

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 80 mg de ixekizumab en 1 ml.

Ixekizumab se produce en células CHO (*Chinese Hamster Ovary*, CHO por sus siglas en inglés) por tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es transparente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos.

Psoriasis en placas pediátrica

Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños desde 6 años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos.

Artritis psoriásica

Taltz, en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) (ver sección 5.1).

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado.

Posología

Psoriasis en placas en adultos

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas (Q4W).

Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años)

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años (ver sección 5.1). Los datos disponibles no apoyan una posología para un peso inferior a 25 kg.

La dosis recomendada administrada por inyección subcutánea en niños se basa en las siguientes categorías de peso:

Peso corporal de los niños	Dosis de inicio recomendada (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas (Q4W) posteriormente
Más de 50 kg	160 mg (dos inyecciones de 80 mg)	80 mg
25 a 50 kg	80 mg	40 mg

Para los niños a los que se les prescriba 80 mg, Taltz puede ser utilizado directamente desde la jeringa precargada.

Para instrucciones sobre la preparación de Taltz 40 mg, ver sección 6.6. Las dosificaciones inferiores a 80 mg se deben preparar por un profesional sanitario.

No se recomienda el uso de Taltz en niños con un peso inferior a 25 kg. Se deben registrar los pesos corporales en pediatría y se deben evaluar regularmente antes de la dosificación.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante, la dosis recomendada es la misma que para psoriasis en placas.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas (para más información ver sección 5.1).

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas en adultos y niños, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado Taltz en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Psoriasis en placas pediátrica (por debajo de un peso corporal de 25 kg y menores de 6 años)

El uso de Taltz en niños con un peso por debajo de 25 kg y menores de 6 años para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave no es relevante.

Artritis psoriásica pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 2 a menos de 18 años en el tratamiento de la artritis psoriásica (una categoría de artritis idiopática juvenil). No se dispone de datos.

El uso de Taltz en niños menores de 2 años para la indicación de artritis psoriásica no es relevante.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Taltz se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/la jeringa no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Taltz tras una formación adecuada en técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. En el prospecto y en el manual del usuario se encuentran amplias instrucciones para la administración.

Las dosis inferiores a 80 mg que requieren preparación de la dosis solo se deben administrar por un profesional sanitario.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

El tratamiento con Taltz se asocia con un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña (ver sección 4.8).

Taltz se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante o un historial de infección recurrente. Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. Si se desarrolla una infección, se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes e interrumpir Taltz si el paciente no responde al tratamiento estándar o si la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz hasta que la infección se resuelva.

Taltz no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema, urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz e iniciar tratamiento apropiado.

Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

Se han notificados casos *de novo* o exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal con ixekizumab (ver sección 4.8). No se recomienda el uso de ixekizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe suspender el tratamiento con ixekizumab si el paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o presenta una exacerbación de la enfermedad preexistente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunizaciones

Taltz no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas (ver sección 5.1).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de Taltz en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

En los análisis farmacocinéticos de la población, la eliminación de ixekizumab no se vio afectada por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINE, sulfasalazina o metotrexato.

Sustratos del citocromo P450

Los resultados de un estudio de interacción en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con sustancias metabolizadas por CYP3A4 (es decir, midazolam), CYP2C9 (es decir, warfarina), CYP2C19 (es decir, omeprazol), CYP1A2 (es decir, cafeína) o CYP2D6 (es decir, dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estas sustancias.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el

desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Taltz en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Taltz tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Taltz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección (15,5 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (16,4 %) (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 1) se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada reacción adversa se basan en los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Un total de 8956 pacientes han sido tratados con Taltz en ensayos clínicos con y sin enmascaramiento en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y otras enfermedades autoinmunes. De ellos, 6385 pacientes estuvieron expuestos a Taltz durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19 833 paciente adulto-año, y 196 niños que representan de forma acumulada una exposición de 207 paciente-año.

Tabla 1. Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos y estudios poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuentes	Infección por tiña Herpes simple (mucocutáneo)
	Poco frecuentes	Gripe Rinitis Candidiasis oral Conjuntivitis Celulitis
	Raras	Candidiasis esofágica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria Erupción Eccema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ^a

^a Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección observadas con mayor frecuencia fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción de Taltz.

En los estudios de psoriasis en placas en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de espondiloartritis axial, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (14 % vs. 9 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

Los resultados descritos anteriormente se obtuvieron con la formulación original de Taltz. En un estudio cruzado, aleatorizado, simple ciego en 45 sujetos sanos que comparó la formulación original con la formulación modificada, sin citrato, las puntuaciones de dolor EVA obtenidas durante la inyección fueron estadísticamente significativamente más bajas con la formulación sin citrato frente a la formulación original (diferencia en la media de MC de la puntuación EVA -21,69) y 10 min después de la inyección (diferencia en la media de MC de la puntuación EVA -4,47).

Infecciones

Durante la fase controlada con placebo de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas en adultos, se notificaron infecciones en el 27,2 % de los pacientes tratados con Taltz hasta las 12 semanas comparado con el 22,9 % de los pacientes tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Aparecieron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los pacientes tratados con Taltz y en 3 (0,4 %) de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). Las infecciones se notificaron durante todo el periodo de tratamiento en el 52,8 % de los pacientes tratados con Taltz (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con Taltz (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Evaluación de laboratorio de la neutropenia y trombocitopenia

En los estudios de psoriasis en placas, el 9 % de los pacientes que recibieron Taltz desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1000 células/mm³. Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron Taltz, mostraron un recuento de neutrófilos < 1000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de Taltz. El 3 % de los pacientes expuestos a Taltz pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre $< 150\ 000$ células/mm³ y $\geq 75\ 000$ células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17 % de los pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Taltz tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11 % de los pacientes tratados con Taltz con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8 % tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco.

En los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada hasta 12 semanas, 21 pacientes (18 %) desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente la mitad fueron a títulos bajos y 5 pacientes (4 %) tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados asociados con concentraciones bajas de fármaco. No hubo asociación con la respuesta clínica ni con efectos adversos.

El 5,2 % de los pacientes tratados con Taltz con espondilitis anquilosante a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5 % (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9 % de los pacientes tratados con Taltz con espondiloartritis axial no radiográfica a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo

anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad observado en los niños con psoriasis en placas tratados con Taltz cada 4 semanas es consistente con el perfil de seguridad de los pacientes adultos con psoriasis en placas, con la excepción de las frecuencias de conjuntivitis, gripe y urticaria, que fueron frecuentes. La enfermedad inflamatoria intestinal también fue más frecuente en los pacientes pediátricos, aunque seguía siendo poco frecuente. En el ensayo clínico pediátrico, la enfermedad de Crohn se produjo en el 0,9 % de los pacientes del grupo de Taltz y en el 0 % de los pacientes del grupo de placebo durante las 12 semanas del período controlado por placebo. La enfermedad de Crohn se produjo en un total de 4 pacientes tratados con Taltz (2,0 %) durante la combinación del período controlado con placebo y el de mantenimiento del ensayo clínico pediátrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Durante los estudios clínicos se han administrado por vía subcutánea dosis de hasta 180 mg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En estudios clínicos, se han notificado sobredosis de hasta 240 mg, por vía subcutánea, como una administración única, sin ningún acontecimiento adverso grave.

En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC13

Mecanismo de acción

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une con una afinidad alta (< 3 pm) y de forma específica a la interleucina 17A (tanto a la IL-17A como a la IL-17A/F). Concentraciones elevadas de IL-17A se asocian con la patogénesis de la psoriasis mediante promoción de la activación y proliferación queratinocítica, así como en la patogénesis de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial, al provocar una inflamación que conduce a una erosión ósea y a la formación patológica de hueso nuevo. La neutralización de la IL-17A por ixekizumab inhibe estas acciones. Ixekizumab no se une a los ligandos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F.

Estudios de unión *in vitro* confirmaron que ixekizumab no se une a los receptores humanos Fcγ I, IIa y IIIa ni al componente del complemento C1q.

Efectos farmacodinámicos

Ixekizumab modula las respuestas biológicas que están inducidas o reguladas por la IL-17A. Basado en datos de biopsias de piel psoriásica procedentes de un estudio de fase I, se observó una tendencia

relacionada con la dosis hacia una disminución del grosor epidérmico, número de queratinocitos proliferantes, células T y de células dendríticas, así como reducciones de los marcadores inflamatorios locales desde los niveles iniciales al día 43. Como consecuencia directa el tratamiento con ixekizumab reduce el eritema, así como la induración y descamación presente en las lesiones de la psoriasis en placas.

Taltz ha demostrado que reduce (en la primera semana de tratamiento) los niveles de proteína C reactiva, que es un marcador de la inflamación.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas en adultos

La eficacia y seguridad de Taltz se evaluó en tres estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos (N=3866) con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o a tratamiento sistémico (UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3). La eficacia y seguridad de Taltz se evaluó también frente a etanercept (UNCOVER-2 y UNCOVER-3). Los pacientes aleatorizados a Taltz con un sPGA (0,1) (*static Physician Global Assessment*, sPGA por sus siglas en inglés) respondedores a la semana 12 volvieron a ser aleatorizados para recibir placebo o Taltz durante 48 semanas adicionales (UNCOVER-1 y UNCOVER-2). Los pacientes aleatorizados a placebo, etanercept o Taltz no respondedores debido al sPGA (0,1), recibieron Taltz durante 48 semanas. Además, la eficacia y seguridad a largo plazo se evaluó en los tres estudios hasta un total de 5 años en los pacientes que participaron durante todo el estudio.

El 64 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento sistémico (biológico, sistémico convencional o psoralenos más radiación ultravioleta A (PUVA)), el 43,5 % fototerapia previa, el 49,3 % un tratamiento sistémico convencional previo y el 26,4 % tratamiento previo con biológicos. El 14,9 % recibieron al menos un agente anti-TNF alfa y el 8,7 % un anti IL-12/IL-23. El 23,4 % de los pacientes tenía antecedentes de artritis psoriásica de base.

En los tres estudios las covariables primarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI75 (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI por sus siglas en inglés) y una respuesta del sPGA de “0” (“blanqueamiento completo”) o 1 (“afectación mínima”) a la semana 12 frente a placebo. La mediana en la puntuación PASI basal fue de 17,4 a 18,3. Entre el 48,3 % y el 51,2 % de los pacientes tuvieron una puntuación del sPGA basal de grave a muy grave y el valor basal medio en la escala de puntuación numérica para prurito (*itch Numerical Rating Scale*, itch NRS por sus siglas en inglés) fue desde 6,3 a 7,1.

Respuesta clínica a las 12 semanas

En el UNCOVER-1 se aleatorizó a 1296 pacientes (1:1:1) para recibir placebo o Taltz (80 mg cada dos o cada cuatro semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) durante 12 semanas.

Tabla 2. Resultados de eficacia a la semana 12 en el UNCOVER-1

Variables	Número de pacientes (%)			Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA de “0” (blanqueamiento completo)	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)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores

^a $p < 0,001$ comparado con placebo

^b Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

En el UNCOVER-2 se aleatorizó a 1224 pacientes (1:2:2:2) para recibir placebo, Taltz (80 mg cada dos o cada cuatro semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) o etanercept 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas.

Tabla 3. Resultados de eficacia a la semana 12 en el UNCOVER-2

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg dos veces a la semana (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	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 de “0” (blanqueamiento completo)	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)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^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)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores.

^a $p < 0,001$ comparado con placebo;

^b $p < 0,001$ comparado con etanercept;

^c $p < 0,01$ comparado con placebo

^d Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

En el UNCOVER-3 se aleatorizó a 1346 pacientes (1:2:2:2) para recibir placebo o Taltz (80 mg cada dos o cada cuatro semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) o etanercept 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas.

Tabla 4. Resultados de eficacia en la semana 12 en el UNCOVER-3

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg dos veces a la semana (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	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 de “0” (blanqueamiento completo)	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)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^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)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores

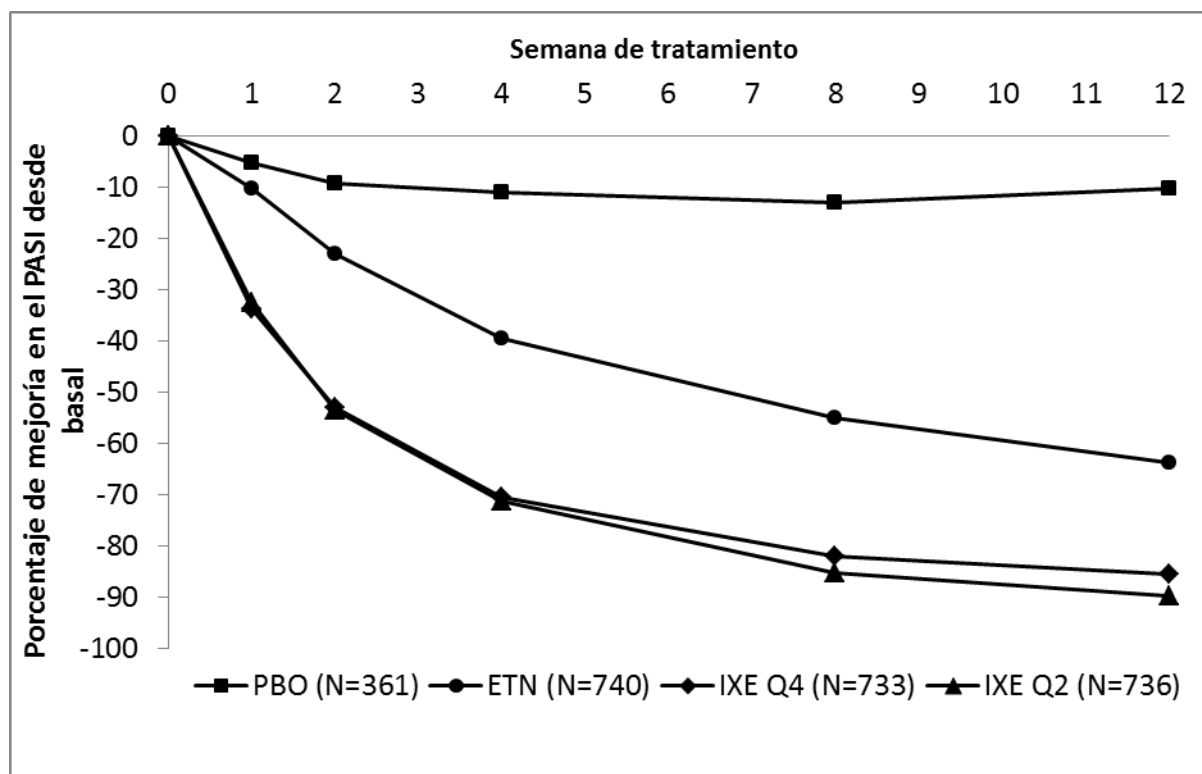
^a $p < 0,001$ comparado con placebo

^b $p < 0,001$ comparado con etanercept

^c Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Taltz se asoció con un rápido comienzo de eficacia con una reducción $> 50\%$ en el PASI medio a la semana 2 (Figura 1). A la semana 1, el porcentaje de pacientes que alcanzó el PASI 75 fue significativamente mayor con Taltz en comparación con placebo y etanercept. Aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con Taltz, alcanzaron una puntuación PASI < 5 a la semana 2, más del 55% alcanzó una puntuación PASI < 5 a la semana 4 y aumentó hasta el 85% a la semana 12 (comparado con el 3%, 14% y 50% para etanercept). A la semana 1, se vieron mejoras significativas en la gravedad del prurito en los pacientes tratados con Taltz.

Figura 1. Puntuación PASI, porcentaje de mejoría de cada visita tras el basal (*modified Baseline Observed Carried Forward, mBOCF* por sus siglas en inglés) en la población por intención de tratar durante el periodo de inducción de dosis - UNCOVER-2 y UNCOVER-3



La eficacia y seguridad de Taltz se demostró independientemente de la edad, sexo, raza, peso corporal, gravedad del PASI basal, localización de las placas, concurrencia de la artritis psoriásica y del tratamiento previo con un biológico. Taltz fue eficaz en pacientes sin antecedentes de tratamiento sistémico, sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico anti-TNF y en los pacientes que habían fracasado con un tratamiento previo con un biológico anti-TNF.

En los pacientes identificados como no respondedores a etanercept debido a un sPGA (0,1) a la semana 12 en el UNCOVER-2 (N=200), tras un periodo de lavado de 4 semanas, se les cambió el tratamiento a Taltz 80 mg Q4W. Después de 12 semanas de tratamiento con Taltz, el 73 % y 83,5 % de los pacientes alcanzaron un sPGA (0,1) y un PASI 75, respectivamente.

En 2 estudios clínicos que incluyeron un comparador activo (UNCOVER-2 y UNCOVER-3), el índice de reacciones adversas graves fue 1,9 % tanto para etanercept como para Taltz, y la tasa de interrupción debido a efectos adversos fue de 1,2 % para etanercept y 2,0 % para Taltz. La tasa de infecciones fue 21,5 % para etanercept y 26,0 % para Taltz, siendo 0,4 % graves para etanercept y 0,5 % para Taltz.

Mantenimiento de la respuesta a la semana 60 y hasta los 5 años

Los pacientes inicialmente aleatorizados a Taltz y que fueron respondedores a la semana 12 (esto es puntuación sPGA de 0 o 1) en el UNCOVER-1 y UNCOVER-2 fueron realeatorizados para recibir tratamiento durante 48 semanas adicionales con: placebo o Taltz (80 mg cada 4 o 12 semanas [Q4W o Q12W]).

Para pacientes respondedores a la semana 12 con un sPGA (0,1), que fueron realeatorizados a una retirada del tratamiento (esto es, placebo), la mediana del tiempo de recaída (sPGA \geq 3) fue de 164 días en los estudios integrados UNCOVER-1 y UNCOVER-2. Entre estos pacientes, el 71,5 % volvió a alcanzar una respuesta sPGA (0,1) en las 12 semanas siguientes a la reinstauración del tratamiento con Taltz 80 mg Q4W.

Tabla 5. Mantenimiento de la respuesta y eficacia a la semana 60 (Estudios UNCOVER-1 y UNCOVER-2)

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	80 mg Q4W (inducción)/ Placebo (mantenimiento) (N = 191)	80 mg Q2W (inducción)/Placebo (mantenimiento) (N = 211)	80 mg Q4W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento) (N = 195)	80 mg Q2W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento) (N = 221)	80 mg Q4W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento)	80 mg Q2W (inducción) / 80 mg Q4W (mantenimiento)
Mantenimiento de sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	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)
Mantenimiento o logro de sPGA 0 (blanqueamiento completo)	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)
Mantenimiento o logro de 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)
Mantenimiento o logro 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)
Mantenimiento o logro de 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)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población de análisis

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores

^ap < 0,001 comparada con placebo

Taltz fue eficaz en el mantenimiento de la respuesta en pacientes sin antecedentes de tratamiento sistémico, sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un anti-TNF/biológico y en pacientes que habían fracasado con un tratamiento anti-TNF/biológico.

A la semana 12 se demostraron mejoras significativamente mayores desde niveles basales en comparación con placebo y etanercept en la psoriasis ungueal (medidos según la escala *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI por sus siglas en inglés]), en psoriasis del cuero cabelludo (medido según la escala *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI por sus siglas en inglés]) y en psoriasis palmoplantar (medido según la escala *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI por sus siglas en inglés]) y se mantuvieron a la semana 60 en aquellos pacientes tratados con Taltz quienes habían sido respondedores por sPGA (0,1) a la semana 12.

De 591 sujetos que recibieron Taltz Q2W durante el período de inducción y posteriormente Q4W, en los estudios UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3, 427 sujetos completaron 5 años de tratamiento con Taltz; entre estos, 101 pacientes requirieron un aumento de la dosis. Entre los pacientes que completaron la evaluación de la semana 264 (N=427), se observó que 295 pacientes (69 %), 289 pacientes (68 %) y 205 pacientes (48 %) tenían una respuesta sPGA (0,1), PASI 90 y PASI 100, respectivamente, en la semana 264. En el UNCOVER-1 y UNCOVER-2, se recopiló el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI por sus siglas en inglés) después del período de inducción y se observó que 113 pacientes (66 %) tenían una respuesta DLQI (0,1).

Calidad de vida/resultados percibidos por los pacientes

A la semana 12 y a lo largo de los estudios, Taltz se asoció con una mejoría estadísticamente significativa de la Calidad de Vida relacionada con la Salud medida por los intervalos de descenso medio desde el nivel basal en el DLQI (Taltz 80 mg Q2W desde -10,2 a -11,1, Taltz 80 mg Q4W desde -9,4 a -10,7, etanercept desde -7,7 a -8,0 y placebo desde -1,0 a -2,0). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Taltz, logró un DLQI de 0 o 1. A lo largo de los estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Taltz, alcanzó una reducción de ≥ 4 puntos en la Itch NRS a la semana 12 (84,6 % para Taltz Q2W, 79,2 % para Taltz Q4W y 16,5 % para placebo) y el beneficio se mantuvo a lo largo del tiempo hasta la semana 60 en pacientes tratados con Taltz que fueron respondedores a la semana 12 por tener un sPGA (0 o 1). No hubo ninguna evidencia de empeoramiento de la depresión durante las 60 semanas de tratamiento con Taltz valorado por el *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*.

Estudios comparativos directos poscomercialización

IXORA-S: En un estudio doble ciego Taltz fue superior frente a ustekinumab en el objetivo primario del estudio respuesta PASI 90 a la semana 12 (Tabla 6). El inicio de la respuesta para PASI 75 fue superior ya en la semana 2 ($p < 0,001$) y para PASI 90 y PASI 100 en la semana 4 ($p < 0,001$). La superioridad de Taltz frente a ustekinumab se demostró también en los subgrupos estratificados por peso.

Tabla 6. Tasas de respuestas PASI del estudio comparativo ixekizumab frente a ustekinumab

	Semana 12		Semana 24		Semana 52	
	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**
Pacientes (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 administrado como una dosis de carga seguida de 80 mg a las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 y después 80 mg cada 4 semanas

**Dosis en función del peso: Los pacientes tratados con ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg a las semanas 0 y 4, seguidas por la misma dosis cada 12 semanas hasta la semana 52 (dosificadas por peso según la posología aprobada)

§valores p frente a ustekinumab: $p < 0,001$ (valor p solo proporcionado por el objetivo primario)

IXORA-R: La eficacia y seguridad de Taltz fue también investigada en un estudio aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos, de 24 semanas de duración, que comparó Taltz con guselkumab, siendo Taltz superior ya en la semana 4 en lograr el aclaramiento completo de la piel y en el objetivo primario del estudio (PASI 100 en la semana 12) y no inferior a PASI 100 en la semana 24 (Tabla 7).

