

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Taltz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ixekizumab är producerad i CHO-celler genom rekombinant DNA teknologi.

Taltz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 40 mg ixekizumab i 0,5 ml.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,30 mg polysorbat 80.

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 80 mg ixekizumab i 1 ml.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,30 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Lösningen är klar och färglös till svagt gul, med ett pH mellan 5,2 och 6,2 och en osmolaritet mellan 235 mOsm/kg och 360 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Plackpsoriasis

Taltz är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

Pediatrisk plackpsoriasis

Taltz är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos barn från 6 års ålder och med en kroppsvikt på minst 25 kg, samt hos ungdomar i behov av systemisk behandling.

Psoriasisartrit

Taltz, ensamt eller i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har svarat otillräckligt eller som inte tolererar en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) (se avsnitt 5.1).

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (radiografisk axial spondylartrit)

Taltz är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit som har svarat otillräckligt på konventionell terapi.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Taltz är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation indikerat av förhöjd C-reaktivt protein (CRP) och / eller magnetisk resonanstomografi (MRI) som har svarat otillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

4.2 Dosering och administreringssätt

Detta läkemedel är avsett att användas under vägledning och övervakning av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av de tillstånd för vilka det är indicerat för.

Dosering

Plackpsoriasis hos vuxna

Den rekommenderade dosen är 160 mg som subkutan injektion vecka 0, följt av 80 mg vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12, därefter underhållsdosering med 80 mg var 4:e vecka (Q4W).

Pediatrisk plackpsoriasis (från 6 års ålder och upp)

Det finns ingen tillgänglig effekt- och säkerhetsdata för barn under 6 år (se avsnitt 5.1).

Tillgängliga data stöder inte en dosering vid en kroppsvikt under 25 kg.

Den rekommenderade barndosen, som ges genom subkutan injektion, baseras på följande viktkategorier:

Barnets kroppsvikt	Rekommenderad startdos (vecka 0)	Rekommenderad underhållsdos var 4:e vecka (Q4W) därefter
Mer än 50 kg	160 mg	80 mg
25 till 50 kg	80 mg	40 mg

Taltz kan användas direkt från den förfyllda sprutan till barn som förskrivs 80 mg.

Om den förfyllda sprutan med 40 mg inte är tillgänglig, måste doser under 80 mg beredas av sjukvårdspersonal. Anvisningar om beredning av ixekizumabdoser om 40 mg finns i avsnitt 6.6.

Taltz rekommenderas inte till barn med en kroppsvikt under 25 kg. Barnens kroppsvikt ska registreras och kontrolleras regelbundet före doseringen.

Psoriasisartrit

Den rekommenderade dosen är 160 mg som subkutan injektion vecka 0, följt av 80 mg var 4:e vecka. För patienter med psoriasisartrit som samtidigt har måttlig till svår plackpsoriasis, är den rekommenderade doseringen samma som för plackpsoriasis.

Axial spondylartrit (radiografisk och icke-radiografisk)

Den rekommenderade dosen är 160 mg som subkutan injektion vecka 0, följt av 80 mg var 4:e vecka (se avsnitt 5.1 för mer information).

För samtliga indikationer (plackpsoriasis hos vuxna och barn, psoriasisartrit) överväg behandlingsavbrott om patienten inte uppvisat något behandlingssvar efter 16–20 veckors behandling.

Vissa patienter som till en början uppvisar partiell respons kan senare förbättras vid fortsatt behandling i mer än 20 veckor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs för personer i åldern ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsad information om behandling av personer ≥ 75 år.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Taltz har inte studerats i dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrisk population

Pediatrisk plackpsoriasis (kroppsvikt under 25 kg, och under 6 års ålder)

Det finns ingen relevant användning med Taltz för indikationen måttlig till svår plackpsoriasis hos barn med en kroppsvikt under 25 kg och yngre än 6 år.

Pediatrisk psoriasisartrit

Säkerhet och effekt för Taltz hos barn och ungdomar i åldern 2 upp till 18 år har ännu inte fastställts för behandling av psoriasisartrit (en typ av juvenil idiopatisk artrit). Inga data finns tillgängliga. Det finns ingen relevant användning med Taltz för indikationen psoriasisartrit hos barn med under 2 år.

Administreringssätt

Subkutan användning.

Taltz är avsett för subkutan injektion. Injektionsställena kan varieras. Om möjligt ska injektion i hudområden med psoriasislesioner undvikas. Lösningen/sprutan får inte skakas.

Efter övning i subkutan injektionsteknik kan patienten själv injicera Taltz om sjukvårdspersonal anser att det är lämpligt. Läkaren måste dock se till att behandlingen följs upp på lämpligt sätt. Detaljerade anvisningar för administrering finns i bipacksedeln och bruksanvisningen.

Om den förfyllda sprutan med 40 mg inte är tillgänglig, kräver doser under 80 mg beredning och ska endast administreras av sjukvårdspersonal.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kliniskt betydelsefulla aktiva infektioner (t.ex. aktiv tuberkulos, se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Behandling med Taltz förknippas med ökad infektionsfrekvens t.ex. i form av övre luftvägsinfektioner, oral candidos, konjunktivit samt Tinea-infektioner (se avsnitt 4.8).

Taltz ska användas med försiktighet hos patienter med kliniskt betydelsefulla kroniska infektioner eller har en sjukdomshistoria av återkommande infektioner. Patienter ska instrueras att rådgöra med sjukvårdspersonal vid händelse av tecken eller symptom på infektion. Om infektion utvecklas ska patienten övervakas noga och behandlingen med Taltz sättas ut om patienten inte svarar på standardbehandling eller om en infektion blir allvarlig. Taltz ska inte sättas in igen förrän infektionen gått tillbaka.

Taltz ska inte ges till patienter med aktiv tuberkulos (TB). Anti-TB-behandling innan Taltz sätts in hos patienter med latent TB ska övervägas.

Överkänslighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive några fall av anafylaxi, angioödem, urtikaria och, sällsynt, fördröjda (10–14 dagar efter injektionen) allvarliga överkänslighetsreaktioner inkluderande utbredd urtikaria, dyspné och höga antikroppstitrar, har rapporterats. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar ska behandlingen med Taltz sättas ut omedelbart och lämplig behandling sättas in.

Inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom och ulcerös kolit inkluderat)

Fall av nyinsjuknande i, eller exacerbationer av inflammatorisk tarmsjukdom har rapporterats med ixekizumab (se avsnitt 4.8). Ixekizumab rekommenderas inte till patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Om en patient utvecklar tecken och symptom på inflammatorisk tarmsjukdom eller upplever en försämring av befintlig inflammatorisk tarmsjukdom, ska ixekizumab avbrytas och lämplig medicinsk behandling påbörjas.

Immunisering

Taltz ska inte användas samtidigt med levande vacciner. Inga data finns tillgängliga om responsen på levande vacciner; det finns otillräckliga data om responsen på inaktiverade vacciner (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg dos och per 80 mg dos, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

Polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,15 mg polysorbat 80 i varje 40 mg förfylld spruta, vilket motsvarar 0,30 mg/ml. Detta läkemedel innehåller 0,3 mg polysorbat 80 i varje 80 mg förfylld spruta, vilket motsvarar 0,30 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten hos Taltz när det ges i kombination med andra immunmodulerande ämnen eller med ljusbehandling har inte utvärderats i studierna på plackpsoriasis.

I populations-farmakokinetiska analyser påverkades inte eliminationen av ixekizumab av parallellt administrerade orala kortikosteroider, NSAID, sulfasalazin eller metotrexat.

Cytokrom P450-substrat

Resultat från en interaktionsstudie hos patienter med måttlig till svår psoriasis fastslog att 12 veckors administrering av ixekizumab tillsammans med substanser som metaboliseras av CYP3A4 (ex. midazolam), CYP2C9 (ex. warfarin), CYP2C19 (ex. omeprazol), CYP1A2 (ex. koffein) eller CYP2D6 (ex. dextrometorfan) inte har någon kliniskt signifikant inverkan på dessa substansers farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 10 veckor efter behandlingen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av ixekizumab hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryofetal utveckling, födelse eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör Taltz inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om ixekizumab utsöndras i bröstmjolk eller om det absorberas systemiskt efter intaget. Ixekizumab utsöndras i liten mängd i mjölken hos cynomolgusapor. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Taltz, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av ixekizumab på människans fertilitet har inte undersökts. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Taltz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var reaktioner på injektionsstället (15,5 %) och övre luftvägsinfektion (16,4 %) (vanligast var nasofaryngit).

Tabell över biverkningar

Biverkningar i kliniska studier och rapporter efter marknadsföring (tabell 1) redovisas enligt MedDRA:s indelning av organsystem. För varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste reaktionerna först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna

efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorin för respektive biverkning följer följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Totalt har 8 956 patienter behandlats med Taltz i blindade och öppna kliniska studier av plackpsoriasis, psoriasisartrit, axial spondylartrit och andra autoimmuna tillstånd. Av dessa exponerades 6 385 patienter för Taltz under minst ett år, vilket kumulativt motsvarar en patientexponering på 19 883 patientår och 196 barn motsvarar kumulativ patientexponering på 207 patientår.

Tabell 1. Biverkningar i kliniska studier och rapporter efter marknadsföring

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Tinea-infektion, Herpes simplex (mukokutan)
	Mindre vanliga	Influensa, Rinit, Oral candidos, Konjunktivit, Cellulit
	Sällsynta	Esofageal candidiasis
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni, Trombocytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem
	Sällsynta	Anafylaxi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Inflammatorisk tarmsjukdom
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Urtikaria, Utslag, Eksem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner på injektionsstället ^a

^a Se avsnitt med beskrivning av utvalda biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

De vanligaste reaktionerna vid injektionsstället var erytem och smärta. Reaktionerna var oftast lindriga till måttliga och ledde inte till utsättning av Taltz.

I de vuxna studierna på plackpsoriasis var reaktioner på injektionsstället vanligare hos personer som vägde < 60 kg än hos personer som vägde ≥ 60 kg (25 % respektive 14 % för Q2W- och Q4W-grupperna sammantaget). I studierna på psoriasisartrit, var reaktioner på injektionsstället vanligare hos personer som vägde < 100 kg än hos personer som vägde ≥ 100 kg (24 % respektive 13 % för Q2W- och Q4W-grupperna sammantaget). I studier av axial spondylartrit, var reaktioner vid injektionsstället likvärdigt inom gruppen patienter med en kroppsvikt < 100 kg jämfört med den grupp patienter med en kroppsvikt > 100 kg (14 % jämfört med 9 % för Q2W och Q4W-grupperna sammantaget). Den ökade frekvensen av reaktioner på injektionsstället för Q2W- och Q4W-grupperna sammantaget medförde inte att flera avslutade sin behandling, varken i studierna av plackpsoriasis, psoriasisartrit eller axial spondylartrit.

Ovan beskrivna resultat erhöles med den ursprungliga formuleringen av Taltz. I en enkelblind, randomiserad cross-over-studie på 45 friska försökspersoner, jämfördes den ursprungliga formuleringen med den reviderade, citratfria formuleringen. Statistiskt signifikant lägre smärtpoäng på Visuellt analog skala (VAS) erhöles vid injektion med den citratfria formuleringen jämfört med ursprunglig formulering (skillnad i LS-medelvärde VAS-poäng -21,69) och 10 minuter efter injektion (skillnad i LS-medelvärde VAS-poäng -4,47).

Infektioner

Under den placebokontrollerade perioden av de kliniska fas III-studierna av plackpsoriasis hos vuxna rapporterades infektioner hos 27,2 % av de patienter som fick Taltz i upp till 12 veckor jämfört med hos 22,9 % av de patienter som fick placebo.

Majoriteten av infektionerna var inte allvarliga och av lindrig till måttlig svårighetsgrad, de flesta krävde inte att behandlingen avbröts. Allvarliga infektioner inträffade hos 13 (0,6 %) av patienterna som behandlades med Taltz och hos 3 (0,4 %) hos patienterna som behandlades med placebo (se avsnitt 4.4). Under hela behandlingsperioden rapporterades infektioner hos 52,8 % av patienterna som behandlades med Taltz (46,9 per 100 patientår). Allvarliga infektioner rapporterades hos 1,6 % av patienterna som behandlades med Taltz (1,5 per 100 patientår).

Antalet infektioner som observerades vid kliniska studier av psoriasisartrit och axial spondylartrit var jämförbara med de som observerades i studierna på plackpsoriasis med undantag för frekvenserna av biverkningarna influensa och konjunktivit som var vanliga hos patienter med psoriasisartrit.

Laboratorieanalys av neutropeni och trombocytopeni

9 % av patienterna som fick Taltz i studierna på plackpsoriasis utvecklade neutropeni, I de flesta fall var antalet neutrofila granulocyter $\geq 1,000$ celler/mm³. Sådana nivåer av neutropeni kan vara bestående, variera eller vara övergående. 0,1 % av patienterna som fick Taltz utvecklade ett värde på neutrofila granulocyter < 1000 celler/mm³. I allmänhet krävde inte neutropenin utsättning av Taltz. 3 % av patienterna som behandlats med Taltz fick en förändring i antalet trombocyter från ett normalvärde vid baslinjen till $< 150\,000$ trombocytceller/mm³ - $\geq 75\,000$ celler/mm³. Trombocytopenin kan vara bestående, variera eller vara övergående.

Frekvensen av neutropeni och trombocytopeni vid kliniska studier av psoriasisartrit och axial spondylartrit är jämförbara med de som observerades i plackpsoriasisstudierna.

Immunogenicitet

Ungefär 9–17 % av de vuxna patienterna med plackpsoriasis som behandlades med Taltz i den rekommenderade dosregimen utvecklade antikroppar mot läkemedlet, de flesta med låga titrar och inte kopplat till försämrad klinisk respons i upp till 60 behandlingsveckor. Omkring 1 % av patienterna som behandlades med Taltz hade dock bekräftade neutraliserande antikroppar med låga läkemedelskoncentrationer och försämrad klinisk respons.

Hos patienterna med psoriasisartrit som behandlades med Taltz i den rekommenderade dosregimen i upp till 52 veckor utvecklade cirka 11 % antikroppar mot läkemedlet, de flesta med låga titrar och cirka 8 % hade bekräftade neutraliserande antikroppar. Inget uppenbart samband mellan närvaron av neutraliserande antikroppar och inverkan på läkemedelskoncentration eller effekt har observerats.

Hos pediatrika psoriasispatienter som behandlades med Taltz i den rekommenderade dosregimen i upp till 12 veckor utvecklade 21 patienter (18%) antikroppar mot läkemedlet, ungefär hälften var med låg titer och 5 patienter (4%) hade bekräftade neutraliserande antikroppar associerade med låga läkemedelskoncentrationer. Det fanns inget samband med kliniskt behandlingssvar eller biverkningar.

Hos patienter med radiografisk axial spondylartrit som behandlats upp till 16 veckor med Taltz med rekommenderad dosregim, utvecklade 5,2% antikroppar mot läkemedlet. Majoriteten var låg titer och 1,5% (3 patienter) hade neutraliserande antikroppar (NAb). Hos dessa 3 patienter innehöll de positiva NAb-proverna låga ixekizumabkoncentrationer och ingen av dem uppnådde ett ASAS40-svar. Hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit som behandlades upp till 52 veckor med Taltz med rekommenderad dosregim utvecklade 8,9% antikroppar mot läkemedlet, som alla var låg titer. Ingen av dessa patienter hade neutraliserande antikroppar. Inget uppenbart samband mellan närvaro av antikroppar mot läkemedel och läkemedelskoncentration, effektivitet eller säkerhet observerades.

Något samband mellan immunogenicitet och behandlingsorsakade biverkningar har inte klart fastställts för någon av indikationerna.

Pediatriisk population

Den observerade säkerhetsprofilen hos barn med plackpsoriasis som behandlades med Taltz var fjärde vecka överensstämmer med säkerhetsprofilen för vuxna patienter med plackpsoriasis, med undantag av rapporterade frekvenser av konjunktivit, influensa och urtikaria vilka var vanliga.

Inflammatorisk tarmsjukdom var också vanligare hos pediatrika patienter, även om det fortfarande var mindre vanligt. I den pediatrika kliniska studien, med 12 veckor lång placebokontrollerad period förekom Crohns sjukdom hos 0,9 % av patienterna i gruppen som fick Taltz och 0% av patienterna i placebogruppen. Under de kombinerade placebokontrollerade perioderna och underhållsperioderna i den pediatrika kliniska studien förekom Crohns sjukdom hos totalt 4 Taltz-behandlade försökspersoner (2,0%).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser på upp till 180 mg har administrerats subkutant i kliniska prövningar utan dosbegränsande toxicitet. Överdoser på upp till 240 mg subkutant, administrerat som en singeldos i kliniska studier, har rapporterats utan åtföljande allvarliga biverkningar.

Vid en överdosering rekommenderas att patienten övervakas avseende tecken och symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC13

Verkningsmekanism

Ixekizumab är en monoklonal IgG4-antikropp som binder med hög affinitet (<3 pM) och specificitet till interleukin 17A (både IL 17A och IL 17A/F). Förhöjda koncentrationer av IL 17A har föreslagits som en faktor i patogenesen för psoriasis, liksom för psoriasisartrit, genom främjande av keratinocyternas proliferation och aktivering och för axial spondylartrit genom att driva inflammation som leder till erosiv skelettskada och patologisk ny skelettformation. Ixekizumabs neutraliserande effekt på IL 17A hämmar denna verkan. Ixekizumab binder inte till liganderna IL 17B, IL 17C, IL 17D, IL 17E eller IL 17F.

Bindningsanalyser in vitro bekräftade att ixekizumab inte binder till Fcγ-receptorerna I, IIa, och IIIa eller till komplementkomponenten C1q.

Farmakodynamisk effekt

Ixekizumab modulerar den biologiska responsen som induceras eller regleras av IL 17A. Baserat på biopsier från psoriasis hud i en fas I-studie fanns en dosrelaterad trend mot tunnare epidermis, färre prolifererande keratinocyter, T-celler och dendritiska celler, samt färre lokala inflammationsmarkörer från baslinjen till dag 43. Som en direkt följd av behandlingen med ixekizumab minskar erytem, induration och deskvamation i lesionerna vid plackpsoriasis.

Ixekizumab har visats sänka nivån av inflammationsmarkören C-reaktivt protein (inom en veckas behandling).

Klinisk effekt och säkerhet

Plackpsoriasis vuxna

Effekten och säkerheten hos ixekizumab undersöktes i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier på vuxna patienter (N = 3 866) med måttlig till svår plackpsoriasis, som var kandidater för ljusbehandling eller systemisk behandling (UNCOVER-1, UNCOVER-2 och UNCOVER-3). Effekten och säkerheten hos ixekizumab utvärderades även i jämförelse med etanercept (UNCOVER-2 och UNCOVER-3). Patienter som randomiserats till ixekizumab och som var sPGA-responders (0,1) (static Physicians Global Assessment) vecka 12 randomiserades på nytt till att få placebo eller ixekizumab i ytterligare 48 veckor (UNCOVER-1 och UNCOVER-2). Patienter som randomiserats till placebo, etanercept eller ixekizumab och som var sPGA-icke-responders (uppnådde inte sPGA 0 eller 1) fick ixekizumab i upp till 48 veckor. Långtidseffekt och säkerhet utvärderades dessutom i alla tre studierna, i upp till 5 år totalt hos patienterna som deltog i hela studien.

64 % av patienterna hade tidigare fått en systembehandling (biologisk, konventionell systemisk, eller psoralen och UV-A (PUVA)), 43,5 % tidigare ljusbehandling, 49,3 % tidigare konventionell systemisk behandling, och 26,4 % tidigare biologisk läkemedelsbehandling. 14,9 % av patienterna hade fått minst en behandling med anti-TNF-alfa och 8,7 % med anti-IL-12/IL-23. 23,4 % av patienterna hade vid baslinjen psoriasisartrit i anamnesen.

I samtliga tre studier var de primära effektmått andelen patienter med en respons som uppnådde PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) och sPGA "0" ("läkt") eller "1" ("nästan läkt") vecka 12, jämfört med placebo. Median-PASI vid baslinjen varierade mellan 17,4 och 18,3 poäng. 48,3 % till 51,2 % av patienterna hade ett sPGA-poäng vid baslinjen motsvarande svåra eller mycket svåra utslag, och medelvärde på en numerisk skala för klåda (Itch Numeric Rating Scale) varierade mellan 6,3 och 7,1.

Klinisk respons vecka 12

Till UNCOVER-1 randomiserades 1 296 patienter (1:1:1) till antingen placebo eller ixekizumab (80 mg varannan eller var fjärde vecka [Q2W eller Q4W] efter en startdos på 160 mg) under 12 veckor.

Tabell 2. Effektnesultat vecka 12 i UNCOVER-1

Effektmått	Antal patienter (%)			Skillnad jämfört med placebo avs. responsfrekvens (95 % KI)	
	Placebo (N = 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA ”0” (läkt) eller ”1” (nästan läkt)	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” (läkt)	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)
Minskad klåda NRS $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Förkortningar: N = antalet patienter i intent-to-treat-populationen

Obs! Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders

^a $p < 0,001$ jämfört med placebo

^b Patienter med Itch NRS ≥ 4 vid baslinjen: placebo N = 374, ixekizumab 80 mg Q4W N = 379, ixekizumab 80 mg Q2W N = 391

Till UNCOVER-2 randomiserades 1 224 patienter (1:2:2:2) till antingen placebo, eller ixekizumab (80 mg varannan eller var fjärde vecka [Q2W or Q4W] efter en startdos på 160 mg), eller etanercept 50 mg två gånger per vecka under 12 veckor.

Tabell 3. Effektresultat vecka 12 i UNCOVER-2

Effektmått	Antal patienter (%)				Skillnad jämfört med placebo avs. responsfrekvens (95 % KI)	
	Placebo (N = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg två ggr/vecka (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt)	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" (läkt)	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)
Minskad klåda NRS $\geq 4^d$	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)

Förkortningar: N = antalet patienter i intent-to-treat-populationen

Obs! Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders

^a $p < 0,001$ jämfört med placebo

^b $p < 0,001$ jämfört med etanercept

^a $p < 0,01$ jämfört med placebo

^d Patienter med Itch NRS ≥ 4 vid baslinjen: placebo N = 135, ixekizumab 80 mg Q4W N = 293, ixekizumab 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

Till UNCOVER-3 randomiserades 1 346 patienter (1:2:2:2) till antingen placebo, eller ixekizumab (80 mg varannan eller var fjärde vecka [Q2W or Q4W] efter en startdos på 160 mg), eller etanercept 50 mg två gånger per vecka under 12 veckor.

Tabell 4. Effektnesultat vecka 12 i UNCOVER-3

Effektmått	Antal patienter (%)				Skillnad jämfört med placebo avs. responsfrekvens (95 % KI)	
	Placebo (N = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg två ggr/vecka (N = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA "0" (läkt) eller 1" (nästan läkt)	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" (läkt)	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)
Minskad klåda NRS $\geq 4^c$	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)

Förkortningar: N = antalet patienter i intent-to-treat-populationen

Obs! Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders

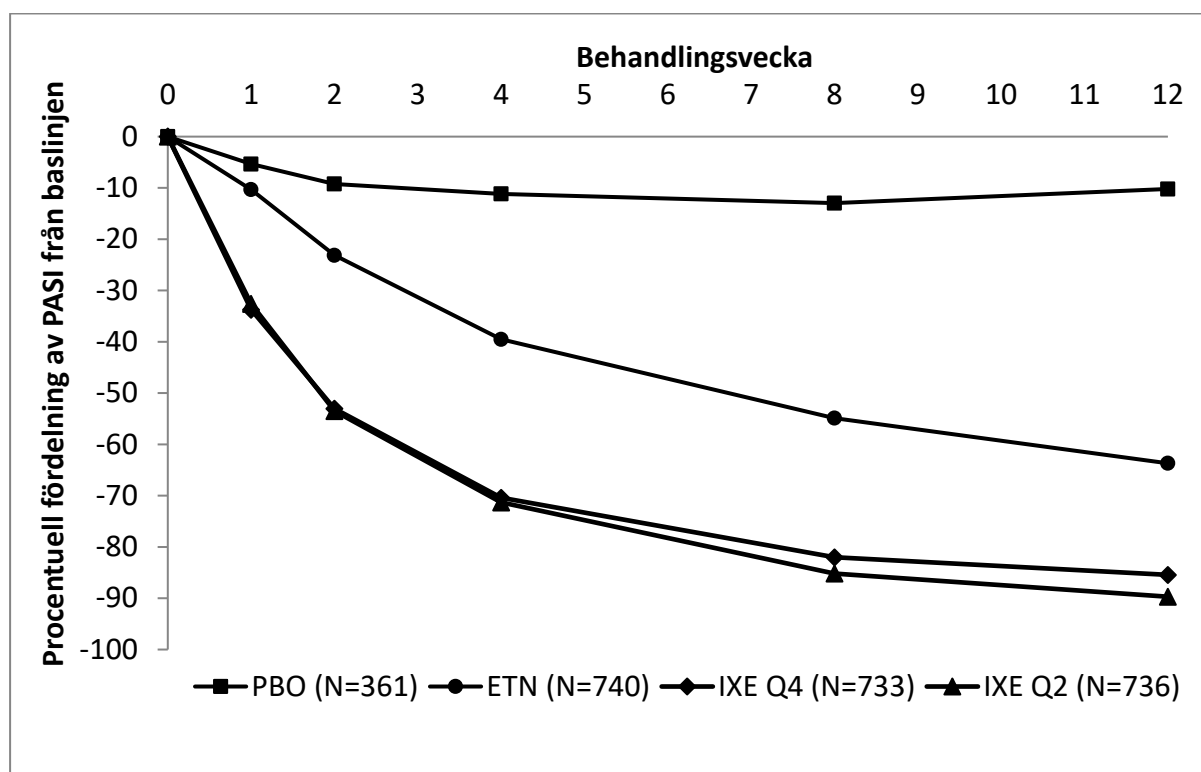
^a $p < 0,001$ jämfört med placebo

^b $p < 0,001$ jämfört med etanercept

^c Patienter med Itch NRS ≥ 4 vid baslinjen: placebo N = 158, ixekizumab 80 mg Q4W N = 313, ixekizumab 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Med ixekizumab sågs en snabbt insättande effekt med > 50 % reduktion av genomsnittligt PASI vecka 2 (figur 1). Procentandelen patienter som uppnådde PASI 75 var signifikant högre för ixekizumab än för placebo och etanercept redan vecka 1. Cirka 25 % av patienterna som behandlades med ixekizumab hade uppnått ett PASI-poäng < 5 vecka 2, över 55 % hade uppnått ett PASI-poäng < 5 vecka 4 och siffran hade stigit till 85 % vecka 12 (att jämföra med 3 %, 14 % och 50 % för etanercept). Signifikant förbättring av klådan sågs vecka 1 hos de patienter som behandlades med ixekizumab.

Figur 1. PASI-poäng, procentuell förbättring vid varje besök efter baslinjen i intent-to-treat-populationen, under induktionsperioden – UNCOVER-2 och UNCOVER-3



Ixekizumabs effekt och säkerhet påvisades oavsett ålder, kön, ras, kroppsvikt, PASI-poäng vid baslinjen, plackens placering, samtidig psoriasisartrit och tidigare behandling med biologiskt läkemedel. Ixekizumab hade effekt hos patienter som tidigare inte fått någon systembehandling, patienter som inte behandlats med biologiska läkemedel, patienter som fått biologiska/anti-TNF-läkemedel och patienter med behandlingssvikt på biologiska/anti-TNF-läkemedel.

Av de patienter som bedömts som sPGA-icke-responders (uppnådde inte sPGA 0 eller 1) till etanercept vid vecka 12 i UNCOVER-2 (N=200) och som gick över till ixekizumab 80 mg Q4W efter en 4 veckors washout-period, uppnådde 73 % respektive 83,5 % sPGA (0,1) och PASI 75 efter 12 veckors behandling med ixekizumab.

I de två kliniska studierna med aktivt jämförande läkemedel (UNCOVER-2 och UNCOVER-3) var frekvensen allvarliga biverkningar 1,9 % för både etanercept och ixekizumab. Frekvensen behandlingsavbrott på grund av biverkningar var 1,2 % för etanercept och 2,0 % för ixekizumab. Infektionsfrekvensen var 21,5 % för etanercept och 26,0 % för ixekizumab, där 0,4 % var allvarliga för etanercept och 0,5 % för ixekizumab.

Bibehållet behandlingssvar vecka 60 och i upp till 5 år

Patienter som inledningsvis randomiserats till ixekizumab och var responders vecka 12 (dvs. hade ett sPGA-poäng på 0 eller 1) i UNCOVER-1 och UNCOVER-2, randomiserades på nytt till ytterligare 48 veckors behandling med placebo eller ixekizumab (80 mg var 4:e eller 12:e vecka [Q4W eller Q12W]).

För patienter vars sPGA (0,1) förbättrats vid vecka 12 och som randomiserats på nytt till behandlingsutsättning (dvs. placebo), var mediantiden till återfall (sPGA ≥ 3) 164 dagar i UNCOVER-1 och UNCOVER-2 sammantaget. Bland dessa patienter återfick 71,5 % minst sPGA-respons (0,1) inom 12 veckor efter att behandling med ixekizumab 80 mg Q4W åter satts in.

Tabell 5. Bibehållet behandlingssvar och effekt vecka 60 (i studierna UNCOVER-1 och UNCOVER-2)

Effektmått	Antal patienter (%)				Skillnad jämfört med placebo avs. responsfrekvens (95 % KI)	
	80 mg Q4W (induktion)/ placebo (underhåll) (N = 191)	80 mg Q2W (induktion)/ placebo (underhåll) (N = 211)	80 mg Q4W (induktion)/ 0 mg Q4W (underhåll) (N = 195)	80 mg Q2W (induktion)/ 0 mg Q4W (underhåll) (N = 221)	80 mg Q4W (induktion) / 80 mg Q4W (underhåll)	80 mg Q2W (induktion) / 80 mg Q4W (underhåll)
Bibehållen sPGA på "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt)	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)
Bibehållen eller uppnådd sPGA 0 (läkt)	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)
Bibehållen eller uppnådd 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)
Bibehållen eller uppnådd 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)
Bibehållen eller uppnådd 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)

Förkortningar: N = antalet patienter i analyspopulationen

Obs! Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders

^a $p < 0,001$ jämfört med placebo

Ixekizumab hade effekt som underhållsbehandling för att behålla behandlingssvaret hos patienter som tidigare inte fått någon systembehandling, patienter som inte behandlats med biologiska läkemedel, patienter som fått biologiska/anti-TNF-läkemedel och patienter med behandlingssvikt på biologiska/anti-TNF-läkemedel.

Signifikant större förbättring vecka 12 efter studiens start i jämförelse med placebo och etanercept påvisades vid nagelsoriasis (enligt Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), psoriasis i hårbotten (enligt Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) och vid palmoplantar psoriasis (enligt Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]) och kvarstod vid vecka 60 hos patienter som behandlades med ixekizumab och som var sPGA-responders (0,1) vecka 12.

