā, to sauc par “aksiālo spondiloartrītu ar radiogrāfisku apstiprinājumu”; ja tā rodas pacientiem, kuriem rentgenogrammā nav redzamu šīs slimības pazīmju, to sauc par “aksiālo spondiloartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma”. Ja Jums ir aksiālais spondiloartrīts, vispirms Jums lielos citos zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums tiks lietots Taltz slimības pazīmju un simptomu mazināšanai, lai samazinātu iekaisumu un uzlabotu Jūsu fizisko stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms Taltz lietošanas

Nelietojiet Taltz šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret iksekizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jūs varētu būt alerģisks, konsultējieties ar ārstu pirms Taltz lietošanas;
- ja Jums ir infekcija, ko Jūsu ārsts uzskata par nozīmīgu (piemēram, aktīva tuberkuloze).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Taltz lietošanas konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:

- ja Jums pašlaik ir infekcija vai Jums ir ilgstošas vai atkārtotas infekcijas;
- ja Jums ir zarnu iekaisuma slimība, ko sauc par Krona slimību;
- ja Jums ir resnās zarnas iekaisums, ko sauc par čūlaino kolītu;
- ja Jūs saņemat kādu citu psoriāzes (piemēram, imūnsupresantu vai fototerapiju ar ultravioleto gaismu) vai psoriātiskā artrīta ārstēšanu.

Iekaisīga zarnu slimība (Krona slimība vai čūlainais kolīts)

Ja Jūs pamanāt spazmas un sāpes vēderā, caureju, ķermeņa masas samazināšanos vai asinis izkārnījumos (jebkādas zarnu darbības traucējumu pazīmes), pārtrauciet lietot Taltz un nekavējoties informējiet ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Taltz lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pievērsiet uzmanību infekcijām un alerģiskām reakcijām

Taltz var izraisīt nopietnas blakusparādības, tajā skaitā infekcijas un alerģiskas reakcijas. Taltz lietošanas laikā Jums jāpievērš uzmanība šo traucējumu pazīmēm.

Ja pamanāt kādas nopietnas infekcijas vai alerģiskas reakcijas pazīmes, nekavējoties pārtrauciet Taltz lietošanu, informējiet savu ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību. Šīs pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā sadaļā "Nopietnas blakusparādības".

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles perēkļainās psoriāzes ārstēšanai bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo tas šajā vecuma grupā nav pētīts.

Nelietojiet šīs zāles psoriātiskā artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tas šajā vecuma grupā nav pētīts.

Citas zāles un Taltz

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- ja Jums nesen veikta vai tiek plānota vakcinācija. Taltz lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteikta veida vakcīnas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Taltz lietošanas. Šo zāļu ietekme uz grūtniecēm nav zināma. Ja Jūs esat reproduktīvā vecuma sieviete, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un Taltz lietošanas laikā un vismaz 10 nedēļas pēc pēdējās Taltz devas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jūs varat barot bērnu ar krūti vai lietot Taltz. Jūs nedrīkstat darīt abas lietas vienlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Taltz nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Taltz satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 40 mg devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Taltz satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,15 mg polisorbāta 80 katrā 40 mg pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,30 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Taltz

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai medmāsa Jums teikuši. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, medmātai vai farmaceitam.

Taltz injicē zem ādas (zemādas injekcijas veidā). Jums kopā ar ārstu vai medmāsu jāizlemj, vai Jūs pats sev varētu injicēt Taltz.

Lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25–50 kg, izmanto iksekizumaba 40 mg devu. 40 mg deva pieejama vai nu 40 mg pilnšļircēs, vai to sagatavo kvalificēts veselības aprūpes speciālists no 80 mg pilnšļircēs.

Svarīgi ir nemēģināt pašam sev veikt injekciju, kamēr ārsts vai medmāsa Jūs nav apmācījuši. Pēc atbilstošas apmācības Taltz injekciju Jums var veikt arī aprūpētājs.

Izmantojiet atgādinājuma metodi, piemēram, pierakstus kalendārā vai dienasgrāmatā, lai palīdzētu atcerēties nākamo devu un lai izvairītos no devu izlaišanas vai atkārtotas.

Taltz ir paredzēts ilgstošai terapijai. Jūsu ārsts vai medmāsa regulāri uzraudzīs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlama efekts.

Vienā pilnšļircē ir viena Taltz deva (40 mg). Ar vienu pilnšļirci iespējams ievadīt tikai vienu devu. Pilnšļirci nedrīkst kratīt.

Pirms Taltz lietošanas rūpīgi izlasiet norādījumus par pilnšļircēs lietošanu.

Cik daudz un cik ilgi Taltz ievada

Jūsu ārsts paskaidros Jums, cik daudz un cik ilgi Taltz Jums nepieciešams.

Perēklainā psoriāze pieaugušajiem

- Pirmā deva ir 160 mg zemādas injekcijas veidā. To var ievadīt Jūsu ārsts vai medmāsa.
- Pēc pirmās devas Jūs lietosiet 80 mg devu 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā. Sākot ar 12. nedēļu, Jūs lietosiet 80 mg devu ik pēc 4 nedēļām.

Perēklainā psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma un ja ķermeņa masa ir vismaz 25 kg) un pusaudžiem.

Ieteicamā deva subkutānas injekcijas veidā bērniem ir balstīta uz šādām ķermeņa masas kategorijām:

Bērna ķermeņa masa	Ieteicamā sākumdeva (0. nedēļa)	Ieteicamā deva reizi 4 nedēļās (Q4W) turpmāk
Virs 50 kg	160 mg	80 mg
25 līdz 50 kg	80 mg	40 mg

Taltz nav ieteicams lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg.

Psoriātisks artrīts

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuriem ir arī vidēji smaga līdz smaga perēklainā psoriāze:

- pirmā deva ir 160 mg) subkutānas injekcijas veidā. To var ievadīt ārsts vai medmāsa;
- pēc pirmās devas Jūs lietosiet 80 mg devu 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā. Sākot ar 12. nedēļu, Jūs lietosiet 80 mg devu reizi 4 nedēļās.

Pārējiem psoriātiskā artrīta pacientiem:

- pirmā deva ir 160 mg subkutānas injekcijas veidā. To var ievadīt ārsts vai medmāsa;
- pēc pirmās devas Jūs lietosiet 80 mg devu reizi 4 nedēļās.

Aksiāls spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 160 mg injekcijas veidā zem ādas 0. nedēļā, bet turpmāk jālieto 80 mg deva ik pēc 4 nedēļām.

Ja esat lietojis Taltz vairāk nekā noteikts

Ja esat saņēmis vairāk Taltz nekā vajadzētu, vai deva ir ievadīta agrāk nekā parakstīts, informējiet ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Taltz

Ja esat aizmirsis injicēt Taltz devu, konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Taltz

Jūs nedrīkstat pārtraukt Taltz lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Ja Jūs pārtraucat ārstēšanos, psoriāzes vai psoriātiskā artrīta simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Taltz lietošanu, informējiet ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību. Ārsts nolems, vai un kad Jūs drīkstat atsākt ārstēšanu.

Iespējama nopietna infekcija (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) – tās pazīmes var būt šādas:

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, svīšana naktī;
- nogurums vai elpas trūkums, klepus, kas neizzūd;
- silta, sāra un sāpīga āda vai sāpīgi ādas izsitumi ar bullām.

Nopietna alergiska reakcija (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem) – tās pazīmes var būt šādas:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai apdullumu;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- stipra ādas nieze ar sarkaniem izsitumiem vai piepaceltiem sacietējumiem.

Citas blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- augšējo elpceļu infekcijas ar tādiem simptomiem kā rīkles iekaisums un aizlikts deguns;
- reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sarkana āda, sāpes).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša;
- sēnīšu infekcijas, piemēram, atlēta pēda;
- sāpes rīkles mugurpusē;
- aukstumpumpas mutē, uz ādas un gļotādām (*herpes simplex* uz gļotādas vai ādas).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- mutes dobuma sēnīšu infekcija (mutes dobuma kandidoze);
- gripa;
- iesnas;
- bakteriāla ādas infekcija;
- nātrene;
- izdalījumi no acīm ar niezi, apsārtumu un pietūkumu (konjunktivīts);
- pazīmes, kas liecina par mazu leikocītu skaitu, piemēram, infekciju izraisīts drudzis, kakla iekaisums vai čūlas mutē (neitropēnija);
- mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija);
- ekzēma;
- izsitumi;
- straujš kakla, sejas, mutes vai rīkles audu pietūkums (angioedēma);
- spazmas vai sāpes vēderā, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (zarnu darbības traucējumu pazīmes).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- sēnīšu izraisīta barības vada infekcija (barības vada kandidoze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Taltz

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces etiķetes un ārējās kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Nesasaldēt. Nespiest pret ledusskapja aizmugurējo sienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Taltz var atstāt ārpus ledusskapja līdz 5 dienām, temperatūrā līdz 30 °C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pilnšļirce ir bojāta vai arī zāles ir duļķainas, pārliedzinoši brūnas vai satur sīkas daļiņas.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt ārstam, medmāsai vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Taltz satur

- Aktīvā viela ir iksekizumabs.
- Vienā pilnšļircē ir 40 mg iksekizumaba 0,5 ml šķīduma. Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Turklāt pH korekcijai var būt pievienots nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktā "Taltz satur nātriju" un "Taltz satur polisorbātu").