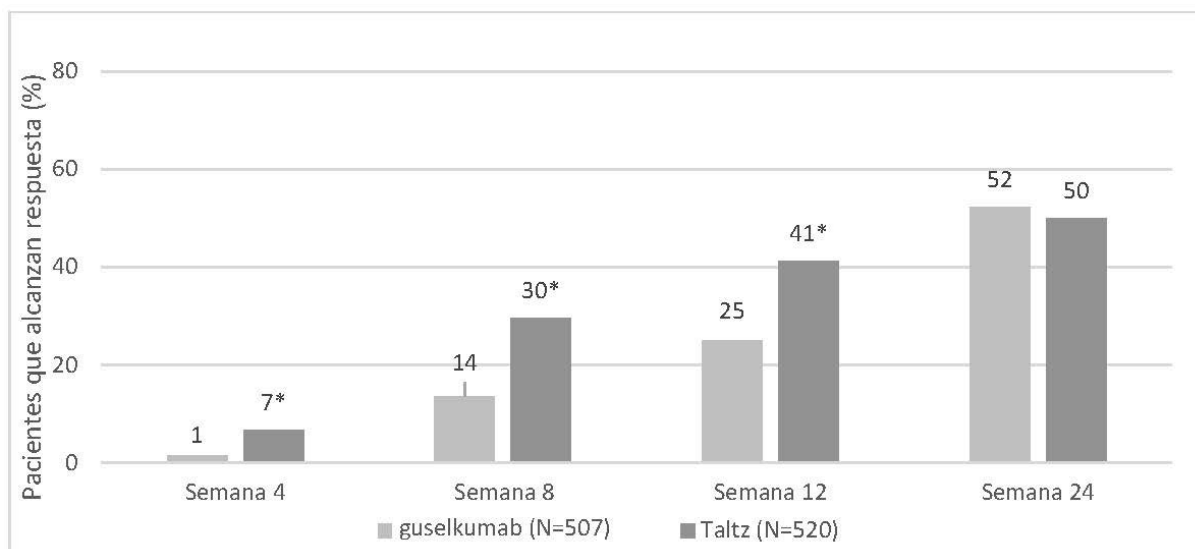
Tabla 7. Respuestas de eficacia del estudio comparativo ixekizumab frente a guselkumab, población por intención de tratar^a

Variable	Punto temporal	Guselkumab (N=507) respuesta, n (%)	Ixekizumab (N=520) respuesta, n (%)	Diferencia (IXE - GUS), % (IC)	p-valor
Objetivo primario					
PASI 100	Semana 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	< 0,001
Principales objetivos secundarios					
PASI 75	Semana 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	< 0,001
PASI 90	Semana 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	< 0,001
PASI 100	Semana 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	< 0,001
PASI 90	Semana 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	Semana 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	< 0,001
PASI 50	Semana 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	< 0,001
PASI 100	Semana 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	< 0,001
PASI 100	Semana 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = número de pacientes pertenecientes a la población de análisis; n = número de pacientes en la categoría especificada; PASI = índice de la severidad del área de psoriasis; sPGA = static Physician Global Assessment.

^a Las variables se establecieron en este orden

Figura 2. PASI 100 en las semanas 4, 8, 12 y 24, INR



*p<0,001 vs guselkumab en las semanas 4, 8 y 12

INR = Imputación de no respondedor

Eficacia en psoriasis genital

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (IXORA-Q) se llevó a cabo en 149 pacientes adultos (24 % mujeres) con psoriasis genital de moderada a grave (puntuación del sPGA genital ≥ 3), un área mínima de superficie corporal afectada (BSA) del 1 % (60,4 % tenían una BSA ≥ 10 %) y fallo previo o intolerancia a al menos un tratamiento tópico para psoriasis genital. Los pacientes tenían al menos psoriasis en placas moderada (definida como puntuación de sPGA ≥ 3 y que fueran candidatos para fototerapia y/o tratamiento sistémico) durante al menos 6 meses.

Los pacientes aleatorizados a Taltz recibieron una dosis inicial de 160 mg seguida de 80 mg cada 2 semanas durante 12 semanas. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una

respuesta de al menos un “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima) en el sPGA genital (sPGA genital 0/1). A la semana 12, más pacientes en el grupo de Taltz que en el grupo placebo alcanzaron un sPGA genital 0/1 y un sPGA 0/1 de forma significativa y con independencia del BSA basal (BSA basal 1 % - < 10 % respecto al de ≥ 10 %: sPGA genital “0” o “1”: Taltz 71 %, respecto al 75 %; placebo: 0 %, respecto al 13 %). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Taltz alcanzó una reducción de los resultados percibidos por los pacientes (PROs por sus siglas en inglés) de la gravedad de dolor genital, prurito genital, impacto de la psoriasis genital en la actividad sexual, y Dermatology Quality of Life Index (DLQI por sus siglas en inglés).

Tabla 8. Resultados de eficacia a la semana 12 en adultos con psoriasis genital en el estudio IXORA-Q; INR^a

Variables	Taltz	Placebo	Diferencias respecto a placebo (IC 95%)
Número de pacientes aleatorizados (N)	N=75	N=74	
sPGA genital de “0” o “1”	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA de “0” o “1”	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N con puntuación basal ≥ 3 en la NRS para el prurito en la GPSS	N=62	N=60	
GPSS para prurito genital (≥ 3 puntos de mejora)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N con puntuación basal ≥ 2 en el ítem 2 del SFQ	N=37	N=42	
Puntuación del ítem 2 de la SFQ, “0” (sin limitación alguna) o “1” (raramente limitada)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^aAbreviaturas: INR = imputación de no respondedor; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Escala de Síntomas de Psoriasis Genital; SFQ= Cuestionario de Frecuencia Sexual; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; ^b Una puntuación total en la DLQI de 0,1 indica que la enfermedad de la piel no tiene ningún efecto en absoluto en la calidad de vida del paciente. Un sPGA de “0” o “1” equivalente a “blanqueamiento completo” o “afectación mínima”; NRS = escala de puntuación numérica

Psoriasis en placas pediátrica

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo (IXORA-Peds) incluyó 201 niños de 6 a menos de 18 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definida por una puntuación sPGA ≥ 3 , una afectación ≥ 10 % de la superficie corporal, y una puntuación PASI ≥ 12) que eran candidatos a recibir fototerapia o tratamiento sistémico, o que no estaban controlados adecuadamente con tratamiento tópico.

Los pacientes fueron aleatorizados a placebo (n=56), etanercept (n=30) o Taltz (n=115) con una dosis estratificada según el peso:

- < 25 kg: 40 mg en la semana 0 seguido de 20 mg Q4W (n=4)
- 25 kg a 50 kg: 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg Q4W (n=50)
- > 50 kg: 160 mg en la semana 0 seguido de 80 mg Q4W (n=147)

Los pacientes aleatorizados a etanercept (pacientes con psoriasis grave) recibieron 0,8 mg/kg, sin exceder los 50 mg por dosis, todas las semanas desde la semana 0 hasta la semana 11.

La respuesta al tratamiento se evaluó después de 12 semanas y se definió por la proporción de pacientes que alcanzaron la variable co-primaria: una puntuación sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima) con una mejora de al menos 2 puntos con respecto al inicio y la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción en la puntuación PASI de al menos el 75 % (PASI 75) con respecto al inicio.

Otros resultados evaluados a la semana 12 incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron PASI 90, PASI 100, sPGA de "0" y una mejora en la gravedad del picor medida por una reducción de al menos 4 puntos en una escala de puntuación numérica para prurito (*itch Numerical Rating Scale*, itch NRS por sus siglas en inglés) de 11 puntos.

Los pacientes tenían una mediana de puntuación en el PASI inicial de 17 en un margen de 12 a 49. La mediana de puntuación de sPGA inicial era grave o muy grave en el 49 %. De todos los pacientes, el 22 % había recibido fototerapia previa y el 32 % había recibido tratamiento sistémico convencional previo para el tratamiento de la psoriasis.

El 25 % de los pacientes (n=43) eran menores de 12 años (el 14% de los pacientes [n=24] tenían de 6 a 9 años y el 11% de los pacientes [n=19] tenían de 10 a 11 años); el 75% (n=128) tenían 12 años o más.

Los datos de respuesta clínica se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con psoriasis en placas, INR

Variables	Taltz ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Diferencia vs placebo (IC 95 %)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Diferencia vs etanercept (IC 95 %) ^b
sPGA "0" (blanqueamiento completo) o "1" (afectación mínima) ^c					
Semana 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
Semana 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA "0" (blanqueamiento completo) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
Semana 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Semana 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Itch NRS (mejoría ≥ 4 puntos) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	No evaluado	---

Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = imputación de no respondedor

^a En la semana 0, los pacientes recibieron 160 mg, 80 mg, o 40 mg de Taltz, seguido de 80 mg, 40 mg, o 20 mg cada 4 semanas, dependiendo de la categoría del peso, durante 12 semanas

^b Las comparaciones con etanercept se realizaron dentro de la subpoblación de pacientes con psoriasis grave fuera de Estados Unidos y Canadá (N para Taltz = 38).

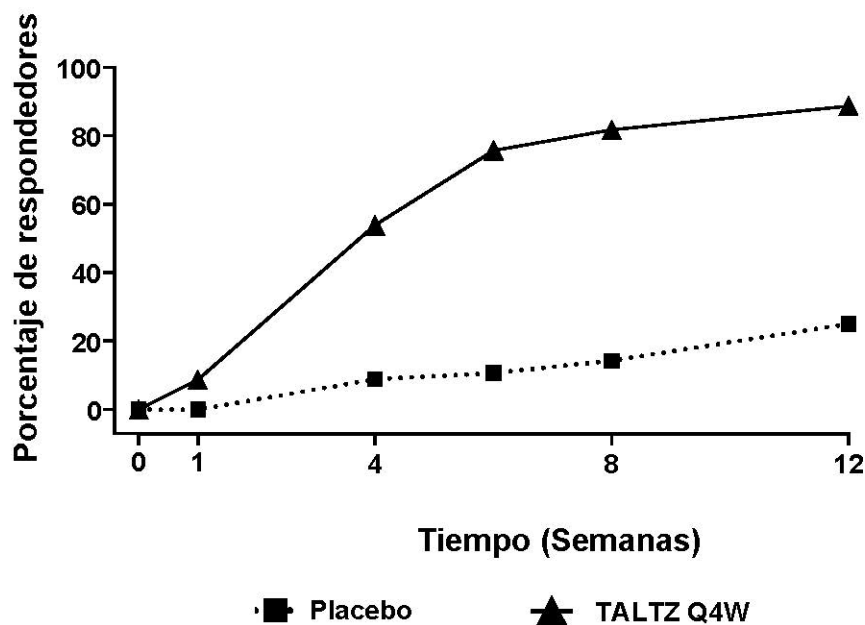
^c Variable co-primaria.

^d Resultados a la semana 12.

^e Itch NRS (mejoría ≥ 4 puntos) en pacientes con una puntuación Itch NRS ≥ 4 inicial. El número de pacientes ITT con una puntuación inicial Itch NRS ≥ 4 son los siguientes: Taltz, n = 83; PBO, n = 40.

^f p < 0,001

Figura 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75 en psoriasis pediátrica hasta la semana 12



Los pacientes del grupo de tratamiento con ixekizumab tuvieron respuestas clínicamente relevantes superiores CDLQI/DLQI (0,1) a la semana 12 (INR) en comparación con placebo. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue evidente desde la semana 4.

Las mejorías a la semana 12 desde el inicio fueron mayores en comparación con placebo en la psoriasis ungueal (medidos según la escala *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI por sus siglas en inglés]) [NAPSI=0: Taltz 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)], en la psoriasis del cuero cabelludo (medido según la escala *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI por sus siglas en inglés]) [PSSI=0: Taltz 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)] y en la psoriasis palmoplantar (medido según la escala *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI por sus siglas en inglés]) [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)].

Artritis psoriásica

Taltz se evaluó en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 780 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas). Los pacientes tenían un diagnóstico de artritis psoriásica (criterios para la clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR]) durante una media de 5,33 años y presentaban además lesiones cutáneas de psoriasis en placas activa (94,0 %) o un historial documentado de psoriasis en placas, con el 12,1 % de los pacientes con psoriasis en placas inicialmente de moderada a grave. Más del 58,9 % y del 22,3 % de los pacientes con artritis psoriásica presentaban al inicio entesitis y dactilitis, respectivamente. La variable primaria para ambos estudios fue la respuesta 20 de la American College of Rheumatology (ACR) a la semana 24, seguido de un largo período de extensión desde la semana 24 a la semana 156 (3 años).

En el estudio 1 en artritis psoriásica (SPIRIT-P1), los pacientes con artritis psoriásica activa sin antecedentes de tratamiento biológico fueron aleatorizados a placebo, adalimumab 40 mg una vez cada 2 semanas (control activo de referencia), Taltz 80 mg una vez cada 2 semanas (Q2W), o 80 mg una vez cada 4 semanas (Q4W). Ambos regímenes de tratamiento con Taltz incluyeron una dosis de inicio de 160 mg. El 85,3 % de los pacientes de este estudio habían recibido tratamiento previo con ≥ 1 FAMEsc. El 53 % de los pacientes habían recibido MTX de forma concomitante a una dosis media semanal de 15,8 mg. El 67 % de los pacientes que habían recibido MTX de forma concomitante recibieron una dosis de 15 mg o superior. Los pacientes con una respuesta insuficiente en la semana 16 recibieron tratamiento de rescate (modificación del tratamiento concomitante). Los pacientes con Taltz Q2W o Q4W se mantuvieron en la dosis originalmente asignada de Taltz. Los pacientes tratados con adalimumab o placebo fueron realeatorizados 1:1 a Taltz Q2W o Q4W a la semana 16 o 24

dependiendo del criterio de respuesta. 243 pacientes completaron el período de extensión de 3 años en Taltz.

En el estudio 2 en artritis psoriásica (SPIRIT-P2) se incluyeron pacientes que fueron tratados previamente con un fármaco anti-TNF e interrumpieron el fármaco anti-TNF por falta de eficacia o intolerancia (pacientes con respuesta insuficiente a anti-TNF). Los pacientes fueron aleatorizados a placebo, Taltz 80 mg una vez cada 2 semanas (Q2W), o 80 mg una vez cada 4 semanas (Q4W). Ambos regímenes de tratamiento con Taltz incluyeron una dosis de inicio de 160 mg. El 56 % y el 35 % de los pacientes eran respondedores insuficientes a 1 anti-TNF o ≥ 2 anti-TNF, respectivamente. El SPIRIT-P2 evaluó 363 pacientes, de los cuales el 41 % recibió MTX de forma concomitante a una dosis media semanal de 16,1 mg. El 73,2 % de los pacientes que habían recibido MTX de forma concomitante recibieron una dosis de 15 mg o superior. Los pacientes con una respuesta insuficiente en la semana 16 recibieron terapia de rescate (modificación del tratamiento concomitante). Los pacientes con Taltz Q2W o Q4W se mantuvieron en la dosis originalmente asignada de Taltz. Los pacientes que recibieron placebo fueron realeatorizados 1:1 a Taltz Q2W o Q4W a la semana 16 o 24 dependiendo del criterio de respuesta. 168 pacientes completaron el período de extensión de 3 años en Taltz.

Signos y síntomas

El tratamiento con Taltz dio como resultado una mejora significativa en cuanto a las medidas de actividad de la enfermedad en comparación con placebo a la semana 24 (ver Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de eficacia a la semana 24 en el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2

Variables	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)
n (%) de respuesta ACR20											
Semana 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
n (%) de respuesta ACR50											
Semana 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
n (%) de respuesta ACR70											
Semana 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
n (%) de mínima actividad de la enfermedad (MDA)											
Semana 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
n (%) de respuesta ACR 50 y PASI 100 en pacientes con ≥ 3 % BSA afectada de psoriasis al inicio del estudio											
Semana 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

Abreviaturas: ACR 20/50/70 = tasa de respuesta de la American College of Rheumatology 20%/50%/70%; ADA = adalimumab; BSA = área de superficie corporal; IC = intervalo de

confianza; Q4W = Taltz 80 mg cada 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg cada 2 semanas; N = número de pacientes en el análisis de población; n = número de pacientes en la categoría especificada; INR = imputación de no respondedor; PASI 100 = índice de severidad y área de psoriasis 100 % de mejora; PBO = placebo

Nota: los pacientes que fueron rescatados a la semana 16 o que discontinuaron o para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores para el análisis a la semana 24. Uso concomitante con FAMEsc incluyendo MTX, leflunomida y sulfasalazina.

a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ comparado con placebo

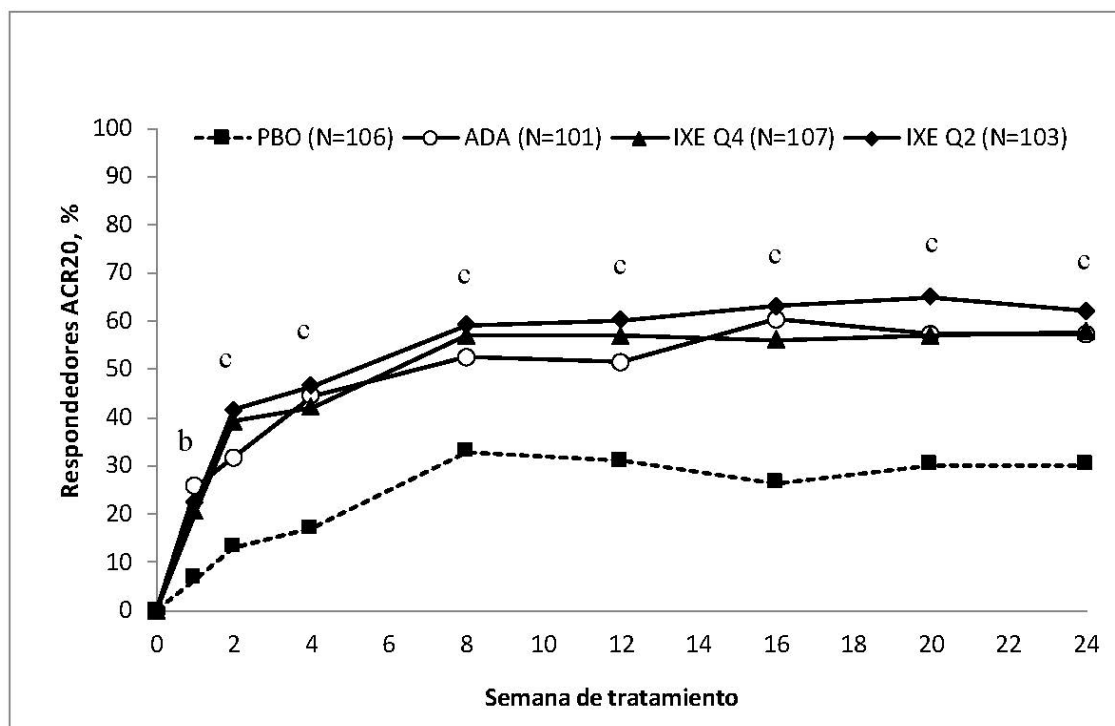
En pacientes con dactilitis o entesitis preexistente, el tratamiento con Taltz Q4W dio como resultado mejorías en dactilitis y entesitis a la semana 24 en comparación con placebo (resolución: 78 % vs. 24 %; $p < 0,001$, y 39 % vs. 21 %; $p < 0,01$, respectivamente).

En pacientes con ≥ 3 % BSA, la mejora del aclaramiento de la piel a la semana 12 medido como una mejoría del 75 % en el Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI 75), fue del 67 % (94/141) para aquellos tratados con el régimen de tratamiento Q4W, y del 9 % (12/134) para aquellos tratados con placebo ($p < 0,001$). La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 100 a la semana 24 fue mayor con Taltz Q4W comparado con placebo ($p < 0,001$).

En pacientes que padecen psoriasis en placas de moderada a grave y artritis psoriásica de forma concomitante, el régimen de dosis de Taltz Q2W mostró una tasa de respuesta significativamente mayor para PASI 75, PASI 90 y PASI 100 en comparación con placebo ($p < 0,001$) y demostró beneficio clínicamente significativo sobre el régimen de dosis Q4W.

Las respuestas al tratamiento con Taltz fueron significativamente mayores que las respuestas a placebo tan pronto como en la semana 1 para ACR 20, en la semana 4 para ACR 50 y en la semana 8 para ACR 70 y se mantuvo hasta la semana 24; los efectos se mantuvieron durante 3 años para los pacientes que permanecieron en el estudio.

Figura 4. Respuesta ACR 20 en el SPIRIT-P1 a lo largo del tiempo hasta la semana 24



Para ambos regímenes de tratamiento con Taltz Q2W y Q4W: b $p < 0,01$ y c $p < 0,001$ comparado con placebo

En el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2, se observaron respuestas similares para ACR 20/50/70 en pacientes con artritis psoriásica a pesar de que estuviesen o no con tratamiento concomitante con FAMEsc, incluyendo tratamiento con MTX.

En el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2, se mostraron mejoras en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluyendo la evaluación del dolor del paciente. A la semana 24 la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta Criterio de Respuesta a Artritis Psoriásica (PsARC) modificada fue superior en los pacientes tratados con Taltz comparado con placebo.

En el SPIRIT-P1, la eficacia se mantuvo hasta la semana 52 valorado según ACR 20/50/70, MDA, resolución de entesitis, resolución de dactilitis, y tasas de respuesta PASI 75/90/100.

La eficacia y seguridad de Taltz fue demostrada independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, peso corporal de base, afectación por psoriasis en placas de base, PCR basal, DAS28-PCR basal, uso concomitante con corticosteroides, y tratamiento previo con un biológico. Taltz fue eficaz en pacientes sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico y en los pacientes que habían fracasado a un tratamiento biológico.