Av de 591 patienter som fick ixekizumab Q2W under induktionsperioden och Q4W efter, i studierna UNCOVER 1, UNCOVER 2 och UNCOVER 3, fullföljde 427 patienter 5 års behandling med ixekizumab. Av dessa, behövde 101 patienter en ökad dos. Av de patienter som genomgick utvärdering vid vecka 264 (N=427) sågs 295 patienter (69%), 289 patienter (68%) och 205 patienter (48%) ha svar på sPGA (0,1), PASI 90 och PASI 100. DLQI samlades in efter induktionsperioden i UNCOVER 1 och UNCOVER 2, 113 patienter (66%) observerades ha DLQI- svar (0,1).

Livskvalitet/patientrapporterat resultat

I studierna visade ixekizumab vid vecka 12 en statistiskt signifikant förbättring i hälsorelaterad livskvalitet bedömt efter genomsnittliga reduktionsintervaller från baslinjen i Dermatology Life Quality Index (DLQI) (ixekizumab 80 mg Q2W från -10,2 till -11,1, ixekizumab 80 mg Q4W från -9,4 till -10,7, etanercept från -7,7 till -8,0 och placebo -1,0 till -2,0). En signifikant större andel av patienterna som behandlades med ixekizumab fick DLQI 0 eller 1. I studierna fick en signifikant större andel av patienterna som behandlades med ixekizumab en reduktion av Itch NRS ≥ 4 poäng vid vecka 12 (84,6 % för ixekizumab Q2W, 79,2 % för ixekizumab Q4W och 16,5 % för placebo) och

förbättringen höll i sig över tid upp till vecka 60 hos patienter som behandlades med ixekizumab och var sPGA (0 eller 1) responders vid vecka 12. Det fanns inte några tecken på försämring av depression vid upp till 60 veckors behandling med ixekizumab enligt Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

Efter marknadsföring, direkt jämförande studier

IXORA-S: I en dubbelblind studie var ixekizumab överlägsen ustekinumab i de primära effektmåten i studien (PASI 90-svar vid vecka 12, tabell 6). PASI 75-svar var signifikant redan vecka 2 ($p < 0,001$) och PASI 90 och PASI 100 vid vecka 4 ($p < 0,001$). ixekizumab var även signifikant mot ustekinumab i subgrupperna som stratifierade efter vikt.

Tabell 6. Responsfrekvens från jämförande studie ixekizumab mot ustekinumab

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

* Ixekizumab 160 mg gavs som en laddningsdos följt av 80 mg vid vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12, och 80 mg var 4:de vecka därefter

** Viktbaserad dosering: Patienter behandlade med ustekinumab fick 45 mg eller 90 mg vid vecka 0 och 4, därefter var 12:te vecka till vecka 52 (doserad efter vikt enligt den godkända doseringen)

§ $p < 0,001$ mot ustekinumab (p -värdet är endast givet för det primära effektmåttet)

IXORA R: Effekt och säkerhet av ixekizumab undersöktes också i en 24-veckors randomiserad dubbelblind parallellgruppstudie där ixekizumab jämfördes med guselkumab, där ixekizumab var signifikant bättre så tidigt som vecka 4 när det rörde sig om att uppnå fullständig hudutläkning och det primära studiemålet (PASI 100 vid vecka 12). PASI 100 vid vecka 24 var non-inferior (tabell 7).

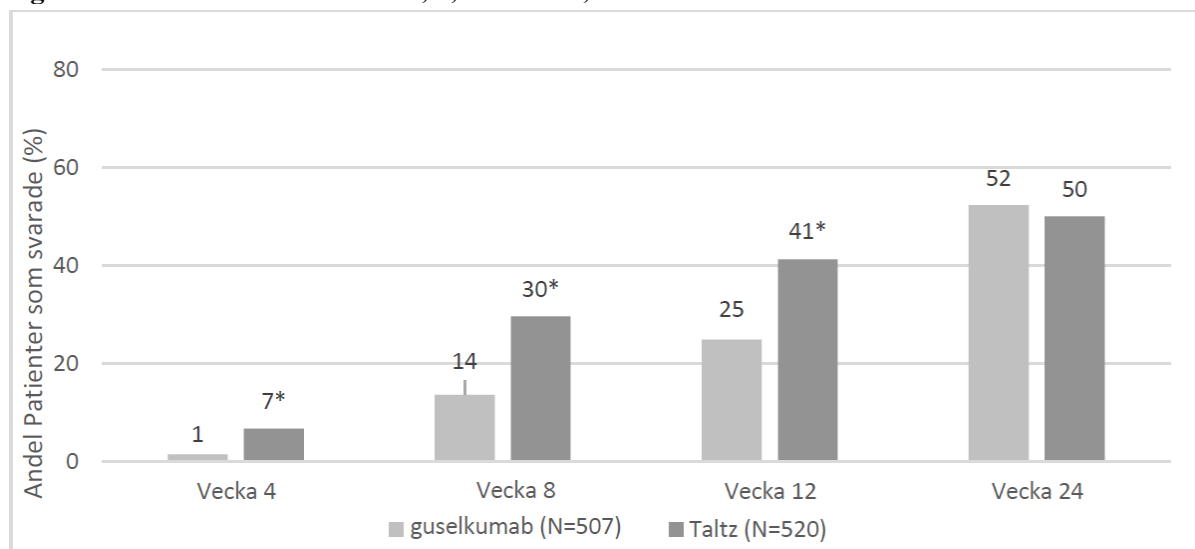
Tabell 7. Effektnätresultat från jämförande studie av ixekizumab och guselkumab, population med avsikt att behandlas^a (Intent-to-treat)

Effektmått	Tidpunkt	Guselkumab (N=507) svar, n (%)	Ixekizumab (N=520) svar, n (%)	Skillnad (IXE - GUS), % (KI)	p-värde
Primärmål					
PASI 100	Vecka 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Primära sekundärmål					
PASI 75	Vecka 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	Vecka 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	Vecka 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	Vecka 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Vecka 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	Vecka 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	Vecka 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	Vecka 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Förkortningar: KI = konfidens intervall; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = antal patienter i analyserad population; n = antal patienter i en specificerad kategori; PASI = psoriasis area and severity index; sPGA = static physician global assessment.

^a Effektmåten analyserades i förutbestämd följd (gated order)

Figur 2: PASI 100 vid vecka 4, 8, 12 och 24, NRI



*p < 0,001 vs guselkumab vid vecka 4, 8 och 12.

NRI – icke-responder imputation

Effekt vid genital psoriasis

En randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie (IXORA-Q) genomfördes med 149 vuxna patienter (24 % kvinnor) med måttlig till svår genital psoriasis sPGA med en genitalpoäng ≥ 3 , som också hade måttlig plackpsoriasis (sPGA poäng ≥ 3), minst 1 % involverad kroppsytta (BSA) (60,4 % hade BSA ≥ 10 %) och tidigare brustit i eller ej tolererat minst en topikal behandling mot genital psoriasis. Patienter hade minst måttlig plackpsoriasis (definierat som sPGA poäng ≥ 3 och har varit kandidater för ljusbehandling och/eller systemisk terapi i minst 6 månader.

Patienterna som randomiserades till ixekizumab fick en startdos på 160 mg och därefter 80 mg varannan vecka under 12 veckor. Det primära effektmåttet var andel patienter som nådde "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt) svar på sPGA för genitalia (sPGA Genetalia 0/1). Vid vecka 12 hade signifikant fler patienter i ixekizumab-gruppen än placebogruppen uppnått sPGA Genetalia 0/1 och sPGA 0/1. sPGA svar på genitalia var liknande oavsett BSA (baslinje BSA 1% - <10 % resp. ≥ 10 %: sPGA genitalia "0" eller "1": ixekizumab 71 %, resp. 75 %; placebo: 0 %, resp. 13 %). En signifikant större andel patienter behandlade med ixekizumab nådde en reduktion i svårighetsgrad i patientrapporterat resultat av genital smärta, genital klåda, genital psoriasis grundad påverkan på sexuell aktivitet och Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Tabell 8. Effektnresultat vid vecka 12 hos vuxna med genital psoriasis i studie IXORA-Q; NRI^a

Effektmått	Ixekizumab	Placebo	Skillnad jämfört med placebo (95% KI)
Antal patienter (N) randomiserade	N=75	N=74	
sPGA Genetalia "0" eller "1"	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA "0" eller "1"	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N vid utgångsläget GPSS Itch NRS poäng ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS Genital klåda (≥ 3 poängs förbättring)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N vid utgångsläget SFQ Item 2 poäng ≥ 2	N=37	N=42	
SFQ 2 poäng, "0" (aldrig begränsad) eller "1" (sällan begränsad)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Förkortningar: NRI = icke-responder imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; ^b Total DLQI poäng av 0,1 indikerar att hudstatus inte har någon

påverkan på patientens livskvalitet. "0" eller "1" i sPGA poäng likställes med "läkt" eller "nästan läkt"; NRS = Numeric Rating Scale; SE = Standardfel

Plackpsoriasis hos barn

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad studie (IXORA- Peds) inkluderades 201 barn, från 6 år till yngre än 18 år, med måttlig till svår plackpsoriasis (definierat av sPGA-poäng ≥ 3 , med $\geq 10\%$ av kroppsytan samt en PASI-poäng ≥ 12) som var aktuella för ljusterapi, eller systemisk behandling, eller hade otillräckligt kontroll vid topikal behandling.

Patienterna randomiserades till placebo (n=56), etanercept (n=30) eller ixekizumab (n=115) med en dosering stratifierad efter vikt:

<25 kg: 40 mg vid vecka 0 följt av 20 mg Q4W (n=4)

25 kg till 50 kg: 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg Q4W (n=50)

>50 kg: 160 mg vid vecka 0 följt av 80 mg Q4W (n=147)

Patienter randomiserade till etanercept (patienter med svår psoriasis) fick 0,8 mg/kg, högst 50 mg per dos, varje vecka från vecka 0 till vecka 11.

Behandlingssvaret utvärderades efter 12 veckor och definierades av andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet för ett sPGA-poäng på "0" ("läkt") eller "1" ("nästan läkt") med minst 2 poängs förbättring jämfört med utgångsvärdet och andelen patienter som uppnådde en minskning av PASI poäng på minst 75% (PASI 75) från utgångsvärdet.

Andra utvärderade resultat vid vecka 12 inkluderade andelen patienter som uppnådde PASI 90, PASI 100, sPGA "0" och en förbättring av svårighetsgrad mätt som en minskning med minst 4 poäng på en 11 punkters skala för klåda (Itch Numeric Rating Scale).

Patienterna hade ett medianvärde vid baslinje PASI på 17 poäng, varierande mellan 12-49 och baslinje sPGA-poäng var svår eller mycket svår hos 49%. Av alla patienter hade 22% tidigare fått ljusterapi och 32% hade tidigare fått konventionell systemisk behandling av psoriasis. 25% av patienterna (n=43) var under 12 år (14% av patienterna [n=24] var 6–9 år och 11% av patienterna [n=19] var 10–11 år); 75% (n=128) var 12 år eller äldre.

Data över klinisk respons tabuleras i tabell 9.

Tabell 9. Effekt resultat hos pediatrika patienter med plackpsoriasis, NRI

Effektmått	Ixekizumab ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Skillnad mot placebo (95% KI)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Skillnad mot etanercept (95% KI) ^b
sPGA "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt) ^c					
vecka 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
vecka 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA "0" (läkt) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75 ^e					
vecka 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
vecka 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
Klåda (Itch NRS) (≥4 poängs förbättring) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) ^f	Inte utvärderat	---

Förkortningar: N = Antal patienter i intent- to- treat (ITT) populationen; NRI = icke-responder imputation.

^a Vid vecka 0 fick försökspersonerna 160 mg, 80 mg eller 40 mg ixekizumab följt av 80 mg, 40 mg eller 20 mg var 4:e vecka, beroende på viktkategori, i 12 veckor.

^b Jämförelser med etanercept utfördes inom subpopulationen av patienter utanför USA och Kanada med svår Ps (N för ixekizumab = 38).

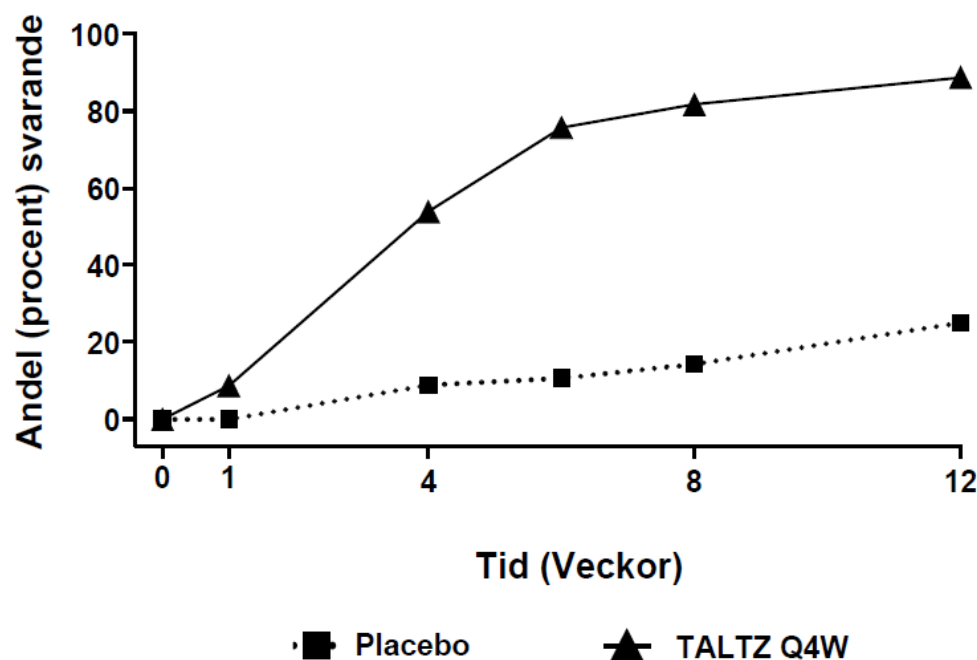
^c Co-primära utfallsmått.

^d Resultat vid vecka 12.

^e Itch NRS (≥4 förbättring) hos patienter med baslinje Itch NRS ≥4. Antalet ITT-patienter med baslinjen Itch NRS Score ≥4 är följande: ixekizumab, n = 83; PBO, n = 40.

^f p <0,001

Figur 3. Procent av patienterna som uppnådde PASI 75 vid pediatrik psoriasis till vecka 12



Patienter i behandlingsgruppen med ixekizumab hade kliniskt betydelsefulla högre svar på CDLQI/DLQI (0,1) vid vecka 12 (NRI) jämfört med placebo. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var tydliga redan vid vecka 4.

Större förbättringar sågs vid vecka 12 jämfört med placebo i avseende av nagelpsoriasis (mätt med Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI=0: ixekizumab 18% (6/34), placebo 0% (0/12)]), av hårbottenpsoriasis (mätt med Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI=0: ixekizumab 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]) och vid palmoplantar psoriasis (mätt med Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75: ixekizumab 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

Psoriasisartrit

Ixekizumab undersöktes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier på 780 patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna och ≥ 3 ömma leder). Patienterna hade fått diagnosen psoriasisartrit (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] criteria) sedan i median 5,33 år och hade även plackpsoriasislesioner (94,0 %) eller dokumenterad anamnes på plackpsoriasis, där 12,1 % av patienterna hade måttlig till svår plackpsoriasis vid studiens början. Över 58,9 % och 22,3 % av patienterna med psoriasisartrit hade entesit respektive daktylit vid studiens början. Primära effektmåttet för båda studierna var American College of Rheumatology (ACR) 20 svar vid vecka 24, följt av en långtids uppföljningsperiod från vecka 24 till vecka 156 (3 år).

I Psoriatic Arthritis Study 1 (SPIRIT-P1) randomiserades patienter, naiva till biologisk behandling, med aktiv psoriasisartrit till placebo, adalimumab 40 mg varannan vecka (aktiv kontrollarm), ixekizumab 80 mg varannan vecka (Q2W) eller 80 mg var fjärde vecka (Q4W). Båda ixekizumab-regimerna inkluderade en 160 mg startdos. 85,3 % av patienterna i denna studie hade fått tidigare behandling med ≥ 1 cDMARD. 53 % av patienterna använde samtidigt metotrexat med en genomsnittlig veckodos på 15,8 mg. 67 % av patienterna som samtidigt använde metotrexat hade en dos på 15 mg eller mer. Patienter med ett otillräckligt svar vid vecka 16 fick ytterligare behandling (modifiering av bakgrundsterapi). Patienter på ixekizumab Q2W eller Q4W kvarstod på den ursprungligen tilldelade dosen av ixekizumab. Patienter som fick adalimumab eller placebo re-randomiserades 1:1 till ixekizumab Q2W eller Q4W vid vecka 16 eller 24 baserat på respons. 243 patienter avslutade den 3 åriga förlängningsperioden med ixekizumab.

Psoriatic Arthritis Study 2 (SPIRIT-P2) inkluderade patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare och avbrutit behandling med TNF-hämmare på grund av otillräcklig effekt eller intolerans (anti-TNF-IR-patienter). Patienterna randomiserades till placebo, ixekizumab 80 mg varannan vecka (Q2W) eller 80 mg var fjärde vecka (Q4W). Båda ixekizumab-regimerna inkluderade en 160 mg startdos, 56 % och 35 % av patienterna svarade otillräckligt på 1 TNF-hämmare respektive 2 TNF-hämmare. I SPIRIT-P2 utvärderades 363 patienter, av vilka 41 % samtidigt behandlades med metotrexat med en genomsnittlig veckodos på 16,1 mg. 73,2 % av patienterna som samtidigt behandlades med metotrexat hade en dos på 15 mg eller mer. Patienter med ett otillräckligt svar vid vecka 16 fick ytterligare behandling (modifiering av bakgrundsterapi). Patienter på ixekizumab Q2W eller Q4W kvarstod på den ursprungligen tilldelade dosen av ixekizumab. Patienter som fick placebo re-randomiserades 1:1 till ixekizumab Q2W eller Q4W vid vecka 16 eller 24 baserat på respons. 168 patienter avslutade den 3 åriga förlängningsperioden med ixekizumab.

Tecken och symptom

Behandling med ixekizumab resulterade i signifikant minskad sjukdomsaktivitet jämfört med placebo vid vecka 24 (se tabell 10).

Tabell 10. Effektnät SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2 vecka 24

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
Effekt-mått					Skillnad jämfört med placebo avs. respons-frekvens (95 % KI)					Skillnad jämfört med placebo avs. respons-frekvens (95 % KI)		
	PBO (N = 106)	Ixekizu mab Q4W (N = 107)	Ixekizu mab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekiz umab Q4W	Ixekiz umab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizu mab Q4W (N = 122)	Ixekizu mab Q2W (N = 123)	Ixekiz umab Q4W	Ixekiz umab Q2W	
ACR 20-svar n (%)												
Vecka 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) ^c	31,9 (19,1, 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) ^c	28,5 (17,1, 39,8) ^c	
ACR 50-svar n (%)												
Vecka 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) ^c	31,5 (19,7, 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) ^c	28,3 (19,0, 37,5) ^c	
ACR 70-svar n (%)												
Vecka 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) ^c	28,3 (18,2, 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) ^c	12,2 (6,4, 18,0) ^c	
Minimal sjukdomsaktivitet (MDA) n (%)												
Vecka 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) ^a	25,7 (14,0, 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) ^c	20,2 (12,0, 28,4) ^c	
ACR 50 och PASI 100 hos patienter med ≥3 % BSA psoriasisleSIONer vid studiestart n (%)												
Vecka 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) ^c	30,7 (18,4, 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) ^c	14,7 (6,3, 23,1) ^c	

Förkortningar: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % svarsfrekvens; ADA = adalimumab; BSA = kroppsytan; KI = konfidensintervall; Q4W = ixekizumab 80 mg var fjärde vecka; Q2W = ixekizumab 80 mg varannan vecka; N = antal patienter i analyspopulationen; n = antal patienter i den specificerade kategorin; NRI = icke-responder imputation; PASI 100 =

psoriasis area and severity index 100 % förbättring; PBO = placebo.

Obs: Patienter som fick ytterligare behandling vid vecka 16 eller avbröt eller där data saknades registrerades som icke-responders i analysen vid vecka 24.

cDMARDs inkluderade metotrexat, leflunomid och sulfasalazin.

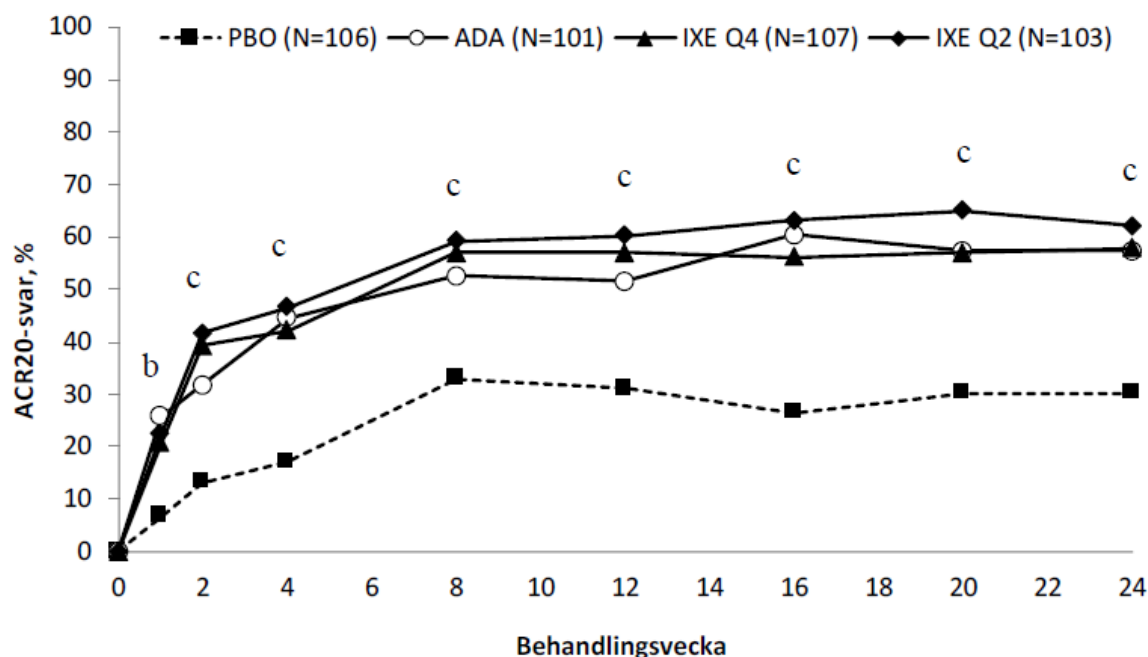
a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ jämfört med placebo.

Hos patienter med daktylit eller entesit, resulterade behandling med ixekizumab Q4W i förbättring av daktylit och entesit vid vecka 24 jämfört med placebo (utläkt: 78 % respektive 24 %; $p < 0,001$, och 39 % respektive 21 %; $p < 0,01$).

Hos patienter med ≥ 3 % BSA, mättes hudläkningen vid vecka 12 som 75 %-ig förbättring med Psoriasis Area Severity Index (PASI 75). 67 % (94/141) av de som behandlats med ixekizumab Q4W och 9 % (12/134) av de som fick placebo ($p < 0,001$) uppnådde PASI 75. Andelen patienter som uppnådde PASI 75, PASI 90 och PASI 100 vid vecka 24 var större med ixekizumab Q4W jämfört med placebo ($p < 0,001$). Hos patienter som samtidigt hade måttlig till svår psoriasis och psoriasisartrit, visade doseringen ixekizumab Q2W signifikant högre svarsfrekvens för PASI 75, PASI 90 och PASI 100 jämfört med placebo ($p < 0,001$) och visade en klinisk fördel mot Q4W doseringen.

Behandlingssvaret på ixekizumab var signifikant högre jämfört med placebo så tidigt som vecka 1 för ACR 20, vecka 4 för ACR 50 och vecka 8 för ACR 70 och höll fortfarande i sig vecka 24. Effekten bibehölls under 3 år för de patienter som kvarstod i studien.

Figur 4. ACR 20-svar i SPIRIT-P1 över tid upp till 24 veckor



För både ixekizumab Q2W och Q4W: b $p < 0,01$ och c $p < 0,001$ jämfört med placebo.

I SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2, sågs jämförbara svar för ACR 20/50/70 hos patienter med psoriasisartrit oavsett om de behandlades med cDMARDs, inklusive metotrexat, eller inte.

I SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2, sågs förbättring för alla komponenter av ACR-svarskriterierna, även patienterna egen smärtbedömning. Vid vecka 24 var andelen patienter som uppnådde svar enligt modifierad Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) var högre hos de ixekizumab-behandlade patienterna jämfört med placebo.

I SPIRIT-P1, kvarstod effekten upp till vecka 52 enligt ACR 20/50/70, MDA (minimal sjukdomsaktivitet), utläkta entesiter, utläkta daktyliter, och PASI 75/90/100-svar.

Effekt och säkerhet hos ixekizumab har visats oavsett ålder, kön, ras, sjukdomens varaktighet, kroppsvikt vid studiestart, grad av psoriasis vid studiestart, CRP vid studiestart, DAS28-CRP vid studiestart, samtidigt bruk av kortikosteroider och tidigare behandling med biologiska läkemedel. ixekizumab var effektivt hos patienter som var naiva för, som behandlats med och som inte haft tillräcklig effekt med behandling med biologiska läkemedel.

I SPIRIT-P1 fullföljde 63 patienter 3 års behandling med Q4W ixekizumab. Av de 107 patienter som randomiserades till ixekizumab Q4W (NRI- analys i ITT- populationen) observerades 54 patienter (50%) ACR20-, 41 patienter (38%) ACR50-, 29 patienter (27%) ACR70- och 36 patienter (34%) MDA, svar vid vecka 156.

I SPIRIT-P2 fullföljde 70 patienter 3 års behandling med Q4W ixekizumab. Bland de 122 patienter som randomiserades till ixekizumab Q4W (NRI- analys i ITT- populationen) observerades 56 patienter (46%) ACR20-, 39 patienter (32%) ACR50-, 24 patienter (20%) ACR70- och 33 (27%) MDA svar vid vecka 156.

Radiografisk effekt

I SPIRIT-P1 gjordes en radiografisk undersökning avseende progression av strukturell skada, vilket uttrycktes som förändring av modifierad Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter Erosion Score (erosion, ES) och Joint Space Narrowing score (minskad ledspalt JSN) vid vecka 24 och 52, jämfört med studiestart. Data för vecka 24 redovisas i tabell 11.

Tabell 11. Förändring av modifierad Total Sharp Score i SPIRIT-P1

					Skillnad mot placebo (95 % KI)	
	PBO (N = 106)	Ixekizuma b Q4W (N = 107)	Ixekizuma b Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Studiestart (standardavvikelse)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Genomsnittlig förändring vid vecka 24 (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) ^b	-0,42 (-0,66,-0,19) ^c

Förkortningar: ADA = adalimumab; KI = konfidensintervall; Q4W = ixekizumab 80 mg var fjärde vecka; Q2W = ixekizumab 80 mg varannan vecka; LSM = least squares mean; N = antal patienter i analyspopulationen PBO = placebo; SE = standardfel; SD = standardavvikelse.

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

Radiografisk sjukdomsprogression hämmades av ixekizumab (tabell 11) vid vecka 24 och andelen patienter utan sjukdomsprogression (definierat som förändring av mTSS från studiestart med $\leq 0,5$) från randomisering till vecka 24 var 94,8 % för ixekizumab Q2W ($p < 0,001$), 89,0 % för ixekizumab Q4W ($p = 0,026$), 95,8 % för adalimumab ($p < 0,001$) jämfört med 77,4 % för placebo. Vid vecka 52 var förändringen i mTSS från studiestart i medeltal 0,27 för placebo/ixekizumab Q4W, 0,54 för ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, och 0,32 för adalimumab/ixekizumab Q4W. Andelen patienter utan radiografisk sjukdomsprogression från randomisering till vecka 52 var 90,9 % för placebo/ixekizumab Q4W, 85,6 % för ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, och 89,4 % för adalimumab/ixekizumab Q4W. Patienterna hade ingen strukturell progression sett från baslinjen (definierad som mTSS $\leq 0,5$) i följande behandlingsarmar:
Placebo/ixekizumab Q4W 81,5% (N=22/27), ixekizumab Q4W/ ixekizumab Q4W 73,6% (N=53/72) och adalimumab/ixekizumab Q4W 88, 2% (N=30/34).

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

I både SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2 uppvisade patienterna som behandlades med ixekizumab Q2W ($p < 0,001$) och Q4W ($p < 0,001$) signifikant förbättring i fysisk funktion jämfört med patienter som fick placebo enligt Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) vid vecka 24 och effekten kvarstod vid vecka 52 i SPIRIT-P1.

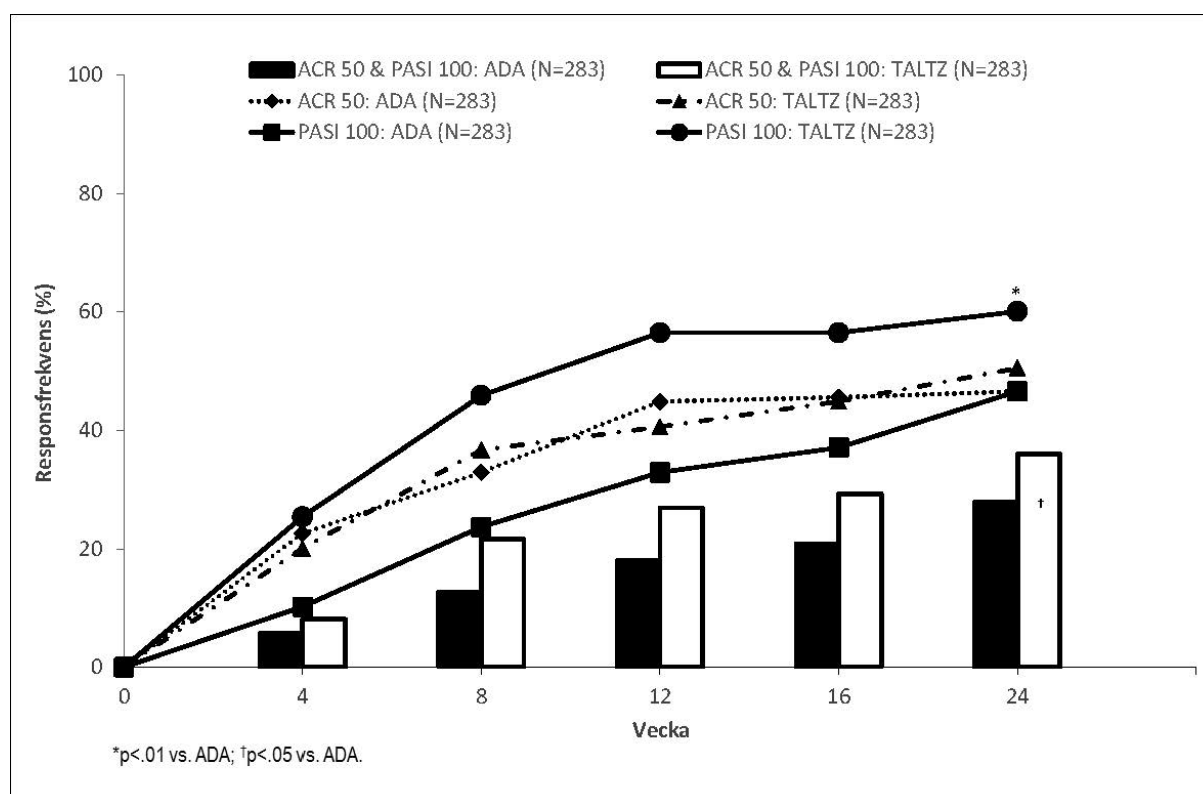
Ixekizumab-behandlade patienter rapporterade förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet enligt Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Förbättringar har även visats för fatigue enligt Fatigue severity NRS ($p < 0,001$).