Taltz ārējais izskats un iepakojums

Taltz ir šķīdums caurspīdīgā stikla pilnšļircē. Tas var būt bezkrāsains gaiši dzeltens.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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-ΛΙΑΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel.: +371 67364000

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

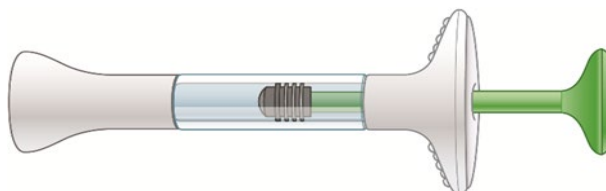
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par lietošanu

Taltz 40 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Ixekizumabum



Pirms pilnšļirces lietošanas

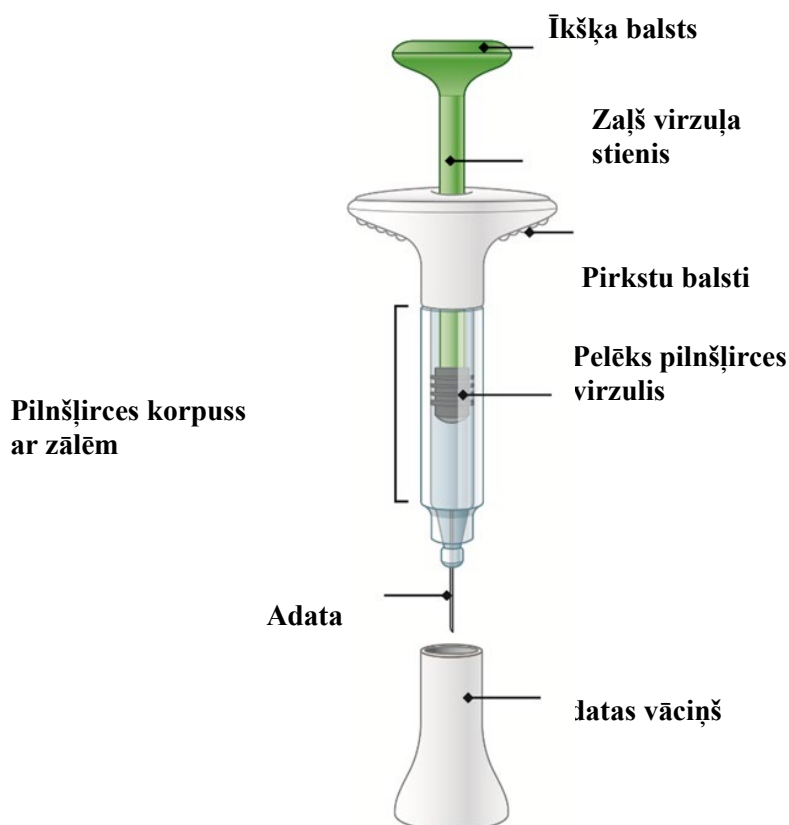
Svarīgi zināt

- Pirms Taltz pilnšļirces lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet visus detalizētos norādījumus. Saglabājiet norādījumus par lietošanu un nepieciešamības gadījumā tajos ieskatieties.
- Pilnšļircē ir viena Taltz deva. Pilnšļirce ir paredzēta TIKAI VIENREIZĒJAI LIETOŠANAI.
- Pilnšļirci nedrīkst kratīt.
- Ārsts, farmaceits vai medmāsa var palīdzēt Jums izlemt, kurā ķermeņa vietā injicēt devu.
- Lai uzzinātu vairāk par šīm zālēm, izlasiet kastītē ievietoto lietošanas instrukciju.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Pirms TALTZ pilnšļirces lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet visus detalizētos norādījumus.

Informācija par sastāvdaļām



1. SAGATAVOŠANĀS

- 1.a Izņemiet pilnšļirci no ledusskapja.** Atstājiet adatas vāciņu uz šļirces, kamēr neesat gatavs izdarīt injekciju. **Nogaidiet 30 minūtes**, lai pirms lietošanas pilnšļirce varētu sasilt līdz istabas temperatūrai.

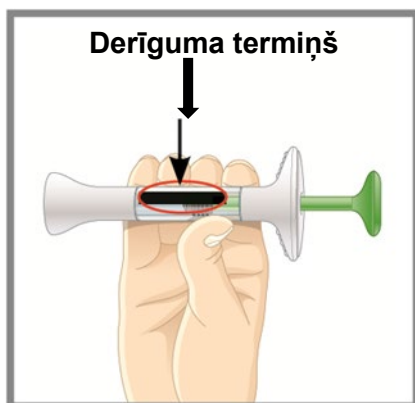


NEIZMANTOJIET zāļu sasildīšanai nekādus siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni, karstu ūdeni vai tiešu saules gaismu.

- 1.b Sagatavojiet visu injekcijai nepieciešamo:**

- 1 spirta salveti;
- 1 vates tamponu vai marles gabaliņu;
- 1 asiem priekšmetiem paredzētu tvertni šļirču izmešanai.

1.c



No ārpuses pārbaudiet, vai pilnšļirce nav bojāta.

Atstājiet adatas vāciņu uz šļirces, kamēr neesat gatavs veikt injekciju. Pārbaudiet etiķeti. Pārliecinieties, vai uz etiķetes ir rakstīts „Taltz”.

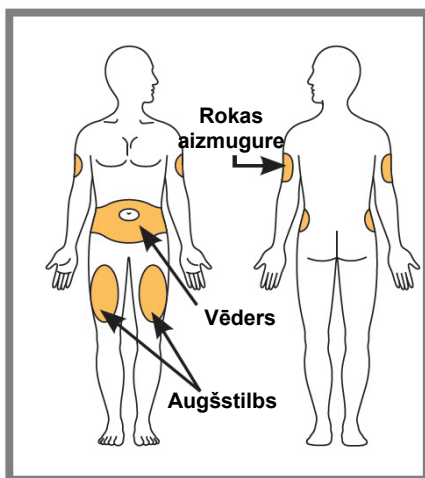
Pilnšļircē esošajām zālēm ir jābūt dzidrām. Tās var būt bezkrāsainas līdz gaiši dzeltenas.

Ja pamanāt kaut ko no turpmāk minētā, **NELIETOJĒT** pilnšļirci un izmetiet to atbilstoši norādījumiem:

- beidzies derīguma termiņš;
- pilnšļirce izskatās bojāta;
- zāles ir duļķainas, pārlicinoši brūnas vai satur sīkas daļiņas.

1.d Pirms zāļu injicēšanas nomazgājiet rokas.

1.e



Izvēlieties injekcijas vietu.

Jūs varat injicēt zāles vēderā, augšstilbā vai rokas aizmugurē. Lai injicētu zāles rokā, Jums būs nepieciešama kāda cita cilvēka palīdzība.

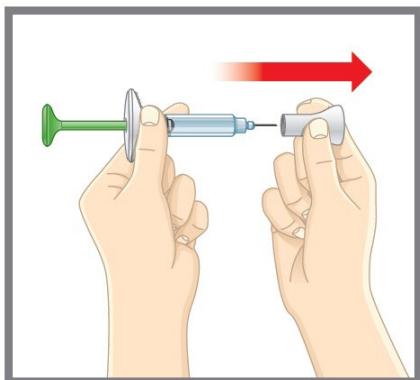
NEINJICĒJĒT apvidos, kur āda ir jutīga, ar asinsizplūdumu, sarkana vai cieta, vai tur, kur Jums ir rētas vai strijas. **NEINJICĒJĒT** 2,5 centimetru attālumā no nabas.

Mainiet injekcijas vietas. NEINJICĒJĒT katru reizi vienā un tajā pašā vietā. Piemēram, ja pēdējā injekcija bija kreisajā augšstilbā, nākamo injicējiet labajā augšstilbā, vēderā vai rokas aizmugurē.

1.f Sagatavojiet ādu. Notīriet ādu ar spirta salveti. Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet injekcijas vietai nožūt dabīgā veidā.

2. INJEKCIJAS VEIKŠANA

2.a

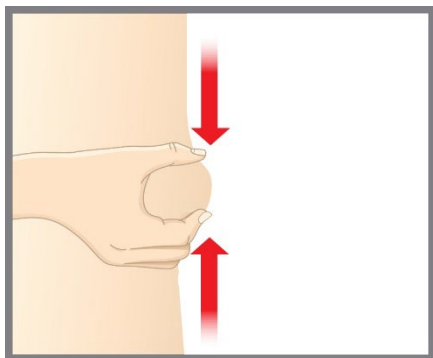


Noņemiet adatas vāciņu un izmetiet to.

NELIECIET atpakaļ adatas vāciņu – Jūs varat sabojāt adatu vai pats nejauši savainoties.

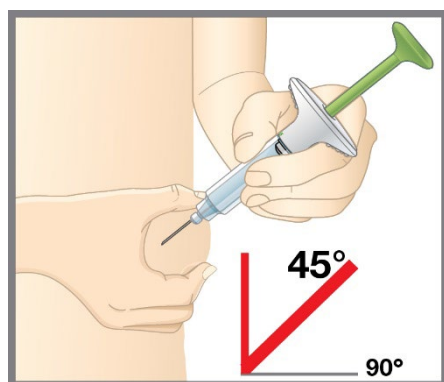
NEPIESKARIETIES adatai.

2.b

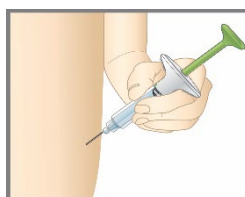


Vietā, kurā injicēsiet, viegli saņemiet un turiet ādu krokā.