En el SPIRIT-P1, 63 pacientes completaron 3 años de tratamiento con ixekizumab Q4W. Entre los 107 pacientes que se aleatorizaron a ixekizumab Q4W (análisis INR en población ITT), se observó que 54 pacientes (50 %), 41 pacientes (38 %), 29 pacientes (27 %) y 36 pacientes (34 %) tuvieron una respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y MDA, respectivamente, en la semana 156.

En el SPIRIT-P2, 70 pacientes completaron 3 años de tratamiento con ixekizumab Q4W. Entre los 122 pacientes que se aleatorizaron a ixekizumab Q4W (análisis INR en población ITT), se observó que 56 pacientes (46 %), 39 pacientes (32 %), 24 pacientes (20 %) y 33 (27 %) tuvieron una respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y MDA, respectivamente, en la semana 156.

Respuesta radiográfica

En el SPIRIT-P1, se evaluó radiográficamente la inhibición de la progresión del daño estructural y se expresó como el cambio en la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, en la puntuación de la erosión (ES) y en la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN) a la semana 24 y 52, comparado con el estado basal. En la Tabla 11 se presentan los datos a la semana 24.

Tabla 11. Cambio en la puntuación total de Sharp modificada en el SPIRIT-P1

					Diferencias respecto a placebo (IC 95 %)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Puntuación basal, media (DE)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Cambio respecto a la basal medio a la semana 24, MMC (ES)	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

Abreviaturas: ADA = adalimumab; IC = intervalo de confianza; Q4W = Taltz 80 mg cada 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg cada 2 semanas; MMC = media por mínimos cuadrados; N = número de pacientes en el análisis de población; PBO = placebo; ES = error estándar; DE = desviación estándar

^b p<0,01; ^c p<0,001 comparado con placebo

Taltz inhibió la progresión radiológica del daño articular a la semana 24 (Tabla 11) y el porcentaje de pacientes sin progresión del daño articular (definido como un cambio desde el estado basal en mTSS de ≤ 0,5) desde la aleatorización hasta la semana 24 fue del 94,8 % en Taltz Q2W (p<0,001), 89,0 %

en Taltz Q4W ($p=0,026$), 95,8 % en adalimumab ($p<0,001$), todos en comparación al 77,4 % para placebo. El cambio medio desde el estado basal a la semana 52 en mTSS fue 0,27 para placebo/Taltz Q4W, 0,54 para Taltz Q4W/Taltz Q4W, y 0,32 para adalimumab/Taltz Q4W. El porcentaje de pacientes sin progresión radiológica del daño articular desde la aleatorización hasta la semana 52 fue del 90,9 % para placebo/Taltz Q4W, 85,6 % para Taltz Q4W/Taltz Q4W, y 89,4 % para adalimumab/Taltz Q4W. Los pacientes no tuvieron progresión estructural desde el inicio (definida como $mTSS \leq 0,5$) en las secciones del tratamiento según lo siguiente: Placebo/Taltz Q4W 81,5 % ($N=22/27$), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6 % ($N=53/72$) y adalimumab/Taltz Q4W 88,2 % ($N=30/34$).

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

Tanto en el SPIRIT-P1 como en el SPIRIT-P2, los pacientes tratados con Taltz Q2W ($p<0,001$) y Q4W ($p<0,001$) mostraron una mejora significativa en la función física comparado con los pacientes tratados con placebo evaluado por el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) a la semana 24, y se mantuvo a la semana 52 en el SPIRIT-P1.

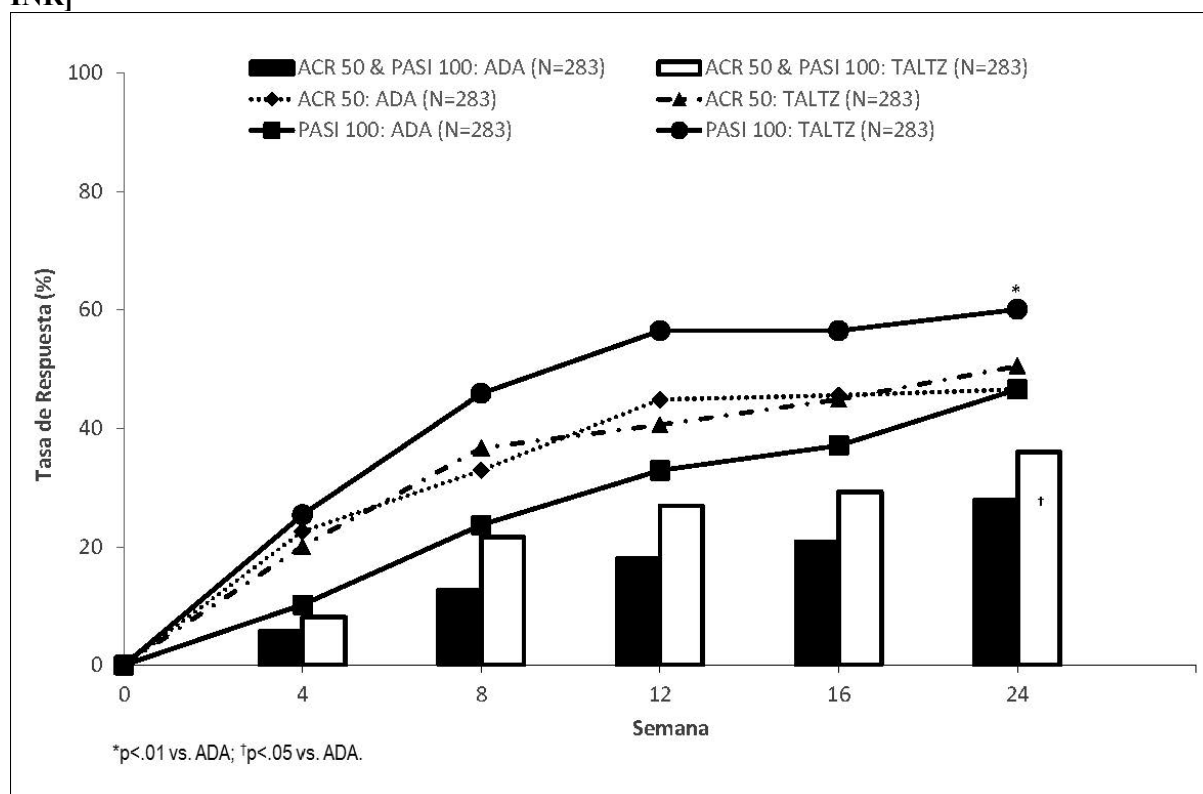
Los pacientes tratados con Taltz notificaron mejoras en la calidad de vida medida según la puntuación del resumen del componente físico del cuestionario de salud Short Form-36 (SF-36 PCS) ($p<0,001$). Asimismo, se observaron mejoras demostradas en el grado de fatiga evaluado por la puntuación del Fatigue severity NRS ($p<0,001$).

Estudio post-comercialización, directo comparativo en fase 4

La eficacia y seguridad de Taltz se investigó en un estudio paralelo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, simple ciego (SPIRIT-H2H) comparado con adalimumab (ADA) en 566 pacientes con artritis psoriásica sin antecedentes de tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb). Los pacientes se estratificaron al inicio basándose en el uso concomitante de FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) y la presencia de psoriasis de moderada a grave ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ y $sPGA \geq 3$).

Taltz fue superior a ADA en el objetivo primario del estudio: la obtención simultánea de la respuesta ACR 50 y PASI 100 en la semana 24 (Taltz 36,0 % vs ADA 27,9 %; $p=0,036$; intervalo de confianza del 95 % [0,5 %, 15,8 %]). Taltz también demostró no inferioridad (margen pre-especificado de -12%) frente a ADA en ACR 50 (análisis por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés): Taltz 50,5 % vs ADA 46,6 %; diferencia del 3,9 % vs ADA; intervalo de confianza del 95 % [-4,3 %; 12,1 %]; análisis establecido por protocolo (per-protocol set, PPS, por sus siglas en inglés) de Taltz: 52,3 %, ADA: 53,1 %, diferencia: -0,8 % [IC: -10,3 %; 8,7 %]) y superioridad en PASI 100 en la semana 24 (60,1 % con Taltz vs 46,6 % con ADA, $p=0,001$); siendo estas las principales variables secundarias del estudio. En la semana 52 una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Taltz frente a ADA lograron simultáneamente ACR50 y PASI 100 [39 % (111/283) frente a 26 % (74/283)] y PASI 100 [64 % (182/283) frente a 41 % (117/283)]. El tratamiento con Taltz y ADA dio como resultado respuestas similares para el ACR50 [49,8 % (141/283) frente a 49,8 % (141/283)]. Las respuestas a Taltz fueron consistentes cuando se usó como monoterapia o de forma concomitante con metotrexato.

Figura 5. Tasas de respuesta de la variable primaria (ACR 50 y PASI 100 simultáneos) y principales variables secundarias (ACR 50; PASI 100) entre las semanas 0 – 24 [población ITT, INR]**



** Taltz 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas hasta la semana 12 y después cada 4 semanas para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave o 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 4 semanas para el resto de pacientes, ADA 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg cada 2 semanas desde la semana 1 para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave o 40 mg en la semana 0, seguido de 40 mg cada 2 semanas para el resto de pacientes. El nivel de significación solo se proporcionó para la variable que fue predefinida y testada la multiplicidad.

Espondiloartritis axial

Taltz se evaluó en un total de 960 pacientes adultos con espondiloartritis axial en tres estudios aleatorizados controlados con placebo (dos en espondilitis anquilosante y uno en espondiloartritis axial no radiográfica).

Espondilitis anquilosante

Taltz se evaluó en un total de 657 pacientes en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (COAST-V y COAST-W) en pacientes adultos, que tenían enfermedad activa según la definición del índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés) ≥ 4 y dolor de espalda total ≥ 4 en una escala de clasificación numérica a pesar del tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Al inicio de los dos estudios, los pacientes tenían síntomas durante un promedio de 17 años (mediana de 16 años). Al inicio del estudio, aproximadamente el 32 % de los pacientes estaban en tratamiento concomitante con FAMEsc.

El COAST-V evaluó a 341 pacientes que no habían recibido tratamiento biológico previo, tratados con 80 mg o 160 mg de Taltz en la semana 0, seguidos de 80 mg cada 2 semanas (Q2W) o cada 4 semanas (Q4W), 40 mg de adalimumab cada 2 semanas, o con placebo. Los pacientes que recibieron placebo fueron realeatorizados al azar en la semana 16 para recibir Taltz (dosis inicial de 160 mg, seguida de 80 mg Q2W o Q4W). Los pacientes que recibieron adalimumab fueron realeatorizados al azar en la semana 16 para recibir Taltz (80 mg Q2W o Q4W).

El COAST-W evaluó a 316 pacientes previamente expuestos a 1 o 2 inhibidores del TNF (90 % fueron respondedores inadecuados y 10 % fueron intolerantes a inhibidores del TNF). Todos los pacientes fueron tratados con 80 o 160 mg de Taltz en la semana 0, seguidos de 80 mg de Q2W o Q4W, o con placebo. Los pacientes que recibieron placebo fueron realeatorizados al azar en la semana 16 para recibir Taltz (dosis inicial de 160 mg, seguida de 80 mg Q2W o Q4W).

La variable primaria en ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 (criterio de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis, ASAS por sus siglas en inglés) a la semana 16.

Respuesta clínica

En ambos estudios, los pacientes tratados con Taltz 80 mg Q2W o 80 mg Q4W demostraron mayores mejoras en las respuestas ASAS40 y ASAS20 en comparación con placebo en la semana 16 (Tabla 12). Las respuestas fueron similares en los pacientes independientemente de los tratamientos concomitantes. En el COAST-W, las respuestas se observaron independientemente del número de inhibidores del TNF previos.

Tabla 12. Resultados de eficacia en el COAST-V y COAST-W a la semana 16

	COAST-V; sin tratamiento biológico previo				COAST-W; previamente expuestos a inhibidores del TNF		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Diferencia con placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (N=104)	Diferencia con placebo ^g
Respuesta ASAS20 ^b , n (%), INR	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)**
Respuesta ASAS40 ^{b,c} , n (%), INR	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							
Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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)***
Puntuación BASDAI							
Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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)***
SPARCC RM columna vertebral^d							
Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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 (%), INR	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 (%) (baja actividad de la enfermedad), INR	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 (%) (enfermedad inactiva), INR	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 Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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							
Cambio desde el inicio	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) ***
Valor inicial							

Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = imputación de no respondedor; los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores. ASAS HI = Índice de salud de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis; ASDAS = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante; BASDAI = índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath; CDI = media de mínimos cuadrados del cambio desde el inicio a la semana 16; SPARCC de RM de la columna vertebral = puntuación de resonancia magnética de la columna vertebral del Consorcio Canadiense de Investigación en espondiloartritis (escala de 23 unidades discovertebrales)

^a En la semana 0, los pacientes recibieron 80 mg o 160 mg de Taltz.

^b Una respuesta ASAS20 se define como una mejora del $\geq 20\%$ y una mejora total desde el inicio de ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de los 4 dominios (valoración global del paciente, dolor lumbar, funcionalidad e inflamación), y sin empeoramiento del $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) del dominio restante. Una respuesta ASAS40 se define como una mejora del $\geq 40\%$ y una mejora total desde el inicio de ≥ 2 unidades en ≥ 3 de los 4 dominios sin empeoramiento del dominio restante.

^c Variable primaria.

^d El número de pacientes ITT con datos de RM al inicio son los siguientes: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.

^e La Respuesta BASDAI50 se define como una mejora del $\geq 50\%$ de la puntuación BASDAI desde el inicio.

^f ASAS HI: Índice de salud de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis (ASAS HI) en todos los dominios.

^g Los valores notificados son la diferencia entre los % (IC 95 %) para las variables categóricas, y la diferencia entre las MMC (medias de mínimos cuadrados) (IC 95 %) para las variables continuas.

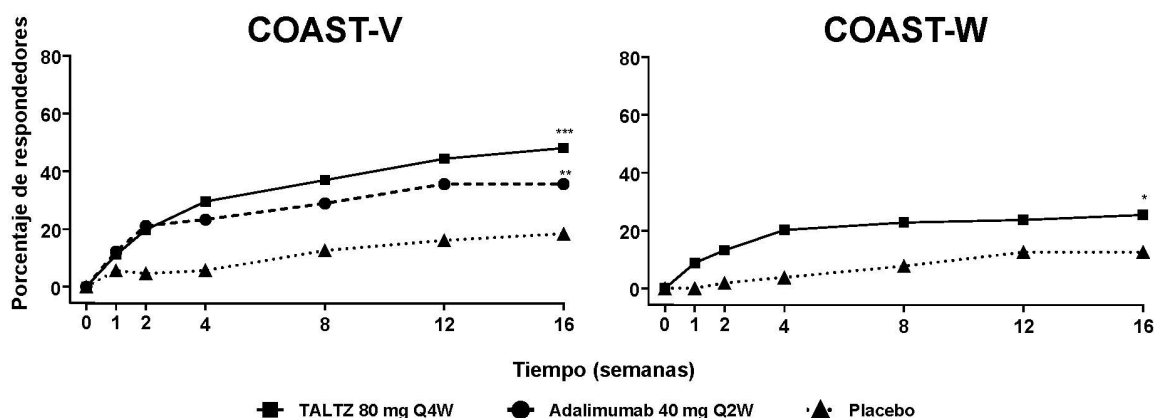
^h Análisis post hoc, sin corrección por multiplicidad.

ⁱ preespecificado, pero sin control por multiplicidad.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ en comparación con placebo.

Hubo mejoras en los componentes principales de los criterios de respuesta ASAS40 (dolor lumbar, BASFI, valoración global del paciente, rigidez) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR a la semana 16.

Figura 6. Porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ASAS40 en el COAST-V y COAST-W hasta la semana 16, INR^a



^a *Los pacientes a los que les faltaban datos fueron contabilizados como no respondedores.*
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparado con placebo.

Se observó una respuesta ASAS40 similar en los pacientes independientemente de los niveles de PCR inicial, las puntuaciones ASDAS iniciales y las puntuaciones SPARCC de resonancia magnética de la columna vertebral. Se demostró la respuesta ASAS40 independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, peso corporal inicial, puntuación BASDAI inicial y tratamiento biológico previo.

En el COAST-V y COAST-W la eficacia se mantuvo hasta la semana 52, evaluada según las variables mostradas en la Tabla 12, incluyendo las tasas de respuesta ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI y ASAS HI.

Resultados relacionados con la salud

Se mostraron mejoras del dolor lumbar frente a placebo ya en la semana 1, manteniéndose hasta la semana 16 [Taltz vs. placebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]; se observaron mejoras de la fatiga y la movilidad de la columna vertebral frente a placebo a la semana 16. Las mejoras en el dolor lumbar, la fatiga y la movilidad de la columna se mantuvieron hasta la semana 52.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con un período controlado con placebo de 52 semanas (COAST-X) en 303 pacientes adultos con espondiloartritis axial activa durante al menos 3 meses. Los pacientes debían haber tenido signos objetivos de inflamación indicados por una elevación de la proteína C reactiva (PCR) y/o sacroilitis en la resonancia magnética (RM), y ninguna evidencia radiográfica determinante de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas. Los pacientes tenían enfermedad activa definida por el índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 , y dolor lumbar ≥ 4 en una escala de puntuación numérica (NRS, por sus siglas en inglés) de 0 a 10, a pesar del tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes fueron tratados con 80 mg o 160 mg de Taltz en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas (Q2W) o 80 mg cada 4 semanas (Q4W) o placebo. El ajuste de dosis y/o inicio de medicamentos concomitantes (AINE, FAMEsc, corticosteroides, analgésicos) fueron permitidos a partir de la semana 16.

Al inicio, los pacientes tenían síntomas de espAax no radiográfica durante un promedio de 11 años. Aproximadamente el 39 % de los pacientes estaban en tratamiento con un FAMEsc concomitante.

La variable primaria fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 a la semana 16.

Respuesta clínica

Una mayor proporción de pacientes tratados con Taltz 80 mg Q4W alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con los pacientes tratados con placebo a la semana 16 (Tabla 13). Las respuestas fueron similares independientemente de los tratamientos concomitantes.

Tabla 13. Resultados de eficacia a la semana 16 en el COAST-X, INR^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Diferencia con placebo^h
Respuesta ASAS20 ^d , n (%), INR	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5; 28,8) *
Respuesta ASAS40 ^{d,e} , n (%), INR	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2; 28,5) **
ASDAS			
Cambio desde el inicio	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
Valor inicial	3,8	3,8	
Puntuación BASDAI			
Cambio desde el inicio	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1) *
Valor inicial	7,0	7,2	
SPARCC RM SI^f			
Cambio desde el inicio	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
Valor inicial	5,1	6,3	
ASDAS < 2,1; n (%) (baja actividad de la enfermedad), INR ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Cambio desde el inicio	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
Valor inicial	33,5	32,6	

^a Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = Imputación de no respondedor. ASDAS = Puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante; BASDAI = índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath; CDI = media de mínimos cuadrados del cambio desde el inicio a la semana 16; SPARCC RM SI = Puntuación de la resonancia magnética de las articulaciones sacroilíacas del Consorcio Canadiense de Investigación de espondiloartritis.

^b Los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores

^c En la semana 0, los pacientes recibieron 80 mg o 160 mg de Taltz.

^d Una respuesta ASAS20 se define como una mejora del $\geq 20\%$ y una mejora total desde el inicio ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de los 4 dominios (valoración global del paciente, dolor lumbar, funcionalidad e inflamación), y sin empeoramiento del $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en el dominio restante. Una respuesta ASAS40 se define como una mejora del $\geq 40\%$ y una mejora total desde el inicio ≥ 2 unidades en ≥ 3 de los 4 dominios sin empeoramiento del dominio restante.

^e Variable primaria a la semana 16.

^f El número de pacientes ITT con datos de resonancia magnética al inicio y a la semana 16 es el siguiente: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.

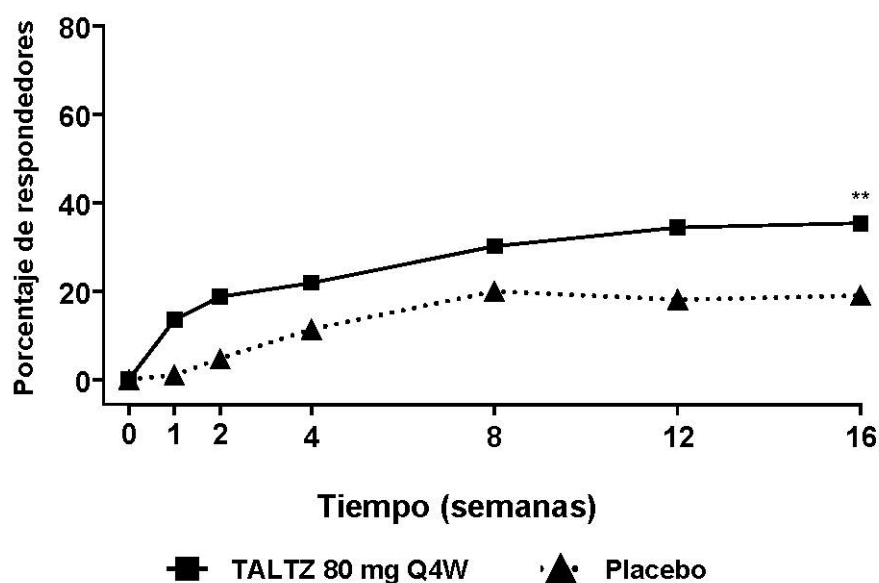
^g Los pacientes a los que les faltaban datos fueron contabilizados como no respondedores. Los porcentajes se basan en el número de pacientes en la población ITT con ASDAS inicial $\geq 2,1$.

^h Los valores notificados son la diferencia entre los % (IC 95 %) para las variables categóricas, y la diferencia entre las MMC (medias de mínimos cuadrados) (IC 95 %) para las variables continuas.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparado con placebo.

La mejora de los componentes principales de los criterios de respuesta ASAS40 (dolor lumbar, BASFI, valoración global del paciente, rigidez) y otras medidas de la actividad de la enfermedad demostraron una importante mejora clínica a la semana 16.

Figura 7. Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ASAS40 hasta la semana 16 en el COAST-X, INR^a



^a Los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores.