Direkt jämförande fas 4-studie efter marknadsgodkännande

Effekten och säkerheten för ixekizumab undersöktes i en randomiserad, öppen, multicenter-, parallellgruppsstudie med blindade bedömare (SPIRIT-H2H) och jämfördes med adalimumab (ADA) hos 566 patienter med PsA som var naiva för biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (bDMARD). Patienterna stratifierades vid baslinjen baserat på samtidig användning av cDMARD och förekomst av måttlig till svår psoriasis ($\text{PASI} \geq 12$, $\text{BSA} \geq 10$ och $\text{sPGA} \geq 3$).

Ixekizumab var superior jämfört med ADA vad gällde det primära effektmålet i studien: samtidig ACR 50- och PASI 100-respons uppnådd vecka 24 (ixekizumab 36,0 % jämfört med ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % konfidensintervall [0,5 %; 15,8 %]). Ixekizumab uppvisade också non-inferioritet (förbestämd marginal på -12 %) mot ADA med ACR 50 (ITT-analys: ixekizumab 50,5 % jämfört med ADA 46,6 %; 3,9 % skillnad jämfört med ADA; 95 % konfidensintervall [-4,3 %; 12,1 %], PPS-analys ixekizumab: 52,3 %, ADA: 53,1 %, skillnad -0,8 % [CI: -10,3 %; 8,7%]) och superioritet för PASI 100 vid vecka 24 (60,1 % med ixekizumab jämfört med 46,6 % med ADA, $p = 0,001$), vilket var det sekundära huvudeffektmåttet i studien. Vid vecka 52 uppnådde en högre andel patienter, vilka behandlats med ixekizumab jämfört med ADA samtidigt ACR50 och PASI 100 [39% (111/283) jämfört med 26% (74/283)] och PASI 100 [64% (182/283) jämfört med 41% (117/283)]. Ixekizumab- och ADA-behandling resulterade i liknande svar för ACR50 [49,8% (141/283) jämfört med 49,8% (141/283)]. Svaret på ixekizumab var konsekvent både vid användning som monoterapi och/eller vid samtidig användning av metotrexat.

Figur 5. Responsfrekvens vecka 0-24 för det primära effektmåttet (samtidigt ACR 50 & PASI 100) samt sekundära huvudeffektmått (ACR 50; PASI 100) [ITT-population, NRI]**



**** Ixekizumab 160 mg vecka 0, därefter 80 mg varannan vecka till vecka 12 och därefter var fjärde vecka till patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, eller 160 mg vecka 0, därefter 80 mg var fjärde vecka till övriga patienter, ADA 80 mg vecka 0, därefter 40 mg varannan vecka från vecka 1 till patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, eller 40 mg vecka 0, därefter 40 mg varannan vecka till övriga patienter.**

Signifikansnivå endast rapporterad för effektmått som var fördefinierade och testade för multiplicitet.

Axial spondylartrit

Ixekizumab utvärderades hos totalt 960 vuxna patienter med axial spondylartrit i tre randomiserade placebokontrollerade studier (varav två med radiografisk och en med icke-radiografisk axial spondylartrit).

Radiografisk axial spondylartrit

Ixekizumab utvärderades hos totalt 657 vuxna patienter med aktiv sjukdom enligt Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) definition ≥ 4 , och total ryggsmärta ≥ 4 på en numerisk betygsskala trots icke-steroid anti-inflammatorisk läkemedels (NSAID) terapi, i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (COAST-V och COAST-W). Vid baslinjen i båda studierna hade patienterna symtom i ett genomsnitt av 17 år (median på 16 år). Vid baslinjen var cirka 32% av patienterna på en cDMARD.

COAST-V studien utvärderade 341 biologiskt naiva patienter. Patienterna behandlades med antingen 80 mg eller 160 mg ixekizumab vid vecka 0 följt av 80 mg varannan vecka (Q2W) eller 4 veckor (Q4W), eller adalimumab 40 mg varannan vecka eller med placebo. Patienter som fick placebo randomiserades på nytt vid vecka 16 för att få ixekizumab (160 mg startdos, följt av 80 mg Q2W eller Q4W). Patienter som fick adalimumab randomiserades på nytt vid vecka 16 för att få ixekizumab (80 mg Q2W eller Q4W).

COAST-W studien utvärderade 316 patienter som tidigare hade erfarenhet av en eller två TNF-hämmare (90% var svarare otillräckliga och 10% var intoleranta mot TNF-hämmare). Alla patienter behandlades med ixekizumab 80 mg eller 160 mg vid vecka 0 följt av 80 mg Q2W eller Q4W eller med placebo. Patienter som fick placebo randomiserades på nytt vid vecka 16 för att få ixekizumab (160 mg initialdos, följt av 80 mg Q2W eller Q4W).

Det primära effektmåttet i båda studierna var andelen patienter som uppnådde en ASAS40 svar (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) vid vecka 16.

Klinisk respons

I båda studierna visade patienter som behandlades med ixekizumab 80 mg Q2W eller 80 mg Q4W större förbättringar i ASAS40- och ASAS20-svar jämfört med placebo vid vecka 16 (tabell 12). Behandlingssvaret var liknande hos patienter oavsett samtidig annan behandling. I COAST-W sågs behandlingssvar oavsett antalet tidigare TNF-hämmare.

Tabell 12. Effektivitetsresultat i COAST-V och COAST-W vid vecka 16

	COAST-V, biologiskt naiva				COAST-W, erfarenhet TNF-hämmare		
	Ixekizumab 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Skillnad mot placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Ixekizumab 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (N=104)	Skillnad mot placebo ^g
ASAS20 svar ^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 svar ^{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							
Förändring från baslinje	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3, -0,7)	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3, -0,8)
Baslinje	3,7	3,9	***	3,7	4,2	4,1	***

BASDAI poäng							
Förändring från baslinje <i>Baslinje</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) ***
MRI ryggrad SPARCC ^d							
Förändring från baslinje <i>Baslinje</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 (%) (Låg sjukdomsaktivitet), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (Inaktiv sjukdom), 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							
Förändring från baslinje <i>Baslinje</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							
Förändring från baslinje <i>Baslinje</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) ***

Förkortningar: N = antal patienter i intent-to-treat (ITT, avsedd) behandlingspopulation; NRI = Ansedda icke-respondent; patienter med avsaknad av data räknades som icke-respondenter. ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsresultat; BASDAI = Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsindex; CFB (förändring från baslinje) = minsta kvadratisk medelförändring från baslinjen vid vecka 16

MR-ryggraden SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
Magnetresonansavbildning Scoring av ryggraden (23 discovertebral enhetsskala)

^a Vid vecka 0 fick patienter 80 mg eller 160 mg ixekizumab.

^b Ett ASAS20-svar definieras som en förbättring på $\geq 20\%$ och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 1 enhet (område 0 till 10) i ≥ 3 av 4 domäner (Patient Global, Spinal Pain, Function and Inflammation), och ingen försämring på $\geq 20\%$ och ≥ 1 enhet (område 0 till 10) i den återstående domänen. Ett ASAS40-svar definieras som en $\geq 40\%$ förbättring och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 2 enheter i ≥ 3 av 4 domäner utan någon försämring av den återstående domänen.

^c Primärt effektmått.

^d Antalet ITT-patienter med MR-data vid baslinjen är följande: COAST-V: ixekizumab, n = 81; Placebo, n = 82; Adalimumab, n = 85. COAST-W: ixekizumab, n = 58; Placebo, n = 51.

^e BASDAI50-svar definierat som en förbättring av $\geq 50\%$ av BASDAI-poäng från baslinjen.

^f ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) över alla domäner.

^g De rapporterade värdena är skillnaden i % (95% KI) för kategoriska variabler och skillnaden i LSM (95% KI) för kontinuerliga variabler.

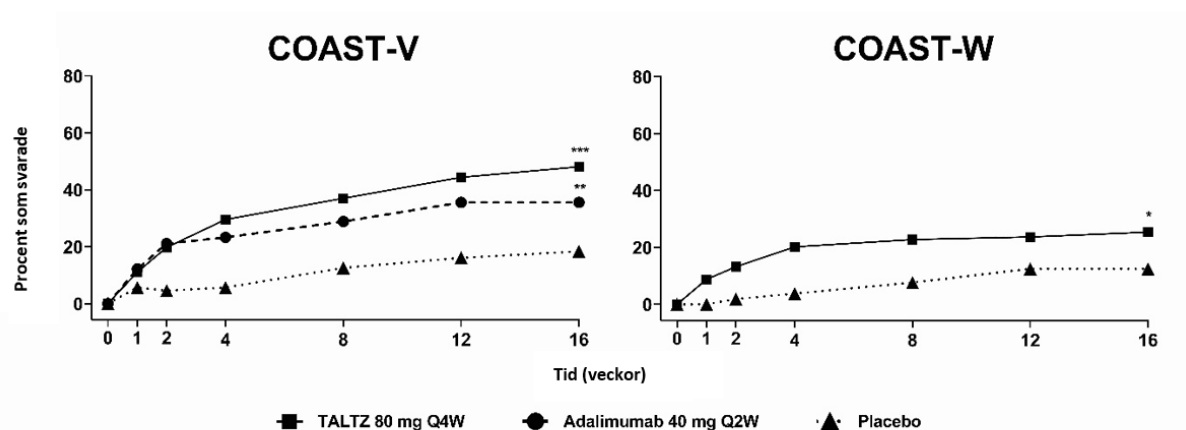
^h post hoc-analys, inte korrigerad för multiplicitet.

ⁱ förutbestämd, men utan multiplikationsgrind.

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

I huvudkomponenterna i ASAS40-svarskriterierna (ryggsmärta, BASFI, patientens globala bedömning, stelhet) sågs förbättringar och andra mått på sjukdomsaktivitet, inklusive CRP, vid vecka 16.

Figur 6. Andelen patienter som uppnådde ett ASAS40-svar i COAST-V och COAST-W vid vecka 16, NRI^a



^a Patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder

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

Liknande ASAS40-svar sågs hos patienter oavsett baslinje CRP-nivå, baslinje ASDAS-poäng och SPARCC-poäng för MR-ryggraden. ASAS40-svaret påvisades oberoende av ålder, kön, ras, sjukdoms varaktighet, kroppsvikt vid baslinjen, baslinje BASDAI-poäng och tidigare biologisk behandling. I COAST-V och COAST-W bibehölls effekten fram till vecka 52 bedömts mot effektmåten presenterade i tabell 12, inklusive ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI och ASAS HI-svarnivåer.

Hälsorelaterade resultat

Ryggsmärta visade förbättringar jämfört med placebo så tidigt som vecka 1 och bibehölls till vecka 16 [ixekizumab jämfört placebo: COAST-V -3,2 jfr -1,7; COAST-W -2,4 jfr -1,0]; trötthet i och ryggradens rörlighet visade förbättringar jämfört med placebo vid vecka 16. Förbättringar i ryggsmärta, trötthet och ryggradens rörlighet bibehölls till vecka 52.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Ixekizumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, studie med en 52 veckors placebokontrollerad period (COAST-X) hos 303 vuxna patienter med en i minst tre månader aktiv axial spondylartrit. Patienterna måste ha haft objektiva tecken på inflammation indikerat av förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och / eller sakroiliit vid magnetresonanstomografi (MRI), och inga definitiva radiografiska bevis för strukturell skada på sakroiliakaleder. Patienter hade aktiv sjukdom enligt definitionen av Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , och ryggsmärta ≥ 4 på en 0 till 10 numerisk betygsskala (NRS), trots icke-steroidala anti-inflammatorisk läkemedel (NSAID). Patienterna behandlades med antingen ixekizumab 80 mg eller 160 mg vid vecka 0, följt av 80 mg varannan vecka (Q2W) eller 80 mg var 4:e vecka (Q4W) eller med placebo. Dosjustering och / eller initiering av samtidig annan medicinering (NSAID, cDMARD, kortikosteroider, smärtstillande medel) tilläts med början vid vecka 16.

Vid baslinjen hade patienter symptom på icke-radiografisk axSpA i genomsnitt 11 år. Cirka 39% av patienterna var på ett samtidigt cDMARD.

Det primära effektmåttet var procentandelen patienter som uppnådde ett Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS40) svar vid vecka 16.

Klinisk respons

Högre andel patienter som behandlades med ixekizumab 80 mg Q4W uppnådde ASAS40-svar jämfört med placebo vid vecka 16 (tabell 13). Svaren var lika oavsett samtidig annan behandling.

Tabell 13. Effektnätresultat vid vecka 16 i COAST-X, NRI^{a,b}

	Ixekizumab 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Skillnad mot placebo^h
ASAS20 svar ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS40 svar ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Förändring från baslinje	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
Baslinje	3,8	3,8	
BASDAI Score			
Förändring från baslinje	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
Baslinje	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC^f			
Förändring från baslinje	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
Baslinje	5,1	6,3	
ASDAS <2,1, n (%) (Låg sjukdomsaktivitet), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Förändring från baslinje	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
Baslinje	33,5	32,6	

^a Förkortningar: N = antal patienter i intent-to-treat (ITT, avsedd) behandlingspopulation;
NRI = Ansedda icke-responder; patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder.

ASDAS = Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsresultat;

BASDAI = Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsindex; Förändring från baslinje = minsta kvadratisk medelförändring från baslinjen vid vecka 16

MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetresonanstomografi poäng av sakroiliakaleder.

^b Patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder

^c Vid vecka 0 fick patienter 80 mg eller 160 mg ixekizumab.

^d Ett ASAS20-svar definieras som en förbättring på $\geq 20\%$ och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 1 enhet (område 0 till 10) i ≥ 3 av 4 domäner (Patient Global, Spinal Pain, Function and Inflammation), och ingen försämring på $\geq 20\%$ och ≥ 1 enhet (område 0 till 10) i den återstående domänen. Ett ASAS40-svar definieras som en $\geq 40\%$ förbättring och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 2 enheter i ≥ 3 av 4 domäner utan någon försämring av den återstående domänen.

^e Primärt effektmått vid vecka 16

^f Antalet ITT-patienter med MR-data vid baslinjen och vecka 16 är följande: ixekizumab, n = 85; Placebo, n = 90

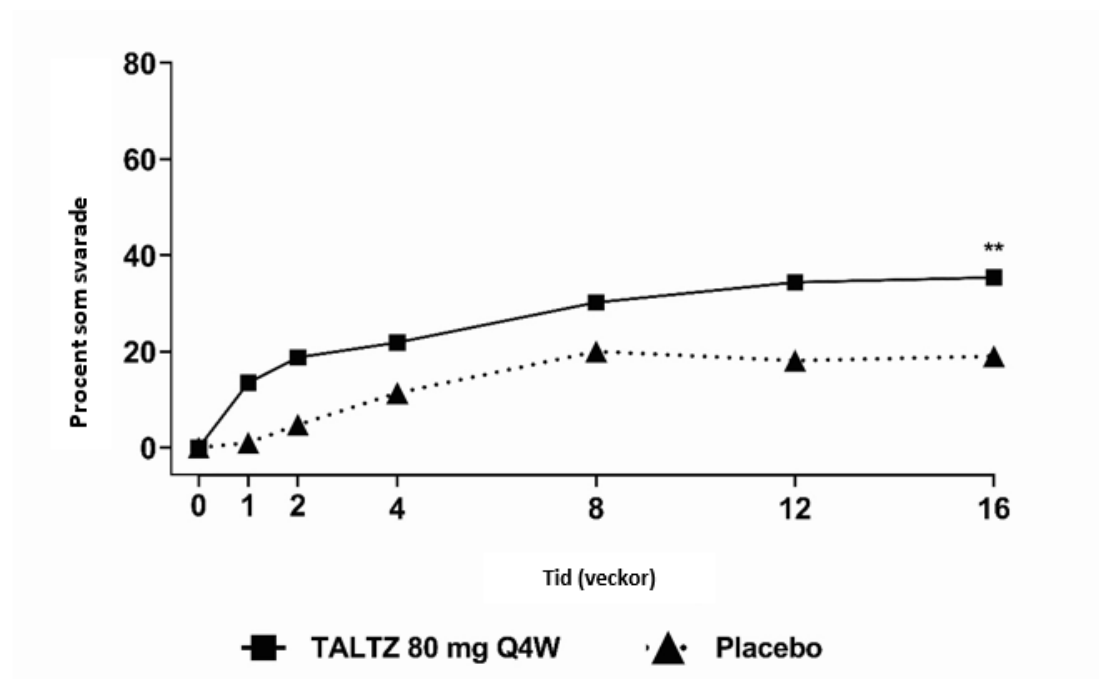
^g Patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder. Andelen (procent) baseras på antalet patienter i ITT-populationen med en baslinje ASDAS poäng $\geq 2,1$.

^h De rapporterade värdena är skillnaden i % (95% KI) för kategoriska variabler och skillnaden i LSM (95% KI) för kontinuerliga variabler.

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

Förbättringen av huvudkomponenterna i ASAS40-svarskriterierna (ryggsmärta, BASFI, patientens globala bedömning, stelhet) och andra mått på sjukdomsaktivitet visade en signifikant klinisk förbättring vid vecka 16.

Figur 7. Andelen patienter som uppnådde ASAS40-svar fram till vecka 16 i COAST-X, NRI^a



^a Patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder

* $p < 0,01$ jämfört med placebo.

Effekten bibehölls i upp till 52 veckor, utvärderat efter effektmått som presenteras i tabell 13.

Hälsorelaterade resultat

Ryggsmärta visade förbättringar jämfört med placebo så tidigt som vecka 1 och bibehölls till vecka 16 [ixekizumab jämfört placebo: COAST-X -2,4 jfr -1,5]. Som tillägg, visade fler patienter med ixekizumab jämfört med placebo goda hälsoreultat (ASAS HI ≤ 5) vid vecka 16 och vecka 52.

Långtidsresultat axial spondylartrit

Patienter som fullföljde en av de tre pivotala studierna COAST-V / W / X (52 veckor) erbjöds deltagande i en randomiserad, långtidsförlängnings studie på utsättning (COAST-Y, med 350 och 423 patienter behandlade med ixekizumab Q4W respektive Q2W). Bland de patienter, 157/773 (20,3%), som uppnådde remission (Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsvärde [ASDAS] $< 1,3$ minst en gång och ingen ASDAS-poäng $\geq 2,1$, vid vecka 16 och 20) randomiserades 155 patienter, vilka var behandlade med ixekizumab i upp till 76 veckor, vid vecka 24 till COAST-Y studien (Placebo, N = 53; ixekizumab Q4W, N = 48; och ixekizumab Q2W, N = 54), av dessa 155, fullföljde 148 (95,5%) sitt besök vecka 64 (placebo, N = 50; ixekizumab Q4W, N = 47; ixekizumab Q2W, N = 51).

Det primära effektmåttet var andelen patienter i den randomiserade utsättnings-populationen som inte upplevde sjukdomsskov (flare) under veckorna 24 till 64 (kombinerade ixekizumab Q2W- och ixekizumab Q4W-grupper jämfört med placebo).

En signifikant större andel patienter (NRI, icke-responder imputation) i den kombinerade ixekizumab-grupperna (83,3% (85/102), $p < 0,001$) och ixekizumab Q4W (83,3% (40/48), $p = 0,003$) hade inget sjukdomsskov under veckorna 24 till 64 jämfört med dem som avslutade ixekizumab till placebo (54,7% (29/53)). ixekizumab (i båda kombinerade ixekizumab-grupperna och ixekizumab Q4W-gruppen) fördröjde signifikant tiden till sjukdomsskov (Log Rank Test $p < 0,001$ respektive $p < 0,01$) jämfört med placebo.

Hos patienter som fick kontinuerlig ixekizumab Q4W (N = 157) bibehölls ASAS40-, ASDAS $< 2,1$ och BASDAI50-svar till och med vecka 116.

Immunogenicitet

Inga säkerhetsrisker identifierades i en studie på friska frivilliga som fick två inaktiverade vacciner (tetanus och pneumokocker) efter två doser av ixekizumab (160 mg följt av en andra dos på 80 mg två veckor senare). Data angående immunogenicitet var dock otillräckliga för att fastställa ett adekvat immunsvar på dessa vacciner efter administrering av ixekizumab.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ixekizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit / axial spondylartrit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en subkutan engångsdos av ixekizumab till patienter med psoriasis uppnåddes genomsnittliga toppkoncentrationer inom 4–7 dagar, i intervallet 5 till 160 mg. Genomsnittlig (SD) högsta plasmakoncentration (C_{max}) av ixekizumab, efter startdosen om 160 mg, var 19,9 (8,15) µg/ml.

Efter startdosen om 160 mg uppnåddes steady state vecka 8 med dosregimen 80 mg Q2W. Genomsnittliga (SD) $C_{max,ss}$ - och $C_{dal,ss}$ -estimat är 21,5 (9,16) µg/ml och 5,23 (3,19) µg/ml.

Efter övergång från dosregimen 80 mg Q2W till dosregimen 80 mg Q4W vecka 12, uppnåddes steady state efter cirka 10 veckor. Genomsnittliga (SD) $C_{max,ss}$ - och $C_{dal,ss}$ -estimat är 14,6 (6,04) µg/ml och 1,87 (1,30) µg/ml.

Den genomsnittliga biotillgängligheten för ixekizumab efter subkutan administrering var 54–90 % för samtliga analyser.

Distribution

I populationsfarmakokinetiska analyser var den totala distributionsvolymen vid steady state i genomsnitt 7,11 liter.

Metabolism

Ixekizumab är en monoklonal antikropp och förväntas brytas ned till små peptider och aminosyror genom katabola processer, på samma sätt som endogena immunglobuliner.

Eliminering

I den populationsfarmakokinetiska analysen var genomsnittlig serumclearance 0,0161 l/h. Clearance är inte dosberoende. Genomsnittlig elimineringshalveringstid, beräknad i populationsfarmakokinetiska analyser, är 13 dagar hos patienter med plackpsoriasis.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen (area under kurvan eller AUC) ökade proportionellt över dosintervallet 5–160 mg vid administrering som subkutan injektion.

Farmakokinetiska egenskaper för indikationerna

De farmakokinetiska egenskaperna hos ixekizumab var jämförbara för plackpsoriasis, psoriasisartrit, radiografisk axial spondylartrit och icke-radiografisk axial spondylartrit indikationerna.

Äldre

Av de 4 204 patienterna med psoriasis som fick ixekizumab i kliniska studier var totalt 301 patienter 65 år eller äldre och 36 patienter var 75 år eller äldre. Av de 1 118 patienterna med psoriasisartrit som fick ixekizumab i kliniska studier var totalt 122 patienter 65 år eller äldre och 6 patienter var 75 år eller äldre. Grundat på populationsfarmakokinetiska analyser av ett begränsat antal äldre patienter (n = 94 för åldersgruppen ≥ 65 år och n = 12 för åldersgruppen ≥ 75 år), var clearance hos äldre patienter och patienter under 65 år densamma.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga specifika kliniska farmakologistudier för att undersöka påverkan av nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion på PK för ixekizumab har utförts. Den renala elimineringen av intakt ixekizumab, en monoklonal IgG-antikropp, förväntas vara låg och av mindre vikt. Monoklonala IgG-antikroppar elimineras främst via intracellulär katabolism, varför nedsatt leverfunktion inte förväntas påverka clearance av ixekizumab.

Pediatrisk population

Pediatrisk psoriasis-patienter (från 6 år till yngre än 18 år) administrerades ixekizumab med den rekommenderade pediatrika dosen under 12 veckor. Patienter med en kroppsvikt > 50 kg och 25 kg till 50 kg hade vid vecka 12 median $\pm$ standardavvikelse på steady-state koncentrationer på $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ respektive $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data avseende allmäntoxicitet, säkerhetsfarmakologi, reproduktionseffekter och effekter på utvecklingen visade inte några särskilda risker för människa.

Ixekizumab administrerat till cynomolgusapor under 39 veckor i doser om upp till 50 mg/kg subkutan per vecka, ledde inte till några toxiska organeffekter eller oönskade effekter på immunologiska funktioner (t.ex. T-cellsberoende antikroppssvar och NK-cellsaktivitet). En subkutan dos varje vecka på 50 mg/kg till apor är ungefär 19 gånger mer än startdosen 160 mg av ixekizumab och resulterar hos apor i en exponering (AUC) som är minst 61 gånger högre än förväntad genomsnittlig exponering vid steady state hos människa vid den rekommenderade dosregimen.

Inga prekliniska studier har utförts för att undersöka ixekizumabs karcinogena eller mutagena potential.

Inga effekter på reproduktionsorgan, menstruationscykler eller sperma observerades hos sexuellt mogna cynomolgusapor som fick ixekizumab under 13 veckor med en subkutan dos om 50 mg/kg per vecka.

I studier av utvecklingstoxicitet visades ixekizumab kunna passera placenta och återfanns i blodet hos avkomman upp till 6 månaders ålder. En högre incidens postnatal mortalitet sågs hos avkomman till apor som fick ixekizumab jämfört med samtidiga kontroller. Detta var främst relaterat till prematur födsel eller att modern negligerade ungarna, något som är vanligt i studier av icke humana primater, och ansågs kliniskt irrelevant.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Taltz kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 5 dagar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Taltz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,5 ml lösning i spruta av klart typ I-glas.

Förpackning med 1 förfylld spruta.

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 ml lösning i spruta av klart typ I-glas.

Förpackningar med 1, 2, eller 3 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för hur sprutan ska användas finns i bipacksedeln och måste följas noga.

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk.

Taltz ska inte användas om det finns synliga partiklar i lösningen eller om lösningen är grumlig och/eller tydligt brun.

Taltz ska inte användas om det har varit fryst.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av 40 mg ixekizumab för barn, kroppsvikt 25 kg till 50 kg

Om den förfyllda sprutan med 40 mg inte är tillgänglig måste ixekizumabdoser om 40 mg beredas och administreras av kvalificerad sjukvårdspersonal. Använd endast Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta vid beredning av pediatrik dos om 40 mg.

1. Tryck ut hela innehållet i den förfyllda sprutan i en steril injektionsflaska av klart glas. Skaka eller snurra INTE injektionsflaskan.
2. Använd en 0,5 ml eller 1 ml engångsspruta och steril nål för att dra upp den föreskrivna dosen (0,5 ml för 40 mg) från injektionsflaskan.
3. Byt injektionsnålen och använd en 27G steril nål för att injicera patienten. Kassera oanvänd ixekizumab i injektionsflaskan.

Den beredda ixekizumabdosen måste administreras inom 4 timmar, vid rumstemperatur, efter att den sterila flaskan punkterats.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

EU/1/15/1085/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 17 december 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld injektionspenna innehåller 80 mg ixekizumab i 1 ml.

Ixekizumab är producerad i CHO-celler genom rekombinant DNA teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,30 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Lösningen är klar och färglös till svagt gul med ett pH mellan 5,2 och 6,2 och en osmolaritet mellan 235 mOsm/kg och 360 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Plackpsoriasis

Taltz är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

Pediatrisk plackpsoriasis

Taltz är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos barn från 6 års ålder och med en kroppsvikt på minst 25 kg, samt hos ungdomar i behov av systemisk behandling.

Psoriasisartrit

Taltz, ensamt eller i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har svarat otillräckligt eller som inte tolererar en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) (se avsnitt 5,1).

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (radiografisk axial spondylartrit)

Taltz är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit som har svarat otillräckligt på konventionell terapi.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Taltz är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation indikerat av förhöjd C-reaktivt protein (CRP) och / eller magnetisk resonanstomografi (MRI) som har svarat otillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel är avsett att användas under vägledning och övervakning av en läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av de tillstånd för vilka det är indicerat för.

Dosering

Plackpsoriasis hos vuxna

Den rekommenderade dosen är 160 mg som subkutan injektion (två 80 mg-injektioner) vecka 0, följt av 80 mg (en injektion) vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12, därefter underhållsdosering med 80 mg (en injektion) var 4:e vecka (Q4W).

Pediatrisk plackpsoriasis (från 6 års ålder och upp)

Det finns ingen tillgänglig effekt- och säkerhetsdata för barn under 6 år (se avsnitt 5.1).

Tillgängliga data stöder inte en dosering vid en kroppsvikt under 25 kg.

Den rekommenderade barndosen, som ges genom subkutan injektion, baseras på följande viktkategorier:

Barnets kroppsvikt	Rekommenderad startdos (vecka 0)	Rekommenderad underhållsdos var 4:e vecka (Q4W) därefter
Mer än 50 kg	160 mg (två 80 mg injektioner)	80 mg
25 till 50 kg	80 mg	40 mg

Om ingen förpackning med 40 mg finns tillgänglig, måste ixekizumabdoser om 40 mg beredas och administreras från kommersiell Taltz 80 mg förfylld spruta av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Taltz 80 mg förfylld penna ska användas till de barn som behöver en dos om 80 mg och inte behöver dosberedning.

Taltz rekommenderas inte till barn med en kroppsvikt under 25 kg. Barnens kroppsvikt ska registreras och kontrolleras regelbundet före doseringen.

Psoriasisartrit

Den rekommenderade dosen är 160 mg som subkutan injektion (två 80 mg-injektioner) vecka 0, följt av 80 mg (en injektion) var 4:e vecka. För patienter med psoriasisartrit som samtidigt har måttlig till svår plackpsoriasis, är den rekommenderade doseringen samma som för plackpsoriasis.

Axial spondylartrit (radiografisk och icke-radiografisk)

Den rekommenderade dosen är 160 mg (två 80 mg-injektioner) som subkutan injektion vecka 0, följt av 80 mg var 4:e vecka (se avsnitt 5.1 för mer information).

För samtliga indikationer (plackpsoriasis hos vuxna och barn, psoriasisartrit) överväg behandlingsavbrott om patienten inte uppvisat något behandlingssvar efter 16–20 veckors behandling. Vissa patienter som till en början uppvisar partiell respons kan senare förbättras vid fortsatt behandling i mer än 20 veckor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs för personer i åldern ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsad information om behandling av personer ≥ 75 år.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Taltz har inte studerats i dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrisk population

Pediatrisk plackpsoriasis (kroppsvikt under 25 kg, och under 6 års ålder)

Det finns ingen relevant användning med Taltz för indikationen måttlig till svår plackpsoriasis hos barn med en kroppsvikt under 25 kg och yngre än 6 år.