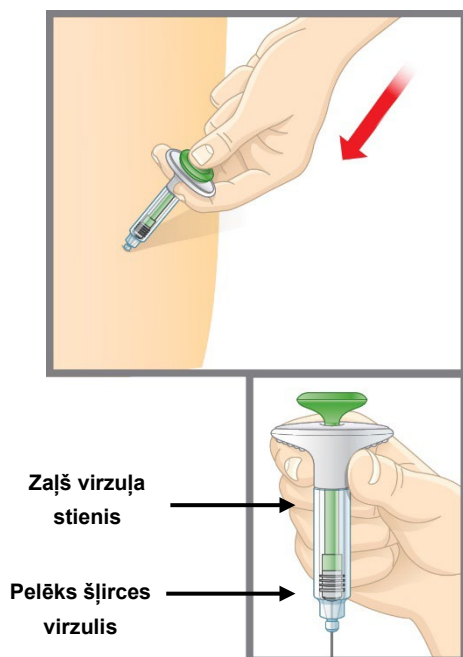
2.c



Ieduriet adatu 45 grādu leņķī. Tad maigi atlaidiet ādu. Pārliecinieties, ka adata ir savā vietā.



2.d



Nospiediet virzuli.

Lēnām nospiediet virzuli līdz galam, līdz visas zāles ir injicētas. Pelēkais šļirces virzulis ir jāiespiež pilnīgi līdz šļirces galam. Uzmanīgi izņemiet adatu no ādas.

Piespiediet injekcijas vietai vates tamponu vai marli. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu, jo tas var izraisīt asinsizplūduma veidošanos. Jums var būt viegla asiņošana. Tas ir normāli.

Kad injekcija ir pabeigta, pilnšļirces korpusā ir jābūt redzamam zaļam virzuļa stienim.

3. NOSLĒGUMS

3.a



Izmetiet pilnšļirci.

NELIECIET atpakaļ adatas vāciņu. Izmetiet pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā tvertnē vai atbilstoši ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumiem.

Šļirču un asiem priekšmetiem paredzētās tvertnes izmešana

- Izmetiet pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā tvertnē vai atbilstoši ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumiem.
- Neizmantojiet atkārtoti pilnu asiem priekšmetiem paredzētu tvertni.
- Vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto.

Informācija par drošumu

- Ja Jums ir jautājumi vai nepieciešama palīdzība pilnšļirces lietošanā, sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Ja Jums ir redzes traucējumi, **NELIETOJIET** pilnšļirci bez pilnšļirces lietošanā apmācītas personas palīdzības.
- **NEDODIET** Taltz pilnšļirci citiem un nelietojiet to atkārtoti. Jūs varat nodot tālāk infekciju vai inficēties pats.
- Uzglabāt pilnšļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja Jums nav asiem priekšmetiem paredzētas tvertnes, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kur Jūs tādu varētu saņemt.

Bieži uzdoti jautājumi

J. Kā jārīkojas, ja es pilnšļircē redzu gaisa burbuļus?

- A.** Tas ir normāli, ja pilnšļircē dažreiz ir gaisa burbuļi. Taltz injicē zem ādas (zemādas injekcijas veidā). Veicot šāda veida injekciju, gaisa burbuļi nerada problēmas. Tie Jums nekaitēs un neietekmēs Jūsu ievadīto devu.

J. Kā jārīkojas, ja pēc adatas vāciņa noņemšanas adatas galā ir redzams šķidruma piliens?

- A.** Tas ir normāli, ja adatas galā ir redzams šķidruma piliens. Tas Jums nekaitēs un neietekmēs Jūsu ievadīto devu.

J. Kā jārīkojas, ja es nevaru nospiegt virzuli?

A. Ja virzulis ir iesprūdis vai bojāts:

- **NETURPINIET** izmantot pilnšļirci.
- Izņemiet adatu no ādas.

J. Kā es varu zināt, ka injekcija ir pabeigta?

A. Kad injekcija ir pabeigta:

- pilnšļirces korpusā ir jābūt redzamam zaļam virzuļa stienim;
- pelēkais pilnšļirces virzulis ir jāiespiež pilnīgi līdz pilnšļirces galam.

J. Kā rīkoties, ja pilnšļirce istabas temperatūrā ir atradusies ilgāk par 30 minūtēm?

- A.** Ja nepieciešams, pilnšļirci var atstāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nav augstāka par 30 °C, līdz piecām dienām, ja to pasargā no tiešiem saules stariem. Taltz ir jāiznīcina, ja tas atradies istabas temperatūrā un nav izlietots piecu dienu laikā.

Lai uzzinātu vairāk par šīm zālēm, izlasiet visus šajā kastītē ievietotos norādījumus par lietošanu un lietošanas instrukciju.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *ixekizumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Taltz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Taltz lietošanas
3. Kā lietot Taltz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Taltz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Taltz un kādam nolūkam to lieto

Taltz satur aktīvo vielu iksekizumabu.

Taltz ir paredzēts tālāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- perēkļainā psoriāze pieaugušajiem;
- perēkļainā psoriāze bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, un pusaudžiem;
- psoriātiskais artrīts pieaugušajiem;
- aksiāls spondiloartrīts pieaugušajiem ar radiogrāfisku apstiprinājumu;
- aksiāls spondiloartrīts pieaugušajiem bez radiogrāfiska apstiprinājuma.

Iksekizumabs pieder zāļu grupai, ko sauc par interleikīnu (IL) inhibitoriem. Šīs zāles darbojas, bloķējot olbaltumvielu, ko sauc par IL-17A un kas veicina psoriāzi un locītavu un mugurkaula iekaisuma slimību.

Perēkļainā psoriāze

Taltz lieto, lai pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, kā arī pusaudžiem ārstētu vidēji smagu vai smagu ādas slimību, ko sauc par perēkļaino psoriāzi. Taltz mazina slimības pazīmes un simptomus.

Taltz lietošana sniegs Jums ieguvumu, uzlabojot ādas izskatu un mazinot tādus simptomus kā ādas lobīšanās, nieze un sāpes.

Psoriātisks artrīts

Taltz lieto, lai pieaugušajiem ārstētu slimību, ko sauc par "psoriātisku artrītu" un kas ir locītavu iekaisuma slimība, kas bieži kombinējas ar psoriāzi. Ja Jums ir psoriātisks artrīts, vispirms Jums lielos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm vai nepanesības gadījumā, Jums lielos Taltz, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus. Taltz var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu.

Jūsu ieguvumi no Taltz lietošanas būs slimības pazīmju un simptomu samazināšanās, fizisko funkciju (spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes) uzlabošanās un locītavu bojājumu palēnināšana.

Aksiāls spondiloartrīts

Taltz lieto, lai ārstētu pieaugušos ar iekaisuma slimību, kas galvenokārt ietekmē mugurkaulu un izraisa mugurkaula locītavu iekaisumu; šīs slimības nosaukums ir aksiālais spondiloartrīts. Ja slimība ir redzama rentgenogrammā, to sauc par “aksiālo spondiloartrītu ar radiogrāfisku apstiprinājumu”; ja tā rodas pacientiem, kuriem rentgenogrammā nav redzamu šīs slimības pazīmju, to sauc par “aksiālo spondiloartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma”. Ja Jums ir aksiālais spondiloartrīts, vispirms Jums lielos citos zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums tiks lietots Taltz slimības pazīmju un simptomu mazināšanai, lai samazinātu iekaisumu un uzlabotu Jūsu fizisko stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms Taltz lietošanas

Nelietojiet Taltz šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret iksekizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jūs varētu būt alerģisks, konsultējieties ar ārstu pirms Taltz lietošanas;
- ja Jums ir infekcija, ko Jūsu ārsts uzskata par nozīmīgu (piemēram, aktīva tuberkuloze).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Taltz lietošanas konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:

- ja Jums pašlaik ir infekcija vai Jums ir ilgstošas vai atkārtotas infekcijas;
- ja Jums ir zarnu iekaisuma slimība, ko sauc par Krona slimību;
- ja Jums ir resnās zarnas iekaisums, ko sauc par čūlaino kolītu;
- ja Jūs saņemat kādu citu psoriāzes (piemēram, imūnsupresantu vai fototerapiju ar ultravioleto gaismu) vai psoriātiskā artrīta ārstēšanu.

Iekaisīga zarnu slimība (Krona slimība vai čūlainais kolīts)

Ja Jūs pamanāt spazmas un sāpes vēderā, caureju, ķermeņa masas samazināšanos vai asinis izkārnījumos (jebkādas zarnu darbības traucējumu pazīmes), pārtrauciet lietot Taltz un nekavējoties informējiet ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Taltz lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pievērsiet uzmanību infekcijām un alerģiskām reakcijām

Taltz var izraisīt nopietnas blakusparādības, tajā skaitā infekcijas un alerģiskas reakcijas. Taltz lietošanas laikā Jums jāpievērš uzmanība šo traucējumu pazīmēm.

Ja pamanāt kādas nopietnas infekcijas vai alerģiskas reakcijas pazīmes, nekavējoties pārtrauciet Taltz lietošanu, informējiet savu ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību. Šīs pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā sadaļā "Nopietnas blakusparādības".

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles perēkļainās psoriāzes ārstēšanai bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo tas šajā vecuma grupā nav pētīts.

Nelietojiet šīs zāles psoriātiskā artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tas šajā vecuma grupā nav pētīts.

Citas zāles un Taltz

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmātai

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- ja Jums nesen veikta vai tiek plānota vakcinācija. Taltz lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteikta veida vakcīnas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Taltz lietošanas. Šo zāļu ietekme uz grūtniecēm nav zināma. Ja Jūs esat reproduktīvā vecuma sieviete, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un Taltz lietošanas laikā un vismaz 10 nedēļas pēc pēdējās Taltz devas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jūs varat barot bērnu ar krūti vai lietot Taltz. Jūs nedrīkstat darīt abas lietas vienlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Taltz nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Taltz satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 80 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Taltz satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,30 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,30 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Taltz

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai medmāsa Jums teikuši. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, medmātai vai farmaceitam.

Taltz injicē zem ādas (zemādas injekcijas veidā). Jums kopā ar ārstu vai medmāsu jāizlemj, vai Jūs pats sev varētu injicēt Taltz.