** $p < 0,01$ comparado con placebo.

La eficacia se mantuvo hasta la semana 52 según las variables presentadas en la Tabla 13.

Resultados relacionados con la salud

Se mostraron mejoras del dolor lumbar frente a placebo ya en la semana 1 y se mantuvieron hasta la semana 16 [Taltz vs. placebo: COAST-X: -2,4 vs. -1,5]. Además, mayor número de pacientes con Taltz en comparación con placebo lograron un buen estado de salud (ASAS HI ≤ 5) a la semana 16 y a la semana 52.

Resultados a largo plazo en espondiloartritis axial

A los pacientes que completaron uno de los tres estudios pivotaes COAST V/W/X (52 semanas) se les ofreció participar en un estudio de extensión a largo plazo y retirada de fármaco aleatorizada (COAST-Y, con 350 y 423 pacientes incluidos en Taltz Q4W y Q2W, respectivamente). Entre aquellos que alcanzaron la remisión 157/773 (20,3 %) (puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante [ASDAS] $< 1,3$ al menos una vez, y ninguna puntuación de ASDAS $\geq 2,1$, en las semanas 16 y 20), 155 pacientes expuestos a Taltz hasta 76 semanas fueron aleatorizados en la semana 24 del estudio COAST-Y (placebo, N=53; Taltz Q4W, N=48; y Taltz Q2W, N=54); de ellos, 148 (95,5 %) completaron la visita de la semana 64 (placebo, N=50; Taltz Q4W, N=47; Taltz Q2W, N=51). La variable primaria fue la proporción de pacientes de la población aleatorizada que se le retiró el fármaco y que no experimentó un brote durante las semanas 24-64 (grupos combinados de Taltz Q2W y Taltz Q4W frente a placebo). Una proporción significativamente mayor de pacientes (INR) en los grupos combinados de Taltz (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) y Taltz Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) no tuvo ningún brote durante las semanas 24-64 en comparación con los que se retiraron de Taltz a placebo (54,7 % 29/53). Taltz (tanto en los grupos combinados de Taltz como en el grupo de Taltz Q4W) retrasó significativamente el tiempo hasta el brote (Test de Log-Rank $p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente) en comparación con placebo.

En los pacientes que recibieron Taltz Q4W de forma continuada (N=157), se mantuvieron respuestas ASAS40, ASDAS $< 2,1$ y BASDAI50 hasta la semana 116.

Inmunizaciones

En un estudio en sujetos sanos, no se identificaron problemas de seguridad por dos vacunas inactivadas (tétanos y pneumococo) recibidas después de dos dosis de ixekizumab (160 mg y una

segunda dosis de 80 mg dos semanas más tarde). Sin embargo, los datos sobre inmunización fueron insuficientes para concluir que la respuesta inmune era adecuada para estas vacunas tras la administración de Taltz.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Taltz en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la psoriasis en placas y artritis psoriásica/espondiloartritis axial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola dosis subcutánea de ixekizumab en pacientes con psoriasis, la media de las concentraciones pico se alcanzó entre los 4 a 7 días durante un intervalo de dosis de 5 a 160 mg. La media (DE) de concentración plasmática máxima (C_{max}) de ixekizumab tras los 160 mg de la dosis de inicio fue de 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Tras una dosis de inicio de 160 mg, se alcanzó el estado estacionario a la semana 8 con un régimen posológico de 80 mg Q2W. Las estimaciones de la media (DE) de $C_{max,ss}$ (concentración máxima del estado estacionario) y $C_{trough,ss}$ (concentración valle del estado estacionario) son 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ y 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Tras un cambio de régimen posológico de 80 mg Q2W a 80 mg Q4W a la semana 12, el estado estacionario se alcanzaría tras aproximadamente 10 semanas. Las estimaciones de la media (DE) de $C_{max,ss}$ y $C_{trough,ss}$ son 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ y 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

La biodisponibilidad media de ixekizumab tras la administración subcutánea fue de 54 % a 90 % en todos los análisis.

Distribución

En los análisis farmacocinéticos poblacionales, el volumen total medio de distribución en el estado estacionario fue 7,1 l.

Biotransformación

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que como tal se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos siguiendo vías catabólicas de la misma forma que una inmunoglobulina endógena.

Eliminación

En los análisis PK poblacionales, el aclaramiento sérico medio fue 0,0161 l/h. El aclaramiento es independiente de la dosis. El análisis farmacocinético de la población estimó que la media de la semivida de eliminación es 13 días en pacientes con psoriasis en placas.

Linealidad/no linealidad

La exposición (AUC) aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 5 a 160 mg administrados como una inyección subcutánea.

Propiedades farmacocinéticas en todas las indicaciones

Las propiedades farmacocinéticas de Taltz fueron similares en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica.

Pacientes de edad avanzada

De los 4204 pacientes con psoriasis en placas expuestos a Taltz en los estudios clínicos, un total de 301 tenía 65 años o más y 36 pacientes tenían 75 años o más. De los 1118 pacientes con artritis psoriásica expuestos a Taltz en los estudios clínicos, un total de 122 pacientes tenía 65 años o más y 6 pacientes tenían 75 años o más.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales con un limitado número de pacientes de edad avanzada (n = 94 con una edad \geq 65 años y n = 12 con una edad de \geq 75 años), el aclaramiento en pacientes de edad avanzada y en pacientes menores de 65 años fue similar.

Insuficiencia renal o hepática

No se llevaron a cabo estudios clínicos farmacológicos específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y hepática sobre la PK de ixekizumab. Se espera que la eliminación renal de ixekizumab sin metabolizar, un IgG Mab, sea baja o de importancia menor. De forma parecida las IgG Mabs son principalmente eliminadas por catabolismo intracelular y no se espera que la insuficiencia hepática influya sobre el aclaramiento de ixekizumab.

Población pediátrica

A los pacientes pediátricos con psoriasis (de 6 a menos de 18 años) se les administró ixekizumab a la dosis terapéutica recomendada en pediatría durante 12 semanas. Los pacientes que pesaban > 50 kg y de 25 a 50 kg tuvieron una concentración media \pm DE en estado estacionario de $3,8 \pm 2,2$ μ g/ml y $3,9 \pm 2,4$ μ g/ml, respectivamente, en la semana 12.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas, las evaluaciones farmacológicas de seguridad y los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

La administración de ixekizumab a monos cynomolgus durante 39 semanas a dosis subcutáneas de hasta 50 mg/kg semanalmente, no produjo toxicidad en órganos o efectos adversos sobre la función inmune (p.ej. respuesta de anticuerpos dependiente de células T y actividad de las células NK). Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg a monos se corresponde aproximadamente con 19 veces la dosis de inicio de Taltz de 160 mg y en monos supone una exposición (AUC) que es al menos 61 veces mayor a la exposición media en el estado estacionario prevista en seres humanos a los que se les administró el régimen de dosificación recomendado.

No se han llevado a cabo estudios preclínicos para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de ixekizumab.

En monos cynomolgus sexualmente maduros que recibieron ixekizumab durante 13 semanas a una dosis semanal subcutánea de 50 mg/kg, no se observaron efectos sobre órganos reproductores, ni tampoco sobre el ciclo menstrual o el esperma.

En los estudios de toxicidad en el desarrollo, ixekizumab mostró que podía atravesar la placenta y estaba presente en la sangre de crías de hasta 6 meses. Tuvo lugar una mayor incidencia de mortalidad posnatal en las crías de monos que habían recibido ixekizumab comparada con controles concurrentes. Principalmente esto se relacionó con partos prematuros o abandono de las crías por parte de las madres, estos son hallazgos frecuentes en estudios con primates no-humanos y considerados clínicamente irrelevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

Se puede utilizar hidróxido de sodio para ajustar el pH

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C a 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Taltz se puede conservar sin refrigerar hasta 5 días a una temperatura no superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de solución en una jeringa de vidrio transparente tipo I.

Tamaño de envases de 1, 2 o 3 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las instrucciones para usar la jeringa, incluidas en el prospecto, se deben seguir cuidadosamente. La jeringa precargada es para un solo uso.

Taltz no se debe utilizar si aparecen partículas o si la solución es turbia y/o claramente marrón.

Si Taltz se ha congelado no se debe utilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de 40 mg de ixekizumab para niños con peso corporal de 25-50 kg

Las dosis de ixekizumab de 40 mg deben ser preparadas y administradas por un profesional sanitario cualificado.

Utilice solo la jeringa precargada Taltz 80 mg solución inyectable cuando prepare las dosis pediátricas de 40 mg prescritas.

1. Expulse todo el contenido de la jeringa precargada en un frasco de vidrio estéril y transparente. NO agite ni gire el vial.
2. Utilice una jeringa desechable de 0,5 ml o 1 ml y una aguja estéril para retirar la dosis prescrita (0,5 ml para 40 mg) del vial.
3. Cambie la aguja y utilice una aguja estéril de calibre 27 para inyectar al paciente. Deseche cualquier resto de ixekizumab no utilizado que quede en el vial.

La preparación de ixekizumab debe administrarse dentro de las 4 horas siguientes a la perforación del vial estéril a temperatura ambiente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/abril/2016

Fecha de la última renovación: 17/diciembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 80 mg de ixekizumab en 1 ml.

Ixekizumab se produce en células CHO (*Chinese Hamster Ovary*, CHO por sus siglas en inglés) por tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es transparente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos.

Psoriasis en placas pediátrica

Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños desde 6 años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos.

Artritis psoriásica

Taltz, en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) (ver sección 5.1).

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado.

Posología

Psoriasis en placas en adultos

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas (QW4).

Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años)

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años (ver sección 5.1). Los datos disponibles no apoyan una posología para un peso inferior a 25 kg.

La dosis recomendada administrada por inyección subcutánea en niños se basa en las siguientes categorías de peso:

Peso corporal de los niños	Dosis de inicio recomendada (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas (Q4W) posteriormente
Más de 50 kg	160 mg (dos inyecciones de 80 mg)	80 mg
25 a 50 kg	80 mg	40 mg

Las dosis de 40 mg se deben preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado utilizando las jeringas precargadas comercializadas de Taltz 80 mg/1ml.

Utilice la pluma precargada de Taltz 80 mg solo en aquellos niños que requieren una dosis de 80 mg y no requieren una preparación de dosis.

No se recomienda el uso de Taltz en niños con un peso inferior a 25 kg. Se deben registrar los pesos corporales en pediatría y se deben evaluar regularmente antes de la dosificación.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante, la dosis recomendada es la misma que para psoriasis en placas.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas (para más información ver sección 5.1).

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas en adultos y niños, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado Taltz en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Psoriasis en placas pediátrica (por debajo de un peso corporal de 25 kg y menores de 6 años)

El uso de Taltz en niños con un peso por debajo de 25 kg y menores de 6 años para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave no es relevante.

Artritis psoriásica pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 2 a menos de 18 años en el tratamiento de la artritis psoriásica (una categoría de artritis idiopática juvenil). No se dispone de datos. El uso de Taltz en niños menores de 2 años para la indicación de artritis psoriásica no es relevante.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Taltz se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/la pluma no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Taltz tras una formación adecuada en técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. En el prospecto y en el manual de usuario se encuentran amplias instrucciones para la administración.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

El tratamiento con Taltz se asocia con un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña (ver sección 4.8).

Taltz se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante o un historial de infección recurrente. Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. Si se desarrolla una infección, se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes e interrumpir Taltz si el paciente no responde al tratamiento estándar o si la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz hasta que la infección se resuelva.

Taltz no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema, urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz e iniciar tratamiento apropiado.

Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

Se han notificados casos *de novo* o exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal con ixekizumab (ver sección 4.8). No se recomienda el uso de ixekizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe suspender el tratamiento con ixekizumab si el paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o presenta una exacerbación de la enfermedad preexistente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunizaciones

Taltz no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas (ver sección 5.1).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de Taltz en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

En los análisis farmacocinéticos de la población, la eliminación de ixekizumab no se vio afectada por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINE, sulfasalazina o metotrexato.

Sustratos del citocromo P450

Los resultados de un estudio de interacción en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con sustancias metabolizadas por CYP3A4 (es decir, midazolam), CYP2C9 (es decir, warfarina), CYP2C19 (es decir, omeprazol), CYP1A2 (es decir, cafeína) o CYP2D6 (es decir, dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estas sustancias.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Taltz en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Taltz tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Taltz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección (15,5 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (16,4 %) (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 1) se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada reacción adversa se basan en los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Un total de 8956 pacientes han sido tratados con Taltz en ensayos clínicos con y sin enmascaramiento en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y otras enfermedades autoinmunes. De ellos, 6385 pacientes estuvieron expuestos a Taltz durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19 833 paciente adulto-año, y 196 niños que representan de forma acumulada una exposición de 207 paciente-año.

Tabla 1. Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos y estudios poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuentes	Infección por tiña Herpes simple (mucocutáneo)
	Poco frecuentes	Gripe Rinitis Candidiasis oral Conjuntivitis Celulitis
	Raras	Candidiasis esofágica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria Erupción Eccema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ^a

^a Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección observadas con mayor frecuencia fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción de Taltz.

En los estudios de psoriasis en placas en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de espondiloartritis axial, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (14 % vs. 9 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

Los resultados descritos anteriormente se obtuvieron con la formulación original de Taltz. En un estudio cruzado, aleatorizado, simple ciego en 45 sujetos sanos que comparó la formulación original con la formulación modificada, sin citrato, las puntuaciones de dolor EVA obtenidas durante la inyección fueron estadísticamente significativamente más bajas con la formulación sin citrato frente a la formulación original (diferencia en la media de MC de la puntuación EVA -21,69) y 10 min después de la inyección (diferencia en la media de MC de la puntuación EVA -4,47).

Infecciones

Durante la fase controlada con placebo de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas en adultos, se notificaron infecciones en el 27,2 % de los pacientes tratados con Taltz hasta las 12 semanas comparado con el 22,9 % de los pacientes tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Aparecieron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los pacientes tratados con Taltz y en 3 (0,4 %) de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). Las infecciones se notificaron durante todo el periodo de tratamiento en el 52,8 % de los pacientes tratados con Taltz (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con Taltz (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Evaluación de laboratorio de la neutropenia y trombocitopenia

En los estudios de psoriasis en placas, el 9 % de los pacientes que recibieron Taltz desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1000 células/mm³. Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron Taltz, mostraron un recuento de neutrófilos < 1000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de Taltz. El 3 % de los pacientes expuestos a Taltz pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre $< 150\ 000$ células/mm³ y $\geq 75\ 000$ células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17 % de los pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Taltz tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11 % de los pacientes tratados con Taltz con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8 % tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco.

En los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada hasta 12 semanas, 21 pacientes (18 %) desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente la mitad fueron a títulos bajos y 5 pacientes (4 %) tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados asociados con concentraciones bajas de fármaco. No hubo asociación con la respuesta clínica ni con efectos adversos.

El 5,2 % de los pacientes tratados con Taltz con espondilitis anquilosante a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5 % (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9 % de los pacientes tratados con Taltz con espondiloartritis axial no radiográfica a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo

anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad observado en los niños con psoriasis en placas tratados con Taltz cada 4 semanas es consistente con el perfil de seguridad de los pacientes adultos con psoriasis en placas, con la excepción de las frecuencias de conjuntivitis, gripe y urticaria, que fueron frecuentes. La enfermedad inflamatoria intestinal también fue más frecuente en los pacientes pediátricos, aunque seguía siendo poco frecuente. En el ensayo clínico pediátrico, la enfermedad de Crohn se produjo en el 0,9 % de los pacientes del grupo de Taltz y en el 0 % de los pacientes del grupo de placebo durante las 12 semanas del período controlado por placebo. La enfermedad de Crohn se produjo en un total de 4 pacientes tratados con Taltz (2,0 %) durante la combinación del período controlado con placebo y el de mantenimiento del ensayo clínico pediátrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Durante los estudios clínicos se han administrado por vía subcutánea dosis de hasta 180 mg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En estudios clínicos, se han notificado sobredosis de hasta 240 mg, por vía subcutánea, como una administración única, sin ningún acontecimiento adverso grave. En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC13

Mecanismo de acción

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une con una afinidad alta (< 3 pm) y de forma específica a la interleuquina 17A (tanto a la IL-17A como a la IL-17A/F). Concentraciones elevadas de IL-17A se asocian con la patogénesis de la psoriasis mediante promoción de la activación y proliferación queratinocítica, así como en la patogénesis de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial, al provocar una inflamación que conduce a una erosión ósea y a la formación patológica de hueso nuevo. La neutralización de la IL-17A por ixekizumab inhibe estas acciones. Ixekizumab no se une a los ligandos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F.

Estudios de unión *in vitro* confirmaron que ixekizumab no se une a los receptores humanos Fcγ I, IIa y IIIa ni al componente del complemento C1q.

Efectos farmacodinámicos

Ixekizumab modula las respuestas biológicas que están inducidas o reguladas por la IL-17A. Basado en datos de biopsias de piel psoriásica procedentes de un estudio de fase I, se observó una tendencia

relacionada con la dosis hacia una disminución del grosor epidérmico, número de queratinocitos proliferantes, células T y de células dendríticas, así como reducciones de los marcadores inflamatorios locales desde los niveles iniciales al día 43. Como consecuencia directa el tratamiento con ixekizumab reduce el eritema, así como la induración y descamación presente en las lesiones de la psoriasis en placas.

Taltz ha demostrado que reduce (en la primera semana de tratamiento) los niveles de proteína C reactiva, que es un marcador de la inflamación.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas en adultos

La eficacia y seguridad de Taltz se evaluó en tres estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos (N=3866) con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o a tratamiento sistémico (UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3). La eficacia y seguridad de Taltz se evaluó también frente a etanercept (UNCOVER-2 y UNCOVER-3). Los pacientes aleatorizados a Taltz con un sPGA (0,1) (*static Physician Global Assessment*, sPGA por sus siglas en inglés) respondedores a la semana 12 volvieron a ser aleatorizados para recibir placebo o Taltz durante 48 semanas adicionales (UNCOVER-1 y UNCOVER-2). Los pacientes aleatorizados a placebo, etanercept o Taltz no respondedores debido al sPGA (0,1), recibieron Taltz durante 48 semanas. Además, la eficacia y seguridad a largo plazo se evaluó en los tres estudios hasta un total de 5 años en los pacientes que participaron durante todo el estudio.

El 64 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento sistémico (biológico, sistémico convencional o psoralenos más radiación ultravioleta A (PUVA)), el 43,5 % fototerapia previa, el 49,3 % un tratamiento sistémico convencional previo y el 26,4 % tratamiento previo con biológicos. El 14,9 % recibieron al menos un agente anti-TNF alfa y el 8,7 % un anti IL-12/IL-23. El 23,4 % de los pacientes tenía antecedentes de artritis psoriásica de base.

En los tres estudios las covariables primarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI75 (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI por sus siglas en inglés) y una respuesta del sPGA de “0” (“blanqueamiento completo”) o 1 (“afectación mínima”) a la semana 12 frente a placebo. La mediana en la puntuación PASI basal fue de 17,4 a 18,3. Entre el 48,3 % y el 51,2 % de los pacientes tuvieron una puntuación del sPGA basal de grave a muy grave y el valor basal medio en la escala de puntuación numérica para prurito (*itch Numerical Rating Scale*, itch NRS por sus siglas en inglés) fue desde 6,3 a 7,1.

Respuesta clínica a las 12 semanas

En el UNCOVER-1 se aleatorizó a 1296 pacientes (1:1:1) para recibir placebo o Taltz (80 mg cada dos o cada cuatro semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) durante 12 semanas.

Tabla 2. Resultados de eficacia a la semana 12 en el UNCOVER-1

Variables	Número de pacientes (%)			Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA de “0” (blanqueamiento completo)	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)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores

^a $p < 0,001$ comparado con placebo

^b Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

En el UNCOVER-2 se aleatorizó a 1224 pacientes (1:2:2:2) para recibir placebo, Taltz (80 mg cada dos o cada 4 semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) o etanercept 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas.

Tabla 3. Resultados de eficacia a la semana 12 en el UNCOVER-2

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg dos veces a la semana (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	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 de “0” (blanqueamiento completo)	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)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^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)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores.

^a $p < 0,001$ comparado con placebo

^b $p < 0,001$ comparado con etanercept

^c $p < 0,01$ comparado con placebo

^d Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

En el UNCOVER-3 se aleatorizó a 1346 pacientes (1:2:2:2) para recibir placebo o Taltz (80 mg cada dos o cada cuatro semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) o etanercept 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas.