Pediatrisk psoriasisartrit

Säkerhet och effekt för Taltz hos barn och ungdomar i åldern 2 upp till 18 år har ännu inte fastställts för behandling av psoriasisartrit (en typ av juvenil idiopatisk artrit). Inga data finns tillgängliga. Det finns ingen relevant användning med Taltz för indikationen psoriasisartrit hos barn med under 2 år.

Administreringssätt

Subkutan användning.

Taltz är avsett för subkutan injektion. Injektionsställena kan varieras. Om möjligt ska injektion i hudområden med psoriasislesioner undvikas. Lösningen/pennan får inte skakas.

Efter övning i subkutan injektionsteknik kan patienten själv injicera Taltz om sjukvårdspersonal anser att det är lämpligt. Läkaren måste dock se till att behandlingen följs upp på lämpligt sätt. Detaljerade anvisningar för administrering finns i bipacksedeln och bruksanvisningen.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kliniskt betydelsefulla aktiva infektioner (t.ex. aktiv tuberkulos, se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Behandling med Taltz förknippas med ökad infektionsfrekvens t.ex. i form av övre luftvägsinfektioner, oral candidos, konjunktivit samt Tinea-infektioner (se avsnitt 4.8).

Taltz ska användas med försiktighet hos patienter med kliniskt betydelsefulla kroniska infektioner eller har en sjukdomshistoria av återkommande infektioner. Patienter ska instrueras att rådgröa med sjukvårdspersonal vid händelse av tecken eller symptom på infektion. Om infektion utvecklas ska patienten övervakas noga och behandlingen med Taltz sättas ut om patienten inte svarar på standardbehandling eller om en infektion blir allvarlig. Taltz ska inte sättas in igen förrän infektionen gått tillbaka.

Taltz ska inte ges till patienter med aktiv tuberkulos (TB). Anti-TB-behandling innan Taltz sätts in hos patienter med latent TB ska övervägas.

Överkänslighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive några fall av anafylaxi, angioödem, urtikaria och, sällsynt, fördröjda (10–14 dagar efter injektionen) allvarliga överkänslighetsreaktioner inkluderande utbredd urtikaria, dyspné och höga antikroppstitrar, har rapporterats. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar ska behandlingen med Taltz sättas ut omedelbart och lämplig behandling sättas in.

Inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom och ulcerös kolit inkluderat)

Fall av nyinsjuknande i, eller exacerbationer av inflammatorisk tarmsjukdom har rapporterats med ixekizumab (se avsnitt 4.8). Ixekizumab rekommenderas inte till patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Om en patient utvecklar tecken och symtom på inflammatorisk tarmsjukdom eller upplever en försämring av befintlig inflammatorisk tarmsjukdom, ska ixekizumab avbrytas och lämplig medicinsk behandling påbörjas.

Immunisering

Taltz ska inte användas samtidigt med levande vacciner. Inga data finns tillgängliga om responsen på levande vacciner; det finns otillräckliga data om responsen på inaktiverade vacciner (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 80 mg dos, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

Polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,30 mg polysorbat 80 i varje 80 mg förfylld injektionspenna, vilket motsvarar 0,30 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten hos Taltz när det ges i kombination med andra immunmodulerande ämnen eller med ljusbehandling har inte utvärderats i studierna på plackpsoriasis.

I populations-farmakokinetiska analyser påverkades inte eliminationen av ixekizumab av parallellt administrerade orala kortikosteroider, NSAID, sulfasalazin eller metotrexat.

Cytokrom P450-substrat

Resultat från en interaktionsstudie hos patienter med måttlig till svår psoriasis fastslog att 12 veckors administrering av ixekizumab tillsammans med substanser som metaboliseras av CYP3A4 (ex. midazolam), CYP2C9 (ex. warfarin), CYP2C19 (ex. omeprazol), CYP1A2 (ex. koffein) eller CYP2D6 (ex. dextrometorfan) inte har någon kliniskt signifikant inverkan på dessa substansers farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 10 veckor efter behandlingen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av ixekizumab hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryofetal utveckling, födelse eller

postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör Taltz inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om ixekizumab utsöndras i bröstmjölken eller om det absorberas systemiskt efter intaget. Ixekizumab utsöndras i liten mängd i mjölken hos cynomolgusapor. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Taltz, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av ixekizumab på människans fertilitet har inte undersökts. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Taltz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var reaktioner på injektionsstället (15,5 %) och övre luftvägsinfektion (16,4 %) (vanligast var nasofaryngit).

Tabell över biverkningar

Biverkningar i kliniska studier och rapporter efter marknadsföring (tabell 1) redovisas enligt MedDRA:s indelning av organsystem. För varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste reaktionerna först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorin för respektive biverkning följer följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Totalt har 8 956 patienter behandlats med Taltz i blindade och öppna kliniska studier av plackpsoriasis, psoriasisartrit, axial spondylartrit och andra autoimmuna tillstånd. Av dessa exponerades 6 385 patienter för Taltz under minst ett år, vilket kumulativt motsvarar en patientexponering på 19 833 patientår och 196 barn motsvarar kumulativ patientexponering på 207 patientår.

Tabell 1. Biverkningar i kliniska studier och rapporter efter marknadsföring

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Tinea-infektion, Herpes simplex (mukokutan)
	Mindre vanliga	Influensa, Rinit, Oral candidos, Konjunktivit, Cellulit
	Sällsynta	Esofageal candidiasis
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni, Trombocytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Angioödem
	Sällsynta	Anafylaxi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Inflammatorisk tarmsjukdom
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Urtikaria, Utslag, Eksem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner på injektionsstället ^a

^a Se avsnitt med beskrivning av utvalda biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

De vanligaste reaktionerna vid injektionsstället var erytem och smärta. Reaktionerna var oftast lindriga till måttliga och ledde inte till utsättning av Taltz.

I de vuxna studierna på plackpsoriasis var reaktioner på injektionsstället vanligare hos personer som vägde <60 kg än hos personer som vägde ≥60 kg (25 % respektive 14 % för Q2W- och Q4W-grupperna sammantaget). I studierna på psoriasisartrit, var reaktioner på injektionsstället vanligare hos personer som vägde < 100 kg än hos personer som vägde ≥ 100 kg (24 % respektive 13 % för Q2W- och Q4W-grupperna sammantaget). I studier av axial spondylartrit, var reaktioner vid injektionsstället likvärdigt inom gruppen patienter med en kroppsvikt < 100 kg jämfört med den grupp patienter med en kroppsvikt > 100 kg (14 % jämfört med 9 % för Q2W och Q4W-grupperna sammantaget). Den ökade frekvensen av reaktioner på injektionsstället för Q2W- och Q4W-grupperna sammantaget medförde inte att flera avslutade sin behandling, varken i studierna av plackpsoriasis, psoriasisartrit eller axial spondylartrit.

Ovan beskrivna resultat erhöles med den ursprungliga formuleringen av Taltz. I en enkelblind, randomiserad cross-over-studie på 45 friska försökspersoner, jämfördes den ursprungliga formuleringen med den reviderade, citratfria formuleringen. Statistiskt signifikant lägre smärtpoäng på Visuellt analog skala (VAS) erhöles vid injektion med den citratfria formuleringen jämfört med ursprunglig formulering (skillnad i LS-medelvärde VAS-poäng -21,69) och 10 minuter efter injektion (skillnad i LS-medelvärde VAS-poäng -4,47).

Infektioner

Under den placebokontrollerade perioden av de kliniska fas III-studierna av plackpsoriasis hos vuxna rapporterades infektioner hos 27,2 % av de patienter som fick Taltz i upp till 12 veckor jämfört med 22,9 % av de patienter som fick placebo.

Majoriteten av infektionerna var inte allvarliga och av lindrig till måttlig svårighetsgrad, de flesta krävde inte att behandlingen avbröts. Allvarliga infektioner inträffade hos 13 (0,6 %) av patienterna som behandlades med Taltz och hos 3 (0,4 %) hos patienterna som behandlades med placebo (se avsnitt 4.4). Under hela behandlingsperioden rapporterades infektioner hos 52,8 % av patienterna som behandlades med Taltz (46,9 per 100 patientår). Allvarliga infektioner rapporterades hos 1,6 % av patienterna som behandlades med Taltz (1,5 per 100 patientår).

Antalet infektioner som observerades vid kliniska studier av psoriasisartrit och axial spondylartrit var jämförbara med de som observerades i studierna på plackpsoriasis med undantag för frekvenserna av biverkningarna influensa och konjunktivit som var vanliga hos patienter med psoriasisartrit.

Laboratorieanalys av neutropeni och trombocytopeni

9 % av patienterna som fick Taltz i studierna på plackpsoriasis utvecklade neutropeni, I de flesta fall var antalet neutrofila granulocyter $\geq 1\,000$ celler/mm³. Sådana nivåer av neutropeni kan vara bestående, variera eller vara övergående. 0,1 % av patienterna som fick Taltz utvecklade ett värde på neutrofila granulocyter $< 1\,000$ celler/mm³. I allmänhet krävde inte neutropenin utsättning av Taltz. 3 % av patienterna som behandlats med Taltz fick en förändring i antalet trombocyter från ett normalvärde vid baslinjen till $< 150\,000$ trombocyter/celler/mm³ - $\geq 75\,000$ celler/mm³. Trombocytopenin kan vara bestående, variera eller vara övergående.

Frekvensen av neutropeni och trombocytopeni vid kliniska studier av psoriasisartrit och axial spondylartrit är jämförbara med de som observerades i plackpsoriasisstudierna.

Immunogenicitet

Ungefär 9–17 % av de vuxna patienterna med plackpsoriasis som behandlades med Taltz i den rekommenderade dosregimen utvecklade antikroppar mot läkemedlet, de flesta med låga titrar och inte kopplat till försämrad klinisk respons i upp till 60 behandlingsveckor. Omkring 1 % av patienterna som behandlades med Taltz hade dock bekräftade neutraliserande antikroppar med låga läkemedelskoncentrationer och försämrad klinisk respons.

Hos patienterna med psoriasisartrit som behandlades med Taltz i den rekommenderade dosregimen i upp till 52 veckor utvecklade cirka 11 % antikroppar mot läkemedlet, de flesta med låga titrar och cirka 8 % hade bekräftade neutraliserande antikroppar. Inget uppenbart samband mellan närvaron av neutraliserande antikroppar och inverkan på läkemedelskoncentration eller effekt har observerats.

Hos pediatrika psoriasispatienter som behandlades med Taltz i den rekommenderade dosregimen i upp till 12 veckor utvecklade 21 patienter (18%) antikroppar mot läkemedlet, ungefär hälften var med låg titer och 5 patienter (4%) hade bekräftade neutraliserande antikroppar associerade med låga läkemedelskoncentrationer. Det fanns inget samband med kliniskt behandlingssvar eller biverkningar.

Hos patienter med radiografisk axial spondylartrit som behandlats upp till 16 veckor med Taltz med rekommenderad dosregim, utvecklade 5,2% antikroppar mot läkemedlet. Majoriteten var låga titrar och 1,5% (3 patienter) hade neutraliserande antikroppar (NAb). Hos dessa 3 patienter innehöll de positiva NAb-proverna låga ixekizumabkoncentrationer och ingen av dem uppnådde ett ASAS40-svar. Hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit som behandlades upp till 52 veckor med Taltz med rekommenderad dosregim utvecklade 8,9% antikroppar mot läkemedlet, som alla var låga titrar. Ingen av dessa patienter hade neutraliserande antikroppar. Inget uppenbart samband mellan närvaro av antikroppar mot läkemedel och läkemedelskoncentration, effektivitet eller säkerhet observerades.

Något samband mellan immunogenicitet och behandlingsorsakade biverkningar har inte klart fastställts för någon av indikationerna.

Pediatrik population

Den observerade säkerhetsprofilen hos barn med plackpsoriasis som behandlades med Taltz var fjärde vecka överensstämmer med säkerhetsprofilen för vuxna patienter med plackpsoriasis, med undantag av rapporterade frekvenser av konjunktivit, influensa och urtikaria vilka var vanliga.

Inflammatorisk tarmsjukdom var också vanligare hos pediatrika patienter, även om det fortfarande var mindre vanligt. I den pediatrika kliniska studien, med 12 veckor lång placebokontrollerad period förekom Crohns sjukdom hos 0,9 % av patienterna i gruppen som fick Taltz och 0% av patienterna i placebogruppen. Under de kombinerade placebokontrollerade perioderna och underhållsperioderna i den pediatrika kliniska studien förekom Crohns sjukdom hos totalt 4 Taltz-behandlade försökspersoner (2,0%).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Doser på upp till 180 mg har administrerats subkutant i kliniska prövningar utan dosbegränsande toxicitet. Överdoser på upp till 240 mg subkutant, administrerat som en singeldos i kliniska studier, har rapporterats utan åtföljande allvarliga biverkningar. Vid en överdosering rekommenderas att patienten övervakas avseende tecken och symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC13

Verkningsmekanism

Ixekizumab är en monoklonal IgG4-antikropp som binder med hög affinitet (<3 pM) och specificitet till interleukin 17A (både IL 17A och IL 17A/F). Förhöjda koncentrationer av IL 17A har föreslagits som en faktor i patogenesen för psoriasis, liksom för psoriasisartrit, genom främjande av keratinocyternas proliferation och aktivering och för axial spondylartrit genom att driva inflammation som leder till erosiv skelettskada och patologisk ny skelettformation. Ixekizumabs neutraliserande effekt på IL 17A hämmar denna verkan. Ixekizumab binder inte till liganderna IL 17B, IL 17C, IL 17D, IL 17E eller IL 17F.

Bindningsanalyser in vitro bekräftade att ixekizumab inte binder till Fcγ-receptorerna I, IIa, och IIIa eller till komplementkomponenten C1q.

Farmakodynamisk effekt

Ixekizumab modulerar den biologiska responsen som induceras eller regleras av IL 17A. Baserat på biopsier från psoriasishud i en fas I-studie fanns en dosrelaterad trend mot tunnare epidermis, färre prolifererande keratinocyter, T-celler och dendritiska celler, samt färre lokala inflammationsmarkörer från baslinjen till dag 43. Som en direkt följd av behandlingen med ixekizumab minskar erytem, induration och deskvamation i lesionerna vid plackpsoriasis.

Ixekizumab har visats sänka nivån av inflammationsmarkören C-reaktivt protein (inom en veckas behandling).

Klinisk effekt och säkerhet

Plackpsoriasis vuxna

Effekten och säkerheten hos ixekizumab undersöktes i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier på vuxna patienter (N = 3 866) med måttlig till svår plackpsoriasis, som var kandidater för ljusbehandling eller systemisk behandling (UNCOVER-1, UNCOVER-2 och UNCOVER-3). Effekten och säkerheten hos ixekizumab utvärderades även i jämförelse med etanercept (UNCOVER-2 och UNCOVER-3). Patienter som randomiserats till ixekizumab och som var sPGA-responders (0,1) (static Physicians Global Assessment) vecka 12 randomiserades på nytt till att få placebo eller ixekizumab i ytterligare 48 veckor (UNCOVER-1 och UNCOVER-2). Patienter som randomiserats till placebo, etanercept eller ixekizumab och som var sPGA-icke-responders (uppnådde inte sPGA 0 eller 1) fick ixekizumab i upp till 48 veckor.

Långtidseffekt och säkerhet utvärderades dessutom i alla tre studierna, i upp till 5 år totalt hos patienterna som deltog i hela studien.

64 % av patienterna hade tidigare fått en systembehandling (biologisk, konventionell systemisk, eller psoralen och UV-A (PUVA)), 43,5 % tidigare ljusbehandling, 49,3 % tidigare konventionell systemisk behandling, och 26,4 % tidigare biologisk läkemedelsbehandling. 14,9 % av patienterna hade fått minst en behandling med anti-TNF-alfa och 8,7 % med anti-IL-12/IL-23. 23,4 % av patienterna hade vid baslinjen psoriasisartrit i anamnesen.

I samtliga tre studier var de primära effektmåttandelen patienter med en respons som uppnådde PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) och sPGA 0 ("läkt") eller 1 ("nästan läkt") vecka 12, jämfört med placebo. Median-PASI varierade mellan 17,4 och 18,3 poäng. 48,3 % till 51,2 % av patienterna hade ett sPGA-poäng vid baslinjen motsvarande svåra eller mycket svåra utslag, och medelvärde på en numerisk skala för klåda (Itch Numeric Rating Scale) varierade mellan 6,3 och 7,1.

Klinisk respons vecka 12

Till UNCOVER-1 randomiserades 1 296 patienter (1:1:1) till antingen placebo eller ixekizumab (80 mg varannan eller var fjärde vecka [Q2W eller Q4W] efter en startdos på 160 mg) under 12 veckor.

Tabell 2. Effektnät resultat vecka 12 i UNCOVER-1

Effektmått	Antal patienter (%)			Skillnad jämfört med placebo avs. responsfrekvens (95 % KI)	
	Placebo (N = 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt)	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" (läkt)	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)
Minskad klåda NRS ≥ 4 ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Förkortningar: N = antalet patienter i intent-to-treat-populationen

Obs! Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders

^a $p < 0,001$ jämfört med placebo

^b Patienter med Itch NRS ≥ 4 vid baslinjen: placebo N = 374, ixekizumab 80 mg Q4W N = 379, ixekizumab 80 mg Q2W N = 391

Till UNCOVER-2 randomiserades 1 224 patienter (1:2:2:2) till antingen placebo, eller ixekizumab (80 mg varannan eller var fjärde vecka [Q2W or Q4W] efter en startdos på 160 mg), eller etanercept 50 mg två gånger per vecka under 12 veckor.

Tabell 3. Effektnesultat vecka 12 i UNCOVER-2

Effektmått	Antal patienter (%)				Skillnad jämfört med placebo avs. responsfrekvens (95 % KI)	
	Placebo (N = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg två ggr/vecka (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt)	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" (läkt)	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)
Minskad klåda NRS $\geq 4^d$	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)

Förkortningar: N = antalet patienter i intent-to-treat-populationen

Obs! Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders

^a $p < 0,001$ jämfört med placebo

^b $p < 0,001$ jämfört med etanercept

^a $p < 0,01$ jämfört med placebo

^d Patienter med Itch NRS ≥ 4 vid baslinjen: placebo N = 135, ixekizumab 80 mg Q4W N = 293, ixekizumab 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

Till UNCOVER-3 randomiserades 1 346 patienter (1:2:2:2) till antingen placebo, eller ixekizumab (80 mg varannan eller var fjärde vecka [Q2W or Q4W] efter en startdos på 160 mg), eller etanercept 50 mg två gånger per vecka under 12 veckor.

Tabell 4. Effektnresultat vecka 12 i UNCOVER-3

Effektmått	Antal patienter (%)				Skillnad jämfört med placebo avs. responsfrekvens (95 % KI)	
	Placebo (N = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg två ggr/vecka (N = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA ”0” (läkt) eller ”1” (nästan läkt)	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” (läkt)	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)
Minskad klåda NRS $\geq 4^c$	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)

Förkortningar: N = antalet patienter i intent-to-treat-populationen

Obs! Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders

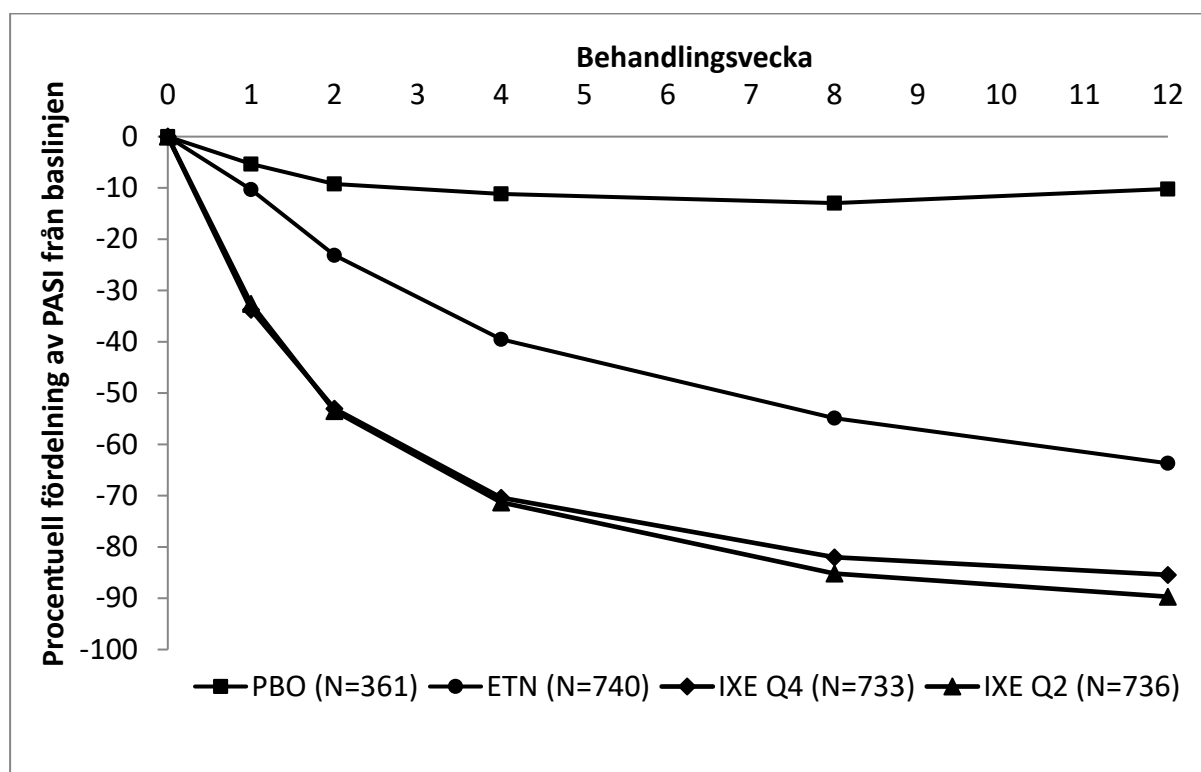
^a $p < 0,001$ jämfört med placebo

^b $p < 0,001$ jämfört med etanercept

^c Patienter med Itch NRS ≥ 4 vid baslinjen: placebo N = 158, ixekizumab 80 mg Q4W N = 313, ixekizumab 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Med ixekizumab sågs en snabbt insättande effekt med >50 % reduktion av genomsnittligt PASI vecka 2 (figur 1). Procentandelen patienter som uppnådde PASI 75 var signifikant högre för ixekizumab än för placebo och etanercept redan vecka 1. Cirka 25 % av patienterna som behandlades med ixekizumab hade uppnått ett PASI-poäng <5 vecka 2, över 55 % hade uppnått ett PASI-poäng <5 vecka 4 och siffran hade stigit till 85 % vecka 12 (att jämföra med 3 %, 14 % och 50 % för etanercept). Signifikant förbättring av klådan sågs vecka 1 hos de patienter som behandlades med ixekizumab.

Figur 1. PASI-poäng, procentuell förbättring vid varje besök efter baslinjen i intent-to-treat-populationen, under induktionsperioden – UNCOVER-2 och UNCOVER-3



Ixekizumabs effekt och säkerhet påvisades oavsett ålder, kön, ras, kroppsvikt, PASI-poäng vid baslinjen, plackens placering, samtidig psoriasisartrit och tidigare behandling med biologiskt läkemedel. Ixekizumab hade effekt hos patienter som tidigare inte fått någon systembehandling, patienter som inte behandlats med biologiska läkemedel, patienter som fått biologiska/anti-TNF-läkemedel och patienter med behandlingssvikt på biologiska/anti-TNF-läkemedel.

Av de patienter som bedömts som sPGA-icke-responders (uppnådde inte sPGA 0 eller 1) till etanercept vid vecka 12 i UNCOVER-2 (N=200) och som gick över till ixekizumab 80 mg Q4W efter en 4 veckors washout-period, uppnådde 73 % respektive 83,5 % sPGA (0,1) och PASI 75 efter 12 veckors behandling med ixekizumab.

I de två kliniska studierna med aktivt jämförande läkemedel (UNCOVER-2 och UNCOVER-3) var frekvensen allvarliga biverkningar 1,9 % för både etanercept och ixekizumab. Frekvensen behandlingsavbrott på grund av biverkningar var 1,2 % för etanercept och 2,0 % för ixekizumab. Infektionsfrekvensen var 21,5 % för etanercept och 26,0 % för ixekizumab där 0,4 % var allvarliga för etanercept och 0,5 % för ixekizumab.

Bibehållet behandlingssvar vecka 60 och i upp till 5 år

Patienter som inledningsvis randomiserats till ixekizumab och var responders vecka 12 (dvs. hade ett sPGA-poäng på 0 eller 1) i UNCOVER-1 och UNCOVER-2, randomiserades på nytt till ytterligare 48 veckors behandling med placebo eller ixekizumab (80 mg var 4:e eller 12:e vecka [Q4W eller Q12W]).

För patienter vars sPGA (0,1) förbättrats vid vecka 12 och som randomiserats på nytt till behandlingsutsättning (dvs. placebo), var mediantiden till återfall (sPGA ≥ 3) 164 dagar i UNCOVER-1 och UNCOVER-2 sammantaget. Bland dessa patienter återfick 71,5 % minst sPGA-respons (0,1) inom 12 veckor efter att behandling med ixekizumab 80 mg Q4W åter satts in.

Tabell 5. Bibehållet behandlingssvar och effekt vecka 60 (i studierna UNCOVER-1 och UNCOVER-2)

Effektmått	Antal patienter (%)				Skillnad jämfört med placebo avs. responsfrekvens (95 % KI)	
	80 mg Q4W (induktion)/ placebo (underhåll) (N = 191)	80 mg Q2W (induktion)/ placebo (underhåll) (N = 211)	80 mg Q4W (induktion)/80 mg Q4W (underhåll) (N = 195)	80 mg Q2W (induktion)/80 mg Q4W (underhåll) (N = 221)	80 mg Q4W (induktion) / 80 mg Q4W (underhåll)	80 mg Q2W (induktion) / 80 mg Q4W (underhåll)
Bibehållen sPGA på "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt)	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)
Bibehållen eller uppnådd sPGA 0 (läkt)	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)
Bibehållen eller uppnådd 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)
Bibehållen eller uppnådd 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)
Bibehållen eller uppnådd 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)

Förkortningar: N = antalet patienter i analyspopulationen

Obs! Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders

^a $p < 0,001$ jämfört med placebo

Ixekizumab hade effekt som underhållsbehandling för att behålla behandlingssvaret hos patienter som tidigare inte fått någon systembehandling, patienter som inte behandlats med biologiska läkemedel, patienter som fått biologiska/anti-TNF-läkemedel och patienter med behandlingssvikt på biologiska/anti-TNF-läkemedel.

Signifikant större förbättring vecka 12 efter studiens start i jämförelse med placebo och etanercept påvisades vid nagelsoriasis (enligt Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), psoriasis i hårbotten (enligt Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) och vid palmoplantar psoriasis (enligt Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]) och kvarstod vid vecka 60 hos patienter som behandlades med ixekizumab och som var sPGA-responders (0,1) vecka 12.

Av de 591 patienter som fick ixekizumab Q2W under induktionsperioden och Q4W efter, i studierna UNCOVER 1, UNCOVER 2 och UNCOVER 3, fullföljde 427 patienter 5 års behandling med ixekizumab. Av dessa, behövde 101 patienter en ökad dos. Av de patienter som genomgick utvärdering vid vecka 264 (N=427) sågs 295 patienter (69%), 289 patienter (68%) och 205 patienter (48%) ha svar på sPGA (0,1), PASI 90 och PASI 100. DLQI samlades in efter induktionsperioden i UNCOVER 1 och UNCOVER 2, 113 patienter (66%) observerades ha DLQI- svar (0,1).

Livskvalitet/patientrapporterat resultat

I studierna visade ixekizumab vid vecka 12 en statistiskt signifikant förbättring i hälsorelaterad livskvalitet bedömt efter genomsnittliga reduktionsintervaller från baslinjen i Dermatology Life Quality Index (DLQI) (ixekizumab 80 mg Q2W från -10,2 till -11,1, ixekizumab 80 mg Q4W från -9,4 till -10,7, etanercept från -7,7 till -8,0 och placebo -1,0 till -2,0). En signifikant större andel av patienterna som behandlades med ixekizumab fick DLQI 0 eller 1. I studierna fick en signifikant större andel av patienterna som behandlades med ixekizumab en reduktion av Itch NRS ≥ 4 poäng vid vecka 12 (84,6 % för ixekizumab Q2W, 79,2 % för ixekizumab Q4W och 16,5 % för placebo) och

förbättringen höll i sig över tid upp till vecka 60 hos patienter som behandlades med ixekizumab och var sPGA (0 eller 1) responders vid vecka 12. Det fanns inte några tecken på försämring av depression vid upp till 60 veckors behandling med ixekizumab enligt Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report.

Efter marknadsföring, direkt jämförande studie

IXORA-S: I en dubbelblind studie var ixekizumab överlägsen ustekinumab i de primära effektmåten i studien (PASI 90-svar vid vecka 12, tabell 6). PASI 75-svar var signifikant redan vecka 2 ($p < 0,001$) och PASI 90 och PASI 100 vid vecka 4 ($p < 0,001$). ixekizumab var även signifikant mot ustekinumab i subgrupperna som stratifierade efter vikt.

Tabell 6. Responsfrekvens från jämförande studie ixekizumab mot ustekinumab

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

* Ixekizumab 160 mg gavs som en laddningsdos följt av 80 mg vid vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12, och 80 mg var 4:de vecka därefter

** Viktbaserad dosering: Patienter behandlade med ustekinumab fick 45 mg eller 90 mg vid vecka 0 och 4, därefter var 12:te vecka till vecka 52 (doserad efter vikt enligt den godkända doseringen)

[§] $p < 0,001$ mot ustekinumab (p -värdet är endast givet för det primära effektmåttet)

IXORA R: Effekt och säkerhet av ixekizumab undersöktes också i en 24-veckors randomiserad dubbelblind parallellgruppstudie där ixekizumab jämfördes med guselkumab, där ixekizumab var signifikant bättre så tidigt som vecka 4 när det rörde sig om att uppnå fullständig hudutläkning och det primära studiemålet (PASI 100 vid vecka 12). PASI 100 vid vecka 24 var non-inferior (tabell 7).