Ja 40 mg pilnšļirces nav pieejamas, lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25–50 kg, iksekizumaba 40 mg devas jāsaņem un jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam.

Svarīgi ir nemēģināt pašam sev veikt injekciju, kamēr ārsts vai medmāsa Jūs nav apmācījuši. Pēc atbilstošas apmācības Taltz injekciju Jums var veikt arī aprūpētājs.

Izmantojiet atgādinājuma metodi, piemēram, pierakstus kalendārā vai dienasgrāmatā, lai palīdzētu atcerēties nākamo devu un lai izvairītos no devu izlaišanas vai atkārtotas.

Taltz ir paredzēts ilgstošai terapijai. Jūsu ārsts vai medmāsa regulāri uzraudzīs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlams efekts.

Vienā pilnšļircē ir viena Taltz deva (80 mg). Ar vienu pilnšļirci iespējams ievadīt tikai vienu devu. Pilnšļirci nedrīkst kratīt.

Pirms Taltz lietošanas rūpīgi izlasiet norādījumus par pilnšļirces lietošanu.

Cik daudz un cik ilgi Taltz ievada

Jūsu ārsts paskaidros Jums, cik daudz un cik ilgi Taltz Jums nepieciešams.

Perēklainā psoriāze pieaugušajiem

- Pirmā deva ir 160 mg zemādas injekcijas veidā. To var ievadīt Jūsu ārsts vai medmāsa.
- Pēc pirmās devas Jūs lietosiet 80 mg devu 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā. Sākot ar 12. nedēļu, Jūs lietosiet 80 mg devu ik pēc 4 nedēļām.

Perēklainā psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma un ja ķermeņa masa ir vismaz 25 kg) un pusaudžiem.

Ieteicamā deva subkutānas injekcijas veidā bērniem ir balstīta uz šādām ķermeņa masas kategorijām:

Bērna ķermeņa masa	Ieteicamā sākumdeva (0. nedēļa)	Ieteicamā deva reizi 4 nedēļās (Q4W) turpmāk
Virs 50 kg	160 mg	80 mg
25 līdz 50 kg	80 mg	40 mg (ja 40 mg pilnšļirces nav pieejamas, nepieciešama devas sagatavošana)

Iksekizumaba 40 mg devas sagatavošana lietošanai bērniem

Ja 40 mg pilnšļirces nav pieejamas, iksekizumaba 40 mg deva jā sagatavo un jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam.

Taltz nav ieteicams lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg.

Psoriātisks artrīts

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuriem ir arī vidēji smaga līdz smaga perēklainā psoriāze:

- pirmā deva ir 160 mg subkutānas injekcijas veidā. To var ievadīt ārsts vai medmāsa;
- pēc pirmās devas Jūs lietosiet 80 mg devu 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā. Sākot ar 12. nedēļu, Jūs lietosiet 80 mg devu reizi 4 nedēļās.

Pārējiem psoriātiskā artrīta pacientiem:

- pirmā deva ir 160 mg subkutānas injekcijas veidā. To var ievadīt ārsts vai medmāsa;
- pēc pirmās devas Jūs lietosiet 80 mg devu reizi 4 nedēļās.

Aksiāls spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 160 mg injekcijas veidā zem ādas 0. nedēļā, bet turpmāk jālieto pa 80 mg ik pēc 4 nedēļām.

Ja esat lietojis Taltz vairāk nekā noteikts

Ja esat saņēmis vairāk Taltz nekā vajadzētu, vai deva ir ievadīta agrāk nekā parakstīts, informējiet ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Taltz

Ja esat aizmirsis injicēt Taltz devu, konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Taltz

Jūs nedrīkstat pārtraukt Taltz lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Ja Jūs pārtraucat ārstēšanos, psoriāzes vai psoriātiskā artrīta simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Taltz lietošanu, informējiet ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību. Ārsts nolems, vai un kad Jūs drīkstat atsākt ārstēšanu.

Iespējama nopietna infekcija (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) – tās pazīmes var būt šādas:

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, svīšana naktī;
- nogurums vai elpas trūkums, klepus, kas neizzūd;

- silta, sāra un sāpīga āda vai sāpīgi ādas izsitumi ar bullām.

Nopietna alerģiska reakcija (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem) – tās pazīmes var būt šādas:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai apdullumu;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- stipra ādas nieze ar sarkaniem izsitumiem vai piepaceltiem sacietējumiem.

Citas blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- augšējo elpceļu infekcijas ar tādiem simptomiem kā rīkles iekaisums un aizlikts deguns;
- reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sarkana āda, sāpes).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša;
- sēnīšu infekcijas, piemēram, atlēta pēda;
- sāpes rīkles mugurpusē;
- aukstumpumpas mutē, uz ādas un gļotādām (*herpes simplex* uz gļotādas vai ādas).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- mutes dobuma sēnīšu infekcija (mutes dobuma kandidoze);
- gripa;
- iesnas;
- bakteriāla ādas infekcija;
- nātrene;
- izdalījumi no acīm ar niezi, apsārtumu un pietūkumu (konjunktivīts);
- pazīmes, kas liecina par mazu leikocītu skaitu, piemēram, infekciju izraisīts drudzis, kakla iekaisums vai čūlas mutē (neitropēnija);
- mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija);
- ekzēma;
- izsitumi;
- straujš kakla, sejas, mutes vai rīkles audu pietūkums (angioedēma);
- spazmas vai sāpes vēderā, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (zarnu darbības traucējumu pazīmes).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- sēnīšu izraisīta barības vada infekcija (barības vada kandidoze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Taltz

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces etiķetes un ārējās kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Nesasaldēt. Nespiest pret ledusskapja aizmugurējo sienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Taltz var atstāt ārpus ledusskapja līdz 5 dienām, temperatūrā līdz 30 °C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pilnšļirce ir bojāta vai arī zāles ir duļķainas, pārliedzinoši brūnas vai satur sīkas daļiņas.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt ārstam, medmāsai vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Taltz satur

- Aktīvā viela ir iksekizumabs.
- Vienā pilnšļircē ir 80 mg iksekizumaba 1 ml šķīduma. Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Turklāt pH korekcijai var būt pievienots nātrija hidroksīds (skatīt 2. punkta apakšpunktus "Taltz satur nātriju" un "Taltz satur polisorbātu").

Taltz ārējais izskats un iepakojums

Taltz ir šķīdums caurspīdīgā stikla pilnšļircē. Tas var būt bezkrāsains vai gaiši dzeltens.

Iepakojumā ir 1, 2 vai 3 pilnšļircēs. Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel.: +371 67364000

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas darbiniekiem vai veselības aprūpes speciālistiem:**Iksekizumaba 40 mg devas sagatavošana bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25-50 kg

Ja 40 mg pilnšļirces nav pieejamas, iksekizumaba 40 mg deva jāsatavo un jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam. Sagatavojot noteiktās 40 mg pediatriskās devas, izmantojiet tikai Taltz 80 mg šķīdumu injekcijām pilnšļircē.

1. Visu pilnšļirces saturu pārnesiet sterilā caurspīdīga stikla flakonā. Flakonu NEDRĪKST kratīt vai grozīt ar apļveida kustību.
2. Izmantojiet 0,5 ml vai 1 ml vienreizējās lietošanas šļirci un sterilu adatu, lai no flakona

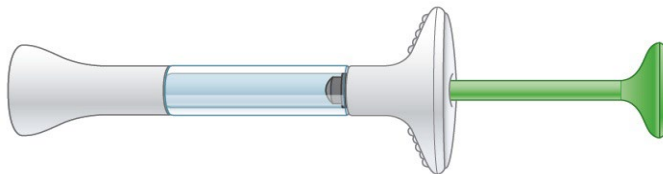
- paņemtu noteikto devu (0,5 ml atbilst 40 mg).
3. Nomainiet adatu un izmantojiet sterilu 27. izmēra adatu, lai injicētu zāles pacientam. Flakonā atlikušais neizmantotais iksekizumabs ir jālikvidē.

Sagatavotais iksekizumabs ir jāievada 4 stundu laikā pēc sterilā flakona pārduršanas istabas temperatūrā.

Norādījumi par lietošanu

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

ixekizumabum



Pirms pilnšļircē lietošanas

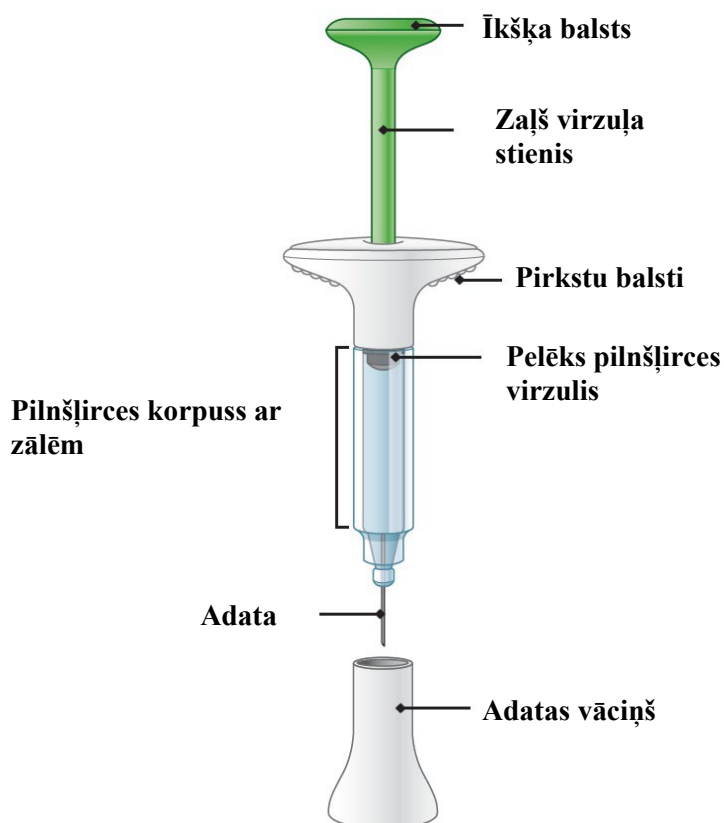
Svarīgi zināt

- Pirms Taltz pilnšļircē lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet visus detalizētos norādījumus. Saglabājiet norādījumus par lietošanu un nepieciešamības gadījumā tajos ieskatieties.
- Pilnšļircē ir viena Taltz deva. Pilnšļircē ir paredzēta TIKAI VIENREIZĒJAI LIETOŠANAI.
- Pilnšļirci nedrīkst kratīt.
- Ārsts, farmaceits vai medmāsa var palīdzēt Jums izlemt, kurā ķermeņa vietā injicēt devu.
- Lai uzzinātu vairāk par šīm zālēm, izlasiet kastītē ievietoto Taltz lietošanas instrukciju.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Pirms TALTZ pilnšļircē lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet visus detalizētos norādījumus.