Tabla 4. Resultados de eficacia en la semana 12 en el UNCOVER-3

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg dos veces a la semana (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	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 de “0” (blanqueamiento completo)	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)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^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)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores

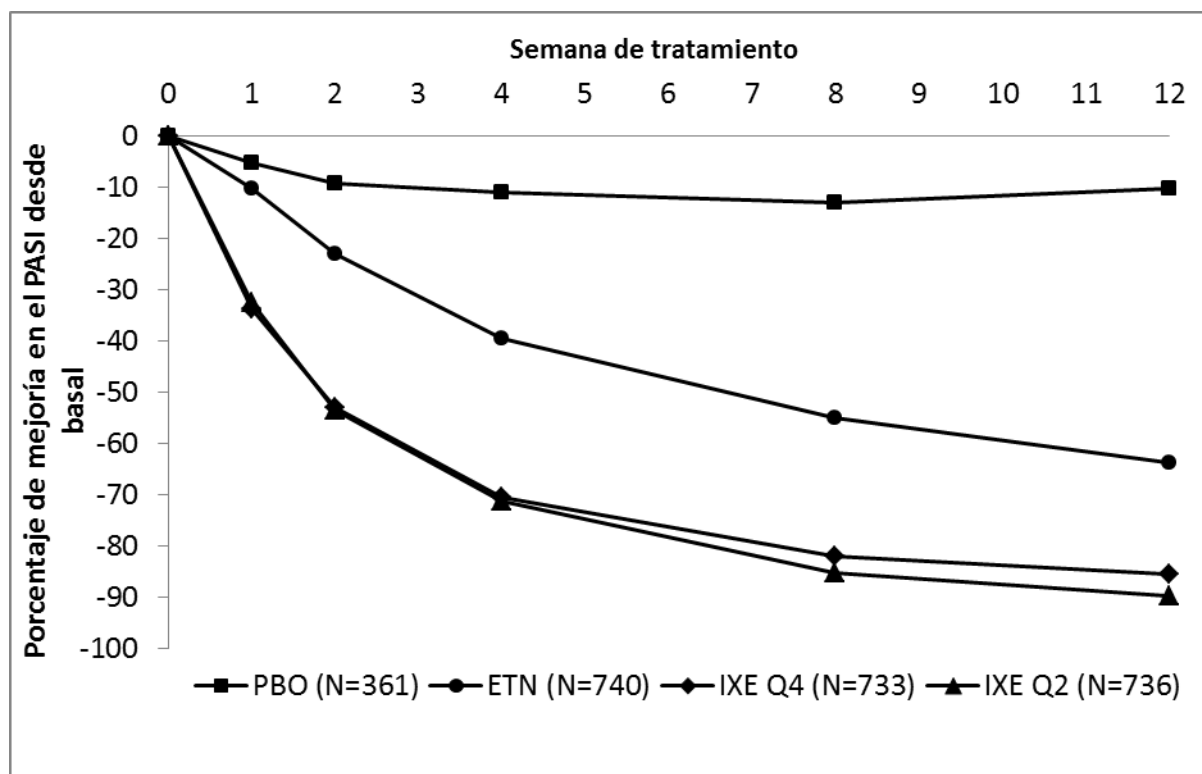
^a $p < 0,001$ comparado con placebo

^b $p < 0,001$ comparado con etanercept

^c Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Taltz se asoció con un rápido comienzo de eficacia con una reducción $> 50\%$ en el PASI medio a la semana 2 (Figura 1). A la semana 1, el porcentaje de pacientes que alcanzó el PASI 75 fue significativamente mayor con Taltz en comparación con placebo y etanercept. Aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con Taltz, alcanzaron una puntuación PASI < 5 a la semana 2, más del 55% alcanzó una puntuación PASI < 5 a la semana 4 y aumentó hasta el 85% a la semana 12 (comparado con el 3%, 14% y 50% para etanercept). A la semana 1, se vieron mejoras significativas en la gravedad del prurito en los pacientes tratados con Taltz.

Figura 1. Puntuación PASI, porcentaje de mejoría de cada visita tras el basal (*modified Baseline Observed Carried Forward*, mBOCF por sus siglas en inglés) en la población por intención de tratar durante el periodo de inducción de dosis - UNCOVER-2 y UNCOVER-3



La eficacia y seguridad de Taltz se demostró independientemente de la edad, sexo, raza, peso corporal, gravedad del PASI basal, localización de las placas, concurrencia de la artritis psoriásica y del tratamiento previo con un biológico. Taltz fue eficaz en pacientes sin antecedentes de tratamiento sistémico, sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico anti-TNF y en los pacientes que habían fracasado con un tratamiento previo con un biológico anti-TNF.

En los pacientes identificados como no respondedores a etanercept debido a un sPGA (0,1) a la semana 12 en el UNCOVER-2 (N=200), tras un periodo de lavado de 4 semanas, se les cambió el tratamiento a Taltz 80 mg Q4W. Después de 12 semanas de tratamiento con Taltz, el 73 % y 83,5 % de los pacientes alcanzaron un sPGA (0,1) y un PASI 75, respectivamente.

En 2 estudios clínicos que incluyeron un comparador activo (UNCOVER-2 y UNCOVER-3), el índice de reacciones adversas graves fue 1,9 % tanto para etanercept como para Taltz, y la tasa de interrupción debido a efectos adversos fue de 1,2 % para etanercept y 2,0 % para Taltz. La tasa de infecciones fue 21,5 % para etanercept y 26,0 % para Taltz, siendo 0,4 % graves para etanercept y 0,5 % para Taltz.

Mantenimiento de la respuesta a la semana 60 y hasta los 5 años

Los pacientes inicialmente aleatorizados a Taltz y que fueron respondedores a la semana 12 (esto es puntuación sPGA de 0 o 1) en el UNCOVER-1 y UNCOVER-2 fueron realeatorizados para recibir tratamiento durante 48 semanas adicionales con: placebo o Taltz (80 mg cada 4 o 12 semanas [Q4W o Q12W]).

Para pacientes respondedores a la semana 12 con un sPGA (0,1), que fueron realeatorizados a una retirada del tratamiento (esto es, placebo), la mediana del tiempo de recaída (sPGA \geq 3) fue de 164 días en los estudios integrados UNCOVER-1 y UNCOVER-2. Entre estos pacientes, el 71,5 % volvió a alcanzar una respuesta sPGA (0,1) en las 12 semanas siguientes a la reinstauración del tratamiento con Taltz 80 mg Q4W.

Tabla 5. Mantenimiento de la respuesta y eficacia a la semana 60 (Estudios UNCOVER-1 y UNCOVER-2)

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	80 mg Q4W (inducción)/ Placebo (mantenimiento) (N = 191)	80 mg Q2W (inducción)/Placebo (mantenimiento) (N = 211)	80 mg Q4W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento) (N = 195)	80 mg Q2W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento) (N = 221)	80 mg Q4W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento)	80 mg Q2W (inducción) / 80 mg Q4W (mantenimiento)
Mantenimiento de sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	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)
Mantenimiento o logro de sPGA 0 (blanqueamiento completo)	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)
Mantenimiento o logro de 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)
Mantenimiento o logro 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)
Mantenimiento o logro de 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)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población de análisis

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores

^ap < 0,001 comparada con placebo

Taltz fue eficaz en el mantenimiento de la respuesta en pacientes sin antecedentes de tratamiento sistémico, sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un anti-TNF/biológico y en pacientes que habían fracasado con un tratamiento anti-TNF/biológico.

A la semana 12 se demostraron mejoras significativamente mayores desde niveles basales en comparación con placebo y etanercept en la psoriasis ungueal (medidos según la escala *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI por sus siglas en inglés]), en psoriasis del cuero cabelludo (medido según la escala *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI por sus siglas en inglés]) y en psoriasis palmoplantar (medido según la escala *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI por sus siglas en inglés]) y se mantuvieron a la semana 60 en aquellos pacientes tratados con Taltz quienes habían sido respondedores por sPGA (0,1) a la semana 12.

De 591 sujetos que recibieron Taltz Q2W durante el período de inducción y posteriormente Q4W, en los estudios UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3, 427 sujetos completaron 5 años de tratamiento con Taltz; entre estos, 101 pacientes requirieron un aumento de la dosis. Entre los pacientes que completaron la evaluación de la Semana 264 (N=427), se observó que 295 pacientes (69 %), 289 pacientes (68 %) y 205 pacientes (48 %) tenían una respuesta sPGA (0,1), PASI 90 y PASI 100, respectivamente, en la semana 264. En el UNCOVER-1 y UNCOVER-2, se recopiló el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI por sus siglas en inglés) después del período de inducción y se observó que 113 pacientes (66 %) tenían una respuesta DLQI (0,1).

Calidad de vida/resultados percibidos por los pacientes

A la semana 12 y a lo largo de los estudios, Taltz se asoció con una mejoría estadísticamente significativa de la Calidad de Vida relacionada con la Salud medida por los intervalos de descenso medio desde el nivel basal en el DLQI (Taltz 80 mg Q2W desde -10,2 a -11,1, Taltz 80 mg Q4W desde -9,4 a -10,7, etanercept desde -7,7 a -8,0 y placebo desde -1,0 a -2,0). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Taltz, logró un DLQI de 0 o 1. A lo largo de los estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Taltz, alcanzó una reducción de ≥ 4 puntos en la Itch NRS a la semana 12 (84,6 % para Taltz Q2W, 79,2 % para Taltz Q4W y 16,5 % para placebo) y el beneficio se mantuvo a lo largo del tiempo hasta la semana 60 en pacientes tratados con Taltz que fueron respondedores a la semana 12 por tener un sPGA (0 o 1). No hubo ninguna evidencia de empeoramiento de la depresión durante las 60 semanas de tratamiento con Taltz valorado por el *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*.

Estudios comparativos directos poscomercialización

IXORA-S: En un estudio doble ciego Taltz fue superior frente a ustekinumab en el objetivo primario del estudio respuesta PASI 90 a la semana 12 (Tabla 6). El inicio de la respuesta para PASI 75 fue superior ya en la semana 2 ($p < 0,001$) y para PASI 90 y PASI 100 en la semana 4 ($p < 0,001$). La superioridad de Taltz frente a ustekinumab se demostró también en los subgrupos estratificados por peso.

Tabla 6. Tasas de respuestas PASI del estudio comparativo ixekizumab frente a ustekinumab

	Semana 12		Semana 24		Semana 52	
	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**
Pacientes (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 administrado como una dosis de carga seguida de 80 mg a las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 y después 80 mg cada 4 semanas*

** *Dosis en función del peso: Los pacientes tratados con ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg a las semanas 0 y 4, seguidas por la misma dosis cada 12 semanas hasta la semana 52 (dosificadas por peso según la posología aprobada)*

§ *valores p frente a ustekinumab: $p < 0,001$ (valor p solo proporcionado por el objetivo primario)*

IXORA-R: La eficacia y seguridad de Taltz fue también investigada en un estudio aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos, de 24 semanas de duración, que comparó Taltz con guselkumab, siendo Taltz superior ya en la semana 4 en lograr el aclaramiento completo de la piel y en el objetivo primario del estudio (PASI 100 en la semana 12) y no inferior a PASI 100 en la semana 24 (Tabla 7).

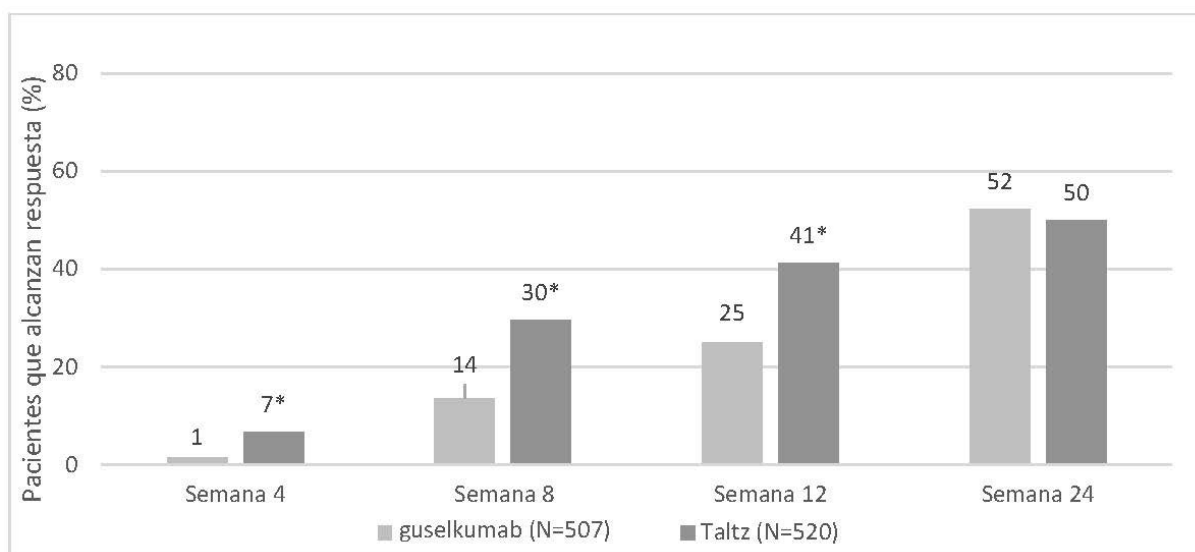
Tabla 7. Respuestas de Eficacia del estudio comparativo ixekizumab frente a guselkumab, población por intención de tratar^a

Variable	Punto temporal	Guselkumab (N=507) respuesta, n (%)	Ixekizumab (N=520) respuesta, n (%)	Diferencia (IXE - GUS), % (IC)	p-valor
Objetivo primario					
PASI 100	Semana 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	< 0,001
Principales objetivos secundarios					
PASI 75	Semana 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	< 0,001
PASI 90	Semana 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	< 0,001
PASI 100	Semana 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	< 0,001
PASI 90	Semana 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	Semana 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	< 0,001
PASI 50	Semana 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	< 0,001
PASI 100	Semana 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	< 0,001
PASI 100	Semana 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = número de pacientes pertenecientes a la población de análisis; n = número de pacientes en la categoría especificada; PASI = índice de la severidad del área de psoriasis; sPGA = static Physician Global Assessment.

^a Las variables se establecieron en este orden

Figura 2. PASI 100 en las semanas 4, 8, 12 y 24, INR



*p<0,001 vs guselkumab en las semanas 4, 8 y 12

INR = Imputación de no respondedor

Eficacia en psoriasis genital

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (IXORA-Q) se llevó a cabo en 149 pacientes adultos (24 % mujeres) con psoriasis genital de moderada a grave (puntuación del sPGA genital ≥ 3), un área mínima de superficie corporal afectada (BSA) del 1 % (60,4 % tenían una BSA ≥ 10 %) y fallo previo o intolerancia a al menos un tratamiento tópico para psoriasis genital. Los pacientes tenían al menos psoriasis en placas moderada (definida como puntuación de sPGA ≥ 3 y que fueran candidatos para fototerapia y/o tratamiento sistémico) durante al menos 6 meses.

Los pacientes aleatorizados a Taltz recibieron una dosis inicial de 160 mg seguida de 80 mg cada 2 semanas durante 12 semanas. La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una

respuesta de al menos un “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima) en el sPGA genital (sPGA genital 0/1). A la semana 12, más pacientes en el grupo de Taltz que en el grupo placebo alcanzaron un sPGA genital 0/1 y un sPGA 0/1 de forma significativa y con independencia del BSA basal (BSA basal 1 % - < 10 % respecto al de ≥ 10 %: sPGA genital “0” o “1”: Taltz 71 %, respecto al 75 %; placebo: 0 %, respecto al 13 %). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Taltz alcanzó una reducción de los resultados percibidos por los pacientes (PROs por sus siglas en inglés) de la gravedad de dolor genital, prurito genital, impacto de la psoriasis genital en la actividad sexual, y Dermatology Quality of Life Index (DLQI por sus siglas en inglés).

Tabla 8. Resultados de eficacia a la semana 12 en adultos con psoriasis genital en el estudio IXORA-Q; INR^a

Variables	Taltz	Placebo	Diferencias respecto a placebo (IC 95%)
Número de pacientes aleatorizados (N)	N=75	N=74	
sPGA genital de “0” o “1”	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA de “0” o “1”	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N con puntuación basal ≥ 3 en la NRS para el prurito en la GPSS	N=62	N=60	
GPSS para prurito genital (≥ 3 puntos de mejora)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N con puntuación basal ≥ 2 en el ítem 2 del SFQ	N=37	N=42	
Puntuación del ítem 2 de la SFQ, “0” (sin limitación alguna) o “1” (raramente limitada)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^aAbreviaturas: INR = imputación de no respondedor; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Escala de Síntomas de Psoriasis Genital; SFQ = Cuestionario de Frecuencia Sexual; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; ^b Una puntuación total en la DLQI de 0,1 indica que la enfermedad de la piel no tiene ningún efecto en absoluto en la calidad de vida del paciente. Un sPGA de “0” o “1” equivalente a “blanqueamiento completo” o “afectación mínima”; NRS = escala de puntuación numérica

Psoriasis en placas pediátrica

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo (IXORA-Peds) incluyó 201 niños de 6 a menos de 18 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definida por una puntuación sPGA ≥ 3 , una afectación ≥ 10 % de la superficie corporal, y una puntuación PASI ≥ 12) que eran candidatos a recibir fototerapia o tratamiento sistémico, o que no estaban controlados adecuadamente con tratamiento tópico.

Los pacientes fueron aleatorizados a placebo (n=56), etanercept (n=30) o Taltz (n=115) con una dosis estratificada según el peso:

- < 25 kg: 40 mg en la semana 0 seguido de 20 mg Q4W (n=4)
- 25 kg a 50 kg: 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg Q4W (n=50)
- > 50 kg: 160 mg en la semana 0 seguido de 80 mg Q4W (n=147)

Los pacientes aleatorizados a etanercept (pacientes con psoriasis grave) recibieron 0,8 mg/kg, sin exceder los 50 mg por dosis, todas las semanas desde la semana 0 hasta la semana 11.

La respuesta al tratamiento se evaluó después de 12 semanas y se definió por la proporción de pacientes que alcanzaron la variable co-primaria: una puntuación sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima) con una mejora de al menos 2 puntos con respecto al inicio y la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción en la puntuación PASI de al menos el 75 % (PASI 75) con respecto al inicio.

Otros resultados evaluados a la semana 12 incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron PASI 90, PASI 100, sPGA de "0" y una mejora en la gravedad del picor medida por una reducción de al menos 4 puntos en una escala de puntuación numérica para prurito (itch Numerical Rating Scale, itch NRS por sus siglas en inglés) de 11 puntos.

Los pacientes tenían una mediana de puntuación en el PASI inicial de 17 en un margen de 12 a 49. La mediana de puntuación de sPGA inicial era grave o muy grave en el 49 %. De todos los pacientes, el 22 % había recibido fototerapia previa y el 32 % había recibido tratamiento sistémico convencional previo para el tratamiento de la psoriasis.

El 25 % de los pacientes (n=43) eran menores de 12 años (el 14 % de los pacientes [n=24] tenían de 6 a 9 años y el 11 % de los pacientes [n=19] tenían de 10 a 11 años); el 75 % (n=128) tenían 12 años o más.

Los datos de respuesta clínica se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con psoriasis en placas, INR

Variables	Taltz ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Diferencia vs placebo (IC 95%)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Diferencia vs etanercept (IC 95 %) ^b
sPGA "0" (blanqueamiento completo) o "1" (afectación mínima) ^c					
Semana 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
Semana 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA "0" (blanqueamiento completo) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
Semana 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Semana 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Itch NRS (mejoría ≥ 4 puntos) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	No evaluado	---

Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = imputación de no respondedor

^a En la semana 0, los pacientes recibieron 160 mg, 80 mg, o 40 mg de Taltz, seguido de 80 mg, 40 mg, o 20 mg cada 4 semanas, dependiendo de la categoría del peso, durante 12 semanas

^b Las comparaciones con etanercept se realizaron dentro de la subpoblación de pacientes con psoriasis grave fuera de Estados Unidos y Canadá (N para Taltz = 38).

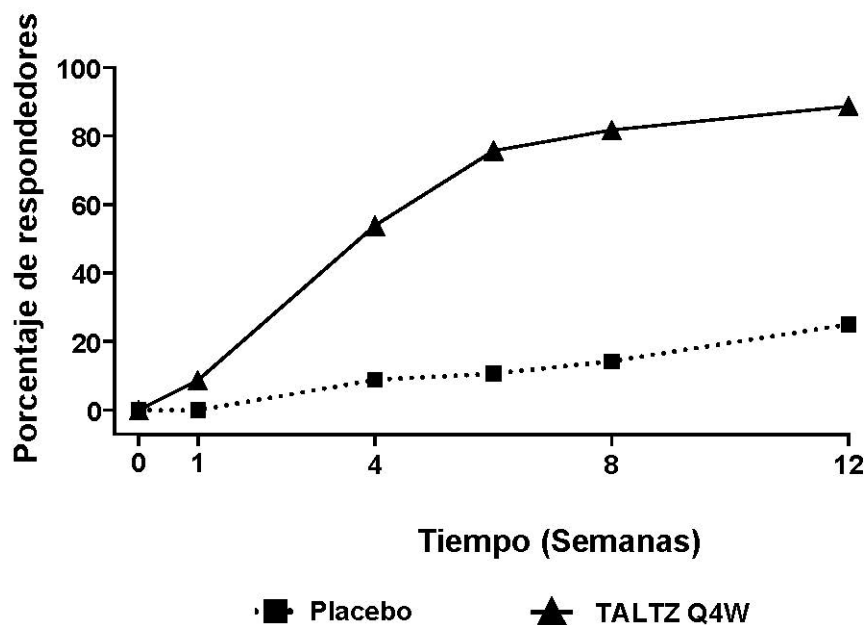
^c Variable co-primaria.

^d Resultados a la semana 12.

^e Itch NRS (mejoría ≥ 4 puntos) en pacientes con una puntuación Itch NRS ≥ 4 inicial. El número de pacientes ITT con una puntuación inicial Itch NRS ≥ 4 son los siguientes: Taltz, n = 83; PBO, n = 40.

^f p < 0,001

Figura 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75 en psoriasis pediátrica hasta la semana 12



Los pacientes del grupo de tratamiento con ixekizumab tuvieron respuestas clínicamente relevantes superiores CDLQI/DLQI (0,1) a la semana 12 (INR) en comparación con placebo. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue evidente desde la semana 4.

Las mejorías a la semana 12 desde el inicio fueron mayores en comparación con placebo en la psoriasis ungueal (medidos según la escala Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI por sus siglas en seinglés]) [NAPSI=0: Taltz 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)], en la psoriasis del cuero cabelludo (medido según la escala Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI por sus siglas en inglés]) [PSSI=0: Taltz 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)] y en la psoriasis palmoplantar (medido según la escala Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI por sus siglas en inglés] [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Artritis psoriásica

Taltz se evaluó en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 780 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas). Los pacientes tenían un diagnóstico de artritis psoriásica (criterios para la clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR]) durante una media de 5,33 años y presentaban además lesiones cutáneas de psoriasis en placas activa (94,0 %) o un historial documentado de psoriasis en placas, con el 12,1 % de los pacientes con psoriasis en placas inicialmente de moderada a grave. Más del 58,9 % y del 22,3 % de los pacientes con artritis psoriásica presentaban al inicio entesitis y dactilitis, respectivamente. La variable primaria para ambos estudios fue la respuesta 20 de la American College of Rheumatology (ACR) a la semana 24, seguido de un largo período de extensión desde la semana 24 a la semana 156 (3 años).