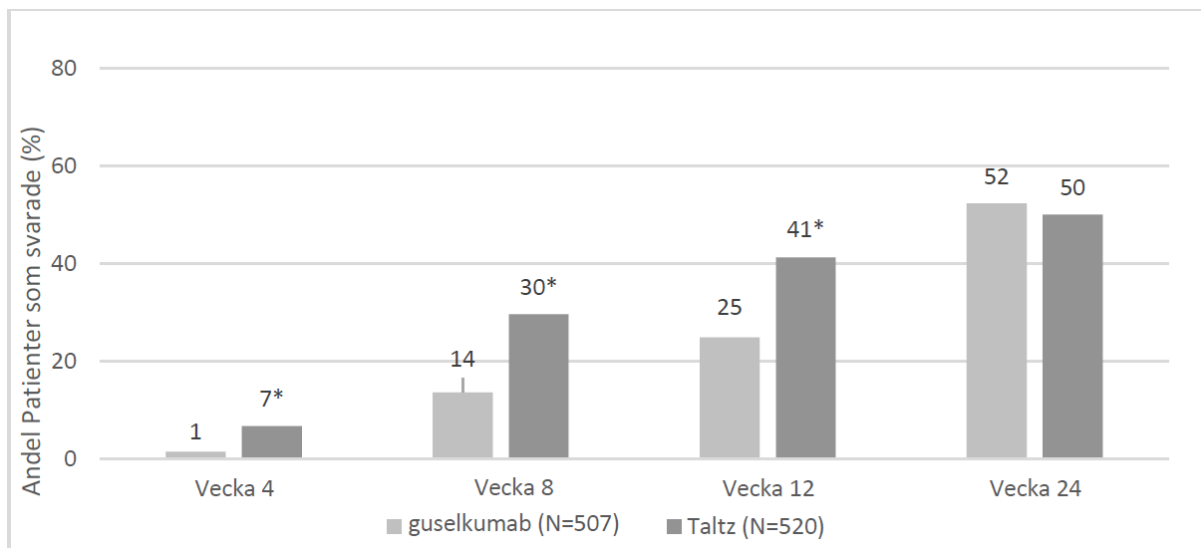
Tabell 7. Effektnätresultat från jämförande studie av ixekizumab och guselkumab, population med avsikt att behandlas^a (Intent-to-treat)

Effektmått	Tidpunkt	Guselkumab (N=507) svar, n (%)	Ixekizumab (N=520) svar, n (%)	Skillnad (IXE - GUS), % (KI)	p-värde
Primärmål					
PASI 100	Vecka 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Primära sekundärmål					
PASI 75	Vecka 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	Vecka 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	Vecka 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	Vecka 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Vecka 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	Vecka 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	Vecka 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	Vecka 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Förkortningar: KI = konfidens intervall; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = antal patienter i analyserad population; n = antal patienter i en specificerad kategori; PASI = psoriasis area and severity index; sPGA = static physician global assessment.

^a Effektmåten analyserades i förutbestämd följd (gated order)

Figur 2: PASI 100 vid vecka 4, 8, 12 och 24, NRI



*p <0,001 vs guselkumab vid vecka 4, 8 och 12.

NRI – icke-responder imputation

Effekt vid genital psoriasis

En randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie (IXORA-Q) genomfördes med 149 vuxna patienter (24 % kvinnor) med måttlig till svår genital psoriasis sPGA med en genitalpoäng ≥ 3 , som också hade måttlig plackpsoriasis (sPGA poäng ≥ 3), minst 1 % involverad kroppsytta (BSA) (60,4 % hade BSA ≥ 10 %) och tidigare brustit i eller ej tolererat minst en topikal behandling mot genital psoriasis. Patienter hade minst måttlig plackpsoriasis (definierat som sPGA poäng ≥ 3 och har varit kandidater för ljusbehandling och/eller systemisk terapi i minst 6 månader.

Patienterna som randomiserades till ixekizumab fick en startdos på 160 mg och därefter 80 mg varannan vecka under 12 veckor. Det primära effektmåttet var andel patienter som nådde "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt) svar på sPGA för genitalia (sPGA Genetalia 0/1). Vid vecka 12 hade signifikant fler patienter i ixekizumab-gruppen än placebogruppen uppnått sPGA Genetalia 0/1 och sPGA 0/1. sPGA svar på genitalia var liknande oavsett BSA (baslinje BSA 1% - <10 % resp. ≥ 10 %: sPGA genitalia "0" eller "1": ixekizumab 71 %, resp. 75 %; placebo: 0 %, resp. 13 %). En signifikant större andel patienter behandlade med ixekizumab nådde en reduktion i svårighetsgrad i patientrapporterat resultat av genital smärta, genital klåda, genital psoriasis grundad påverkan på sexuell aktivitet och Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Tabell 8. Effektnätresultat vid vecka 12 hos vuxna med genital psoriasis i studie IXORA-Q; NRI^a

Effektmått	Ixekizumab	Placebo	Skilnad jämfört med placebo (95% KI)
Antal patienter (N) randomiserade	N=75	N=74	
sPGA Genitalia "0" eller "1"	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA "0" eller "1"	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N vid utgångsläget GPSS Itch NRS poäng ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS Genital klåda (≥ 3 poängs förbättring)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N vid utgångsläget SFQ Item 2 poäng ≥ 2	N=37	N=42	
SFQ 2 poäng, "0" (aldrig begränsad) eller "1" (sällan begränsad)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Förkortningar: NRI = icke-responder imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; ^b Total DLQI poäng av 0,1 indikerar att hudstatus inte har någon påverkan på patientens livskvalitet. "0" eller "1" i sPGA poäng likställes med "läkt" eller "nästan läkt"; NRS = Numeric Rating Scale; SE = Standardfel

Plackpsoriasis hos barn

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad studie (IXORA- Peds) inkluderades 201 barn, från 6 år till yngre än 18 år, med måttlig till svår plackpsoriasis (definierat av sPGA-poäng ≥ 3 , med $\geq 10\%$ av kroppsytan samt en PASI-poäng ≥ 12) som var aktuella för ljusterapi, eller systemisk behandling, eller hade otillräckligt kontroll vid topikal behandling.

Patienterna randomiserades till placebo (n=56), etanercept (n=30) eller ixekizumab (n=115) med en dosering stratifierad efter vikt:

<25 kg: 40 mg vid vecka 0 följt av 20 mg Q4W (n=4)

25 kg till 50 kg: 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg Q4W (n=50)

>50 kg: 160 mg vid vecka 0 följt av 80 mg Q4W (n=147)

Patienter randomiserade till etanercept (patienter med svår psoriasis) fick 0,8 mg/kg, högst 50 mg per dos, varje vecka från vecka 0 till vecka 11.

Behandlingssvaret utvärderades efter 12 veckor och definierades av andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet för ett sPGA-poäng på "0" ("läkt") eller "1" ("nästan läkt") med minst 2 poängs förbättring jämfört med utgångsvärdet och andelen patienter som uppnådde en minskning av PASI poäng på minst 75% (PASI 75) från utgångsvärdet.

Andra utvärderade resultat vid vecka 12 inkluderade andelen patienter som uppnådde PASI 90, PASI 100, sPGA "0" och en förbättring av svårighetsgrad mätt som en minskning med minst 4 poäng på en 11 punkters skala för klåda (Itch Numeric Rating Scale).

Patienterna hade ett medianvärde vid baslinje PASI på 17 poäng, varierande mellan 12-49 och baslinje sPGA-poäng var svår eller mycket svår hos 49%. Av alla patienter hade 22% tidigare fått ljusterapi och 32% hade tidigare fått konventionell systemisk behandling av psoriasis.

25% av patienterna (n=43) var under 12 år (14% av patienterna [n=24] var 6-9 år och 11% av patienterna [n=19] var 10-11 år); 75% (n=128) var 12 år eller äldre.

Data över klinisk respons tabuleras i tabell 9.

Tabell 9. Effekt resultat hos pediatrikska patienter med plackpsoriasis, NRI

Effektmått	Ixekizumab ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Skillnad mot placebo (95% KI)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Skillnad mot etanercept (95% KI) ^b
sPGA "0" (läkt) eller "1" (nästan läkt) ^c					
vecka 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
vecka 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA "0" (läkt) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75 ^e					
vecka 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
vecka 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
Klåda (Itch NRS) (≥4 poängs förbättring) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) ^f	Inte utvärderad	---

Förkortningar: N = Antal patienter i intent- to- treat (ITT) populationen; NRI = icke-responder imputation.

^a Vid vecka 0 fick försökspersonerna 160 mg, 80 mg eller 40 mg ixekizumab följt av 80 mg, 40 mg eller 20 mg var 4:e vecka, beroende på viktkategori, i 12 veckor.

^b Jämförelser med etanercept utfördes inom subpopulationen av patienter utanför USA och Kanada med svår Ps (N för ixekizumab = 38).

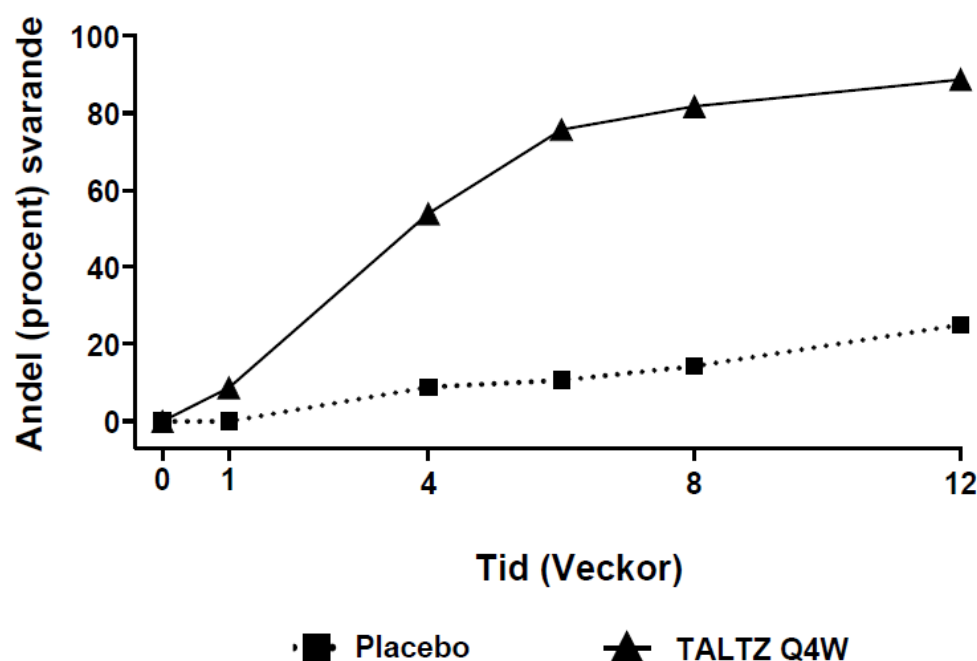
^c Co-primära utfallsmått.

^d Resultat vid vecka 12.

^e Itch NRS (≥4 förbättring) hos patienter med baslinje Itch NRS ≥4. Antalet ITT-patienter med baslinjen Itch NRS Score ≥4 är följande: ixekizumab, n = 83; PBO, n = 40.

^f p<0,001

Figur 3. Procent av patienterna som uppnådde PASI 75 vid pediatrik psoriasis till vecka 12



Patienter i behandlingsgruppen med ixekizumab hade kliniskt betydelsefulla högre svar på CDLQI/DLQI (0,1) vid vecka 12 (NRI) jämfört med placebo. Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var tydliga redan vid vecka 4.

Större förbättringar sågs vid vecka 12 jämfört med placebo i avseende av nagelpsoriasis (mätt med Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI=0: ixekizumab 18% (6/34), placebo 0% (0/12)]), av hårbottenpsoriasis (mätt med Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI=0: ixekizumab 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]) och vid palmoplantar psoriasis (mätt med Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75: ixekizumab 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

Psoriasisartrit

Ixekizumab undersöktes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier på 780 patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna och ≥ 3 ömma leder). Patienterna hade fått diagnosen psoriasisartrit (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] criteria) sedan i median 5,33 år och hade även plackpsoriasislesioner (94,0 %) eller dokumenterad anamnes på plackpsoriasis, där 12,1 % av patienterna hade måttlig till svår plackpsoriasis vid studiens början. Över 58,9 % och 22,3 % av patienterna med psoriasisartrit hade entesit respektive daktylit vid studiens början. Primära effektmåttet i båda studierna var American College of Rheumatology (ACR) 20 svar vid vecka 24, följt av en långtidsuppföljningsperiod från vecka 24 till vecka 156 (3 år).

I Psoriatic Arthritis Study 1 (SPIRIT-P1) randomiserades patienter, naiva till biologisk behandling med aktiv psoriasisartrit till placebo, adalimumab 40 mg varannan vecka (aktiv kontrollarm), ixekizumab 80 mg varannan vecka (Q2W) eller 80 mg var fjärde vecka (Q4W). Båda ixekizumab-regimerna inkluderade en 160 mg startdos. 85,3 % av patienterna i denna studie hade fått tidigare behandling med ≥ 1 cDMARD. 53 % av patienterna använde samtidigt metotrexat med en genomsnittlig veckodos på 15,8 mg. 67 % av patienterna som samtidigt använde metotrexat hade en dos på 15 mg eller mer. Patienter med ett otillräckligt svar vid vecka 16 fick ytterligare behandling (modifiering av bakgrundsterapi). Patienter på ixekizumab Q2W eller Q4W kvarstod på den ursprungligen tilldelade dosen av ixekizumab. Patienter som fick adalimumab eller placebo re-randomiserades 1:1 till ixekizumab Q2W eller Q4W vid vecka 16 eller 24 baserat på respons. 243 patienter avslutade den 3 åriga förlängningsperioden med ixekizumab.

Psoriatic Arthritis Study 2 (SPIRIT-P2) inkluderade patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare och avbrutit behandling med TNF-hämmare på grund av otillräcklig effekt eller intolerans (anti-TNF-IR-patienter). Patienterna randomiserades till placebo, ixekizumab 80 mg varannan vecka (Q2W) eller 80 mg var fjärde vecka (Q4W). Båda ixekizumab-regimerna inkluderade en 160 mg startdos, 56 % och 35 % av patienterna svarade otillräckligt på 1 TNF-hämmare respektive 2 TNF-hämmare. I SPIRIT-P2 utvärderades 363 patienter, av vilka 41 % samtidigt behandlades med metotrexat med en genomsnittlig veckodos på 16,1 mg. 73,2 % av patienterna som samtidigt behandlades med metotrexat hade en dos på 15 mg eller mer. Patienter med ett otillräckligt svar vid vecka 16 fick ytterligare behandling (modifiering av bakgrundsterapi). Patienter på ixekizumab Q2W eller Q4W kvarstod på den ursprungligen tilldelade dosen av ixekizumab. Patienter som fick placebo re-randomiserades 1:1 till ixekizumab Q2W eller Q4W vid vecka 16 eller 24 baserat på respons. 168 patienter avslutade den 3 åriga förlängningsperioden med ixekizumab.

Tecken och symptom

Behandling med ixekizumab resulterade i signifikant minskad sjukdomsaktivitet jämfört med placebo vid vecka 24 (se tabell 10).

Tabell 10. Effektnresultat SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2 vecka 24

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
Effekt-mått					Skillnad jämfört med placebo avs. Respons-frekvens (95 % KI)					Skillnad jämfört med placebo avs. Respons-frekvens (95 % KI)		
	PBO (N = 106)	Ixekizu mab Q4W (N = 107)	Ixekizu mab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekiz umab Q4W	Ixekiz umab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizu mab Q4W (N = 122)	Ixekizu mab Q2W (N = 123)	Ixekiz umab Q4W	Ixekiz umab Q2W	
ACR 20-svar n (%)												
Vecka 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) ^c	31,9 (19,1, 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) ^c	28,5 (17,1, 39,8) ^c	
ACR 50-svar n (%)												
Vecka 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) ^c	31,5 (19,7, 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) ^c	28,3 (19,0, 37,5) ^c	
ACR 70-svar n (%)												
Vecka 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) ^c	28,3 (18,2, 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) ^c	12,2 (6,4, 18,0) ^c	
Minimal sjukdomsaktivitet (MDA) n (%)												
Vecka 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) ^a	25,7 (14,0, 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) ^c	20,2 (12,0, 28,4) ^c	
ACR 50 och PASI 100 hos patienter med ≥3 % BSA psoriasisleSIONer vid studiestart n (%)												
Vecka 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) ^c	30,7 (18,4, 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) ^c	14,7 (6,3, 23,1) ^c	

Förkortningar: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % svarsfrekvens; ADA = adalimumab; BSA = kroppsytan; KI = konfidensintervall; Q4W = ixekizumab 80 mg var fjärde vecka; Q2W = ixekizumab 80 mg varannan vecka; N = antal patienter i analyspopulationen; n = antal patienter i den specificerade kategorin; NRI = icke-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100 % förbättring; PBO = placebo.

Obs: Patienter som fick ytterligare behandling vid vecka 16 eller avbröt eller där data saknades registrerades som icke-responders i analysen vid vecka 24.

cDMARDs inkluderade metotrexat, leflunomid och sulfasalazin.

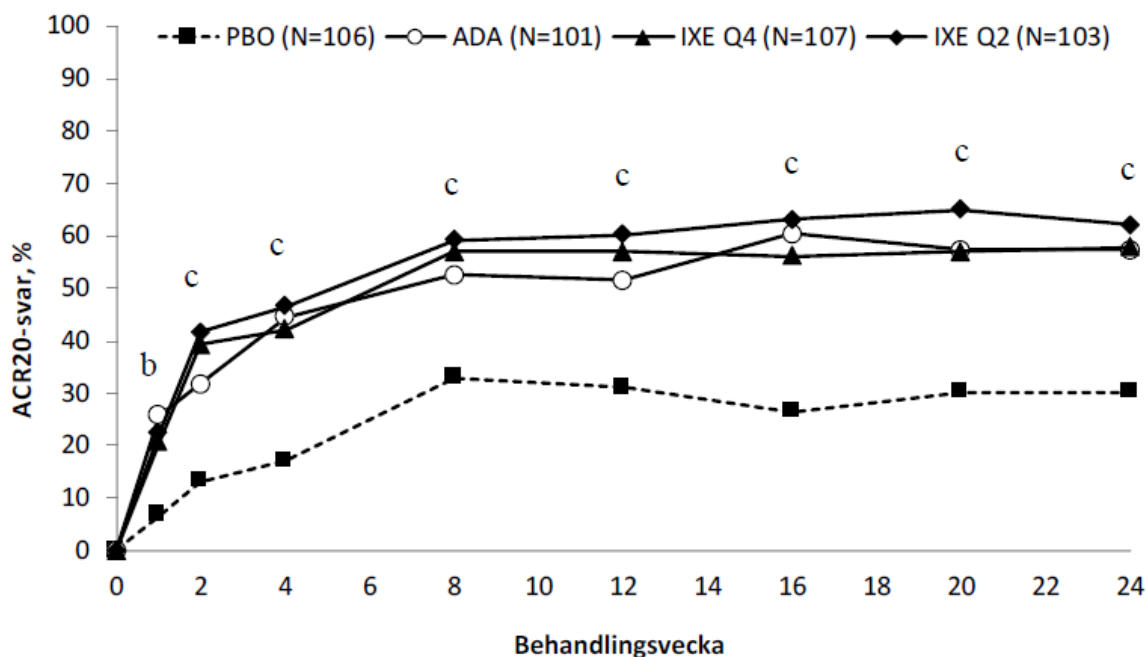
A $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ jämfört med placebo.

Hos patienter med daktylit eller entesit, resulterade behandling med ixekizumab Q4W i förbättring av daktylit och entesit vid vecka 24 jämfört med placebo (utläkt: 78 % respektive 24 %; $p < 0,001$, och 39 % respektive 21 %; $p < 0,01$).

Hos patienter med ≥ 3 % BSA, mättes hudläkningen vid vecka 12 som 75 %-ig förbättring med Psoriasis Area Severity Index (PASI 75). 67 % (94/141) av de som behandlats med ixekizumab Q4W och 9 % (12/134) av de som fick placebo ($p < 0,001$) uppnådde PASI 75. Andelen patienter som uppnådde PASI 75, PASI 90 och PASI 100 vid vecka 24 var större med ixekizumab Q4W jämfört med placebo ($p < 0,001$). Hos patienter som samtidigt hade måttlig till svår psoriasis och psoriasisartrit, visade doseringen ixekizumab Q2W signifikant högre svarsfrekvens för PASI 75, PASI 90 och PASI 100 jämfört med placebo ($p < 0,001$) och visade en klinisk fördel mot Q4W doseringen.

Behandlingssvaret på ixekizumab var signifikant högre jämfört med placebo så tidigt som vecka 1 för ACR 20, vecka 4 för ACR 50 och vecka 8 för ACR 70 och höll fortfarande i sig vecka 24. Effekten bibehölls under 3 år för de patienter som kvarstod i studien.

Figur 4. ACR 20-svar i SPIRIT-P1 över tid upp till 24 veckor



För både ixekizumab Q2W och Q4W: b $p < 0,01$ och c $p < 0,001$ jämfört med placebo.

I SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2, sågs jämförbara svar för ACR 20/50/70 hos patienter med psoriasisartrit oavsett om de behandlades med cDMARDs, inklusive metotrexat, eller inte.

I SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2, sågs förbättring för alla komponenter av ACR-svarskriterierna, även patienterna egen smärtbedömning. Vid vecka 24 var andelen patienter som uppnådde svar enligt modifierad Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) var högre hos de ixekizumab-behandlade patienterna jämfört med placebo.

I SPIRIT-P1, kvarstod effekten upp till vecka 52 enligt ACR 20/50/70, MDA (minimal sjukdomsaktivitet), utläkta entesiter, utläkta daktyliter, och PASI 75/90/100-svar.

Effekt och säkerhet hos ixekizumab har visats oavsett ålder, kön, ras, sjukdomens varaktighet, kroppsvikt vid studiestart, grad av psoriasis vid studiestart, CRP vid studiestart, DAS28-CRP vid studiestart, samtidigt bruk av kortikosteroider och tidigare behandling med biologiska läkemedel. ixekizumab var effektivt hos patienter som var naiva för, som behandlats med och som inte haft tillräcklig effekt med behandling med biologiska läkemedel.

I SPIRIT-P1 fullföljde 63 patienter 3 års behandling med Q4W ixekizumab. Av de 107 patienter som randomiserades till ixekizumab Q4W (NRI- analys i ITT- populationen) observerades 54 patienter (50%) ACR20-, 41 patienter (38%) ACR50-, 29 patienter (27%) ACR70- och 36 patienter (34%) MDA, svar vid vecka 156.

I SPIRIT-P2 fullföljde 70 patienter 3 års behandling med Q4W ixekizumab. Bland de 122 patienter som randomiserades till ixekizumab Q4W (NRI- analys i ITT- populationen) observerades 56 patienter (46%) ACR20-, 39 patienter (32%) ACR50-, 24 patienter (20%) ACR70- och 33 (27%) MDA svar vid vecka 156.

Radiografisk effekt

I SPIRIT-P1 gjordes en radiografisk undersökning avseende progression av strukturell skada, vilket uttrycktes som förändring av modifierad Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter Erosion Score (erosion, ES) och Joint Space Narrowing score (minskad ledspalt JSN) vid vecka 24 och 52, jämfört med studiestart. Data för vecka 24 redovisas i tabell 11.

Tabell 11. Förändring av modifierad Total Sharp Score i SPIRIT-P1

					Skillnad mot placebo (95 % KI)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Studiestart (standardavvikelse)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Genomsnittlig förändring vid vecka 24 (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) ^b	-0,42 (-0,66,-0,19) ^c

Förkortningar: ADA = adalimumab; KI = konfidensintervall; Q4W = ixekizumab 80 mg var fjärde vecka; Q2W = ixekizumab 80 mg varannan vecka; LSM = least squares mean; N = antal patienter i analyspopulationen PBO = placebo; SE = standardfel; SD = standardavvikelse.

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

Radiografisk sjukdomsprogression hämmades av ixekizumab (tabell 10) vid vecka 24 och andelen patienter utan sjukdomsprogression (definierat som förändring av mTSS från studiestart med $\leq 0,5$) från randomisering till vecka 24 var 94,8 % för ixekizumab Q2W ($p < 0,001$), 89,0 % för ixekizumab Q4W ($p = 0,026$), 95,8 % för adalimumab ($p < 0,001$) jämfört med 77,4 % för placebo. Vid vecka 52 var förändringen i mTSS från studiestart i medeltal 0,27 för placebo/ixekizumab Q4W, 0,54 för ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, och 0,32 för adalimumab/ixekizumab Q4W. Andelen patienter utan radiografisk sjukdomsprogression från randomisering till vecka 52 var 90,9 % för placebo/ixekizumab Q4W, 85,6 % för ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, och 89,4 % för adalimumab/ixekizumab Q4W. Patienterna hade ingen strukturell progression sett från baslinjen (definierad som mTSS $\leq 0,5$) i följande behandlingsarmar: Placebo/ixekizumab Q4W 81,5% (N=22/27), ixekizumab Q4W/ ixekizumab Q4W 73,6% (N=53/72) och adalimumab/ixekizumab Q4W 88,2% (N=30/34).

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

I både SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2 uppvisade patienterna som behandlades med ixekizumab Q2W ($p < .001$) och Q4W ($p < .001$) signifikant förbättring i fysisk funktion jämfört med patienter som fick placebo enligt Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) vid vecka 24 och effekten kvarstod vid vecka 52 i SPIRIT-P1.

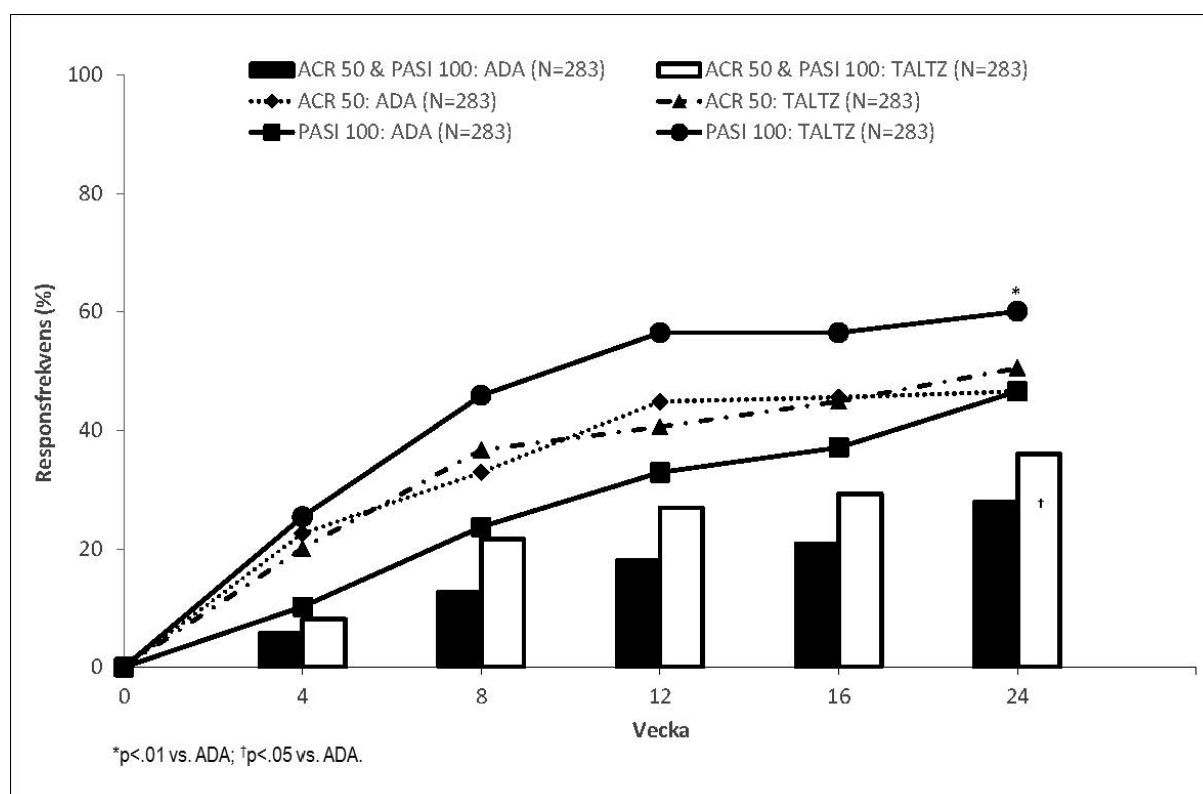
Ixekizumab-behandlade patienter rapporterade förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet enligt Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) ($p < .001$). Förbättringar har även visats för fatigue enligt Fatigue severity NRS ($p < .001$).

Direkt jämförande fas 4-studie efter marknadsgodkännande

Effekten och säkerheten för ixekizumab undersöktes i en randomiserad, öppen, multicenter-, parallellgruppsstudie med blindade bedömare (SPIRIT-H2H) och jämfördes med adalimumab (ADA) hos 566 patienter med PsA som var naiva för biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (bDMARD). Patienterna stratifierades vid baslinjen baserat på samtidig användning av cDMARD och förekomst av måttlig till svår psoriasis ($\text{PASI} \geq 12$, $\text{BSA} \geq 10$ och $\text{sPGA} \geq 3$).

Ixekizumab var superior jämfört med ADA vad gällde det primära effektmålet: samtidig ACR 50- och PASI 100-respons uppnådd vecka 24 (ixekizumab 36,0 % jämfört med ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % konfidensintervall [0,5 %; 15,8 %]). Ixekizumab uppvisade också non-inferioritet (förbestämd marginal på -12 %) mot ADA med ACR 50 (ITT-analys: ixekizumab 50,5 % jämfört med ADA 46,6 %; 3,9 % skillnad jämfört med ADA; 95 % konfidensintervall [-4,3 %; 12,1 %], PPS-analys ixekizumab: 52,3 %, ADA: 53,1 %, skillnad -0,8 % [CI: -10,3 %; 8,7%]) och superioritet för PASI 100 vid vecka 24 (60,1 % med ixekizumab jämfört med 46,6 % med ADA, $p = 0,001$), vilket var det sekundära huvudeffektmåttet i studien. Vid vecka 52 uppnådde en högre andel patienter, vilka behandlats med ixekizumab jämfört med ADA samtidigt ACR50 och PASI 100 [39% (111/283) jämfört med 26% (74/283)] och PASI 100 [64% (182/283) jämfört med 41% (117/283)]. Ixekizumab- och ADA-behandling resulterade i liknande svar för ACR50 [49,8% (141/283) jämfört med 49,8% (141/283)]. Svaret på ixekizumab var konsekvent både vid användning som monoterapi och/eller vid samtidig användning av metotrexat.

Figur 5. Responsfrekvens vecka 0-24 för det primära effektmåttet (samtidigt ACR 50 & PASI 100) samt sekundära huvudeffektmått (ACR 50; PASI 100) [ITT-population, NRI]**



**** Ixekizumab 160 mg vecka 0, därefter 80 mg varannan vecka till vecka 12 och därefter var fjärde vecka till patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, eller 160 mg vecka 0, därefter 80 mg var fjärde vecka till övriga patienter, ADA 80 mg vecka 0, därefter 40 mg varannan vecka från vecka 1 till patienter med måttlig till svår plackpsoriasis, eller 40 mg vecka 0, därefter 40 mg varannan vecka till övriga patienter.**

Signifikansnivå endast rapporterad för effektmått som var fördefinierade och testade för multiplicitet.