Informācija par sastāvdaļām



1. SAGATAVOŠANĀS

- 1.a Izņemiet pilnšļirci no ledusskapja.** Atstājiet adatas vāciņu uz šļirces, kamēr neesat gatavs izdarīt injekciju. **Nogaidiet 30 minūtes**, lai pirms lietošanas pilnšļirce varētu sasilt līdz istabas temperatūrai.



NEIZMANTOJIET zāļu sasildīšanai nekādus siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni, karstu ūdeni vai tiešu saules gaismu.

- 1.b Sagatavojiet visu injekcijai nepieciešamo:**

- 1 spirta salveti;
- 1 vates tamponu vai marles gabaliņu;
- 1 asiem priekšmetiem paredzētu tvertni šļirču izmešanai.

1.c



No ārpuses pārbaudiet, vai pilnšļirce nav bojāta.

Atstājiet adatas vāciņu uz šļirces, kamēr neesat gatavs veikt injekciju. Pārbaudiet etiķeti. Pārliecinieties, vai uz etiķetes ir rakstīts „Taltz”.

Pilnšļircē esošajām zālēm ir jābūt dzidrām. Tās var būt bezkrāsainas vai gaiši dzeltenas.

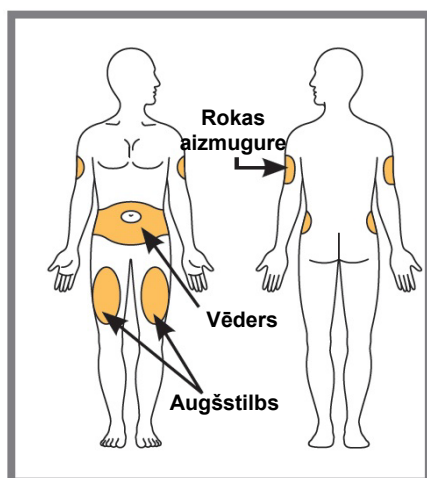
Ja pamanāt kaut ko no turpmāk minētā,

NELIETOJIET pilnšļirci un izmetiet to atbilstoši norādījumiem:

- beidzies derīguma termiņš;
- pilnšļirce izskatās bojāta;
- zāles ir duļķainas, pārlicinoši brūnas vai satur sīkas daļiņas.

1.d Pirms zāļu injicēšanas nomazgājiet rokas.

1.e



Izvēlieties injekcijas vietu.

Jūs varat injicēt zāles vēderā, augšstilbā vai rokas aizmugurē. Lai injicētu zāles rokā, Jums būs nepieciešama kāda cita cilvēka palīdzība.

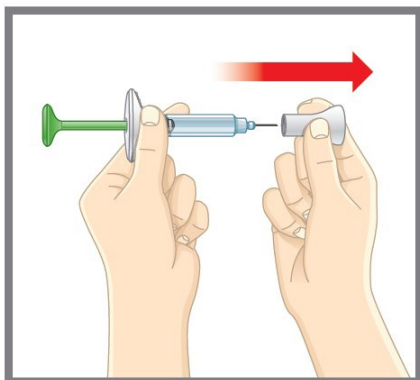
NEINJICĒJIET apvidos, kur āda ir jutīga, ar asinsizplūdumu, sarkana vai cieta, vai tur, kur Jums ir rētas vai strijas. **NEINJICĒJIET** 2,5 centimetru attālumā no nabas.

Mainiet injekcijas vietas. NEINJICĒJIET katru reizi vienā un tajā pašā vietā. Piemēram, ja pēdējā injekcija bija kreisajā augšstilbā, nākamo injicējiet labajā augšstilbā, vēderā vai rokas aizmugurē.

1.f Sagatavojiet ādu. Notīriet ādu ar spirta salveti. Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet injekcijas vietai nožūt dabīgā veidā.

2. INJEKCIJAS VEIKŠANA

2.a

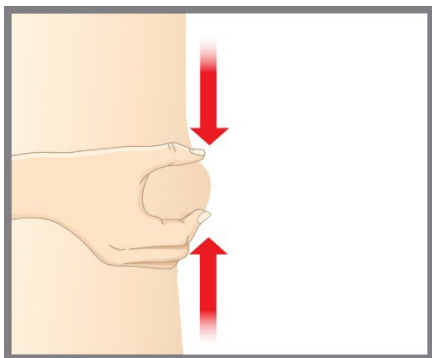


Neņemiet adatas vāciņu un izmetiet to.

NELIECIET atpakaļ adatas vāciņu – Jūs varat sabojāt adatu vai pats nejauši savainoties.

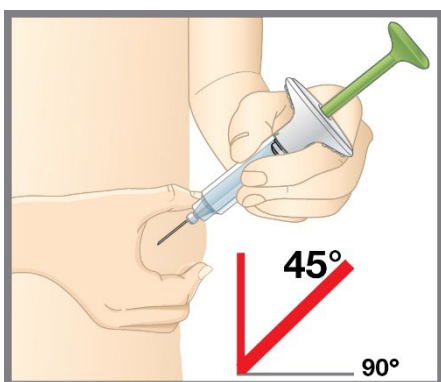
NEPIESKARIETIES adatai.

2.b

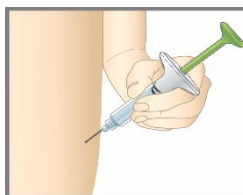


Vietā, kurā injicēsiet, viegli saņemiet un turiet ādu krokā.

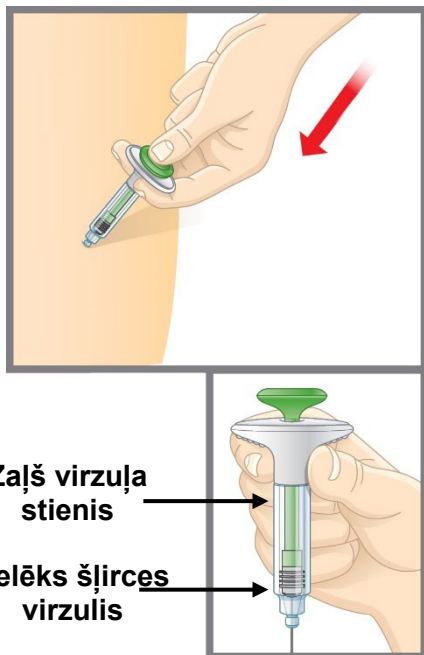
2.c



Ieduriet adatu 45 grādu leņķī. Tad maigi atlaidiet ādu. Pārliedzinieties, ka adata ir savā vietā.



2.d



Nospiediet virzuli.

Lēnām nospiediet virzuli līdz galam, līdz visas zāles ir injicētas. Pelēkais šļirces virzulis ir jāiespiež pilnīgi līdz šļirces galam. Uzmanīgi izņemiet adatu no ādas.

Piespiediet injekcijas vietai vates tamponu vai marli. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu, jo tas var izraisīt asinsizplūduma veidošanos. Jums var būt viegla asiņošana. Tas ir normāli.

Kad injekcija ir pabeigta, pilnšļirces korpusā ir jābūt redzamam zaļam virzuļa stienim.

3. NOSLĒGUMS

3.a



Izmetiet pilnšļirci.

NELIECIET atpakaļ adatas vāciņu. Izmetiet pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā tvertnē vai atbilstoši ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumiem.

Šļirču un asiem priekšmetiem paredzētās tvertnes izmešana

- Izmetiet pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā tvertnē vai atbilstoši ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumiem.
- Neizmantojiet atkārtoti pilnu asiem priekšmetiem paredzētu tvertni.
- Vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāasai, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto.

Informācija par drošumu

- Ja Jums ir jautājumi vai nepieciešama palīdzība pilnšļirces lietošanā, sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Ja Jums ir redzes traucējumi, NELIETOJIET pilnšļirci bez pilnšļirces lietošanā apmācītas personas palīdzības.
- NEDODIET Taltz pilnšļirci citiem un nelietojiet to atkārtoti. Jūs varat nodot tālāk infekciju vai inficēties pats.
- Uzglabāt pilnšļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja Jums nav asiem priekšmetiem paredzētas tvertnes, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kur Jūs tādu varētu saņemt.

Bieži uzdoti jautājumi

J. Kā jārikojas, ja es pilnšļircē redzu gaisa burbuļus?

- A. Tas ir normāli, ja pilnšļircē dažreiz ir gaisa burbuļi. Taltz injicē zem ādas (zemādas injekcijas veidā). Veicot šāda veida injekciju, gaisa burbuļi nerada problēmas. Tie Jums nekaitēs un neietekmēs Jūsu ievadīto devu.

J. Kā jārikojas, ja pēc adatas vāciņa noņemšanas adatas galā ir redzams šķidruma piliens?

- A. Tas ir normāli, ja adatas galā ir redzams šķidruma piliens. Tas Jums nekaitēs un neietekmēs Jūsu ievadīto devu.