En el estudio 1 en artritis psoriásica (SPIRIT-P1), los pacientes con artritis psoriásica activa sin antecedentes de tratamiento biológico fueron aleatorizados a placebo, adalimumab 40 mg una vez cada 2 semanas (control activo de referencia), Taltz 80 mg una vez cada 2 semanas (Q2W), o 80 mg una vez cada 4 semanas (Q4W). Ambos regímenes de tratamiento con Taltz incluyeron una dosis de inicio de 160 mg. El 85,3 % de los pacientes de este estudio habían recibido tratamiento previo con ≥ 1 FAMEsc. El 53 % de los pacientes habían recibido MTX de forma concomitante a una dosis media semanal de 15,8 mg. El 67 % de los pacientes que habían recibido MTX de forma concomitante recibieron una dosis de 15 mg o superior. Los pacientes con una respuesta insuficiente en la semana 16 recibieron tratamiento de rescate (modificación del tratamiento concomitante). Los pacientes con Taltz Q2W o Q4W se mantuvieron en la dosis originalmente asignada de Taltz. Los pacientes tratados con adalimumab o placebo fueron realeatorizados 1:1 a Taltz Q2W o Q4W a la semana 16 o 24

dependiendo del criterio de respuesta. 243 pacientes completaron el período de extensión de 3 años en Taltz.

En el estudio 2 en artritis psoriásica (SPIRIT-P2) se incluyeron pacientes que fueron tratados previamente con un fármaco anti-TNF e interrumpieron el fármaco anti-TNF por falta de eficacia o intolerancia (pacientes con respuesta insuficiente a anti-TNF). Los pacientes fueron aleatorizados a placebo, Taltz 80 mg una vez cada 2 semanas (Q2W), o 80 mg una vez cada 4 semanas (Q4W). Ambos regímenes de tratamiento con Taltz incluyeron una dosis de inicio de 160 mg. El 56 % y el 35 % de los pacientes eran respondedores insuficientes a 1 anti-TNF o ≥ 2 anti-TNF, respectivamente. El SPIRIT-P2 evaluó 363 pacientes, de los cuales el 41 % recibió MTX de forma concomitante a una dosis media semanal de 16,1 mg. El 73,2 % de los pacientes que habían recibido MTX de forma concomitante recibieron una dosis de 15 mg o superior. Los pacientes con una respuesta insuficiente en la semana 16 recibieron terapia de rescate (modificación del tratamiento concomitante). Los pacientes con Taltz Q2W o Q4W se mantuvieron en la dosis originalmente asignada de Taltz. Los pacientes que recibieron placebo fueron realeatorizados 1:1 a Taltz Q2W o Q4W a la semana 16 o 24 dependiendo del criterio de respuesta. 168 pacientes completaron el período de extensión de 3 años en Taltz.

Signos y síntomas

El tratamiento con Taltz dio como resultado una mejora significativa en cuanto a las medidas de actividad de la enfermedad en comparación con placebo a la semana 24 (ver Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de eficacia a la semana 24 en el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2

Variables	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)
n (%) de respuesta ACR20											
Semana 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
n (%) de respuesta ACR50											
Semana 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
n (%) de respuesta ACR70											
Semana 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
n (%) de mínima actividad de la enfermedad (MDA)											
Semana 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
n (%) de respuesta ACR 50 y PASI 100 en pacientes con ≥ 3 % BSA afectada de psoriasis al inicio del estudio											
Semana 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

Abreviaturas: ACR 20/50/70 = tasa de respuesta de la American College of Rheumatology 20%/50%/70%; ADA = adalimumab; BSA = área de superficie corporal; IC = intervalo de

confianza; Q4W = Taltz 80 mg cada 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg cada 2 semanas; N = número de pacientes en el análisis de población; n = número de pacientes en la categoría especificada; INR = imputación de no respondedor; PASI 100 = índice de severidad y área de psoriasis 100 % de mejora; PBO = placebo

Nota: los pacientes que fueron rescatados a la semana 16 o que discontinuaron o para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores para el análisis a la semana 24. Uso concomitante con FAMEsc incluyendo MTX, leflunomida y sulfasalazina.

a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ comparado con placebo

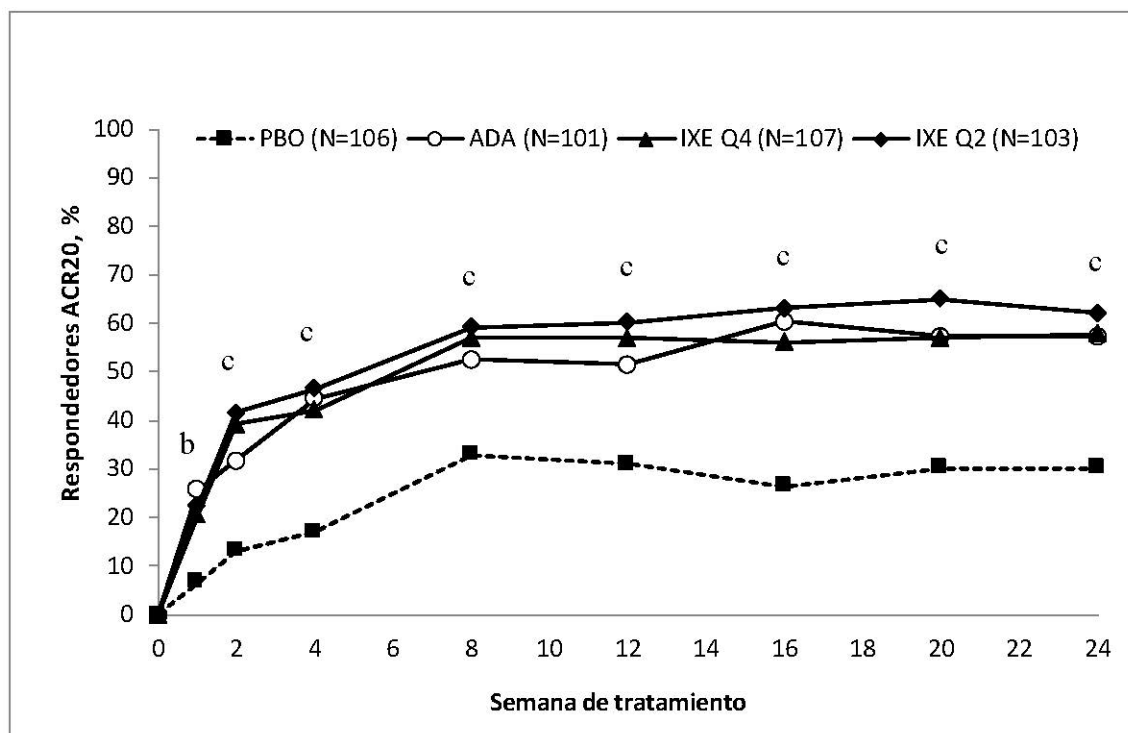
En pacientes con dactilitis o entesitis preexistente, el tratamiento con Taltz Q4W dio como resultado mejorías en dactilitis y entesitis a la semana 24 en comparación con placebo (resolución: 78 % vs. 24 %; $p < 0,001$, y 39 % vs. 21 %; $p < 0,01$, respectivamente).

En pacientes con ≥ 3 % BSA, la mejora del aclaramiento de la piel a la semana 12 medido como una mejoría del 75 % en el Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI 75), fue del 67 % (94/141) para aquellos tratados con el régimen de tratamiento Q4W, y del 9 % (12/134) para aquellos tratados con placebo ($p < 0,001$). La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 100 a la semana 24 fue mayor con Taltz Q4W comparado con placebo ($p < 0,001$).

En pacientes que padecen psoriasis en placas de moderada a grave y artritis psoriásica de forma concomitante, el régimen de dosis de Taltz Q2W mostró una tasa de respuesta significativamente mayor para PASI 75, PASI 90 y PASI 100 en comparación con placebo ($p < 0,001$) y demostró beneficio clínicamente significativo sobre el régimen de dosis Q4W.

Las respuestas al tratamiento con Taltz fueron significativamente mayores que las respuestas a placebo tan pronto como en la semana 1 para ACR 20, en la semana 4 para ACR 50 y en la semana 8 para ACR 70 y se mantuvo hasta la semana 24; los efectos se mantuvieron durante 3 años para los pacientes que permanecieron en el estudio.

Figura 4. Respuesta ACR 20 en el SPIRIT-P1 a lo largo del tiempo hasta la semana 24



Para ambos regímenes de tratamiento con Taltz Q2W y Q4W: b $p < 0,01$ y c $p < 0,001$ comparado con placebo

En el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2, se observaron respuestas similares para ACR 20/50/70 en pacientes con artritis psoriásica a pesar de que estuviesen o no con tratamiento concomitante con FAMEsc, incluyendo tratamiento con MTX.

En el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2, se mostraron mejoras en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluyendo la evaluación del dolor del paciente. A la semana 24 la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta Criterio de Respuesta a Artritis Psoriásica (PsARC) modificada fue superior en los pacientes tratados con Taltz comparado con placebo.

En el SPIRIT-P1, la eficacia se mantuvo hasta la semana 52 valorado según ACR 20/50/70, MDA, resolución de entesitis, resolución de dactilitis, y tasas de respuesta PASI 75/90/100.

La eficacia y seguridad de Taltz fue demostrada independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, peso corporal de base, afectación por psoriasis en placas de base, PCR basal, DAS28-PCR basal, uso concomitante con corticosteroides, y tratamiento previo con un biológico. Taltz fue eficaz en pacientes sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico y en los pacientes que habían fracasado a un tratamiento biológico.

En el SPIRIT-P1, 63 pacientes completaron 3 años de tratamiento con ixekizumab Q4W. Entre los 107 pacientes que se aleatorizaron a ixekizumab Q4W (análisis INR en población ITT), se observó que 54 pacientes (50 %), 41 pacientes (38 %), 29 pacientes (27 %) y 36 pacientes (34 %) tuvieron una respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y MDA, respectivamente, en la semana 156.

En el SPIRIT-P2, 70 pacientes completaron 3 años de tratamiento con ixekizumab Q4W. Entre los 122 pacientes que se aleatorizaron a ixekizumab Q4W (análisis INR en población ITT), se observó que 56 pacientes (46 %), 39 pacientes (32 %), 24 pacientes (20 %) y 33 (27 %) tuvieron una respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y MDA, respectivamente, en la semana 156.

Respuesta radiográfica

En el SPIRIT-P1, se evaluó radiográficamente la inhibición de la progresión del daño estructural y se expresó como el cambio en la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, en la puntuación de la erosión (ES) y en la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN) a la semana 24 y 52, comparado con el estado basal. En la Tabla 11 se presentan los datos a la semana 24.

Tabla 11. Cambio en la puntuación total de Sharp modificada en el SPIRIT-P1

					Diferencias respecto a placebo (IC 95 %)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Puntuación basal, media (DE)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Cambio respecto a la basal medio a la semana 24, MMC (ES)	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

Abreviaturas: ADA = adalimumab; IC = intervalo de confianza; Q4W = Taltz 80 mg cada 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg cada 2 semanas; MMC = media por mínimos cuadrados; N = número de pacientes en el análisis de población; PBO = placebo; ES = error estándar; DE: desviación estándar

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ comparado con placebo

Taltz inhibió la progresión radiológica del daño articular a la semana 24 (Tabla 11) y el porcentaje de pacientes sin progresión del daño articular (definido como un cambio desde el estado basal en mTSS de $\leq 0,5$) desde la aleatorización hasta la semana 24 fue del 94,8 % en Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0 %

en Taltz Q4W ($p=0,026$), 95,8 % en adalimumab ($p< 0,001$), todos en comparación al 77,4 % para placebo. El cambio medio desde el estado basal a la semana 52 en mTSS fue 0,27 para placebo/Taltz Q4W, 0,54 para Taltz Q4W/Taltz Q4W, y 0,32 para adalimumab/Taltz Q4W. El porcentaje de pacientes sin progresión radiológica del daño articular desde la aleatorización hasta la semana 52 fue del 90,9 % para placebo/Taltz Q4W, 85,6 % para Taltz Q4W/Taltz Q4W, y 89,4 % para adalimumab/Taltz Q4W. Los pacientes no tuvieron progresión estructural desde el inicio (definida como $mTSS \leq 0,5$) en las secciones del tratamiento según lo siguiente: Placebo/Taltz Q4W 81,5 % ($N=22/27$), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6 % ($N=53/72$) y adalimumab/Taltz Q4W 88,2 % ($N=30/34$).

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

Tanto en el SPIRIT-P1 como en el SPIRIT-P2, los pacientes tratados con Taltz Q2W ($p< 0,001$) y Q4W ($p< 0,001$) mostraron una mejora significativa en la función física comparado con los pacientes tratados con placebo evaluado por el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) a la semana 24, y se mantuvo a la semana 52 en el SPIRIT-P1.

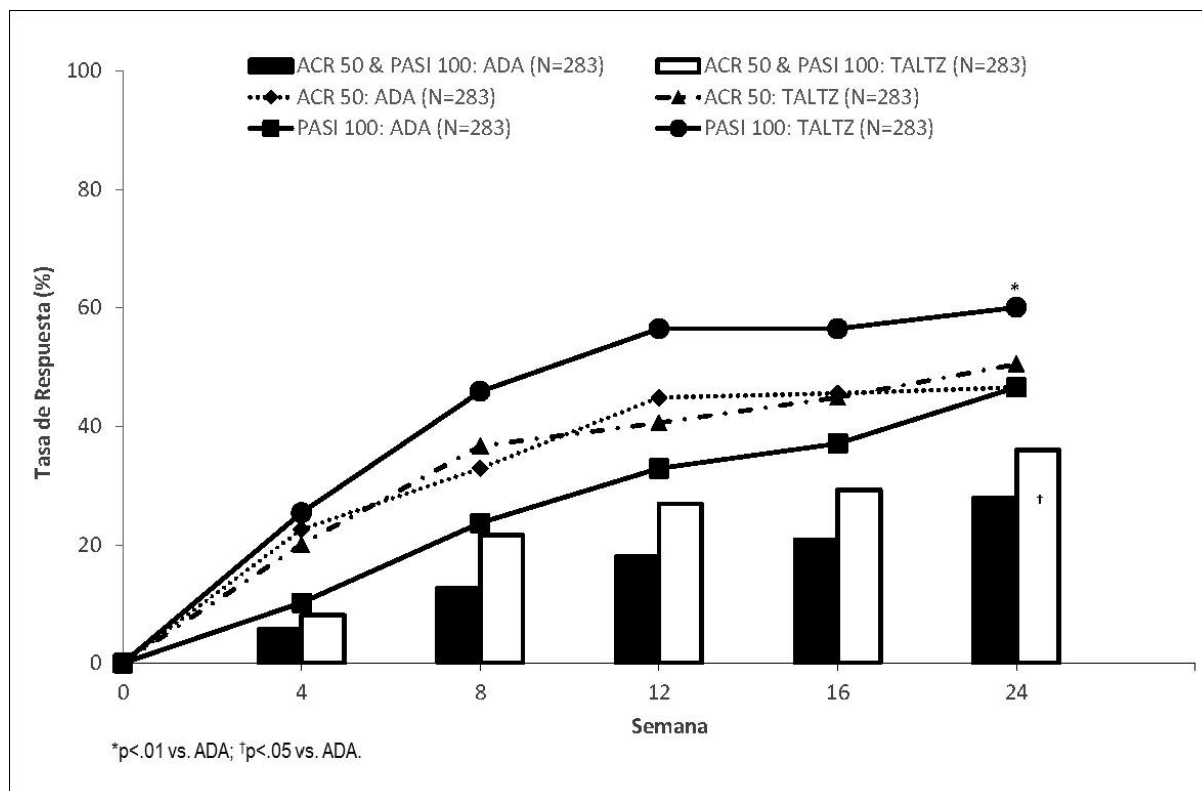
Los pacientes tratados con Taltz notificaron mejoras en la calidad de vida medida según la puntuación del resumen del componente físico del cuestionario de salud Short Form-36 (SF-36 PCS) ($p<0,001$). Asimismo, se observaron mejoras demostradas en el grado de fatiga evaluado por la puntuación del Fatigue severity NRS ($p< 0,001$).

Estudio post-comercialización, directo comparativo en fase 4

La eficacia y seguridad de Taltz se investigó en un estudio paralelo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, simple ciego (SPIRIT-H2H) comparado con adalimumab (ADA) en 566 pacientes con artritis psoriásica sin antecedentes de tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb). Los pacientes se estratificaron al inicio basándose en el uso concomitante de FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) y la presencia de psoriasis de moderada a grave ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ y $sPGA \geq 3$).

Taltz fue superior a ADA en el objetivo primario del estudio: la obtención simultánea de la respuesta ACR 50 y PASI 100 en la semana 24 (Taltz 36,0 % vs ADA 27,9 %; $p=0,036$; intervalo de confianza del 95 % [0,5 %, 15,8 %]). Taltz también demostró no inferioridad (margen pre-especificado de -12%) frente a ADA en ACR 50 (análisis por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés): Taltz 50,5% vs ADA 46,6 %; diferencia de 3,9 % vs ADA; intervalo de confianza del 95 % [-4,3 %; 12,1 %]; análisis establecido por protocolo (per-protocol set, PPS, por sus siglas en inglés) de Taltz: 52,3 %, ADA: 53,1 %, diferencia: -0,8 % [IC: -10,3 %; 8,7 %]) y superioridad en PASI 100 en la semana 24 (60,1 % con Taltz vs 46,6 % con ADA, $p=0,001$), siendo estas las principales variables secundarias del estudio. En la semana 52 una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Taltz frente a ADA lograron simultáneamente ACR50 y PASI 100 [39 % (111/283) frente a 26 % (74/283)] y PASI 100 [64 % (182/283) frente a 41 % (117/283)]. El tratamiento con Taltz y ADA dio como resultado respuestas similares para el ACR50 [49,8 % (141/283) frente a 49,8 % (141/283)]. Las respuestas a Taltz fueron consistentes cuando se usó como monoterapia o de forma concomitante con metotrexato.

Figura 5. Tasas de respuesta de la variable primaria (ACR 50 y PASI 100 simultáneos) y principales variables secundarias (ACR 50; PASI 100) entre las semanas 0 – 24 [población ITT, INR]**



** Taltz 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas hasta la semana 12 y después cada 4 semanas para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave o 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 4 semanas para el resto de pacientes, ADA 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg cada 2 semanas desde la semana 1 para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave o 40 mg en la semana 0, seguido de 40 mg cada 2 semanas para el resto de pacientes.

El nivel de significación solo se proporcionó para la variable que fue predefinida y testada la multiplicidad.

Espondiloartritis axial

Taltz se evaluó en un total de 960 pacientes adultos con espondiloartritis axial en tres estudios aleatorizados controlados con placebo (dos en espondilitis anquilosante y uno en espondiloartritis axial no radiográfica).

Espondilitis anquilosante

Taltz se evaluó en un total de 657 pacientes en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (COAST-V y COAST-W) en pacientes adultos que tenían enfermedad activa según la definición del índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés) ≥ 4 y dolor de espalda total ≥ 4 en una escala de clasificación numérica a pesar del tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Al inicio de los dos estudios, los pacientes tenían síntomas durante un promedio de 17 años (mediana de 16 años). Al inicio del estudio, aproximadamente el 32 % de los pacientes estaban en tratamiento concomitante con FAMEsc.

El COAST-V evaluó a 341 pacientes que no habían recibido tratamiento biológico previo, tratados con 80 mg o 160 mg de Taltz en la semana 0, seguidos de 80 mg cada 2 semanas (Q2W) o cada 4 semanas (Q4W), 40 mg de adalimumab cada 2 semanas, o con placebo. Los pacientes que recibieron placebo fueron realeatorizados al azar en la semana 16 para recibir Taltz (dosis inicial de 160 mg, seguida de

80 mg Q2W o Q4W). Los pacientes que recibieron adalimumab fueron reaseñados al azar en la semana 16 para recibir Taltz (80 mg Q2W o Q4W).

El COAST-W evaluó a 316 pacientes previamente expuestos a 1 o 2 inhibidores del TNF (90 % fueron respondedores inadecuados y 10 % fueron intolerantes a inhibidores del TNF). Todos los pacientes fueron tratados con 80 o 160 mg de Taltz en la semana 0, seguidos de 80 mg de Q2W o Q4W, o con placebo. Los pacientes que recibieron placebo fueron reaseñados al azar en la semana 16 para recibir Taltz (dosis inicial de 160 mg, seguida de 80 mg Q2W o Q4W).

La variable primaria en ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 (criterio de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis, ASAS por sus siglas en inglés) a la semana 16.

Respuesta clínica

En ambos estudios, los pacientes tratados con Taltz 80 mg Q2W o 80 mg Q4W demostraron mayores mejoras en las respuestas ASAS40 y ASAS20 en comparación con placebo en la semana 16 (Tabla 12). Las respuestas fueron similares en los pacientes independientemente de los tratamientos concomitantes. En el COAST-W, las respuestas se observaron independientemente del número de inhibidores del TNF previos.

Tabla 12. Resultados de eficacia en el COAST-V y COAST-W a la semana 16

	COAST-V; sin tratamiento biológico previo				COAST-W; previamente expuestos a inhibidores del TNF		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Diferencia con placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (N=104)	Diferencia con placebo ^g
Respuesta ASAS20 ^b , n (%), INR	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) ^{**}
Respuesta ASAS40 ^{b,c} , n (%), INR	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							
Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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) ^{***}
Puntuación BASDAI							
Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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) ^{***}
SPARCC RM columna vertebral^d							
Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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 (%), INR	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 (%) (baja actividad de la enfermedad), INR	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 (%) (enfermedad inactiva), INR	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 Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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 Cambio desde el inicio <i>Valor inicial</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) ***

Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = imputación de no respondedor; los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores. ASAS HI = Índice de salud de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis; ASDAS = Puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante; BASDAI = índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath; CDI = media de mínimos cuadrados del cambio desde el inicio a la semana 16; SPARCC de RM de la columna vertebral = puntuación de resonancia magnética de la columna vertebral del Consorcio Canadiense de Investigación en espondiloartritis (escala de 23 unidades discovertebrales)

^a En la semana 0, los pacientes recibieron 80 mg o 160 mg de Taltz.

^b Una respuesta ASAS20 se define como una mejora del $\geq 20\%$ y una mejora total desde el inicio de ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de los 4 dominios (valoración global del paciente, dolor lumbar, funcionalidad e inflamación), y sin empeoramiento del $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) del dominio restante. Una respuesta ASAS40 se define como una mejora del $\geq 40\%$ y una mejora total desde el inicio de ≥ 2 unidades en ≥ 3 de los 4 dominios sin empeoramiento del dominio restante.

^c Variable primaria.

^d El número de pacientes ITT con datos de RM al inicio son los siguientes: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.