Axial spondylartrit

Ixekizumab utvärderades hos totalt 960 vuxna patienter med axial spondylartrit i tre randomiserade placebokontrollerade studier (varav två med radiografisk och en med icke-radiografisk axial spondylartrit).

Radiografisk axial spondylartrit

Ixekizumab utvärderades hos totalt 657 vuxna patienter med aktiv sjukdom enligt Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) definition ≥ 4 , och total ryggsmärta ≥ 4 på en numerisk betygsskala trots icke-steroid anti-inflammatorisk läkemedels (NSAID) terapi i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (COAST-V och COAST-W). Vid baslinjen i båda studierna hade patienterna symtom på axial spondylartrit i ett genomsnitt av 17 år (median på 16 år). Vid baslinjen var cirka 32% av patienterna på en cDMARD.

COAST-V studien utvärderade 341 biologiskt naiva patienter. Patienterna behandlades med antingen 80 mg eller 160 mg ixekizumab vid vecka 0 följt av 80 mg varannan vecka (Q2W) eller 4 veckor (Q4W), eller adalimumab 40 mg varannan vecka eller med placebo. Patienter som fick placebo randomiserades på nytt vid vecka 16 för att få ixekizumab (160 mg startdos, följt av 80 mg Q2W eller Q4W). Patienter som fick adalimumab randomiserades på nytt vid vecka 16 för att få ixekizumab (80 mg Q2W eller Q4W).

COAST-W studien utvärderade 316 patienter som tidigare hade erfarenhet av en eller två TNF-hämmare (90% var svarare otillräckliga och 10% var intoleranta mot TNF-hämmare). Alla patienter behandlades med ixekizumab 80 mg eller 160 mg vid vecka 0 följt av 80 mg Q2W eller Q4W eller med placebo. Patienter som fick placebo randomiserades på nytt vid vecka 16 för att få ixekizumab (160 mg initialdos, följt av 80 mg Q2W eller Q4W).

Det primära effektmåttet i båda studierna var andelen patienter som uppnådde en ASAS40 svar (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) vid vecka 16.

Klinisk respons

I båda studierna visade patienter som behandlades med ixekizumab 80 mg Q2W eller 80 mg Q4W större förbättringar i ASAS40- och ASAS20-svar jämfört med placebo vid vecka 16 (tabell 12). Behandlingssvaret var liknande hos patienter oavsett samtidig annan behandling. I COAST-W sågs behandlingssvar oavsett antalet tidigare TNF-hämmare.

Tabell 12. Effektivitetsresultat i COAST-V och COAST-W vid vecka 16

	COAST-V, biologiskt naiva				COAST-W, erfarenhet TNF-hämmare		
	Ixekizumab 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Skillnad mot placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Ixekizumab 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (N=104)	Skillnad mot placebo ^g
ASAS20 svar ^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 svar ^{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							

Förändring från baslinje <i>Baslinje</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 poäng							
Förändring från baslinje <i>Baslinje</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) ***
MRI ryggrad SPARCC ^d							
Förändring från baslinje <i>Baslinje</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 (%) (Låg sjukdomsaktivitet), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (Inaktiv sjukdom), 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 Förändring från baslinje <i>Baslinje</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 Förändring från baslinje <i>Baslinje</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) ***

Förkortningar: N = antal patienter i intent-to-treat (ITT, avsedd) behandlingspopulation; NRI =

Ansedda icke-respondent; patienter med avsaknad av data räknades som icke-respondenter.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsresultat; BASDAI = Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsindex; CFB (förändring från baslinje) = minsta kvadratisk medelförändring från baslinjen vid vecka 16

MR-rygggraden SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

Magnetresonansavbildning Scoring av ryggraden (23 discovertebral enhetsskala)

^a Vid vecka 0 fick patienter 80 mg eller 160 mg ixekizumab.

^b Ett ASAS20-svar definieras som en förbättring på $\geq 20\%$ och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 1 enhet (område 0 till 10) i ≥ 3 av 4 domäner (Patient Global, Spinal Pain, Function and Inflammation), och ingen försämring på $\geq 20\%$ och ≥ 1 enhet (område 0 till 10) i den återstående domänen. Ett ASAS40-svar definieras som en $\geq 40\%$ förbättring och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 2 enheter i ≥ 3 av 4 domäner utan någon försämring av den återstående domänen.

^c Primärt effektmått.

^d Antalet ITT-patienter med MR-data vid baslinjen är följande: COAST-V: ixekizumab, n = 81; Placebo, n = 82; Adalimumab, n = 85. COAST-W: ixekizumab, n = 58; Placebo, n = 51.

^e BASDAI50-svar definierat som en förbättring av $\geq 50\%$ av BASDAI-poäng från baslinjen.

^f ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) över alla domäner.

^g De rapporterade värdena är skillnaden i % (95% KI) för kategoriska variabler och skillnaden i LSM (95% KI) för kontinuerliga variabler.

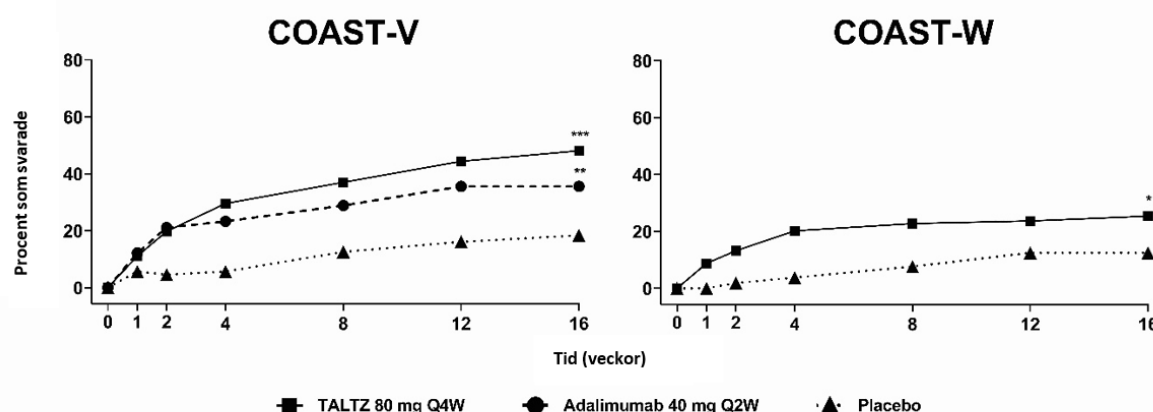
^h post hoc-analys, inte korrigerad för multiplicitet.

ⁱ förutbestämd, men utan multiplikationsgrind.

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

I huvudkomponenterna i ASAS40-svarskriterierna (ryggsmärta, BASFI, patientens globala bedömning, stelhet) sågs förbättringar och andra mått på sjukdomsaktivitet, inklusive CRP, vid vecka 16.

Figur 6. Andelen patienter som uppnådde ett ASAS40-svar i COAST-V och COAST-W vid vecka 16, NRI^a



^a Patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder

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

Liknande ASAS40-svar sågs hos patienter oavsett baslinje CRP-nivå, baslinje ASDAS-poäng och SPARCC-poäng för MR-ryggraden. ASAS40-svaret påvisades oberoende av ålder, kön, ras, sjukdoms varaktighet, kroppsvikt vid baslinjen, baslinje BASDAI-poäng och tidigare biologisk behandling. I COAST-V och COAST-W bibehölls effekten fram till vecka 52 bedömts mot effektmåten presenterade i tabell 12, inklusive ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI och ASAS HI-svarnivåer.

Hälsorelaterade resultat

Ryggsmärta visade förbättringar jämfört med placebo så tidigt som vecka 1 och bibehölls till vecka 16 [ixekizumab jämfört placebo: COAST-V -3,2 jfr -1,7; COAST-W -2,4 jfr -1,0]; trötthet i och ryggradens rörlighet visade förbättringar jämfört med placebo vid vecka 16. Förbättringar i ryggsmärta, trötthet och ryggradens rörlighet bibehölls till vecka 52.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Ixekizumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, studie med en 52 veckors placebokontrollerad period (COAST-X) hos 303 vuxna patienter med en i minst tre månader aktiv axial spondylartrit. Patienterna måste ha haft objektiva tecken på inflammation indikerat av förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och / eller sakroiliit vid magnetresonanstomografi (MRI), och inga definitiva radiografiska bevis för strukturell skada på sakroiliakaleder. Patienter hade aktiv sjukdom enligt definitionen av Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , och ryggsmärta ≥ 4 på en 0 till 10 numerisk betygsskala (NRS), trots icke-steroidala anti-inflammatorisk läkemedel (NSAID). Patienterna behandlades med antingen ixekizumab 80 mg eller 160 mg vid vecka 0, följt av 80 mg varannan vecka (Q2W) eller 80 mg var 4:e vecka (Q4W) eller med placebo. Dosjustering och / eller initiering av samtidig annan medicinering (NSAID, cDMARD, kortikosteroider, smärtstillande medel) tilläts med början vid vecka 16.

Vid baslinjen hade patienter symptom på icke-radiografisk axSpA i genomsnitt 11 år. Cirka 39% av patienterna var på ett samtidigt cDMARD.

Det primära effektmåttet var procentandelen patienter som uppnådde ett Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS40) svar vid vecka 16.

Klinisk respons

Högre andel patienter som behandlades med ixekizumab 80 mg Q4W uppnådde ASAS40-svar jämfört med placebo vid vecka 16 (tabell 13). Svaren var lika oavsett samtidig annan behandling.

Tabell 13. Effektnätresultat vid vecka 16 i COAST-X, NRI^{a,b}

	Ixekizumab 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Skillnad mot placebo^h
ASAS20 svar ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS40 svar ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Förändring från baslinje	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
Baslinje	3,8	3,8	
BASDAI Score			
Förändring från baslinje	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
Baslinje	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC^f			
Förändring från baslinje	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
Baslinje	5,1	6,3	
ASDAS <2,1, n (%) (Låg sjukdomsaktivitet), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Förändring från baslinje	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
Baslinje	33,5	32,6	

^a Förkortningar: N = antal patienter i intent-to-treat (ITT, avsedd) behandlingspopulation;
NRI = Ansedda icke-responder; patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder.

ASDAS = Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsresultat;

BASDAI = Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsindex; Förändring från baslinje = minsta kvadratisk medelförändring från baslinjen vid vecka 16

MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetresonanstomografi poäng av sakroiliakaleder.

^b Patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder

^c Vid vecka 0 fick patienter 80 mg eller 160 mg ixekizumab.

^d Ett ASAS20-svar definieras som en förbättring på $\geq 20\%$ och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 1 enhet (område 0 till 10) i ≥ 3 av 4 domäner (Patient Global, Spinal Pain, Function and Inflammation), och ingen försämring på $\geq 20\%$ och ≥ 1 enhet (område 0 till 10) i den återstående domänen. Ett ASAS40-svar definieras som en $\geq 40\%$ förbättring och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 2 enheter i ≥ 3 av 4 domäner utan någon försämring av den återstående domänen.

^e Primärt effektmått vid vecka 16

^f Antalet ITT-patienter med MR-data vid baslinjen och vecka 16 är följande: ixekizumab, n = 85; Placebo, n = 90

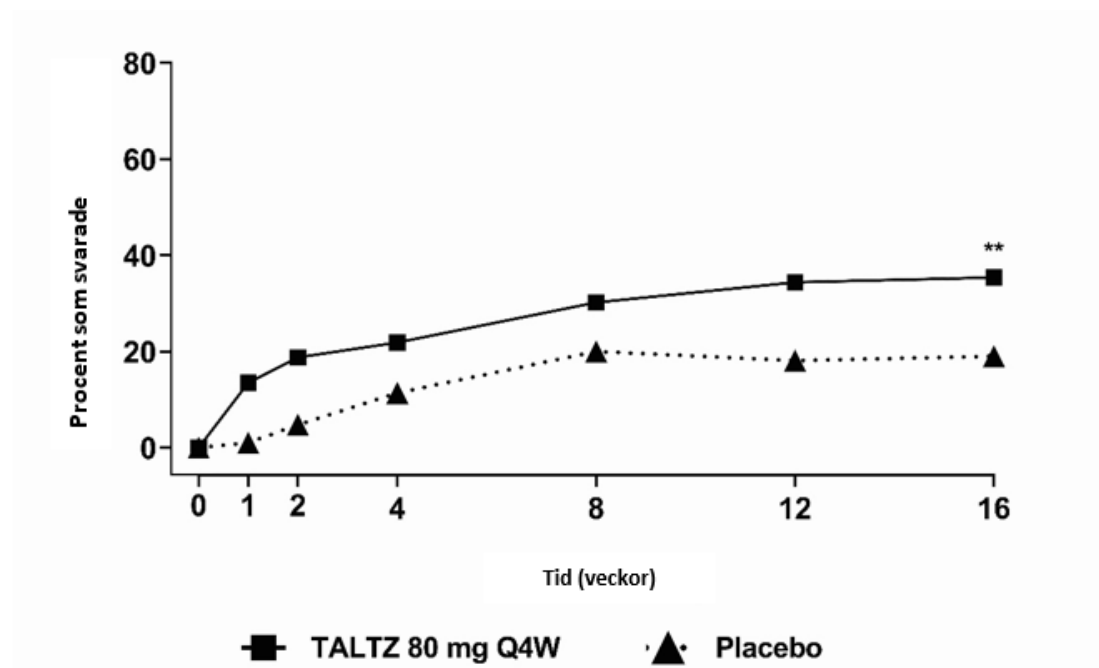
^g Patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder. Andelen (procent) baseras på antalet patienter i ITT-populationen med en baslinje ASDAS poäng $\geq 2,1$.

^h De rapporterade värdena är skillnaden i % (95% KI) för kategoriska variabler och skillnaden i LSM (95% KI) för kontinuerliga variabler.

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

Förbättringen av huvudkomponenterna i ASAS40-svarskriterierna (ryggsmärta, BASFI, patientens globala bedömning, stelhet) och andra mått på sjukdomsaktivitet visade en signifikant klinisk förbättring vid vecka 16.

Figur 7. Andelen patienter som uppnådde ASAS40-svar fram till vecka 16 i COAST-X, NRI^a



^a Patienter med avsaknad av data räknades som icke-responder

* $p < 0,01$ jämfört med placebo.

Effekten bibehölls i upp till 52 veckor, utvärderat efter effektmått som presenteras i tabell 13.

Hälsorelaterade resultat

Ryggsmärta visade förbättringar jämfört med placebo så tidigt som vecka 1 och bibehölls till vecka 16 [ixekizumab jämfört placebo: COAST-X -2,4 jfr -1,5]. Som tillägg, visade fler patienter med ixekizumab jämfört med placebo goda hälsoreultat (ASAS HI ≤ 5) vid vecka 16 och vecka 52.

Långtidsresultat axial spondylartrit

Patienter som fullföljde en av de tre pivotala studierna COAST V / W / X (52 veckor) erbjöds deltagande i en randomiserad, långtidsförlängnings studie på utsättning (COAST-Y, med 350 och 423 patienter behandlade med ixekizumab Q4W respektive Q2W). Bland de patienter, 157/773 (20,3%), som uppnådde remission (Ankyloserande spondylit sjukdomsaktivitetsvärde [ASDAS] $< 1,3$ minst en gång och ingen ASDAS-poäng $\geq 2,1$, vid vecka 16 och 20) randomiserades 155 patienter, vilka var behandlade med ixekizumab i upp till 76 veckor, vid vecka 24 till COAST-Y studien (Placebo, N = 53; ixekizumab Q4W, N = 48; och ixekizumab Q2W, N = 54), av dessa 155, fullföljde 148 (95,5%) sitt besök vecka 64 (placebo, N = 50; ixekizumab Q4W, N = 47; ixekizumab Q2W, N = 51).

Det primära effektmåttet var andelen patienter i den randomiserade utsättnings-populationen som inte upplevde sjukdomsskov (flare) under veckorna 24 till 64 (kombinerade ixekizumab Q2W- och ixekizumab Q4W-grupper jämfört med placebo).

En signifikant större andel patienter (NRI, icke-responder imputation) i den kombinerade ixekizumab-grupperna (83,3% (85/102), $p < 0,001$) och ixekizumab Q4W (83,3% (40/48), $p = 0,003$) hade inget sjukdomsskov under veckorna 24 till 64 jämfört med dem som avslutade ixekizumab till placebo (54,7% (29/53)). Ixekizumab (i båda kombinerade ixekizumab-grupperna och ixekizumab Q4W-gruppen) fördröjde signifikant tiden för sjukdomsskov (Log Rank Test $p < 0,001$ respektive $p < 0,01$) jämfört med placebo.

Hos patienter som fick kontinuerlig ixekizumab Q4W (N = 157) bibehölls ASAS40-, ASDAS $< 2,1$ och BASDAI50-svar till och med vecka 116.

Immunogenicitet

Inga säkerhetsrisker identifierades i en studie på friska frivilliga som fick två inaktiverade vacciner (tetanus och pneumokocker) efter två doser av ixekizumab (160 mg följt av en andra dos på 80 mg två veckor senare). Data angående immunogenicitet var dock otillräckliga för att fastställa ett adekvat immunsvar på dessa vacciner efter administrering av ixekizumab.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ixekizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av plackpsoriasis och psoriasisartrit / axial spondylartrit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en subkutan engångsdos av ixekizumab till patienter med psoriasis uppnåddes genomsnittliga toppkoncentrationer inom 4–7 dagar, i intervallet 5 till 160 mg. Genomsnittlig (SD) högsta plasmakoncentration (C_{max}) av ixekizumab, efter startdosen om 160 mg, var 19,9 (8,15) µg/ml.

Efter startdosen om 160 mg uppnåddes steady state vecka 8 med dosregimen 80 mg Q2W. Genomsnittliga (SD) $C_{max,ss}$ - och $C_{dal,ss}$ -estimat är 21,5 (9,16) µg/ml och 5,23 (3,19) µg/ml.

Efter övergång från dosregimen 80 mg Q2W till dosregimen 80 mg Q4W vecka 12, uppnåddes steady state efter cirka 10 veckor. Genomsnittliga (SD) $C_{max,ss}$ - och $C_{dal,ss}$ -estimat är 14,6 (6,04) µg/ml och 1,87 (1,30) µg/ml.

Den genomsnittliga biotillgängligheten för ixekizumab efter subkutan administrering var 54–90 % för samtliga analyser.

Distribution

I populationsfarmakokinetiska analyser var den totala distributionsvolymen vid steady state i genomsnitt 7,11 liter.

Metabolism

Ixekizumab är en monoklonal antikropp och förväntas brytas ned till små peptider och aminosyror genom katabola processer, på samma sätt som endogena immunglobuliner.

Eliminering

I den populationsfarmakokinetiska analysen var genomsnittlig serumclearance 0,0161 l/h. Clearance är inte dosberoende. Genomsnittlig elimineringshalveringstid, beräknad i populationsfarmakokinetiska analyser, är 13 dagar hos patienter med plackpsoriasis.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen (area under kurvan eller AUC) ökade proportionellt över dosintervallet 5–160 mg vid administrering som subkutan injektion.

Farmakokinetiska egenskaper för indikationerna

De farmakokinetiska egenskaperna hos ixekizumab var jämförbara för plackpsoriasis, psoriasisartrit, radiografisk axial spondylartrit och icke-radiografisk axial spondylartrit indikationerna.

Äldre

Av de 4 204 patienterna med plackpsoriasis som fick ixekizumab i kliniska studier var totalt 301 patienter 65 år eller äldre och 36 patienter var 75 år eller äldre. Av de 1 118 patienterna med psoriasisartrit som fick ixekizumab i kliniska studier var totalt 122 patienter 65 år eller äldre och 6 patienter var 75 år eller äldre. Grundat på populationsfarmakokinetiska analyser av ett begränsat antal äldre patienter ($n = 94$ för åldersgruppen ≥ 65 år och $n = 12$ för åldersgruppen ≥ 75 år), var clearance hos äldre patienter och patienter under 65 år densamma.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga specifika kliniska farmakologistudier för att undersöka påverkan av nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion på PK för ixekizumab har utförts. Den renala elimineringen av intakt ixekizumab, en monoklonal IgG-antikropp, förväntas vara låg och av mindre vikt. Monoklonala IgG-antikroppar elimineras främst via intracellulär katabolism, varför nedsatt leverfunktion inte förväntas påverka clearance av ixekizumab.

Pediatrik population

Pediatrika psoriasis-patienter (från 6 år till yngre än 18 år) administrerades ixekizumab med den rekommenderade pediatrika dosen under 12 veckor. Patienter med en kroppsvikt > 50 kg och 25 kg till 50 kg hade vid vecka 12 median $\pm$ standardavvikelse på steady-state koncentrationer på $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ respektive $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data avseende allmäntoxicitet, säkerhetsfarmakologi, reproduktionseffekter och effekter på utvecklingen visade inte några särskilda risker för människa.

Ixekizumab administrerat till cynomolgusapor under 39 veckor i doser om upp till 50 mg/kg subkutan per vecka, ledde inte till några toxiska organeffekter eller oönskade effekter på immunologiska funktioner (t.ex. T-cellsberoende antikroppssvar och NK-cellsaktivitet). En subkutan dos varje vecka på 50 mg/kg till apor är ungefär 19 gånger mer än startdosen 160 mg av ixekizumab och resulterar hos apor i en exponering (AUC) som är minst 61 gånger högre än förväntad genomsnittlig exponering vid steady state hos människa vid den rekommenderade dosregimen.

Inga prekliniska studier har utförts för att undersöka ixekizumabs karcinogena eller mutagena potential.

Inga effekter på reproduktionsorgan, menstruationscykler eller sperma observerades hos sexuellt mogna cynomolgusapor som fick ixekizumab under 13 veckor med en subkutan dos om 50 mg/kg per vecka.

I studier av utvecklingstoxicitet visades ixekizumab kunna passera placenta och återfanns i blodet hos avkomman upp till 6 månaders ålder. En högre incidens postnatal mortalitet sågs hos avkomman till apor som fick ixekizumab jämfört med samtidiga kontroller. Detta var främst relaterat till prematur födsel eller att modern negligerade ungarna, något som är vanligt i studier av icke humana primater, och ansågs kliniskt irrelevant.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Taltz kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 5 dagar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning i spruta av klart typ I-glas.
Sprutan är innesluten i en endos-penna för engångsbruk.
Förpackningar med 1, 2, eller 3 förfyllda injektionspennor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för hur injektionspennan ska användas finns i bipacksedeln och måste följas noga.

Den förfyllda injektionspennan är endast avsedd för engångsbruk.

Taltz ska inte användas om det finns synliga partiklar i lösningen eller om lösningen är grumlig och/eller tydligt brun.

Taltz ska inte användas om det har varit fryst.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 17 december 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG - FÖRFYLLED INJEKTIONSSPRUTA 40 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Taltz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
ixekizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En förfylld spruta innehåller 40 mg ixekizumab i 0,5 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Natriumhydroxid kan ha använts för att justera pH. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.
1 förfylld spruta med 0,5 ml lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ska inte användas om förseglingen har brutits.
Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1085/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Taltz 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Taltz 40 mg injektionsvätska
ixekizumab
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG - FÖRFYLLED INJEKTIONSSPRUTA 80 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
ixekizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En förfylld spruta innehåller 80 mg ixekizumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Natriumhydroxid kan ha använts för att justera pH. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.
1 förfylld spruta med 1 ml lösning
2 förfyllda sprutor med 1 ml lösning
3 förfyllda sprutor med 1 ml lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ska inte användas om förseglingen har brutits.
Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1085/004 1 förfylld spruta
EU/1/15/1085/005 2 förfyllda sprutor
EU/1/15/1085/006 3 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Taltz 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Taltz 80 mg injektionsvätska
ixekizumab
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG - FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
ixekizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En förfylld injektionspenna innehåller 80 mg ixekizumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Natriumhydroxid kan ha använts för att justera pH. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 förfylld injektionspenna med 1 ml lösning

2 förfyllda injektionspennor med 1 ml lösning

3 förfyllda injektionspennor med 1 ml lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ska inte användas om förseglingen har brutits.

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1085/001 1 förfylld injektionspenna
EU/1/15/1085/002 2 förfyllda injektionspennor
EU/1/15/1085/003 3 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Taltz

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning
ixekizumab
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Taltz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta ixekizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Taltz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Taltz
3. Hur du använder Taltz
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Taltz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Taltz är och vad det används för

Taltz innehåller den aktiva substansen ixekizumab.

Taltz är avsett för behandling av nedan beskrivna inflammatoriska sjukdomar:

- Plackpsoriasis hos vuxna
- Plackpsoriasis hos barn från 6 års ålder och ungdomar, med en kroppsvikt på minst 25 kg
- Psoriasisartrit hos vuxna
- Radiografisk axial spondylartrit hos vuxna
- Icke-radiografisk axial spondylartrit hos vuxna.

Ixekizumab tillhör en grupp läkemedel som kallas interleukin-hämmare (IL-hämmare). Detta läkemedel verkar genom att blockera aktiviteten av ett protein som kallas IL-17A, som gynnar utvecklingen av psoriasis och inflammatoriska sjukdomar i leder och ryggrad.

Plackpsoriasis

Taltz används för att behandla ”plackpsoriasis” hos vuxna och barn från 6 års ålder och ungdomar, med en kroppsvikt på minst 25 kg med måttlig till svår sjukdom. Taltz kan minska tecken och symtom på sjukdomen.

Om du använder Taltz förbättras hudläkningen och symtom som fjällning, klåda och smärtor minskar.

Psoriasisartrit

Taltz används för att behandla ”psoriasisartrit” hos vuxna, en inflammatorisk sjukdom i lederna, som ofta uppträder tillsammans med psoriasis. Om du har psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel eller om du inte tål dem, kommer du att få Taltz för att minska tecken och symtom på sjukdomen. Taltz kan användas ensamt eller tillsammans med ett annat läkemedel (som heter metotrexat).

Genom att använda Taltz kommer du att få färre sjukdomstecken och symtom, förbättrad fysisk funktion (förmåga att göra normala dagliga aktiviteter) och minskade skador på lederna.

Axial spondylartrit

Taltz används för att behandla vuxna med en inflammatorisk sjukdom som främst påverkar ryggraden som orsakar inflammation i fasettlederna (rygggradsleder), kallat axial spondylartrit. Om tillståndet är synligt på röntgenbilder, kallas det "radiografisk axial spondylartrit"; om det förekommer hos patienter utan synliga tecken på röntgenbilder, kallas det "icke-radiografisk axial spondylartrit". Om du har axial spondylartrit får du först andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att ges Taltz för att minska tecken och symtom på sjukdomen och minska inflammationen samt förbättra din fysiska funktion.

2. Vad du behöver veta innan du använder Taltz

Använd inte Taltz

- om du är allergisk mot ixekizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du är allergisk ska du rådgöra med din läkare innan du använder Taltz.
- om du har en infektion som läkaren bedömer är av betydelse (till exempel aktiv tuberkulos).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Taltz:

- om du har en pågående infektion eller om du har haft långvariga eller upprepade infektioner
- om du har en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen kallad Crohns sjukdom
- om du har en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen kallad ulcerös kolit
- om du får någon annan behandling mot psoriasis (t.ex. immundämpande medel eller behandling med ultraviolett ljus) eller mot psoriasisartrit.

Inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit)

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare alternativt sök genast sjukvård om du märker av magkramper och smärta, diarré, viktnedgång eller blod i avföringen (eventuella tecken på tarmproblem).

Om du är osäker på om något av det ovanstående gäller dig, tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Taltz.

Var uppmärksam på infektioner och allergiska reaktioner

Taltz kan orsaka allvarliga biverkningar, bland annat infektioner och allergiska reaktioner. Du måste vara uppmärksam på tecken på sådana reaktioner medan du använder Taltz.

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare eller sök medicinsk hjälp omedelbart om du får några tecken på en allvarlig infektion eller allergisk reaktion. Sådana tecken räknas upp i listan "Allvarliga biverkningar" i avsnitt 4.

Barn och ungdomar

Använd inte detta läkemedel för behandling av plackpsoriasis hos barn under 6 års ålder eftersom det inte har studerats i denna patientgrupp.

Använd inte detta läkemedel för behandling av psoriasisartrit hos barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Taltz

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska

- om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel
- om du nyligen vaccinerats eller snart ska vaccineras. Du ska inte få vissa typer av vacciner under tiden du använder Taltz.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkaren innan du använder detta läkemedel.

Det är bäst att undvika att använda Taltz under graviditet. Läkemedlets effekt på gravida kvinnor är okänd. Om du är kvinna och är i fertil ålder rekommenderas det att du undviker att bli gravid och du måste använda effektiva preventivmedel medan du använder Taltz och i minst 10 veckor efter den sista dosen Taltz.

Om du ammar eller planerar att amma, tala med läkaren innan du använder detta läkemedel. Du och läkaren ska bestämma om du kan amma eller använda Taltz. Du ska inte göra bådadera.

Körförmåga och användning av maskiner

Taltz påverkar sannolikt inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Taltz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg-dos, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

Taltz innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,15 mg polysorbat 80 i varje 40 mg förfylld spruta, vilket motsvarar 0,30 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Taltz

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Taltz ges som en injektion under huden (subkutan injektion). Du och din läkare eller sjuksköterska ska bestämma om du själv kan ge dig injektioner med Taltz.

Barn med en kroppsvikt mellan 25 kg till 50 kg måste ges en ixekizumabdos om 40 mg. Dosen om 40 mg måste antingen ges i form av den förfyllda sprutan med 40 mg eller så måste den beredas från en förfylld spruta med 80 mg av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Det är viktigt att du inte försöker att ge injektionerna själv förrän läkaren eller sjuksköterskan visat dig hur det ska gå till. En vårdare kan också ge dig Taltz-injektioner efter att ha fått utbildning.

Använd någon form av påminnelse, skriv t.ex. upp injektionerna i din kalender eller dagbok, så att du inte missar någon dos eller tar dubbla doser.

Taltz är avsett för långtidsbehandling. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera dig regelbundet för att se att behandlingen har önskad verkan.

Varje spruta innehåller en dos Taltz (40 mg). Varje spruta avger bara en dos. Sprutan får inte skakas.

Läs bruksanvisningen till sprutan noga innan du använder Taltz.

Hur mycket Taltz du ska ta och hur länge

Din läkare kommer förklara hur mycket Taltz du behöver och hur länge.

Plackpsoriasis hos vuxna

- Den första dosen är 160 mg som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12. Från och med vecka 12 ska du ta en 80 mg-dos var 4:e vecka.

Plackpsoriasis hos barn (från 6 års ålder och uppåt och med en kroppsvikt på minst 25 kg) samt ungdomar. Den rekommenderade dosen ges som subkutan injektion till barn och baseras på följande viktgrupper:

Barnets kroppsvikt	Rekommenderad startdos (vecka 0)	Rekommenderad dos var 4 vecka (Q4W) därefter
Mer än 50 kg	160 mg	80 mg
25 till 50 kg	80 mg	40 mg

Taltz rekommenderas inte till barn med en kroppsvikt under 25 kg.