J. Kā jārikojas, ja es nevaru nospiegt virzuli?

A. Ja virzulis ir iesprūdis vai bojāts:

- NETURPINIET izmantot pilnšļirci.
- Izņemiet adatu no ādas.

J. Kā es varu zināt, ka injekcija ir pabeigta?

A. Kad injekcija ir pabeigta:

- pilnšļirces korpusā ir jābūt redzamam zaļam virzuļa stienim;
- pelēkais pilnšļirces virzulis ir jāiespiež pilnīgi līdz pilnšļirces galam.

J. Kā rīkoties, ja pilnšļirce istabas temperatūrā ir atradusies ilgāk par 30 minūtēm?

- A. Ja nepieciešams, pilnšļirci var atstāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nav augstāka par 30 °C, līdz piecām dienām, ja to pasargā no tiešiem saules stariem. Taltz ir jāiznīcina, ja tas atradies istabas temperatūrā un nav izlietots piecu dienu laikā.

Lai uzzinātu vairāk par šīm zālēm, izlasiet visus šajā kastītē ievietotos norādījumus par lietošanu un lietošanas instrukciju.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *ixekizumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Taltz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Taltz lietošanas
3. Kā lietot Taltz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Taltz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Taltz un kādam nolūkam to lieto

Taltz satur aktīvo vielu iksekizumabu.

Taltz ir paredzēts tālāk minēto iekaisuma slimību ārstēšanai:

- perēkļainā psoriāze pieaugušajiem;
- perēkļainā psoriāze bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, un pusaudžiem;
- psoriātiskais artrīts pieaugušajiem;
- aksiāls spondiloartrīts pieaugušajiem ar radiogrāfisku apstiprinājumu;
- aksiāls spondiloartrīts pieaugušajiem bez radiogrāfiska apstiprinājuma.

Iksekizumabs pieder zāļu grupai, ko sauc par interleikīnu (IL) inhibitoriem. Šīs zāles darbojas, bloķējot olbaltumvielu, ko sauc par IL-17A un kas veicina psoriāzi un locītavu un mugurkaula iekaisuma slimību.

Perēkļainā psoriāze

Taltz lieto, lai pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg, kā arī pusaudžiem ārstētu vidēji smagu vai smagu ādas slimību, ko sauc par perēkļaino psoriāzi. Taltz mazina slimības pazīmes un simptomus.

Taltz lietošana sniegs Jums ieguvumu, uzlabojot ādas izskatu un mazinot tādus simptomus kā ādas lobīšanās, nieze un sāpes.

Psoriātisks artrīts

Taltz lieto, lai pieaugušajiem ārstētu slimību, ko sauc par "psoriātisku artrītu" un kas ir locītavu iekaisuma slimība, kas bieži kombinējas ar psoriāzi. Ja Jums ir psoriātisks artrīts, vispirms Jums lielos citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm vai nepanesības gadījumā, Jums lielos Taltz, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus. Taltz var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu.

Jūsu ieguvumi no Taltz lietošanas būs slimības pazīmju un simptomu samazināšanās, fizisko funkciju (spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes) uzlabošanās un locītavu bojājumu palēnināšana.

Aksiāls spondiloartrīts

Taltz lieto, lai ārstētu pieaugušos ar iekaisuma slimību, kas galvenokārt ietekmē mugurkaulu un izraisa mugurkaula locītavu iekaisumu; šīs slimības nosaukums ir aksiālais spondiloartrīts. Ja slimība ir redzama rentgenogrammā, to sauc par “aksiālo spondiloartrītu ar radiogrāfisku apstiprinājumu”; ja tā rodas pacientiem, kuriem rentgenogrammā nav redzamu šīs slimības pazīmju, to sauc par “aksiālo spondiloartrītu bez radiogrāfiska apstiprinājuma”. Ja Jums ir aksiālais spondiloartrīts, vispirms Jums lielos citos zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums tiks lietots Taltz slimības pazīmju un simptomu mazināšanai, lai samazinātu iekaisumu un uzlabotu Jūsu fizisko stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms Taltz lietošanas

Nelietojiet Taltz šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret iksekizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jūs varētu būt alerģisks, konsultējieties ar ārstu pirms Taltz lietošanas;
- ja Jums ir infekcija, ko Jūsu ārsts uzskata par nozīmīgu (piemēram, aktīva tuberkuloze).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Taltz lietošanas konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:

- ja Jums pašlaik ir infekcija vai Jums ir ilgstošas vai atkārtotas infekcijas;
- ja Jums ir zarnu iekaisuma slimība, ko sauc par Krona slimību;
- ja Jums ir resnās zarnas iekaisums, ko sauc par čūlaino kolītu;
- ja Jūs saņemat kādu citu psoriāzes (piemēram, imūnsupresantu vai fototerapiju ar ultravioleto gaismu) vai psoriātiskā artrīta ārstēšanu.

Iekaisīga zarnu slimība (Krona slimība vai čūlainais kolīts)

Ja Jūs pamanāt spazmas un sāpes vēderā, caureju, ķermeņa masas samazināšanos vai asinis izkārnījumos (jebkādas zarnu darbības traucējumu pazīmes), pārtrauciet lietot Taltz un nekavējoties informējiet ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Taltz lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pievērsiet uzmanību infekcijām un alerģiskām reakcijām

Taltz var izraisīt nopietnas blakusparādības, tajā skaitā infekcijas un alerģiskas reakcijas. Taltz lietošanas laikā Jums jāpievērš uzmanība šo traucējumu pazīmēm.

Ja pamanāt kādas nopietnas infekcijas vai alerģiskas reakcijas pazīmes, nekavējoties pārtrauciet Taltz lietošanu, informējiet savu ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību. Šīs pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā sadaļā "Nopietnas blakusparādības".

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles perēkļainās psoriāzes ārstēšanai bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo tas šajā vecuma grupā nav pētīts.

Nelietojiet šīs zāles psoriātiskā artrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tas šajā vecuma grupā nav pētīts.

Citas zāles un Taltz

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- ja Jums nesen veikta vai tiek plānota vakcinācija. Taltz lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteikta veida vakcīnas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecības laikā vēlams izvairīties no Taltz lietošanas. Šo zāļu ietekme uz grūtniecēm nav zināma. Ja Jūs esat reproduktīvā vecuma sieviete, Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības un Taltz lietošanas laikā un vismaz 10 nedēļas pēc pēdējās Taltz devas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums kopā ar ārstu jāizlemj, vai Jūs varat barot bērnu ar krūti vai lietot Taltz. Jūs nedrīkstat darīt abas lietas vienlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Taltz nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Taltz satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 80 mg devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Taltz satur polisorbātu

Šīs zāles satur 0,30 mg polisorbāta 80 katrā 80 mg pildspalvveida pilnšļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,30 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Taltz

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai medmāsa Jums teikuši. Neskaidrību gadījumā vaicācijiet ārstam, medmātai vai farmaceitam.

Taltz injicē zem ādas (zemādas injekcijas veidā). Jums kopā ar ārstu vai medmāsu jāizlemj, vai Jūs pats sev varētu injicēt Taltz.

Lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25-50 kg, iksekizumaba 40 mg devas jāsaņem un jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam.

Taltz 80 mg pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet tikai bērniem, kuriem nepieciešama 80 mg deva, ko nav nepieciešams sagatavot.

Svarīgi ir nemēģināt pašam sev veikt injekciju, kamēr ārsts vai medmāsa Jūs nav apmācījuši. Pēc atbilstošas apmācības Taltz injekciju Jums var veikt arī aprūpētājs.

Izmantojiet atgādinājuma metodi, piemēram, pierakstus kalendārā vai dienasgrāmatā, lai palīdzētu atcerēties nākamo devu un lai izvairītos no devu izlaišanas vai atkārtotas.

Taltz ir paredzēts ilgstošai terapijai. Jūsu ārsts vai medmāsa regulāri uzraudzīs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlams efekts.

Vienā pildspalvveida pilnšļircē ir viena Taltz deva (80 mg). Ar vienu pildspalvveida pilnšļirci iespējams ievadīt tikai vienu devu. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst kratīt.

Pirms Taltz lietošanas rūpīgi izlasiet norādījumus par pildspalvveida pilnšļirces lietošanu.

Cik daudz un cik ilgi Taltz ievada

Jūsu ārsts paskaidros Jums, cik daudz un cik ilgi Taltz Jums nepieciešams.

Perēklainā psoriāze pieaugušajiem

- Pirmā deva ir 160 mg (2 pildspalvveida pilnšļirces ar 80 mg katrā) zemādas injekcijas veidā. To var ievadīt Jūsu ārsts vai medmāsa.

- Pēc pirmās devas Jūs lielosit 80 mg devu (1 pildspalvveida pilnšļirci) 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā. Sākot ar 12. nedēļu, Jūs lielosit 80 mg devu (1 pildspalvveida pilnšļirci) ik pēc 4 nedēļām.

Perēklainā psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma un ja ķermeņa masa ir vismaz 25 kg) un pusaudžiem.

Ieteicamā deva subkutānas injekcijas veidā bērniem ir balstīta uz šādām ķermeņa masas kategorijām:

Bērna ķermeņa masa	Ieteicamā sākumdeva (0. nedēļa)	Ieteicamā deva reizi 4 nedēļās (Q4W) turpmāk
Virs 50 kg	160 mg (2 pildspalvveida pilnšļircēs)	80 mg (pildspalvveida pilnšļircēs)
25 līdz 50 kg	80 mg (1 pildspalvveida pilnšļircēs)	40 mg (ja 40 mg pilnšļircēs nav pieejamas, nepieciešama devas sagatavošana)

Ja 40 mg pilnšļircēs nav pieejamas, iksekizumaba 40 mg deva jā sagatavo un jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, izmantojot komerciālo Taltz 80 mg pilnšļirci.