^e La Respuesta BASDAI50 se define como una mejora del $\geq 50\%$ de la puntuación BASDAI desde el inicio.

^f ASAS HI: Índice de salud de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis (ASAS HI) en todos los dominios.

^g Los valores notificados son la diferencia entre los % (IC 95 %) para las variables categóricas, y la diferencia entre las MMC (medias de mínimos cuadrados) (IC 95 %) para las variables continuas.

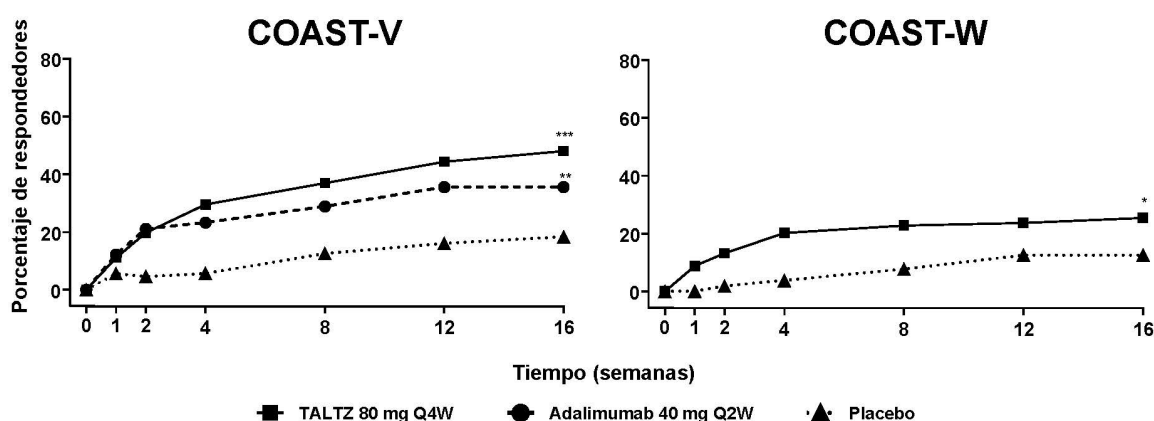
^h Análisis post hoc, sin corrección por multiplicidad.

ⁱ preespecificado, pero sin control por multiplicidad.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ en comparación con placebo.

Hubo mejoras en los componentes principales de los criterios de respuesta ASAS40 (dolor lumbar, BASFI, valoración global del paciente, rigidez) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR a la semana 16.

Figura 6. Porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ASAS40 en el COAST-V y COAST-W hasta la semana 16, INR^a



^a *Los pacientes a los que les faltaban datos fueron contabilizados como no respondedores.*
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparado con placebo.

Se observó una respuesta ASAS40 similar en los pacientes independientemente de los niveles de PCR inicial, las puntuaciones ASDAS iniciales y las puntuaciones SPARCC de resonancia magnética de la columna vertebral. Se demostró la respuesta ASAS40 independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, peso corporal inicial, puntuación BASDAI inicial y tratamiento biológico previo.

En el COAST-V y COAST-W la eficacia se mantuvo hasta la semana 52, evaluada según las variables mostradas en la Tabla 12, incluyendo las tasas de respuesta ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI y ASAS HI.

Resultados relacionados con la salud

Se mostraron mejoras del dolor lumbar frente a placebo ya en la semana 1, manteniéndose hasta la semana 16 [Taltz vs. placebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]; se observaron mejoras de la fatiga y la movilidad de la columna vertebral frente a placebo a la semana 16. Las mejoras en el dolor lumbar, la fatiga y la movilidad de la columna se mantuvieron hasta la semana 52.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con un período controlado con placebo de 52 semanas (COAST-X) en 303 pacientes adultos con espondiloartritis axial activa durante al menos 3 meses. Los pacientes debían haber tenido signos objetivos de inflamación indicados por una elevación de la proteína C reactiva (PCR) y/o sacroilitis en la resonancia magnética (RM), y ninguna evidencia radiográfica determinante de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas. Los pacientes tenían enfermedad activa definida por el índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 , y dolor lumbar ≥ 4 en una escala de puntuación numérica (NRS, por sus siglas en inglés) de 0 a 10, a pesar del tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes fueron tratados con 80 mg o 160 mg de Taltz en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas (Q2W) o 80 mg cada 4 semanas (Q4W) o placebo. El ajuste de dosis y/o inicio de medicamentos concomitantes (AINE, FAMEsc, corticosteroides, analgésicos) fueron permitidos a partir de la semana 16.

Al inicio, los pacientes tenían síntomas de espAax no radiográfica durante un promedio de 11 años. Aproximadamente el 39 % de los pacientes estaban en tratamiento con un FAMEsc concomitante.

La variable primaria fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 a la semana 16.

Respuesta clínica

Una mayor proporción de pacientes tratados con Taltz 80 mg Q4W alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con los pacientes tratados con placebo a la semana 16 (Tabla 13). Las respuestas fueron similares independientemente de los tratamientos concomitantes.

Tabla 13. Resultados de eficacia a la semana 16 en el COAST-X, INR^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Diferencia con placebo^h
Respuesta ASAS20 ^d , n (%), INR	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5; 28,8) *
Respuesta ASAS40 ^{d,e} , n (%), INR	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2; 28,5) **
ASDAS			
Cambio desde el inicio	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
Valor inicial	3,8	3,8	
Puntuación BASDAI			
Cambio desde el inicio	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1) *
Valor inicial	7,0	7,2	
SPARCC RM SI^f			
Cambio desde el inicio	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
Valor inicial	5,1	6,3	
ASDAS < 2,1; n (%) (baja actividad de la enfermedad), INR ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Cambio desde el inicio	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
Valor inicial	33,5	32,6	

^a Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = Imputación de no respondedor. ASDAS = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante; BASDAI = índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath; CDI = media de mínimos cuadrados del cambio desde el inicio a la semana 16; SPARCC RM SI = Puntuación de la resonancia magnética de las articulaciones sacroilíacas del Consorcio Canadiense de Investigación de espondiloartritis.

^b Los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores

^c En la semana 0, los pacientes recibieron 80 mg o 160 mg de Taltz.

^d Una respuesta ASAS20 se define como una mejora del $\geq 20\%$ y una mejora total desde el inicio ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de los 4 dominios (valoración global del paciente, dolor lumbar, funcionalidad e inflamación), y sin empeoramiento del $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en el dominio restante. Una respuesta ASAS40 se define como una mejora del $\geq 40\%$ y una mejora total desde el inicio ≥ 2 unidades en ≥ 3 de los 4 dominios sin empeoramiento del dominio restante.

^e Variable primaria a la semana 16.

^f El número de pacientes ITT con datos de resonancia magnética al inicio y a la semana 16 es el siguiente: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.

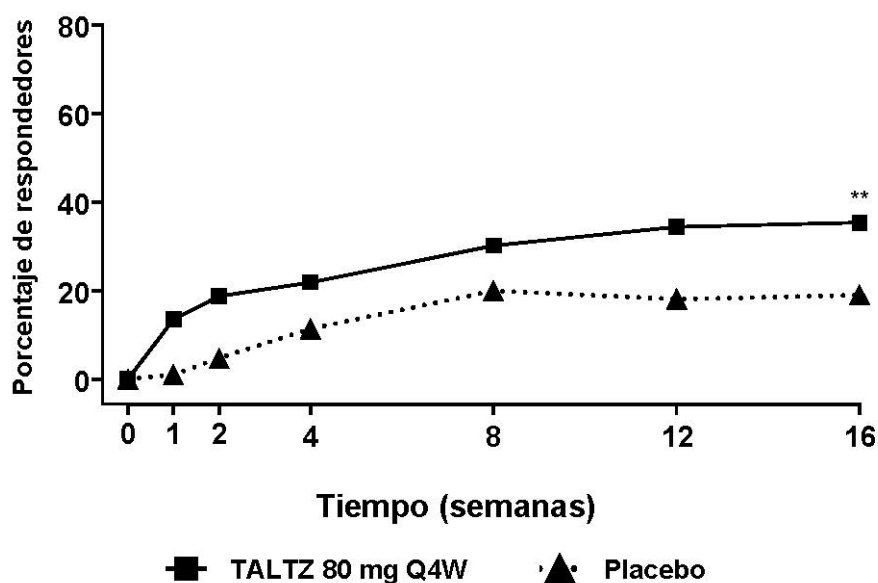
^g Los pacientes a los que les faltaban datos fueron contabilizados como no respondedores. Los porcentajes se basan en el número de pacientes en la población ITT con ASDAS inicial $\geq 2,1$.

^h Los valores notificados son la diferencia entre los % (IC 95 %) para las variables categóricas, y la diferencia entre las MMC (medias de mínimos cuadrados) (IC 95 %) para las variables continuas.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparado con placebo.

La mejora de los componentes principales de los criterios de respuesta ASAS40 (dolor lumbar, BASFI, valoración global del paciente, rigidez) y otras medidas de la actividad de la enfermedad demostraron una importante mejora clínica a la semana 16.

Figura 7. Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ASAS40 hasta la semana 16 en el COAST-X, INR^a



^a Los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores.

** $p < 0,01$ comparado con placebo.

La eficacia se mantuvo hasta la semana 52 según las variables presentadas en la Tabla 13.

Resultados relacionados con la salud

Se mostraron mejoras del dolor lumbar frente a placebo ya en la semana 1 y se mantuvieron hasta la semana 16 [Taltz vs. placebo: COAST-X: -2,4 vs. -1,5]. Además, mayor número de pacientes con Taltz en comparación con placebo lograron un buen estado de salud (ASAS HI ≤ 5) a la semana 16 y a la semana 52.

Resultados a largo plazo en espondiloartritis axial

A los pacientes que completaron uno de los tres estudios pivotaes COAST V/W/X (52 semanas) se les ofreció participar en un estudio de extensión a largo plazo y retirada de fármaco aleatorizada (COAST-Y, con 350 y 423 pacientes incluidos en Taltz Q4W y Q2W, respectivamente). Entre aquellos que alcanzaron la remisión 157/773 (20,3 %) (puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante [ASDAS] $< 1,3$ al menos una vez, y ninguna puntuación de ASDAS $\geq 2,1$, en las semanas 16 y 20), 155 pacientes expuestos a Taltz hasta 76 semanas fueron aleatorizados en la semana 24 del estudio COAST-Y (placebo, N=53; Taltz Q4W, N=48; y Taltz Q2W, N=54); de ellos, 148 (95,5 %) completaron la visita de la semana 64 (placebo, N=50; Taltz Q4W, N=47; Taltz Q2W, N=51). La variable primaria fue la proporción de pacientes de la población aleatorizada que se le retiró el fármaco y que no experimentó un brote durante las semanas 24-64 (grupos combinados de Taltz Q2W y Taltz Q4W frente a placebo). Una proporción significativamente mayor de pacientes (INR) en los grupos combinados de Taltz (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) y Taltz Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) no tuvo ningún brote durante las semanas 24-64 en comparación con los que se retiraron de Taltz a placebo (54,7 % 29/53)). Taltz (tanto en los grupos combinados de Taltz como en el grupo de Taltz Q4W) retrasó significativamente el tiempo hasta el brote (Test de Log-Rank $p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente) en comparación con placebo.

En los pacientes que recibieron Taltz Q4W de forma continuada (N=157), se mantuvieron respuestas ASAS40, ASDAS $< 2,1$ y BASDAI50 hasta la semana 116.

Inmunizaciones

En un estudio en sujetos sanos, no se identificaron problemas de seguridad por dos vacunas inactivadas (tétanos y pneumococo) recibidas después de dos dosis de ixekizumab (160 mg y una

segunda dosis de 80 mg dos semanas más tarde). Sin embargo, los datos sobre inmunización fueron insuficientes para concluir que la respuesta inmune era adecuada para estas vacunas tras la administración de Taltz.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Taltz en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la psoriasis en placas y artritis psoriásica/espondiloartritis axial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola dosis subcutánea de ixekizumab en pacientes con psoriasis, la media de las concentraciones pico se alcanzó entre los 4 a 7 días durante un intervalo de dosis de 5 a 160 mg. La media (DE) de concentración plasmática máxima (C_{max}) de ixekizumab tras los 160 mg de la dosis de inicio fue de 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Tras una dosis de inicio de 160 mg, se alcanzó el estado estacionario a la semana 8 con un régimen posológico de 80 mg Q2W. Las estimaciones de la media (DE) de $C_{max,ss}$ (concentración máxima del estado estacionario) y $C_{trough,ss}$ (concentración valle del estado estacionario) son 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ y 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Tras un cambio de régimen posológico de 80 mg Q2W a 80 mg Q4W a la semana 12, el estado estacionario se alcanzaría tras aproximadamente 10 semanas. Las estimaciones de la media (DE) de $C_{max,ss}$ y $C_{trough,ss}$ son 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ y 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

La biodisponibilidad media de ixekizumab tras la administración subcutánea fue de 54 % a 90 % en todos los análisis.

Distribución

En los análisis farmacocinéticos poblacionales, el volumen total medio de distribución en el estado estacionario fue 7,11 l.

Biotransformación

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que como tal se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos siguiendo vías catabólicas de la misma forma que una inmunoglobulina endógena.

Eliminación

En los análisis PK poblacionales, el aclaramiento sérico medio fue 0,0161 l/h. El aclaramiento es independiente de la dosis. El análisis farmacocinético de la población estimó que la media de la semivida de eliminación es 13 días en pacientes con psoriasis en placas.

Linealidad/no linealidad

La exposición (AUC) aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 5 a 160 mg administrados como una inyección subcutánea.

Propiedades farmacocinéticas en todas las indicaciones

Las propiedades farmacocinéticas de Taltz fueron similares en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica.

Pacientes de edad avanzada

De los 4204 pacientes con psoriasis en placas expuestos a Taltz en los estudios clínicos, un total de 301 tenía 65 años o más y 36 pacientes tenían 75 años o más. De los 1118 pacientes con artritis psoriásica expuestos a Taltz en los estudios clínicos, un total de 122 pacientes tenía 65 años o más y 6 pacientes tenían 75 años o más.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales con un limitado número de pacientes de edad avanzada (n = 94 con una edad \geq 65 años y n = 12 con una edad de \geq 75 años), el aclaramiento en pacientes de edad avanzada y en pacientes menores de 65 años fue similar.

Insuficiencia renal o hepática

No se llevaron a cabo estudios clínicos farmacológicos específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y hepática sobre la PK de ixekizumab. Se espera que la eliminación renal de ixekizumab sin metabolizar, un IgG Mab, sea baja o de importancia menor. De forma parecida las IgG Mabs son principalmente eliminadas por catabolismo intracelular y no se espera que la insuficiencia hepática influya sobre el aclaramiento de ixekizumab.

Población pediátrica

A los pacientes pediátricos con psoriasis (de 6 a menos de 18 años) se les administró ixekizumab a la dosis terapéutica recomendada en pediatría durante 12 semanas. Los pacientes que pesaban > 50 kg y de 25 a 50 kg tuvieron una concentración media \pm DE en estado estacionario de $3,8 \pm 2,2$ μ g/ml y $3,9 \pm 2,4$ μ g/ml, respectivamente, en la semana 12.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas, las evaluaciones farmacológicas de seguridad y los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

La administración de ixekizumab a monos cynomolgus durante 39 semanas a dosis subcutáneas de hasta 50 mg/kg semanalmente, no produjo toxicidad en órganos o efectos adversos sobre la función inmune (p.ej. respuesta de anticuerpos dependiente de células T y actividad de las células NK). Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg a monos se corresponde aproximadamente con 19 veces la dosis de inicio de Taltz de 160 mg y en monos supone una exposición (AUC) que es al menos 61 veces mayor a la exposición media en el estado estacionario prevista en seres humanos a los que se les administró el régimen de dosificación recomendado.

No se han llevado a cabo estudios preclínicos para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de ixekizumab.

En monos cynomolgus sexualmente maduros que recibieron ixekizumab durante 13 semanas a una dosis semanal subcutánea de 50 mg/kg, no se observaron efectos sobre órganos reproductores, ni tampoco sobre el ciclo menstrual o el esperma.

En los estudios de toxicidad en el desarrollo, ixekizumab mostró que podía atravesar la placenta y estaba presente en la sangre de crías de hasta 6 meses. Tuvo lugar una mayor incidencia de mortalidad posnatal en las crías de monos que habían recibido ixekizumab comparada con controles concurrentes. Principalmente esto se relacionó con partos prematuros o abandono de las crías por parte de las madres, estos son hallazgos frecuentes en estudios con primates no-humanos y considerados clínicamente irrelevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

Se puede utilizar hidróxido de sodio para ajustar el pH

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C a 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Taltz se puede conservar sin refrigerar hasta 5 días a una temperatura no superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de solución en una jeringa de vidrio transparente tipo I.

La jeringa está insertada en un dispositivo desechable, pluma de una dosis.

Tamaño de envases de 1, 2 o 3 plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las instrucciones para usar la pluma, incluidas en el prospecto, se deben seguir cuidadosamente.

La pluma precargada es para un solo uso.

Taltz no se debe utilizar si aparecen partículas o si la solución es turbia y/o claramente marrón.

Si Taltz se ha congelado no se debe utilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/abril/2016

Fecha de la última renovación: 17/diciembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes Periódicos de Seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR– JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada
ixekizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 80 mg de ixekizumab en 1 ml de solución

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Además, es posible que se haya añadido hidróxido de sodio para ajustar el pH. **Para mayor información consultar el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

1 jeringa precargada de 1 ml de solución
2 jeringas precargadas de 1 ml de solución
3 jeringas precargadas de 1 ml de solución

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

No utilice este medicamento si el precinto está roto.
No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1085/004 1 jeringa precargada
EU/1/15/1085/005 2 jeringas precargadas
EU/1/15/1085/006 3 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Taltz

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Taltz 80 mg inyectable
ixekizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR – PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada
ixekizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 80 mg de ixekizumab en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Además, es posible que se haya añadido hidróxido de sodio para ajustar el pH. **Para mayor información consultar el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

1 pluma precargada de 1 ml de solución

2 plumas precargadas de 1 ml de solución

3 plumas precargadas de 1 ml de solución

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

No utilice este medicamento si el precinto está roto.

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1085/001 1 pluma precargada
EU/1/15/1085/002 2 plumas precargadas
EU/1/15/1085/003 3 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Taltz

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Taltz 80 mg solución inyectable
ixekizumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada ixekizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Taltz y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Taltz
3. Cómo usar Taltz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Taltz
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Taltz y para qué se utiliza

Taltz contiene el principio activo ixekizumab.

Taltz se utiliza para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:

- Psoriasis en placas en adultos
- Psoriasis en placas en niños a partir de 6 años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes
- Artritis psoriásica en adultos
- Espondilitis anquilosante en adultos
- Espondiloartritis axial no radiográfica en adultos

Ixekizumab pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de interleuquinas (IL). Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína denominada IL-17A, que promueve la psoriasis y enfermedades inflamatorias de las articulaciones y de la columna vertebral.

Psoriasis en placas

Taltz se usa para el tratamiento de un trastorno de la piel conocido como “psoriasis en placas” en adultos y en niños desde 6 años con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes con enfermedad de moderada a grave. Taltz reduce los signos y síntomas de la enfermedad.

El uso de Taltz le beneficiará porque produce mejorías en el aspecto de las lesiones de la piel y la disminución de síntomas tales como la descamación, el picor y el dolor.

Artritis psoriásica

Taltz se usa para el tratamiento de un trastorno conocido como “artritis psoriásica” en adultos, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis. Si padece artritis psoriásica, recibirá primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, recibirá Taltz para reducir signos y síntomas de la enfermedad. Taltz se puede utilizar solo o con otro medicamento llamado metotrexato.

Utilizar Taltz le beneficiará reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, mejorando la función física (habilidad para realizar las actividades diarias normales), y ralentizando el daño en las articulaciones.

Espondiloartritis axial

Taltz se utiliza para tratar a adultos con una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la columna vertebral y que provoca la inflamación de las articulaciones de la columna, llamada espondiloartritis axial. Si la afección es visible mediante rayos X, se denomina "espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial radiográfica"; si se produce en pacientes sin signos visibles en los rayos X, se denomina "espondiloartritis axial no radiográfica". Si tiene espondiloartritis axial, primero se le administrarán otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará Taltz para reducir los signos y síntomas de la enfermedad, disminuir la inflamación y mejorar su función física.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Taltz

No use Taltz

- si es alérgico a ixekizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte con su médico antes de usar Taltz.
- si tiene alguna infección que su médico considere importante (por ejemplo, tuberculosis activa).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Taltz:

- si actualmente tiene una infección o si padece infecciones repetidas o prolongadas.
- si padece una enfermedad inflamatoria que afecta al intestino llamada enfermedad de Crohn.
- si padece una inflamación del intestino grueso llamada colitis ulcerosa.
- si recibe algún otro tratamiento para la psoriasis (como inmunosupresores o fototerapia con luz ultravioleta) o para la artritis psoriásica.

Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)

Deje de utilizar Taltz e informe a su médico o busque atención médica inmediatamente si nota calambres abdominales y dolores, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (cualquier signo de problemas intestinales).

Si no está seguro de estar en alguna de las situaciones anteriores, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar Taltz.

Vigile la aparición de infecciones y reacciones alérgicas

Taltz puede ocasionar potencialmente efectos adversos graves, incluyendo infecciones y reacciones alérgicas. Debe vigilar la aparición de signos de estas enfermedades mientras use Taltz.

Interrumpa el tratamiento con Taltz y avise a su médico o busque asistencia médica inmediatamente si nota cualquier signo de infección grave o una reacción alérgica. Estos signos se incluyen en la sección 4 "Efectos adversos graves".

Niños y adolescentes

No utilice este medicamento para el tratamiento de psoriasis en placas en niños menores de 6 años porque no ha sido estudiado en este grupo de edad.

No utilice este medicamento para el tratamiento de artritis psoriásica en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado el medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Taltz

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si ha sido vacunado recientemente o va a ser vacunado. No le deben administrar algunos tipos de vacunas mientras use Taltz.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Es preferible que evite el uso de Taltz durante el embarazo. Se desconoce los efectos de este medicamento en mujeres embarazadas. Si es una mujer en edad fértil, se aconseja que evite quedarse embarazada y debe utilizar un anticonceptivo adecuado mientras use Taltz y durante al menos 10 semanas después de la última dosis de Taltz.