Psoriasisartrit

För patienter med psoriasisartrit som samtidigt har måttlig till svår plackpsoriasis:

- Den första dosen är 160 mg som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12. Från och med vecka 12 ska du ta en 80 mg-dos var 4:e vecka.

För andra patienter med psoriasisartrit

- Den första dosen är 160 mg som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos var 4:e vecka.

Axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 160 mg som ges som subkutan injektion vecka 0, följt av en 80 mg-dos var 4:e vecka.

Om du har använt för stor mängd Taltz

Om du har fått mer Taltz än du skulle eller om du har fått dosen för tidigt ska du tala om det för din läkare.

Om du har glömt att använda Taltz

Tala om för läkaren om du har glömt att injicera en dos Taltz.

Om du slutar att använda Taltz

Sluta inte använda Taltz utan att tala med läkaren först. Om du avbryter behandlingen kan dina symtom på psoriasis eller psoriasisartrit komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare eller sök medicinsk hjälp omedelbart om du får någon av följande biverkningar. Din läkare avgör om och när du kan börja med behandlingen igen.

Eventuell allvarlig infektion (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) - tecken på detta kan vara:

- feber, influensaliknande symtom, nattliga svettningar
- trötthet eller andfäddhet, hosta som inte ger med sig
- varm, rodnad och ömmande hud, eller smärtsamma hudutslag med blåsor.

Allvarlig allergisk reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare) - tecken på detta kan vara:

- svårigheter att andas eller svälja
- lågt blodtryck, vilket kan orsaka svindel eller yrsel
- svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg
- svår klåda i huden, med röda hudutslag eller upphöjda knutor.

Andra biverkningar som har rapporterats

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- övre luftvägsinfektioner med symtom som halsont och täppt näsa
- reaktioner på injektionsstället (t.ex. hudrodnad, smärta).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- illamående
- svampinfektioner, t.ex. fotsvamp
- smärtor i bakre svalget
- sår i mun, hud och slemhinnor (herpes simplex, mukokutan).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- muntorsk (en svampinfektion i munnen)
- influensa
- snuva
- bakterieinfektion i huden
- nässelutslag
- rinnande ögon med klåda, rodnad och svullnad (konjunktivit)
- symtom på brist på vita blodkroppar (neutropeni), t.ex. feber, halsont eller munsår orsakade av infektioner
- lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
- eksem
- utslag
- snabb svullnad av vävnaderna i hals, ansikte, mun eller svalg (angioödem).
- magkramper och smärta, diarré, viktninskning eller blod i avföringen (eventuella tecken på tarmproblem)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Svampinfektion i matstrupen (esofageal candidiasis)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Taltz ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på sprutan och på ytterkartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas. Ska inte förvaras mot kylens bakre del.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Taltz kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 5 dagar.

Använd inte läkemedlet om sprutan är skadad eller om läkemedlet är grumligt, tydligt brunt eller innehåller partiklar.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ixekizumab.
En förfylld spruta innehåller 40 mg ixekizumab i 0,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.
Natriumhydroxid kan ha använts för att justera pH (se avsnitt 2 "Taltz innehåller natrium" och "Taltz innehåller polysorbat").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Taltz är en lösning i en klar glasspruta. Färgen kan variera från färglös till svagt gul.

Förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

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

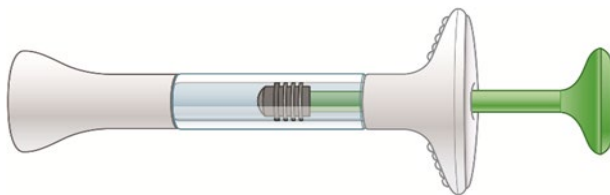
Sverige

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

Bruksanvisning

Taltz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

ixekizumab



Innan du använder den förfyllda sprutan:

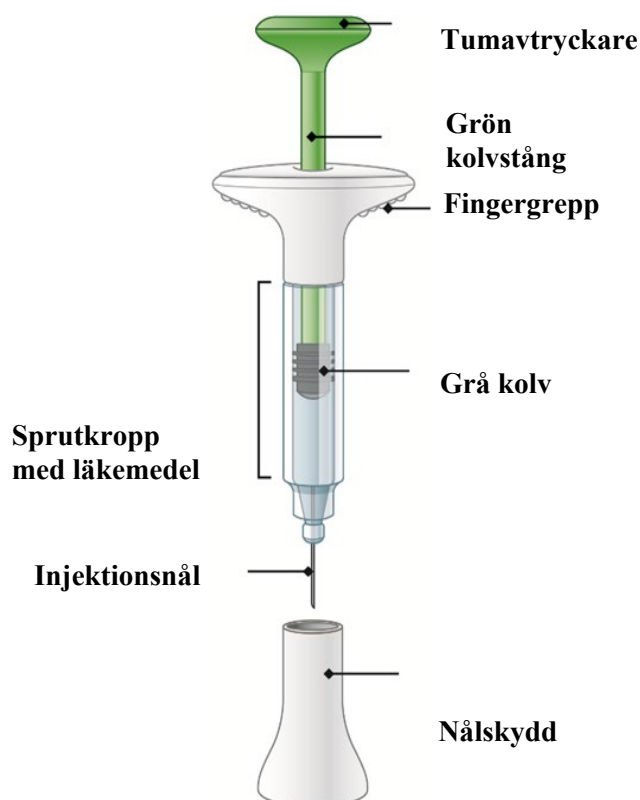
Viktigt att veta

- Innan du använder Taltz förfyllda spruta ska du noga läsa igenom och följa alla steg-för-steg-anvisningarna. Spara bruksanvisningen och läs den vid behov.
- Den förfyllda sprutan innehåller 1 dos Taltz. Sprutan är ENDAST FÖR ENGÅNGSBRUK.
- Sprutan får inte skakas.
- Läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan kan hjälpa dig bestämma var på kroppen du ska injicera din dos.
- Läs bipacksedeln som medföljer i kartongen om du vill veta mer om läkemedlet.

BRUKSANVISNING

Innan du använder Taltz förfyllda spruta ska du noga läsa igenom och följa alla steg-för-steg-anvisningarna.

Sprutans delar



1 FÖRBEREDELSE

- 1a Ta ut sprutan ur kylskåpet.** Låt nålskyddet sitta kvar på sprutan tills du är redo att injicera. **Vänta 30 minuter** för att låta sprutan anta rumstemperatur innan du använder den.

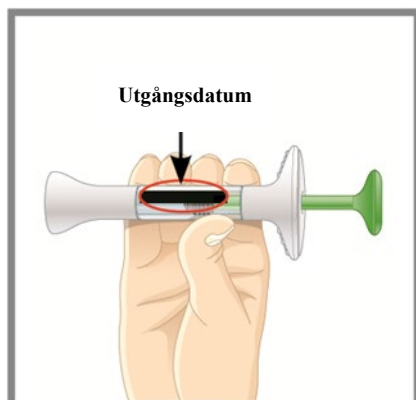


Använd **INTE** någon värmekälla för att värma upp läkemedlet, såsom mikrovågsugn, varmt vatten eller direkt solljus.

- 1b Samla ihop det du behöver för injektionen:**

- 1 sprittork
- 1 bomullstuss eller en kompress
- 1 behållare för vassa föremål att kasta sprutan i

1c



Kontrollera noga den förfyllda sprutan för att se att den inte är skadad. Lämna nålskyddet på sprutan tills du är redo att ge injektionen. Läs på etiketten. Kontrollera att du ser namnet Taltz på etiketten.

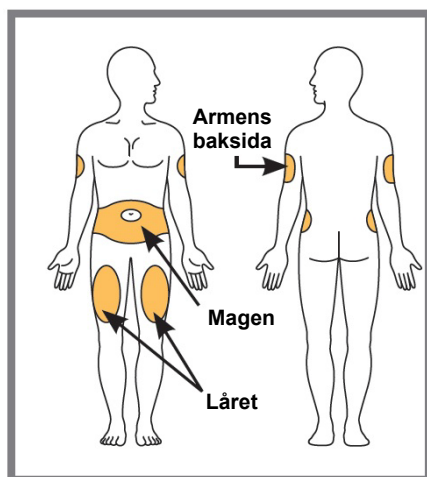
Läkemedlet i sprutan ska vara genomskinligt. Färgen kan variera från färglös till svagt gul.

Om du ser något av det följande ska du **INTE ANVÄNDA** sprutan utan kasta den enligt anvisningarna:

- Utgångsdatum har passerats.
- Sprutan ser skadad ut.
- Läkemedlet är grumligt, tydligt brunt eller innehåller små partiklar.

1d **Tvätta händerna innan du injicerar läkemedlet.**

1e



Välj injektionsställe.

Du kan ge injektionen i magen, låret eller överarmens baksida. Om du ska injicera i armen måste någon hjälpa dig.

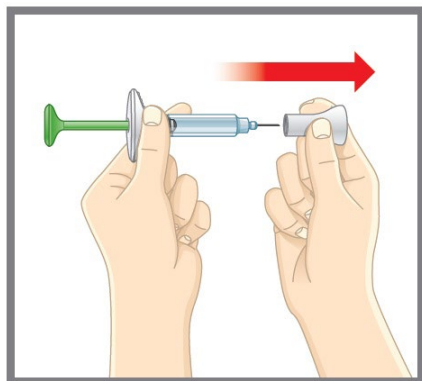
Injicera **INTE** i områden där huden är öm, skadad, rodnad eller hård eller där du har ärr eller bristningar. Injicera **INTE** inom 2,5 centimeter från naveln.

Skifta injektionsställe. Injicera **INTE** på precis samma plats varje gång. Om din sista injektion t.ex. var i vänster lår, ska nästa injektion vara i höger lår, magen eller baksidan av ena armen.

1f **Förbered huden.** Rengör huden med en sprittork. Låt injektionsstället lufttorka innan du injicerar läkemedlet.

2 INJICERA

2a

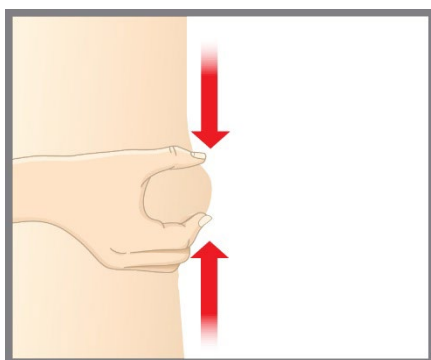


Ta av nålskyddet och kasta det.

Sätt **INTE** tillbaka nålskyddet – du kan skada nålen eller dig själv av misstag.

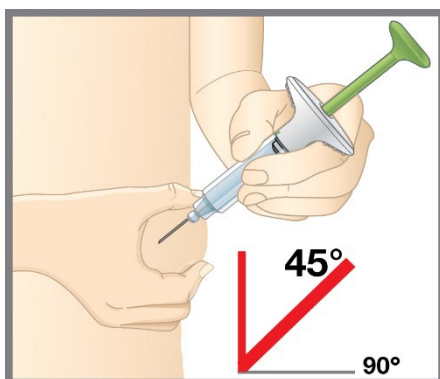
Rör **INTE** vid nålen.

2b

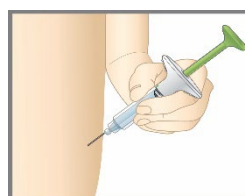


Tag försiktigt tag i huden på det ställe där du ska injicera.

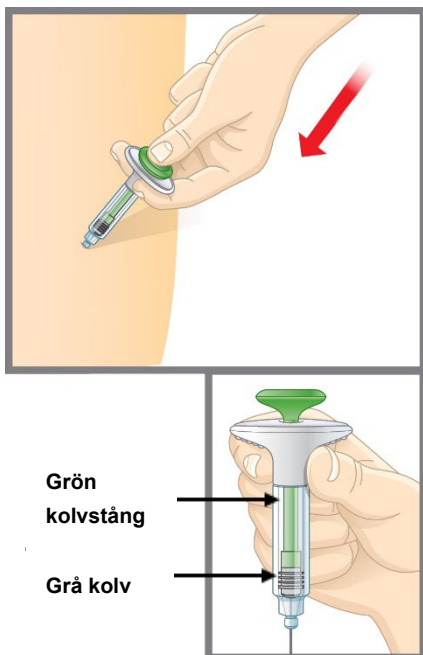
2c



För in nålen i 45 graders vinkel. Släpp sedan försiktigt huden. Se till att hålla kvar nålen på samma plats.



2d



Tryck in kolven.

Tryck långsamt in kolven helt tills allt läkemedel har injicerats. Den grå kolven ska tryckas hela vägen genom sprutan så långt det går. Dra sedan försiktigt bort nålen ur huden.

Tryck en bomullstuss eller en kompress mot injektionsstället. Gnid **INTE** på injektionsstället, det kan göra att du får ett blåmärke. Det kan komma lite blod. Detta är normalt.

När injektionen är färdig ska du kunna se den gröna kolvstången genom sprutkroppen.

3

AVSLUTA

3a



Kasta den förfyllda sprutan.

Sätt **INTE** tillbaka nålskyddet. Kasta sprutan i en behållare för vassa föremål eller enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.

När du kastar sprutorna och behållaren:

- Kasta sprutan i en behållare för vassa föremål eller enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.
- Behållaren för vassa föremål ska inte återvinnas.
- Fråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan hur man kastar läkemedel som inte längre används.

Säkerhetstips

- Om du har frågor eller behöver hjälp med den förfyllda sprutan, kontakta läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan.
- Om du har problem med synen ska du INTE använda den förfyllda sprutan utan hjälp från en person som har fått lära sig hur den ska användas.
- Låt INTE någon annan använda Taltz förfylld spruta och använd den INTE mer än en gång. Du kan sprida eller få infektioner.
- Förvara sprutan utom syn- och räckhåll för barn.
- Om du inte har någon behållare för vassa föremål, fråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan var du kan få tag i en.

Vanliga frågor

Fråga: Vad ska jag göra om jag ser luftbubblor i sprutan?

Svar: Det är normalt att det ibland finns luftbubblor i sprutan. Taltz ges som en injektion under huden (subkutan injektion). Vid sådana injektioner är luftbubblor inget problem. De kommer inte att skada dig eller påverka din dos.

Fråga: Vad ska jag göra om jag ser en vätskedroppe på nålspetsen när jag tar bort nålskyddet?

Svar: En vätskedroppe på nålspetsen har ingen betydelse. Den kommer inte att skada dig eller påverka din dos.

Fråga: Vad ska jag göra om det inte går att trycka in kolven?

Svar: Om kolven har fastnat eller är skadad:

- Använd **INTE** sprutan.
- Dra ut nålen från huden.

Fråga: Hur vet jag om injektionen är färdig?

Svar: Injektionen är färdig när:

- Den gröna kolvstången syns i sprutkroppen.
- Den grå kolven är nedtryckt hela vägen i sprutan.

Fråga: Vad ska jag göra om den förfyllda sprutan har varit i rumstemperatur i mer än 30 minuter?

Svar: Vid behov kan sprutan förvaras utanför kylan (vid temperaturer som inte överstiger 30 °C) i upp till 5 dagar under förutsättning att den skyddas från direkt solljus. Taltz ska kasseras om det inte används inom 5-dagarsperioden i rumstemperatur.

Läs hela bruksanvisningen och bipacksedeln som finns i kartongen om du vill veta mer om läkemedlet.

Bipacksedel: Information till patienten

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta ixekizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Taltz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Taltz
3. Hur du använder Taltz
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Taltz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Taltz är och vad det används för

Taltz innehåller den aktiva substansen ixekizumab.

Taltz är avsett för behandling av nedan beskrivna inflammatoriska sjukdomar:

- Plackpsoriasis hos vuxna
- Plackpsoriasis hos barn från 6 års ålder och ungdomar, med en kroppsvikt på minst 25 kg
- Psoriasisartrit hos vuxna
- Radiografisk axial spondylartrit hos vuxna
- Icke-radiografisk axial spondylartrit hos vuxna.

Ixekizumab tillhör en grupp läkemedel som kallas interleukin-hämmare (IL-hämmare). Detta läkemedel verkar genom att blockera aktiviteten av ett protein som kallas IL-17A, som gynnar utvecklingen av psoriasis och inflammatoriska sjukdomar i leder och ryggrad.

Plackpsoriasis

Taltz används för att behandla ”plackpsoriasis” hos vuxna och barn från 6 års ålder och ungdomar, med en kroppsvikt på minst 25 kg med måttlig till svår sjukdom. Taltz kan minska tecken och symtom på sjukdomen.

Om du använder Taltz förbättras hudläkningen och symtom som fjällning, klåda och smärtor minskar.

Psoriasisartrit

Taltz används för att behandla "psoriasisartrit" hos vuxna, en inflammatorisk sjukdom i lederna, som ofta uppträder tillsammans med psoriasis. Om du har psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel eller om du inte tål dem, kommer du att få Taltz för att minska tecken och symtom på sjukdomen. Taltz kan användas ensamt eller tillsammans med ett annat läkemedel (som heter metotrexat).

Genom att använda Taltz kommer du att få färre sjukdomstecken och symtom, förbättrad fysisk funktion (förmåga att göra normala dagliga aktiviteter) och minskade skador på lederna.

Axial spondylartrit

Taltz används för att behandla vuxna med en inflammatorisk sjukdom som främst påverkar ryggraden som orsakar inflammation i fasettlederna (ryggradsleder), kallat axial spondylartrit. Om tillståndet är synligt på röntgenbilder, kallas det "radiografisk axial spondylartrit"; om det förekommer hos patienter utan synliga tecken på röntgenbilder, kallas det "icke-radiografisk axial spondylartrit". Om du har axial spondylartrit får du först andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att ges Taltz för att minska tecken och symtom på sjukdomen och minska inflammationen samt förbättra din fysiska funktion.

2. Vad du behöver veta innan du använder Taltz

Använd inte Taltz

- om du är allergisk mot ixekizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du är allergisk ska du rådgröra med din läkare innan du använder Taltz.
- om du har en infektion som läkaren bedömer är av betydelse (till exempel aktiv tuberkulos).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Taltz:

- om du har en pågående infektion eller om du har haft långvariga eller upprepade infektioner
- om du har en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen kallad Crohns sjukdom
- om du har en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen kallad ulcerös kolit
- om du får någon annan behandling mot psoriasis (t.ex. immundämpande medel eller behandling med ultraviolett ljus) eller mot psoriasisartrit.

Inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit)

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare alternativt sök genast sjukvård om du märker av magkramper och smärta, diarré, viktninskning eller blod i avföringen (eventuella tecken på tarmproblem).

Om du är osäker på om något av det ovanstående gäller dig, tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Taltz.

Var uppmärksam på infektioner och allergiska reaktioner

Taltz kan orsaka allvarliga biverkningar, bland annat infektioner och allergiska reaktioner. Du måste vara uppmärksam på tecken på sådana reaktioner medan du använder Taltz.

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare eller sök medicinsk hjälp omedelbart om du får några tecken på en allvarlig infektion eller allergisk reaktion. Sådana tecken räknas upp i listan "Allvarliga biverkningar" i avsnitt 4.

Barn och ungdomar

Använd inte detta läkemedel för behandling av plackpsoriasis hos barn under 6 års ålder eftersom det inte har studerats i denna patientgrupp.

Använd inte detta läkemedel för behandling av psoriasisartrit hos barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Taltz

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska

- om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel
- om du nyligen vaccinerats eller snart ska vaccineras. Du ska inte få vissa typer av vacciner under tiden du använder Taltz.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkaren innan du använder detta läkemedel. Det är bäst att undvika att använda Taltz under graviditet.

Läkemedlets effekt på gravida kvinnor är okänd. Om du är kvinna och är i fertil ålder rekommenderas det att du undviker att bli gravid och du måste använda effektiva preventivmedel medan du använder Taltz och i minst 10 veckor efter den sista dosen Taltz.

Om du ammar eller planerar att amma, tala med läkaren innan du använder detta läkemedel. Du och läkaren ska bestämma om du kan amma eller använda Taltz. Du ska inte göra bådadara.

Körförmåga och användning av maskiner

Taltz påverkar sannolikt inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Taltz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 80 mg-dos, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

Taltz innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,30 mg polysorbat 80 i varje 80 mg förfylld spruta, vilket motsvarar 0,30 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Taltz

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Taltz ges som en injektion under huden (subkutan injektion). Du och din läkare eller sjuksköterska ska bestämma om du själv kan ge dig injektioner med Taltz.

För barn med en kroppsvikt mellan 25 kg till 50 kg: om den förfyllda sprutan med 40 mg inte är tillgänglig måste ixekizumabdoser om 40 mg beredas och ges av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Det är viktigt att du inte försöker att ge injektionerna själv förrän läkaren eller sjuksköterskan visat dig hur det ska gå till. En vårdare kan också ge dig Taltz-injektioner efter att ha fått utbildning.

Använd någon form av påminnelse, skriv t.ex. upp injektionerna i din kalender eller dagbok, så att du inte missar någon dos eller tar dubbla doser.

Taltz är avsett för långtidsbehandling. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera dig regelbundet för att se att behandlingen har önskad verkan.

Varje spruta innehåller en dos Taltz (80 mg). Varje spruta avger bara en dos. Sprutan får inte skakas.

Läs bruksanvisningen till sprutan noga innan du använder Taltz.

Hur mycket Taltz du ska ta och hur länge

Din läkare kommer förklara hur mycket Taltz du behöver och hur länge.

Plackpsoriasis hos vuxna

- Den första dosen är 160 mg som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12. Från och med vecka 12 ska du ta en 80 mg-dos var 4:e vecka.

Plackpsoriasis hos barn (från 6 års ålder och uppåt och med en kroppsvikt på minst 25 kg) samt ungdomar. Den rekommenderade dosen ges som subkutan injektion till barn och baseras på följande viktgrupper:

Barnets kroppsvikt	Rekommenderad startdos (vecka 0)	Rekommenderad dos var 4 vecka (Q4W) därefter
Mer än 50 kg	160 mg	80 mg
25 till 50 kg	80 mg	40 mg (dosen behöver beredas om den förfyllda sprutan med 40 mg inte är tillgänglig)

Beredning av 40 mg ixekizumab för barn

Om den förfyllda sprutan med 40 mg inte är tillgänglig måste ixekizumabdoser om 40 mg beredas och ges av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Taltz rekommenderas inte till barn med en kroppsvikt under 25 kg.

Psoriasisartrit

För patienter med psoriasisartrit som samtidigt har måttlig till svår plackpsoriasis:

- Den första dosen är 160 mg som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12. Från och med vecka 12 ska du ta en 80 mg-dos var 4:e vecka.

För andra patienter med psoriasisartrit

- Den första dosen är 160 mg som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos var 4:e vecka.

Axial spondylartrit

- Den rekommenderade dosen är 160 mg som ges som subkutan injektion.
- Efter första dosen ska du ta en 80 mg-dos var 4:e vecka.

Om du har använt för stor mängd Taltz

Om du har fått mer Taltz än du skulle eller om du har fått dosen för tidigt ska du tala om det för din läkare.

Om du har glömt att använda Taltz

Tala om för läkaren om du har glömt att injicera en dos Taltz.

Om du slutar att använda Taltz

Sluta inte använda Taltz utan att tala med läkaren först. Om du avbryter behandlingen kan dina symtom på psoriasis eller psoriasisartrit komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare eller sök medicinsk hjälp omedelbart om du får någon av följande biverkningar. Din läkare avgör om och när du kan börja med behandlingen igen.

Eventuell allvarlig infektion (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) - tecken på detta kan vara:

- feber, influensaliknande symtom, nattliga svettningar
- trötthet eller andfäddhet, hosta som inte ger med sig
- varm, rodnad och ömmande hud, eller smärtsamma hudutslag med blåsor.

Allvarlig allergisk reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare) - tecken på detta kan vara:

- svårigheter att andas eller svälja
- lågt blodtryck, vilket kan orsaka svindel eller yrsel
- svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg
- svår klåda i huden, med röda hudutslag eller upphöjda knutor.

Andra biverkningar som har rapporterats

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- övre luftvägsinfektioner med symtom som halsont och täppt näsa
- reaktioner på injektionsstället (t.ex. hudrodnad, smärta).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- illamående
- svampinfektioner, t.ex. fotsvamp
- smärtor i bakre svalget
- sår i mun, hud och slemhinnor (herpes simplex, mukokutan).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- muntorsk (en svampinfektion i munnen)
- influensa
- snuva
- bakterieinfektion i huden
- nässelutslag
- rinnande ögon med klåda, rodnad och svullnad (konjunktivit)
- symtom på brist på vita blodkroppar (neutropeni), t.ex. feber, halsont eller munsår orsakade av infektioner
- lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
- eksem
- utslag
- snabb svullnad av vävnaderna i hals, ansikte, mun eller svalg (angioödem).
- magkramper och smärta, diarré, viktninskning eller blod i avföringen (eventuella tecken på tarmproblem)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- Svampinfektion i matstrupen (esofageal candidiasis)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Taltz ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på sprutan och på ytterkartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas. Ska inte förvaras mot kylens bakre del.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Taltz kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 5 dagar.

Använd inte läkemedlet om sprutan är skadad eller om läkemedlet är grumligt, tydligt brunt, eller innehåller partiklar.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ixekizumab.
En förfylld spruta innehåller 80 mg ixekizumab i 1 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.
Natriumhydroxid kan ha använts för att justera pH (se avsnitt 2 ”Taltz innehåller natrium” och ”Taltz innehåller polysorbat”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Taltz är en lösning i en klar glasspruta. Färgen kan variera från färglös till svagt gul.

Förpackningsstorlekar om 1, 2 och 3 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/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.

Norge

Eli Lilly Norge A.S

Tel: +372 6 817 280

Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

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

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Beredning av 40 mg ixekizumab för barn, kroppsvikt 25 kg till 50 kg

Om den förfyllda sprutan med 40 mg inte är tillgänglig, måste ixekizumabdoser om 40 mg beredas och administreras av kvalificerad sjukvårdspersonal. Använd endast Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta vid beredning av pediatrik dos om 40 mg.

1. Tryck ut hela innehållet i den förfyllda sprutan i en steril injektionsflaska av klart glas. Skaka eller snurra INTE injektionsflaskan.

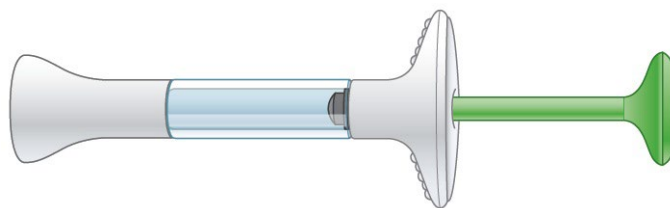
2. Använd en 0,5 ml eller 1 ml engångsspruta och steril nål för att dra upp den föreskrivna dosen (0,5 ml för 40 mg) från injektionsflaskan.
3. Byt injektionsnålen och använd en 27 gauge steril nål för att injicera patienten. Kassera oanvänd ixekizumab i injektionsflaskan.

Den beredda ixekizumabdosen måste administreras inom 4 timmar, vid rumstemperatur, efter att den sterila flaskan punkterats.

Bruksanvisning

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

ixekizumab



Innan du använder den förfyllda sprutan:

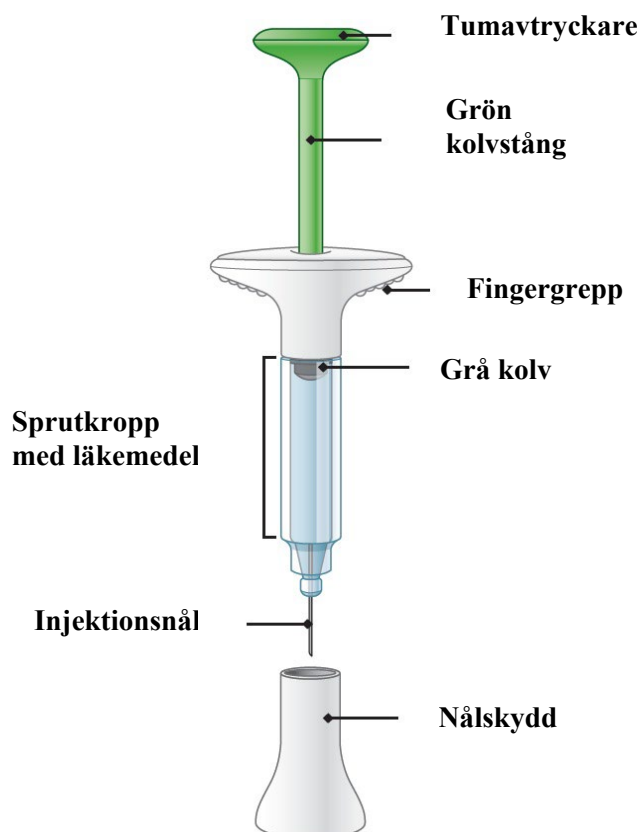
Viktigt att veta

- Innan du använder Taltz förfyllda spruta ska du noga läsa igenom och följa alla steg-för-steg-anvisningarna. Spara bruksanvisningen och läs den vid behov.
- Den förfyllda sprutan innehåller 1 dos Taltz. Sprutan är ENDAST FÖR ENGÅNGSBRUK.
- Sprutan får inte skakas.
- Läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan kan hjälpa dig bestämma var på kroppen du ska injicera din dos.
- Läs bipacksedeln till Taltz som medföljer i kartongen om du vill veta mer om läkemedlet.

BRUKSANVISNING

Innan du använder Taltz förfyllda spruta ska du noga läsa igenom och följa alla steg-för-steg-anvisningarna.

Sprutans delar



1 FÖRBEREDELSE

- 1a Ta ut sprutan ur kylskåpet.** Låt nålskyddet sitta kvar på sprutan tills du är redo att injicera. **Vänta 30 minuter** för att låta sprutan anta rumstemperatur innan du använder den.



Använd **INTE** någon värmekälla för att värma upp läkemedlet, såsom mikrovågsugn, varmt vatten eller direkt solljus.

- 1b Samla ihop det du behöver för injektionen:**

- 1 sprittork
- 1 bomullstuss eller en kompress
- 1 behållare för vassa föremål att kasta sprutan i

1c



Kontrollera noga den förfyllda sprutan för att se att den inte är skadad. Lämna nålskyddet på sprutan tills du är redo att ge injektionen. Läs på etiketten. Kontrollera att du ser namnet Taltz på etiketten.

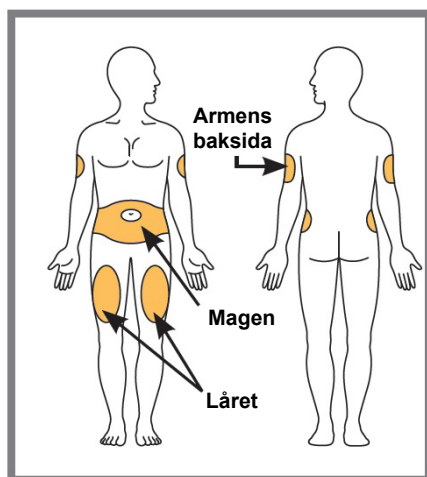
Läkemedlet i sprutan ska vara genomskinligt. Färgen kan variera från färglös till svagt gul.