Taltz 80 mg pildspalvveida pilnšļirci izmantojiet tikai tiem bērniem, kuriem nepieciešama 80 mg deva. Neizmantojiet Taltz 80 mg pildspalvveida pilnšļirci 40 mg devas sagatavošanai.

Taltz nav ieteicams lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg.

Psoriātisks artrīts

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuriem ir arī vidēji smaga līdz smaga perēklainā psoriāze:

- pirmā deva ir 160 mg (2 pildspalvveida pilnšļircēs ar 80 mg katrā) subkutānas injekcijas veidā. To var ievadīt ārsts vai medmāsa;
- pēc pirmās devas Jūs lielosiet 80 mg devu (1 pildspalvveida pilnšļirci) 2., 4., 6., 8., 10. un 12. nedēļā. Sākot ar 12. nedēļu, Jūs lielosiet 80 mg devu (1 pildspalvveida pilnšļirci) reizi 4 nedēļās.

Pārējiem psoriātiskā artrīta pacientiem:

- pirmā deva ir 160 mg (2 pildspalvveida pilnšļircēs ar 80 mg katrā) subkutānas injekcijas veidā. To var ievadīt ārsts vai medmāsa;
- pēc pirmās devas Jūs lielosiet 80 mg devu (1 pildspalvveida pilnšļirci) reizi 4 nedēļās.

Aksiāls spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 160 mg (2 pildspalvveida pilnšļircēs ar 80 mg katrā) injekcijas veidā zem ādas 0. nedēļā, bet turpmāk jālieto pa 80 mg (1 pildspalvveida pilnšļircē) ik pēc 4 nedēļām.

Ja esat lietojis Taltz vairāk nekā noteikts

Ja esat saņēmis vairāk Taltz nekā vajadzētu, vai deva ir ievadīta agrāk nekā parakstīts, informējiet ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Taltz

Ja esat aizmirsis injicēt Taltz devu, konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Taltz

Jūs nedrīkstat pārtraukt Taltz lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Ja Jūs pārtraucat ārstēšanos, psoriāzes vai psoriātiskā artrīta simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet Taltz lietošanu, informējiet ārstu vai meklējiet medicīnisku palīdzību. Ārsts nolems, vai un kad Jūs drīkstat atsākt ārstēšanu.

Iespējama nopietna infekcija (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) – tās pazīmes var būt šādas:

- drudzis, gripai līdzīgi simptomi, svīšana naktī;
- nogurums vai elpas trūkums, klepus, kas neizzūd;
- silta, sāra un sāpīga āda vai sāpīgi ādas izsitumi ar bullām.

Nopietna alerģiska reakcija (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem) – tās pazīmes var būt šādas:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai apdullumu;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- stipra ādas nieze ar sarkaniem izsitumiem vai piepaceltiem sacietējumiem.

Citas blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- augšējo elpceļu infekcijas ar tādiem simptomiem kā rīkles iekaisums un aizlikts deguns;
- reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sarkana āda, sāpes).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša;
- sēnīšu infekcijas, piemēram, atlēta pēda;
- sāpes rīkles mugurpusē;
- aukstumpumpas mutē, uz ādas un gļotādām (*herpes simplex* uz gļotādas vai ādas).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- mutes dobuma sēnīšu infekcija (mutes dobuma kandidoze);
- gripa;
- iesnas;
- bakteriāla ādas infekcija;
- nātrene;
- izdalījumi no acīm ar niezi, apsārtumu un pietūkumu (konjunktivīts);
- pazīmes, kas liecina par mazu leikocītu skaitu, piemēram, infekciju izraisīts drudzis, kakla iekaisums vai čūlas mutē (neitropēnija);
- mazs trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija);
- ekzēma;
- izsitumi;
- straujš kakla, sejas, mutes vai rīkles audu pietūkums (angioedēma);
- spazmas un sāpes vēderā, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (zarnu darbības traucējumu pazīmes).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- sēnīšu izraisīta barības vada infekcija (barības vada kandidoze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Taltz

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces etiķetes un ārējās kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C). Nesasaldēt. Nespiest pret ledusskapja aizmugurējo sienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Taltz var atstāt ārpus ledusskapja līdz 5 dienām, temperatūrā līdz 30 °C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pildspalvveida pilnšļirce ir bojāta vai arī zāles ir duļķainas, pārliecinoši brūnas vai satur sīkas daļiņas.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt ārstam, medmāsai vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Taltz satur

- Aktīvā viela ir iksekizumabs.
Vienā pildspalvveida pilnšļircē ir 80 mg iksekizumaba 1 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Turklāt pH korekcijai var būt pievienots nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktā "Taltz satur nātriju" un "Taltz satur polisorbātu").

Taltz ārējais izskats un iepakojums

Taltz ir šķīdums caurspīdīgā stikla pilnšļircē. Tas var būt bezkrāsains vai gaiši dzeltens.

Pilnšļirce ir ievietota vienreiz lietojamā vienas devas pildspalvveida injektorā.

Iepakojumā ir 1, 2 vai 3 pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par lietošanu

Taltz 80 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

ixekizumabum



Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas

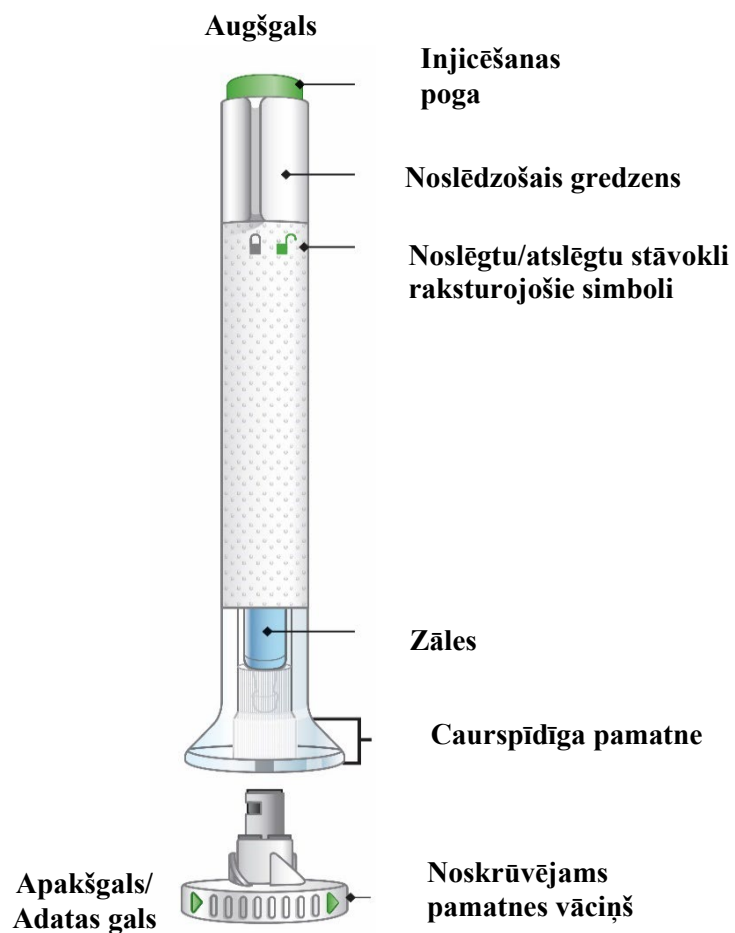
Svarīgi zināt

- Pirms Taltz pildspalvveida pilnšļirces lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet visus detalizētos norādījumus. Saglabājiet norādījumus par lietošanu un nepieciešamības gadījumā tajos ieskatieties.
- Pildspalvveida pilnšļircē ir viena Taltz deva. Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta TIKAI VIENREIZĒJAI LIETOŠANAI.
- Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst kratīt.
- Pildspalvveida pilnšļircei ir stikla detaļas. Rīkojieties ar to uzmanīgi. Ja esat nometis pildspalvveida pilnšļirci uz cietas virsmas, nelietojiet to. Injekcijas veikšanai izmantojiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.
- Ārsts, farmaceits vai medmāsa var palīdzēt Jums izlemt, kurā ķermeņa vietā injicēt devu.
- Lai uzzinātu vairāk par šīm zālēm, izlasiet kastītē ievietoto Taltz lietošanas instrukciju.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Pirms Taltz pildspalvveida pilnšļirces lietošanas izlasiet un rūpīgi ievērojiet visus detalizētos norādījumus.

Informācija par sastāvdaļām



1. SAGATAVOŠANĀS

- 1.a Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja.** Atstājiet pamatnes vāciņu uzliktu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju. **Nogaidiet 30 minūtes**, lai pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirce varētu sasilt līdz istabas temperatūrai.

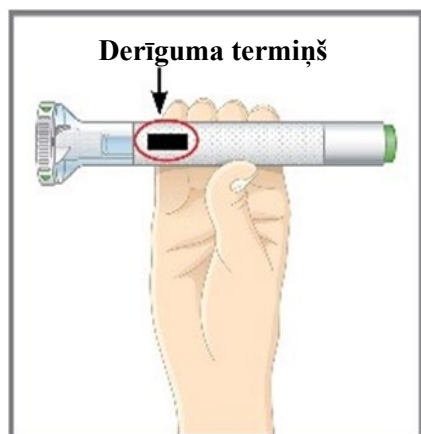
NEIZMANTOJIET zāļu sasildīšanai nekādus siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni, karstu ūdeni vai tiešu saules gaismu.

- 1.b Sagatavojiet visu injekcijai nepieciešamo:**

- 1 spirta salveti;
- 1 vates tamponu vai marles gabaliņu;
- 1 asiem priekšmetiem paredzētu tvertni pildspalvveida injektora izmešanai.