Om du ser något av det följande ska du **INTE ANVÄNDA** sprutan utan kasta den enligt anvisningarna:

- Utgångsdatum har passerats.
- Sprutan ser skadad ut.
- Läkemedlet är grumligt, tydligt brunt eller innehåller små partiklar.

1d **Tvätta händerna innan du injicerar läkemedlet.**

1e



Välj injektionsställe.

Du kan ge injektionen i magen, låret eller överarmens baksida. Om du ska injicera i armen måste någon hjälpa dig.

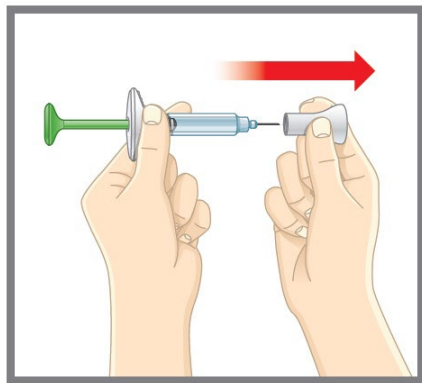
Injicera **INTE** i områden där huden är öm, skadad, rodnad eller hård eller där du har ärr eller bristningar. Injicera **INTE** inom 2,5 centimeter från naveln.

Skifta injektionsställe. Injicera **INTE** på precis samma plats varje gång. Om din sista injektion t.ex. var i vänster lår, ska nästa injektion vara i höger lår, magen eller baksidan av ena armen.

1f **Förbered huden.** Rengör huden med en sprittork. Låt injektionsstället lufttorka innan du injicerar läkemedlet.

2 INJICERA

2a

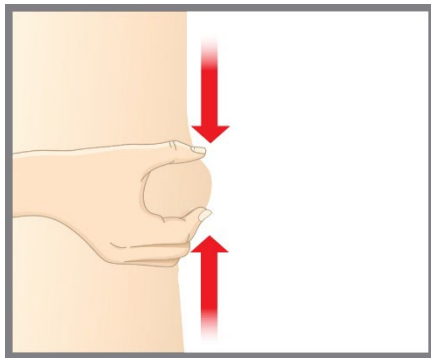


Ta av nålskyddet och kasta det.

Sätt **INTE** tillbaka nålskyddet – du kan skada nålen eller dig själv av misstag.

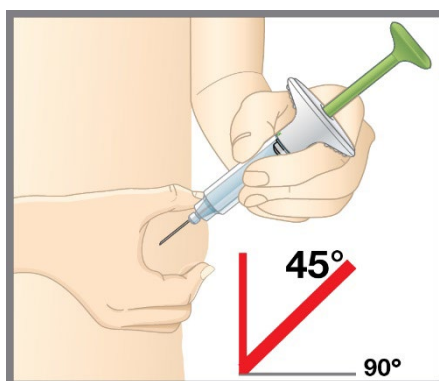
Rör **INTE** vid nålen.

2b

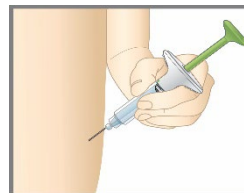


Tag försiktigt tag i huden på det ställe där du ska injicera.

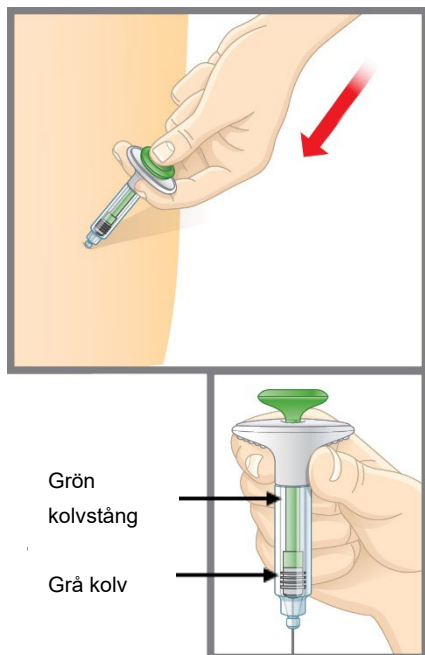
2c



För in nålen i 45 graders vinkel. Släpp sedan försiktigt huden. Se till att hålla kvar nålen på samma plats.



2d



Tryck in kolven.

Tryck långsamt in kolven helt tills allt läkemedel har injicerats. Den grå kolven ska tryckas hela vägen genom sprutan så långt det går. Dra sedan försiktigt bort nålen ur huden.

Tryck en bomullstuss eller en kompress mot injektionsstället. Gnid **INTE** på injektionsstället, det kan göra att du får ett blåmärke. Det kan komma lite blod. Detta är normalt.

När injektionen är färdig ska du kunna se den gröna kolvstängen genom sprutkroppen.

3

AVSLUTA

3a



Kasta den förfyllda sprutan.

Sätt **INTE** tillbaka nålskyddet. Kasta sprutan i en behållare för vassa föremål eller enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.

När du kastar sprutorna och behållaren:

- Kasta sprutan i en behållare för vassa föremål eller enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.
- Behållaren för vassa föremål ska inte återvinnas.
- Fråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan hur man kastar läkemedel som inte längre används.

Säkerhetstips

- Om du har frågor eller behöver hjälp med den förfyllda sprutan, kontakta läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan.
- Om du har problem med synen ska du INTE använda den förfyllda sprutan utan hjälp från en person som har fått lära sig hur den ska användas.
- Låt INTE någon annan använda Taltz förfylld spruta och använd den INTE mer än en gång. Du kan sprida eller få infektioner.
- Förvara sprutan utom syn- och räckhåll för barn.
- Om du inte har någon behållare för vassa föremål, fråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan var du kan få tag i en.

Vanliga frågor

Fråga: Vad ska jag göra om jag ser luftbubblor i sprutan?

Svar: Det är normalt att det ibland finns luftbubblor i sprutan. Taltz ges som en injektion under huden (subkutan injektion). Vid sådana injektioner är luftbubblor inget problem. De kommer inte att skada dig eller påverka din dos.

Fråga: Vad ska jag göra om jag ser en vätskedroppe på nålspetsen när jag tar bort nålskyddet?

Svar: En vätskedroppe på nålspetsen har ingen betydelse. Den kommer inte att skada dig eller påverka din dos.

Fråga: Vad ska jag göra om det inte går att trycka in kolven?

Svar: Om kolven har fastnat eller är skadad:

- **ANVÄND INTE** sprutan.
- Dra ut nålen från huden.

Fråga: Hur vet jag om injektionen är färdig?

Svar: Injektionen är färdig när:

- Den gröna kolvstången syns i sprutkroppen.
- Den grå kolven är nedtryckt hela vägen i sprutan.

Fråga: Vad ska jag göra om den förfyllda sprutan har varit i rumstemperatur i mer än 30 minuter?

Svar: Vid behov kan sprutan förvaras utanför kylan (vid temperaturer som inte överstiger 30 °C) i upp till 5 dagar under förutsättning att den skyddas från direkt solljus. Taltz ska kasseras om det inte används inom 5-dagarsperioden i rumstemperatur.

Läs hela bruksanvisningen och bipacksedeln till Taltz som finns i kartongen om du vill veta mer om läkemedlet.

Bipacksedel: Information till patienten

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna Ixekizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Taltz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Taltz
3. Hur du använder Taltz
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Taltz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Taltz är och vad det används för

Taltz innehåller den aktiva substansen ixekizumab.

Taltz är avsett för behandling av nedan beskrivna inflammatoriska sjukdomar:

- Plackpsoriasis hos vuxna
- Plackpsoriasis hos barn från 6 års ålder och ungdomar, med en kroppsvikt på minst 25 kg
- Psoriasisartrit hos vuxna
- Radiografisk axial spondylartrit hos vuxna
- Icke-radiografisk axial spondylartrit hos vuxna.

Ixekizumab tillhör en grupp läkemedel som kallas interleukin-hämmare (IL-hämmare). Detta läkemedel verkar genom att blockera aktiviteten av ett protein som kallas IL-17A, som gynnar utvecklingen av psoriasis och inflammatoriska sjukdomar i leder och ryggrad.

Plackpsoriasis

Taltz används för att behandla ”plackpsoriasis” hos vuxna och barn från 6 års ålder och ungdomar, med en kroppsvikt på minst 25 kg med måttlig till svår sjukdom. Taltz kan minska tecken och symtom på sjukdomen.

Om du använder Taltz förbättras hudläkningen och symtom som fjällning, klåda och smärtor minskar.

Psoriasisartrit

Taltz används för att behandla "psoriasisartrit" hos vuxna, en inflammatorisk sjukdom i lederna, som ofta uppträder tillsammans med psoriasis. Om du har psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel eller om du inte tål dem, kommer du att få Taltz för att minska tecken och symtom på sjukdomen. Taltz kan användas ensamt eller tillsammans med ett annat läkemedel (som heter metotrexat).

Genom att använda Taltz kommer du att få färre sjukdomstecken och symtom, förbättrad fysisk funktion (förmåga att göra normala dagliga aktiviteter) och minskade skador på lederna.

Axial spondylartrit

Taltz används för att behandla vuxna med en inflammatorisk sjukdom som främst påverkar ryggraden som orsakar inflammation i fasettlederna (rygggradsleder), kallat axial spondylartrit. Om tillståndet är synligt på röntgenbilder, kallas det "radiografisk axial spondylartrit"; om det förekommer hos patienter utan synliga tecken på röntgenbilder, kallas det "icke-radiografisk axial spondylartrit". Om du har axial spondylartrit får du först andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att ges Taltz för att minska tecken och symtom på sjukdomen och minska inflammationen samt förbättra din fysiska funktion.

2. Vad du behöver veta innan du använder Taltz

Använd inte Taltz

- om du är allergisk mot ixekizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du är allergisk ska du rådgröra med din läkare innan du använder Taltz.
- om du har en infektion som läkaren bedömer är av betydelse (till exempel aktiv tuberkulos).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Taltz:

- om du har en pågående infektion eller om du har haft långvariga eller upprepade infektioner
- om du har en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen kallad Crohns sjukdom
- om du har en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen kallad ulcerös kolit
- om du får någon annan behandling mot psoriasis (t.ex. immundämpande medel eller behandling med ultraviolett ljus) eller mot psoriasisartrit.

Inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit)

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare alternativt sök genast sjukvård om du märker av magkramper och smärta, diarré, viktninskning eller blod i avföringen (eventuella tecken på tarmproblem).

Om du är osäker på om något av det ovanstående gäller dig, tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Taltz.

Var uppmärksam på infektioner och allergiska reaktioner

Taltz kan orsaka allvarliga biverkningar, bland annat infektioner och allergiska reaktioner. Du måste vara uppmärksam på tecken på sådana reaktioner medan du använder Taltz.

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare eller sök medicinsk hjälp omedelbart om du får några tecken på en allvarlig infektion eller allergisk reaktion. Sådana tecken räknas upp i listan "Allvarliga biverkningar" i avsnitt 4.

Barn och ungdomar

Använd inte detta läkemedel för behandling av plackpsoriasis hos barn under 6 års ålder eftersom det inte har studerats i denna patientgrupp.

Använd inte detta läkemedel för behandling av psoriasisartrit hos barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Taltz

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska

- om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel
- om du nyligen vaccinerats eller snart ska vaccineras. Du ska inte få vissa typer av vacciner under tiden du använder Taltz.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkaren innan du använder detta läkemedel. Det är bäst att undvika att använda Taltz under graviditet. Läkemedlets effekt på gravida kvinnor är okänd. Om du är kvinna och är i fertil ålder rekommenderas det att du undviker att bli gravid och du måste använda effektiva preventivmedel medan du använder Taltz och i minst 10 veckor efter den sista dosen Taltz.

Om du ammar eller planerar att amma, tala med läkaren innan du använder detta läkemedel. Du och läkaren ska bestämma om du kan amma eller använda Taltz. Du ska inte göra bådadera.

Körförmåga och användning av maskiner

Taltz påverkar sannolikt inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Taltz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 80 mg-dos, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

Taltz innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,30 mg polysorbat 80 i varje 80 mg förfylld penna, vilket motsvarar 0,30 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Taltz

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Taltz ges som en injektion under huden (subkutan injektion). Du och din läkare eller sjuksköterska ska bestämma om du själv kan ge dig injektioner med Taltz.

För barn med en kroppsvikt mellan 25 kg till 50 kg ska en dos om 40 mg användas. Denna ska beredas och ges av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Använd Taltz 80 mg förfylld injektionspenna till de barn som ges en 80 mg dos och därmed inte behöver dosberedning.

Det är viktigt att du inte försöker att ge injektionerna själv förrän läkaren eller sjuksköterskan visat dig hur det ska gå till. En vårdare kan också ge dig Taltz-injektioner efter att ha fått utbildning.

Använd någon form av påminnelse, skriv t.ex. upp injektionerna i din kalender eller dagbok, så att du inte missar någon dos eller tar dubbla doser.

Taltz är avsett för långtidsbehandling. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera dig regelbundet för att se att behandlingen har önskad verkan.

Varje injektionspenna innehåller en dos Taltz (80 mg). Varje penna avger bara en dos. Pennan får inte skakas.

Läs bruksanvisningen till injektionspennan noga innan du använder Taltz.

Hur mycket Taltz du ska ta och hur länge

Din läkare kommer förklara hur mycket Taltz du behöver och hur länge.

Plackpsoriasis hos vuxna

- Den första dosen är 160 mg (två injektionspennor med 80 mg i vardera) som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos (en injektionspenna) vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12. Från och med vecka 12 ska du ta en 80 mg-dos (en injektionspenna) var 4:e vecka.

Plackpsoriasis hos barn (från 6 års ålder och uppåt och med en kroppsvikt på minst 25 kg) samt ungdomar. Den rekommenderade dosen ges som subkutan injektion till barn och baseras på följande viktkategorier:

Barnets kroppsvikt	Rekommenderad startdos (vecka 0)	Rekommenderad dos var 4 vecka (Q4W) därefter
Mer än 50 kg	160 mg (2 injektionspenna)	80 mg (1 injektionspenna)
25 till 50 kg	80 mg (1 injektionspenna)	40 mg (dosen behöver beredas om sprutan med 40 mg inte är tillgänglig)

Om den förfyllda sprutan med 40 mg inte är tillgänglig måste ixekizumabdoser om 40 mg beredas och ges från kommersiell Taltz 80 mg förfylld spruta av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Taltz 80 mg förfylld injektionspenna ska användas till de barn som behöver en dos om 80 mg och inte behöver dosberedning. Använd inte Taltz 80 mg förfylld injektionspenna för beredning av 40 mg dos. Taltz rekommenderas inte till barn med en kroppsvikt under 25 kg.

Psoriasisartrit

För patienter med psoriasisartrit som samtidigt har måttlig till svår plackpsoriasis:

- Den första dosen är 160 mg (två injektionspennor med 80 mg i vardera) som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos (en injektionspenna) vecka 2, 4, 6, 8, 10 och 12. Från och med vecka 12 ska du ta en 80 mg-dos (en injektionspenna) var 4:e vecka.

För andra patienter med psoriasisartrit

- Den första dosen är 160 mg (två injektionspennor med 80 mg i vardera) som ges som subkutan injektion. Denna kan ges av läkare eller sjuksköterska.
- Efter den första dosen ska du ta en 80 mg-dos (en injektionspenna) var 4:e vecka.

Axial spondylartrit

- Den rekommenderade dosen är 160 mg (2 injektionspennor med 80 mg i vardera) som ges som subkutan injektion.
- Efter första dosen ska du ta en 80 mg-dos (en injektionspenna) var 4:e vecka.

Om du har använt för stor mängd Taltz

Om du har fått mer Taltz än du skulle eller om du har fått dosen för tidigt ska du tala om det för din läkare.

Om du har glömt att använda Taltz

Tala om för läkaren om du har glömt att injicera en dos Taltz.

Om du slutar att använda Taltz

Sluta inte använda Taltz utan att tala med läkaren först. Om du avbryter behandlingen kan dina symtom på psoriasis eller psoriasisartrit komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sluta använda Taltz och tala om för din läkare eller sök medicinsk hjälp omedelbart om du får någon av följande biverkningar. Din läkare avgör om och när du kan börja med behandlingen igen.

Eventuell allvarlig infektion (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) - tecken på detta kan vara:

- feber, influensaliknande symtom, nattliga svettningar
- trötthet eller andfäddhet, hosta som inte ger med sig
- varm, rodnad och ömmande hud, eller smärtsamma hudutslag med blåsor.

Allvarlig allergisk reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare) - tecken på detta kan vara:

- svårigheter att andas eller svälja
- lågt blodtryck, vilket kan orsaka svindel eller yrsel
- svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg
- svår klåda i huden, med röda hudutslag eller upphöjda knutor.

Andra biverkningar som har rapporterats

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- övre luftvägsinfektioner med symtom som halsont och täppt näsa
- reaktioner på injektionsstället (t.ex. hudrodnad, smärta).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- illamående
- svampinfektioner, t.ex. fotsvamp
- smärtor i bakre svalget
- sår i mun, hud och slemhinnor (herpes simplex, mukokutan).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- muntorsk (en svampinfektion i munnen)
- influensa
- snuva
- bakterieinfektion i huden
- nässelutslag
- rinnande ögon med klåda, rodnad och svullnad (konjunktivit)
- symtom på brist på vita blodkroppar (neutropeni), t.ex. feber, halsont eller munsår orsakade av infektioner
- lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
- eksem
- utslag
- snabb svullnad av vävnaderna i hals, ansikte, mun eller svalg (angioödem).
- magkramper och smärta, diarré, viktninskning eller blod i avföringen (eventuella tecken på tarmproblem).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- Svampinfektion i matstrupen (esofageal candidiasis)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Taltz ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på injektionspennan och på ytterkartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas. Ska inte förvaras mot kylens bakdel.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Taltz kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 5 dagar.

Använd inte läkemedlet om injektionspennan är skadad eller om läkemedlet är grumligt, tydligt brunt eller innehåller partiklar.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ixekizumab.
En förfylld injektionspenna innehåller 80 mg ixekizumab i 1 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.
Natriumhydroxid kan ha använts för att justera pH (se avsnitt 2 ”Taltz innehåller natrium” och ”Taltz innehåller polysorbat”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Taltz är en lösning i en klar glasspruta. Färgen kan variera från färglös till svagt gul.

Sprutan är innesluten i en endos-penna för engångsbruk.

Förpackningsstorlekar om 1, 2 och 3 förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

Taltz 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

ixekizumab



Innan du använder den förfyllda pennan:

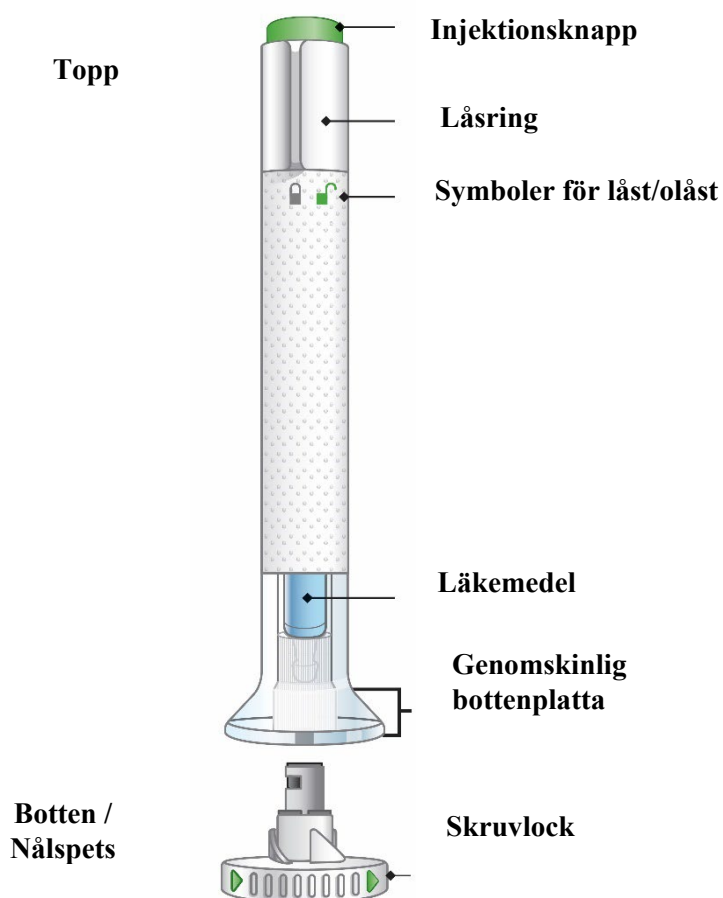
Viktigt att veta

- Innan du använder Taltz förfylld injektionspenna ska du noga läsa igenom och följa alla steg-för-steg-anvisningar. Spara bruksanvisningen och läs den vid behov.
- Den förfyllda injektionspennan innehåller 1 dos Taltz. Den förfyllda injektionspennan är **ENDAST FÖR ENGÅNGSBRUK**.
- Den förfyllda injektionspennan får inte skakas.
- Den förfyllda injektionspennan innehåller delar av glas. Hantera den varsamt. Använd inte pennan om du har tappat den på en hård yta. Ta en ny förfylld penna till injektionen.
- Läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan kan hjälpa dig bestämma var på kroppen du ska injicera din dos.
- Läs bipacksedeln till Taltz som medföljer i kartongen om du vill veta mer om läkemedlet.

BRUKSANVISNING

Innan du använder Taltz förfylld injektionspenna ska du noga läsa igenom och följa alla steg-för-steg-anvisningar.

Pennans delar



1 FÖRBEREDELSE

- 1a Ta ut den förfyllda injektionspennan ur kylskåpet.** Låt skruvlocket vara på tills du är redo att injicera. **Vänta 30 minuter** för att låta den förfyllda pennan anta rumstemperatur innan du använder den.

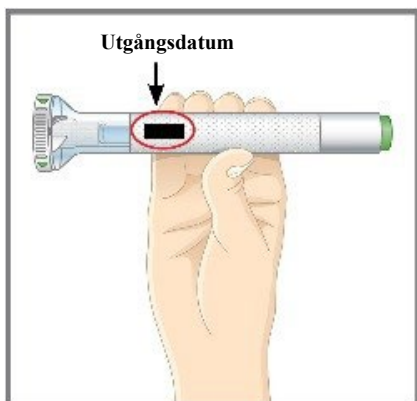
Använd **INTE** någon annan värmekälla för att värma upp läkemedlet, såsom mikrovågsugn, varmt vatten eller direkt solljus.



- 1b Samla ihop det du behöver för injektionen:**

- 1 sprittork
- 1 bomullstuss eller en kompress
- 1 behållare för vassa föremål att kasta den förfyllda pennan i

1c



Kontrollera den förfyllda injektionspennan. Läs på etiketten. Kontrollera att du ser namnet Taltz på etiketten.

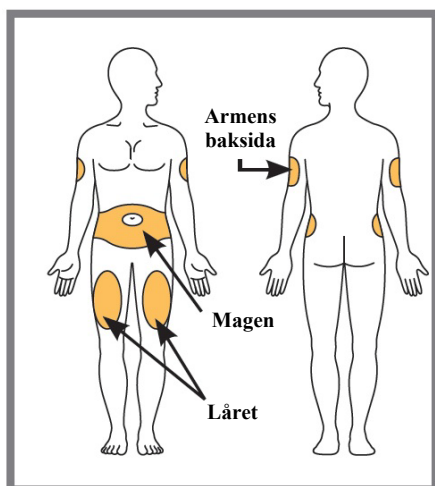
Läkemedlet i pennan ska vara genomskinligt. Färgen kan variera från färglös till svagt gul.

Om du ser något av det följande ska du **INTE ANVÄNDA** den förfyllda pennan utan kasta den enligt anvisningarna:

- Utgångsdatum har passerats.
- Pennan ser skadad ut.
- Läkemedlet är grumligt, tydligt brunt eller innehåller små partiklar.

1d Tvätta händerna innan du injicerar läkemedlet.

1e



Välj injektionsställe.

Du kan ge injektionen i magen, låret eller överarmens baksida. Om du ska injicera i armen måste någon hjälpa dig.

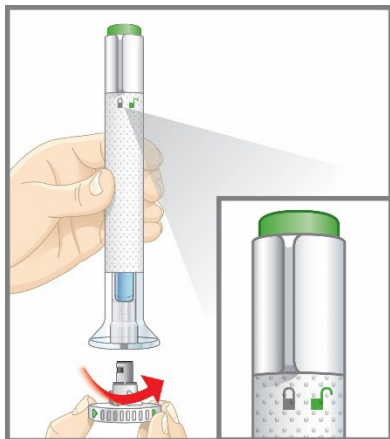
Injicera **INTE** i områden där huden är ömtålig, skadad, rodnad eller hård eller där du har ärr eller bristningar. Injicera **INTE** inom 2,5 centimeter från naveln.

Skifta injektionsställe. Injicera **INTE** på precis samma plats varje gång. Om din sista injektion t.ex. var i vänster lår, ska nästa injektion vara i höger lår, magen eller baksidan av ena armen.

1f Förbered huden. Rengör huden med en sprittork. Låt injektionsstället lufttorka innan du injicerar läkemedlet.

2 INJICERA

2a



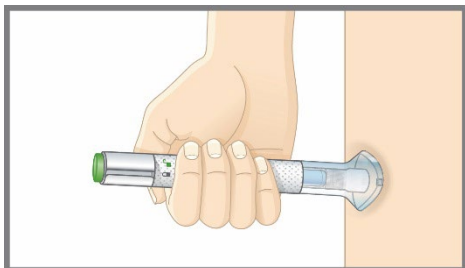
Kontrollera att låsringen är i låst läge.

Lämna skruvlocket vid pennans botten på tills du är redo att ge injektionen. Rör **INTE** vid nålen.

Vrid av skruvlocket.

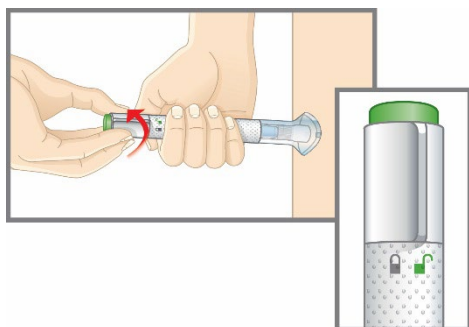
Kasta skruvlocket i skräpkorgen. Du ska inte sätta tillbaka locket – om du gör det kan nålen skadas eller du kan skada dig själv av misstag.

2b



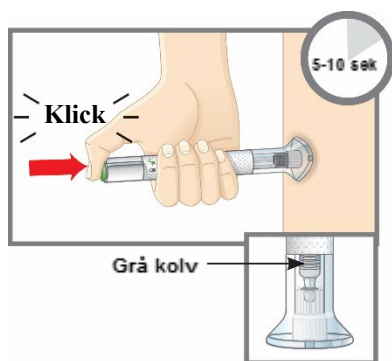
Placera den genomskinliga bottenplattan plant och stadigt mot huden.

2c



Håll bottenplattan mot låret och vrid låsringen till det olåsta läget. Nu är du redo att ge injektionen.

2d



Tryck på den gröna injektionsknappen. Det hörs ett ljudligt klick.

Håll kvar den genomskinliga bottenplattan mot huden. Du hör ytterligare ett ljudligt klick cirka 5-10 sekunder efter det första. **Det andra klicket betyder att injektionen är färdig.**

Den grå kolven syns då också överst i den genomskinliga bottendelen.

Ta bort den förfyllda pennan från huden.

Tryck en bomullstuss eller en kompressmot injektionsstället. Gnid **INTE** på injektionsstället, det kan göra att du får ett blåmärke. Det kan komma lite blod. Detta är normalt.

3

AVSLUTA

3a



Kasta den förfyllda injektionspennan.

Sätt **INTE** tillbaka skruvlocket. Kasta den förfyllda pennan i en behållare för vassa föremål eller enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.

När du kastar den förfyllda injektionspennan och behållaren för vassa föremål:

- Pennan ska kastas i en behållare för vassa föremål eller enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.
- Behållaren för vassa föremål ska inte återvinnas.
- Fråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan hur man kastar läkemedel som inte längre används.

Säkerhetstips

- Om du har frågor eller behöver hjälp med den förfyllda pennan, kontakta läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan.
- Om du har problem med synen ska du INTE använda den förfyllda pennan utan hjälp från en person som har fått lära sig hur den ska användas.
- Förvara den förfyllda pennan utom syn- och räckhåll för barn.
- Om du inte har någon behållare för vassa föremål, fråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan var du kan få tag i en.

Vanliga frågor

Fråga: Vad ska jag göra om jag ser luftbubblor i den förfyllda injektionspennan?

Svar: Det är normalt att det finns luftbubblor i den förfyllda pennan. Taltz ges som en injektion under huden (subkutan injektion). Vid sådana injektioner är luftbubblor inget problem. De kommer inte att skada dig eller påverka din dos.

Fråga: Vad ska jag göra om jag ser en vätskedroppe på nålspetsen när jag tar bort skruvlocket?

Svar: En vätskedroppe på nålspetsen är inget problem. Den kommer inte att skada dig eller påverka din dos.

Fråga: Vad ska jag göra om jag låste upp den förfyllda pennan och tryckte på den gröna injektionsknappen innan jag vred av skruvlocket?

Svar: Ta inte bort skruvlocket. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Fråga: Måste jag hålla injektionsknappen intryckt ända tills injektionen är färdig?

Svar: Det behövs inte, men det kan göra det lättare för dig att hålla den förfyllda pennan stilla och stadigt mot huden.

Fråga: Vad ska jag göra om nålen inte drogs in efter injektionen?

Svar: Rör inte vid nålen och sätt inte tillbaka skruvlocket. Kasta den förfyllda pennan i en förslutningsbar och punktionssäker behållare för vassa föremål. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Fråga: Jag hörde mer än 2 klick under injektionen – 2 ljudliga klick och ett lite lägre. Vad betyder det? Fick jag hela injektionen?

Svar: En del patienter kan höra ett lite lägre klick strax före det andra ljudliga klicket. Det är normalt. Ta inte bort den förfyllda injektionspennan från huden förrän du hört det andra ljudliga klicket.

Fråga: Hur vet jag om injektionen är färdig?

Svar: När du tryckt in den gröna injektionsknappen hör du två ljudliga klick. Efter det andra klicket vet du att injektionen är färdig. Du ser då också den grå kolven i toppen av den genomskinliga bottendelen.

Fråga: Vad ska jag göra om den förfyllda pennan har varit i rumstemperatur i mer än 30 minuter?

Svar: Vid behov kan injektionspennan förvaras utanför kylan (vid temperaturer som inte överstiger 30 °C) i upp till 5 dagar under förutsättning att den skyddas från direkt solljus. Taltz ska kasseras om det inte används inom 5-dagarsperioden i rumstemperatur.

Läs hela bruksanvisningen och bipacksedeln till Taltz som finns i kartongen om du vill veta mer om läkemedlet.