1.c



Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci. Pārbaudiet etiķeti. Pārliecinieties, vai uz etiķetes ir rakstīts „Taltz”.

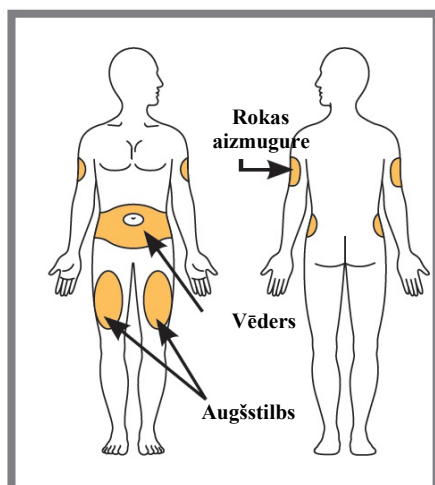
Pilnšļircē esošajām zālēm ir jābūt dzidrām. Tās var būt bezkrāsainas vai gaiši dzeltenas.

Ja pamanāt kaut ko no turpmāk minētā, **NELIETOJIET** pildspalvveida pilnšļirci un izmetiet to atbilstoši norādījumiem:

beidzies derīguma termiņš;
pildspalvveida pilnšļirce izskatās bojāta;
zāles ir duļķainas, pārliecinoši brūnas vai satur sīkas daļiņas.

1.d Pirms zāļu injicēšanas nomazgājiet rokas.

1.e



Izvēlieties injekcijas vietu.

Jūs varat injicēt zāles vēderā, augšstilbā vai rokas aizmugurē. Lai injicētu zāles rokā, Jums būs nepieciešama kāda cita cilvēka palīdzība.

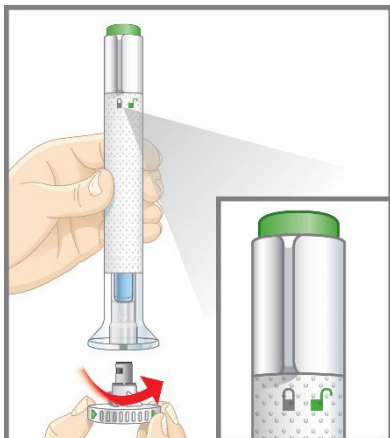
NEINJICĒJIET apvidos, kur āda ir jutīga, ar asinsizplūdumu, sarkana vai cieta, vai tur, kur Jums ir rētas vai strijas. **NEINJICĒJIET** 2,5 centimetru attālumā no nabas.

Mainiet injekcijas vietas. **NEINJICĒJIET** katru reizi vienā un tajā pašā vietā. Piemēram, ja pēdējā injekcija bija kreisajā augšstilbā, nākamo injicējiet labajā augšstilbā, vēderā vai rokas aizmugurē.

1.f Sagatavojiet ādu. Notīriet ādu ar spirta salveti. Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet injekcijas vietai nožūt dabīgā veidā.

2. INJEKCIJAS VEIKŠANA

2.a



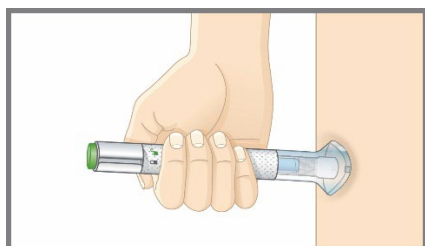
Pārļiecinieties, vai noslēgšanas gredzens ir noslēgtā pozīcijā.

Atstājiēt uzliktu pamatnes vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju. **NEPIESKARIETIES** adatai.

Noskrūvējiēt pamatnes vāciņu.

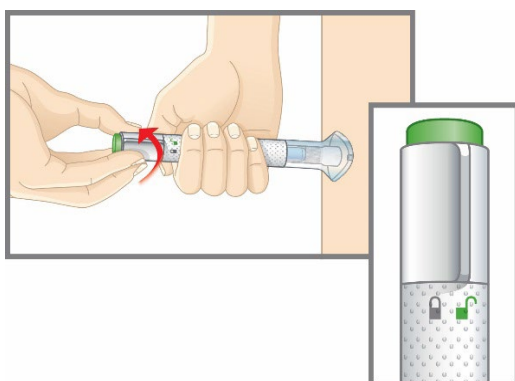
Izmetiēt pamatnes vāciņu atkritumu tvertnē. Jums nevajadzēs likt pamatnes vāciņu atpakaļ – šādi rīkojoties, Jūs varat sabojāt adatu vai nejauši savainoties pats.

2.b



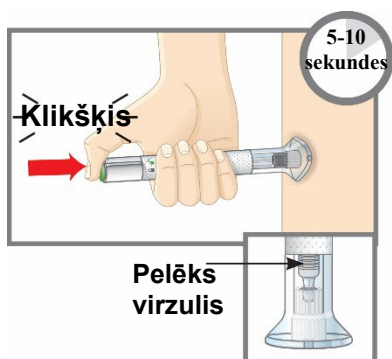
Noviētojiēt caurspīdīgo pamatni cieši un stingri pie ādas.

2.c



Turiēt pamatni pie ādas, pēc tam pagrieziēt noslēgšanas gredzenu atslēgtā pozīcijā. Tagad Jūs esat sagatavojies injekcijas veikšanai.

2.d



Nospiediet zaļo injicēšanas pogu. Būs dzirdams skaļš klikšķis.

Turpiniet turēt caurspīdīgo pamatni, stingri piespiestu ādai. Jūs dzirdēsiet otru skaļu klikšķi aptuveni 5 līdz 10 sekundes pēc pirmā klikšķa. Otrs skaļais klikšķis liecina, ka injekcija ir pabeigta.

Jūs redzēsiet arī pelēko virzuli caurspīdīgās pamatnes augšdaļā.

Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas.

Piespiediet injekcijas vietai vates tamponu vai marli. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu, jo tas var izraisīt asinsizplūduma veidošanos. Jums var būt viegla asiņošana. Tas ir normāli.

3. NOSLĒGUMS

3.a



Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci.

NELIECIET atpakaļ pamatnes vāciņu. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā tvertnē vai atbilstoši ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumiem.

Pildspalvveida pilnšļirces un asiem priekšmetiem paredzētās tvertnes izmešana

- Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā tvertnē vai atbilstoši ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumiem.
- Neizmantojiet atkārtoti pilnu asiem priekšmetiem paredzētu tvertni.
- Vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmācai, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto.

Informācija par drošumu

- Ja Jums ir jautājumi vai nepieciešama palīdzība pildspalvveida pilnšļirces lietošanā, sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Ja Jums ir redzes traucējumi, **NELIETOJIET** pildspalvveida pilnšļirci bez pildspalvveida pilnšļirces lietošanā apmācītas personas palīdzības.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Ja Jums nav asiem priekšmetiem paredzētas tvertnes, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kur Jūs tādu varētu saņemt.

Bieži uzdoti jautājumi

J. Kā jārikojas, ja pildspalvveida pilnšļircē ir redzami gaisa burbuļi?

- A.** Tas ir normāli, ka pildspalvveida pilnšļircē ir gaisa burbuļi. Taltz injicē zem ādas (ievada zemādas injekcijas veidā). Veicot šāda veida injekciju, gaisa burbuļi nerada problēmas. Tie Jums nekaitēs un neietekmēs Jūsu ievadīto devu.

J. Kā jārikojas, ja pēc pamatnes vāciņa noņemšanas adatas galā ir redzams šķidruma piliens?

- A.** Tas ir normāli, ja adatas galā ir redzams šķidruma piliens. Tas Jums nekaitēs un neietekmēs Jūsu ievadīto devu.

J. Kā jārikojas, ja esmu atslēdzis pildspalvveida pilnšļirci un nospiedis zaļo injicēšanas pogu pirms pamatnes vāciņa noskrūvēšanas?

- A.** Nenoņemiet pamatnes vāciņu. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

J. Vai injicēšanas poga ir jātur nospiesta līdz injekcijas beigām?

- A.** Tas nav nepieciešams, bet var palīdzēt noturēt pildspalvveida injektoru nekustīgi un stingri piespiestu ādai.

J. Kā jārikojas, ja adata pēc injekcijas nav ievilkta pilnšļircē?

- A.** Nepieskarieties adatai un nelieciet atpakaļ pamatnes vāciņu. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci noslēdzamā, necaurduramā asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

J. Kā jārikojas, ja injekcijas laikā esmu dzirdējis vairāk nekā divus klikšķus - divus skaļus klikšķus un vienu klusu klikšķi. Vai ir ievadīta visa injekcija?

- A.** Daži pacienti var dzirdēt klusu klikšķi tieši pirms otrā skaļā klikšķa. Tas ir normāli. Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas, kamēr neesat dzirdējis otro skaļo klikšķi.

J. Kā es varu zināt, ka injekcija ir pabeigta?

- A.** Pēc zaļās injicēšanas pogas nospiešanas Jūs dzirdēsiet divus skaļus klikšķus. Otrais klikšķis liecina, ka injekcija ir pabeigta. Jūs redzēsiet arī pelēko virzuli caurspīdīgās pamatnes augšdaļā.

J. Kā rīkoties, ja pildspalvveida pilnšļirce istabas temperatūrā ir atradusies ilgāk par 30 minūtēm?

- A.** Ja nepieciešams, pildspalvveida pilnšļirci var atstāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nav augstāka par 30 °C, līdz piecām dienām, ja to pasargā no tiešiem saules stariem. Taltz ir jāiznīcina, ja tas atradies istabas temperatūrā un nav izlietots piecu dienu laikā.

Lai uzzinātu vairāk par šīm zālēm, izlasiet visus šajā kastītē ievietotos norādījumus par lietošanu un lietošanas instrukciju.