Si está dando el pecho o tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Usted y su médico deben decidir si puede dar el pecho o va a utilizar Taltz. No debe hacer las dos cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Taltz influya sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Taltz contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Taltz

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, enfermero o farmacéutico.

Taltz se administra por una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea). Usted y su médico o enfermero deberían decidir si debe ser usted el que se inyecte Taltz.

Para el uso en niños con un peso corporal de 25-50 kg la dosis de 40 mg de ixekizumab se debe preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado.

Es importante que usted no intente inyectarse el medicamento hasta que haya sido entrenado en cómo hacerlo por su médico o enfermero. Un cuidador también puede ser el que le administre su inyección de Taltz si ha sido entrenado adecuadamente.

Utilice algún método de recuerdo como notas en un calendario o una agenda, que le ayuden a recordar cuando tiene su próxima dosis y así evitar olvidos o dosis repetidas.

Taltz es un tratamiento de larga duración. Su médico o enfermero controlarán periódicamente el estado de su enfermedad para comprobar si el tratamiento tiene el efecto deseado.

Cada jeringa contiene una dosis de Taltz (80 mg). Cada jeringa proporciona solo una dosis. La jeringa no se debe agitar.

Lea atentamente las “Instrucciones de uso” de la jeringa antes de usar Taltz.

Cuánto Taltz se debe administrar y durante cuánto tiempo

Su médico le explicará cuánto Taltz necesita usted y durante cuánto tiempo.

Psoriasis en placas en adultos

- La primera dosis es de 160 mg (2 jeringas de 80 mg cada una) por inyección subcutánea. Esta dosis puede que le sea administrada por su médico o enfermero.
- Tras la primera dosis, usará una dosis de 80 mg (1 jeringa) a la semana 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Desde la semana 12 en adelante usará una dosis de 80 mg (1 jeringa) cada 4 semanas.

Psoriasis en placas en niños (6 años o más y un mínimo de 25 kg de peso corporal) y en adolescentes.

La dosis recomendada administrada por inyección subcutánea en niños se basa en las siguientes categorías de peso:

Peso corporal del niño	Dosis recomendada de inicio (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas (Q4W) posteriormente
Más de 50 kg	160 mg (2 jeringas)	80 mg (1 jeringa)
25 a 50 kg	80 mg (1 jeringa)	40 mg (requiere preparación de dosis)

Preparación de 40 mg de ixekizumab en niños

Las dosis de ixekizumab 40 mg se deben preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado.

No se recomienda el uso de Taltz en niños con un peso corporal inferior a 25 kg.

Artritis psoriásica

Para pacientes con artritis psoriásica que además padecen psoriasis en placas de moderada a grave:

- La primera dosis es 160 mg (2 jeringas de 80 mg cada una) por inyección subcutánea. Esta dosis puede que le sea administrada por su médico o enfermero.
- Tras la primera dosis, usará una dosis de 80 mg (1 jeringa) a la semana 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Desde la semana 12 en adelante usará una dosis de 80 mg (1 jeringa) cada 4 semanas.

Para el resto de pacientes con artritis psoriásica

- La primera dosis es 160 mg (2 jeringas de 80 mg cada una) por inyección subcutánea. Esta dosis puede que le sea administrada por su médico o enfermero.
- Después de la primera dosis usará una dosis de 80 mg (1 jeringa) cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

La dosis recomendada es 160 mg (2 jeringas de 80 mg cada una) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg (1 jeringa) cada 4 semanas.

Si usa más Taltz del que debe

Si ha recibido más Taltz del que debe o la dosis ha sido administrada antes de lo que le habían indicado, informe a su médico.

Si olvidó usar Taltz

Si ha olvidado inyectarse una dosis de Taltz, hable con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Taltz

No debe interrumpir el uso de Taltz sin hablar antes con su médico. Si deja el tratamiento, los síntomas de la psoriasis o de la artritis psoriásica pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Interrumpa el tratamiento con Taltz y consulte a su médico o busque asistencia médica inmediata si nota alguno de los siguientes efectos adversos. Su médico decidirá si debe y cuándo puede reiniciar el tratamiento:

Posible infección grave (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) – los signos pueden incluir:

- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos
- sensación de cansancio o dificultad para respirar, tos persistente
- piel dolorosa, enrojecida o caliente, o erupción en la piel dolorosa con ampollas

Reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) – los signos pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- tensión arterial baja, que puede ocasionar mareo o ligero aturdimiento
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- picor intenso de la piel acompañado de erupción o ronchas

Otros efectos adversos comunicados:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias altas con síntomas como dolor de garganta y congestión nasal.
- reacciones en el lugar de la inyección (p.ej. piel enrojecida, dolor).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- náuseas.
- infección por hongos como por ejemplo el pie de atleta.
- dolor en la parte posterior de la garganta.
- úlceras bucales, en la piel y en las membranas mucosas (herpes simple, mucocutáneo).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- lesiones blanquecinas en la boca (candidiasis oral).
- gripe.
- congestión nasal.
- infección bacteriana de la piel.
- urticaria.
- ojos con lagrimeo, picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis).
- signos de niveles bajos de glóbulos blancos en la sangre, como fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debidas a infección (neutropenia).
- número bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia).
- eccema.
- erupción.
- inflamación rápida de los tejidos del cuello, cara, boca o garganta (angioedema).
- calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- infección fúngica del esófago (candidiasis esofágica)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede

comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Taltz

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C a 8 °C). No congelar. No empujar hacia la parte trasera del frigorífico.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Taltz se puede dejar fuera de la nevera hasta 5 días a una temperatura no superior a 30 °C.

No utilice este medicamento si observa que la jeringa está deteriorada o el medicamento parece turbio, es claramente de color marrón o contiene partículas en su interior.

Este medicamento es para un solo uso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Taltz

- El principio activo es ixekizumab.
Cada jeringa precargada contiene 80 mg de ixekizumab en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Además, es posible que se haya añadido hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Aspecto del producto y contenido del envase

Taltz es una solución en una jeringa de vidrio transparente. Su color puede variar desde transparente a ligeramente amarillo.

Envases de 1, 2, 3 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

La siguiente información está destinada únicamente a los profesionales médicos o de la salud:

Preparación de 40 mg de ixekizumab para niños de 25 a 50 kg de peso corporal

Las dosis de ixekizumab de 40 mg se deben preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado. Utilice solo la jeringa precargada Taltz 80 mg solución inyectable cuando prepare las dosis pediátricas de 40 mg prescritas.

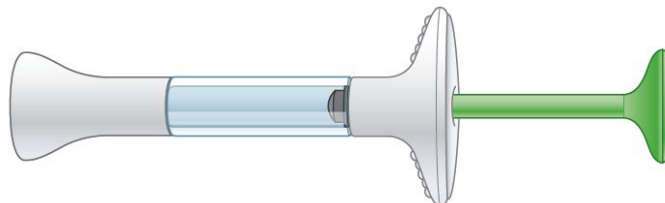
1. Expulse todo el contenido de la jeringa precargada en un frasco de vidrio estéril y transparente. NO agite ni gire el vial.
2. Utilice una jeringa desechable de 0,5 ml o 1 ml y una aguja estéril para retirar la dosis prescrita (0,5 ml para 40 mg) del vial.
3. Cambie la aguja y utilice una aguja estéril de calibre 27 para inyectar al paciente. Deseche cualquier resto de ixekizumab no utilizado que quede en el vial.

La preparación de ixekizumab debe administrarse dentro de las siguientes 4 horas a la perforación del vial estéril a temperatura ambiente.

Instrucciones de uso

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

ixekizumab



Antes de usar su jeringa precargada:

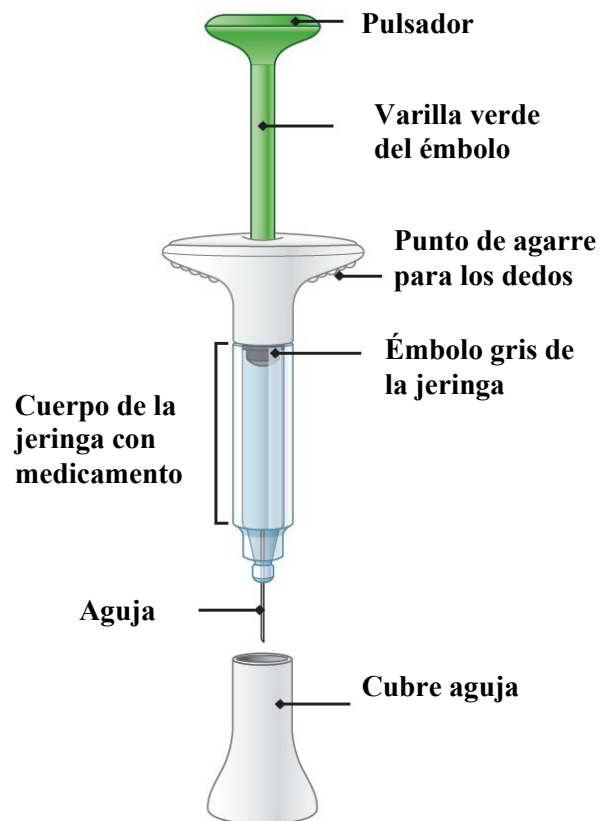
Puntos importantes que tiene que saber

- Antes de usar la jeringa precargada de Taltz, lea estas instrucciones y siga todos los pasos cuidadosamente. Guarde las Instrucciones de uso y vuelva a leerlas si lo necesita.
- La jeringa precargada contiene 1 dosis de Taltz. La jeringa es PARA UN SOLO USO.
- La jeringa no se debe agitar.
- Su médico, farmacéutico o enfermero pueden ayudarle a decidir el mejor lugar del cuerpo para la inyección de sus dosis.
- Lea el prospecto de Taltz que se encuentra dentro de este envase para saber más sobre su medicamento.

INSTRUCCIONES DE USO

Antes de usar Taltz en jeringa precargada, lea y siga cuidadosamente todos los pasos de las instrucciones.

Guía de los componentes de la jeringa



1 PREPARE LA INYECCIÓN

- 1a Saque la jeringa de la nevera.** Deje el cubre aguja en la jeringa hasta que esté preparado para inyectarla. **Espere 30 minutos** para que la jeringa se ponga a temperatura ambiente antes de usarla.

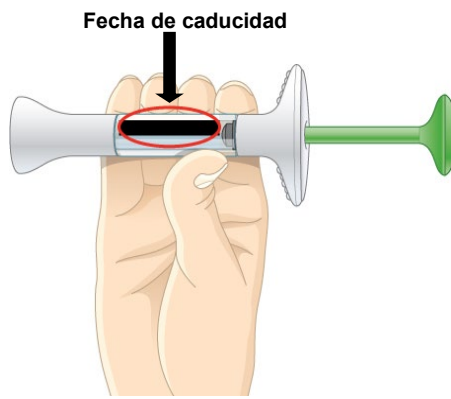


NO utilice ninguna fuente de calor para aumentar la temperatura del medicamento, como por ejemplo: microondas, agua caliente o ponerlo directamente al sol.

- 1b Reúna los elementos necesarios para la inyección:**

- 1 toallita con alcohol
- 1 algodón o gasa
- 1 contenedor de objetos punzantes para desechar las jeringas

1c



Inspeccione la jeringa precargada por si tiene algún deterioro que sea visible. Deje el cubre aguja en la jeringa hasta que esté preparado para inyectarla. Compruebe la etiqueta. Asegúrese de que el nombre de Taltz aparece en la etiqueta.

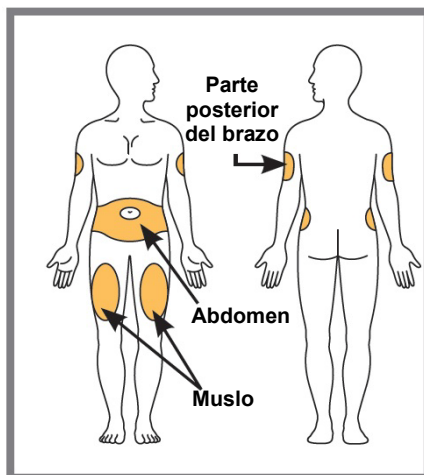
El medicamento dentro debe ser transparente. El color puede variar de transparente a ligeramente amarillo.

NO USE la jeringa y deséchela como se le indica más adelante en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- La fecha de caducidad ha pasado.
- Parece deteriorada.
- El medicamento es turbio, es claramente marrón o tiene pequeñas partículas.

1d **Lávese las manos antes de inyectarse el medicamento.**

1e



Elija su lugar de inyección.

Se puede inyectar en el abdomen (zona de la tripa), en el muslo o en la parte posterior del brazo. Para la inyección en el brazo, puede que necesite ayuda de otra persona.

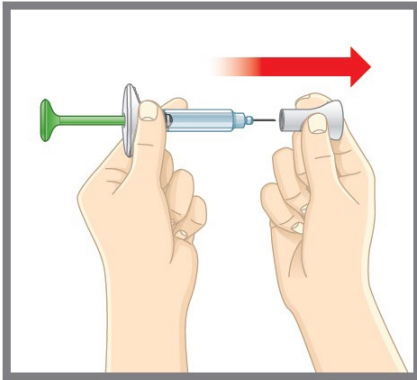
NO inyecte en zonas donde la piel esté dolorida, magullada, roja o dura o donde tenga cicatrices o estrías. **NO** inyecte en la zona comprendida en los 2,5 cm alrededor del ombligo.

Alterne el lugar de inyección. **NO** inyecte en el mismo punto siempre. Por ejemplo, si su última inyección fue en el muslo izquierdo, su siguiente inyección debería ser en el muslo derecho, en el abdomen o la parte posterior de cualquiera de los brazos.

1f **Prepare su piel.** Limpie la piel con una toallita con alcohol. Deje que el sitio donde se va a inyectar se seque de forma natural antes de que inyecte el medicamento.

2 INYECTE

2a

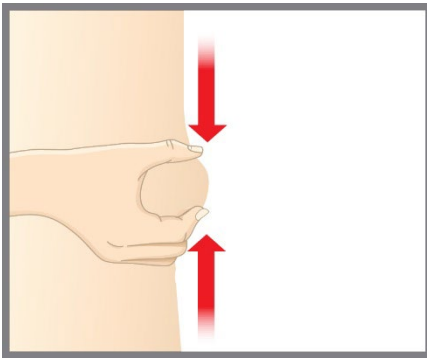


Retire y deseche el cubre aguja.

NO vuelva a poner el cubre aguja- podría dañar la aguja o hacerse daño accidentalmente.

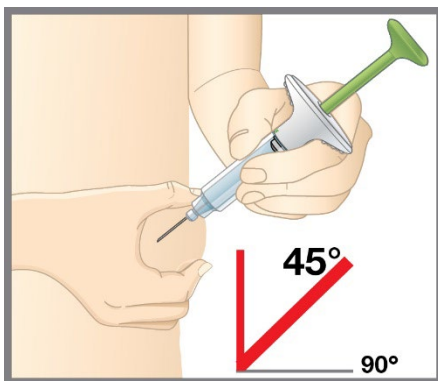
NO toque la aguja.

2b



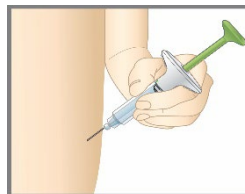
Pellizque con suavidad y mantenga un pliegue de piel en el lugar donde vaya a realizar la inyección.

2c

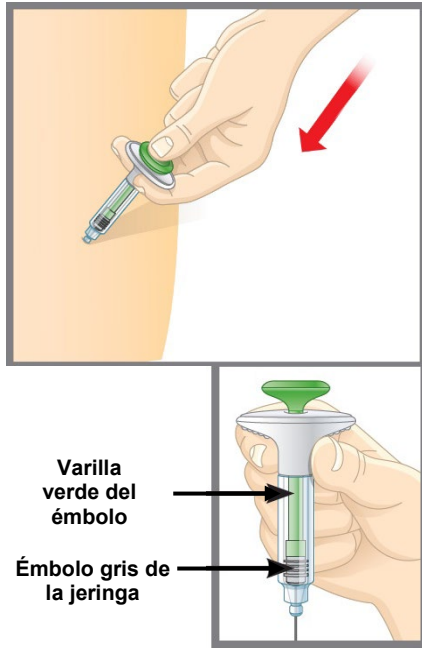


Inserte la aguja con un ángulo de 45 grados.

Después suavemente deje de sujetar su piel. Asegúrese de que la aguja se mantiene en su sitio.



2d



Empuje el émbolo.

Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se inyecte todo el medicamento. El émbolo gris de la jeringa debe avanzar hasta el final de la jeringa. Retire suavemente la aguja de su piel.

Presione con un algodón o gasa sobre el lugar de la inyección. **NO** frote el lugar de la inyección, ya que puede provocar moratones. Puede que sangre ligeramente. Esto es normal.

Cuando la inyección ha terminado, debe ver la varilla verde del émbolo a través del cuerpo de la jeringa.

3 TERMINE

3a



Tire la jeringa precargada.

NO vuelva a poner la tapa de la aguja. Tire la jeringa a un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.

Cuando elimine la jeringa y el contenedor de objetos punzantes:

- Elimine la jeringa en un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.
- No recicle el contenedor de objetos punzantes cuando esté lleno.
- Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero qué debe hacer con los medicamentos que no va a usar más.

Recomendaciones de seguridad

- Si tiene preguntas o necesita ayuda con su jeringa precargada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si tiene problemas de visión, NO use la jeringa precargada sin ayuda de una persona entrenada para usarla.
- NO comparta o reutilice su jeringa precargada de Taltz. Puede transmitir una infección o infectarse usted.
- Mantenga la jeringa fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Si no tiene un contenedor de objetos punzantes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero sobre dónde puede conseguir uno.

Preguntas frecuentes

P. ¿Qué pasa si veo burbujas de aire en mi jeringa?

R. Es normal que algunas veces haya burbujas de aire en la jeringa. Taltz se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea). En este tipo de inyección las burbujas de aire no son un problema. No le perjudicarán ni afectarán a su dosis.

P. ¿Qué pasa si hay una gota de líquido en la punta de la aguja cuando retiro el cubre agujas?

R. Una gota de líquido en la punta de la aguja no es extraño. No le perjudicará ni afectará a su dosis.

P. ¿Qué hago si no puedo empujar el émbolo?

R. Si el émbolo está atascado o deteriorado:

- NO continúe usando la jeringa.
- Retire la aguja de su piel.

P. ¿Cómo sé cuándo ha terminado la inyección?

R. Su inyección ha terminado cuando:

- La varilla verde del émbolo se debe ver a través del cuerpo de la jeringa.
- El émbolo gris de la jeringa debe haber avanzado hasta el final de la jeringa.

P. ¿Qué pasa si la jeringa se deja a temperatura ambiente durante más de 30 minutos?

R. Si es necesario, la jeringa se puede dejar fuera de la nevera a una temperatura no superior a 30 °C durante un máximo de 5 días si se protege de la luz solar directa. Taltz se debe desechar si no se usa en el plazo de 5 días a temperatura ambiente.

Para conocer más sobre su medicamento, lea las Instrucciones de uso completas y el prospecto de Taltz dentro de este envase.

Prospecto: información para el paciente

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada ixekizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Taltz y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Taltz
3. Cómo usar Taltz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Taltz
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Taltz y para qué se utiliza

Taltz contiene el principio activo ixekizumab.

Taltz se utiliza para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias que se describen a continuación:

- Psoriasis en placas en adultos
- Psoriasis en placas en niños a partir de 6 años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes
- Artritis psoriásica en adultos
- Espondilitis anquilosante en adultos
- Espondiloartritis axial no radiográfica en adultos

Ixekizumab pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de interleuquinas (IL). Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína denominada IL-17A, que promueve la psoriasis y enfermedades inflamatorias de las articulaciones y de la columna vertebral.

Psoriasis en placas

Taltz se usa para el tratamiento de un trastorno de la piel conocido como “psoriasis en placas” en adultos y en niños desde 6 años con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes con enfermedad de moderada a grave. Taltz reduce los signos y síntomas de la enfermedad.

El uso de Taltz le beneficiará porque produce mejorías en el aspecto de las lesiones de la piel y la disminución de síntomas tales como la descamación, el picor y el dolor.

Artritis psoriásica

Taltz se usa para el tratamiento de un trastorno conocido como “artritis psoriásica” en adultos, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis. Si padece artritis psoriásica, recibirá primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, recibirá Taltz para reducir signos y síntomas de la enfermedad. Taltz se puede utilizar solo o con otro medicamento llamado metotrexato.

Utilizar Taltz le beneficiará reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, mejorando la función física (habilidad para realizar las actividades diarias normales), y ralentizando el daño en las articulaciones.

Espondiloartritis axial

Taltz se utiliza para tratar a adultos con una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la columna vertebral y que provoca la inflamación de las articulaciones de la columna, llamada espondiloartritis axial. Si la afección es visible mediante rayos X, se denomina "espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial radiográfica"; si se produce en pacientes sin signos visibles en los rayos X, se denomina "espondiloartritis axial no radiográfica". Si tiene espondiloartritis axial, primero se le administrarán otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará Taltz para reducir los signos y síntomas de la enfermedad, disminuir la inflamación y mejorar su función física.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Taltz

No use Taltz

- si es alérgico a ixekizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte con su médico antes de usar Taltz.
- si tiene alguna infección que su médico considere importante (por ejemplo, tuberculosis activa).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Taltz:

- si actualmente tiene una infección o si padece infecciones repetidas o prolongadas.
- si padece una enfermedad inflamatoria que afecta al intestino llamada enfermedad de Crohn.
- si padece una inflamación del intestino grueso llamada colitis ulcerosa.
- si recibe algún otro tratamiento para la psoriasis (como inmunosupresores o fototerapia con luz ultravioleta) o para la artritis psoriásica.

Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)

Deje de utilizar Taltz e informe a su médico o busque atención médica inmediatamente si nota calambres abdominales y dolores, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (cualquier signo de problemas intestinales).

Si no está seguro de estar en alguna de las situaciones anteriores, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar Taltz.

Vigile la aparición de infecciones y reacciones alérgicas

Taltz puede ocasionar potencialmente efectos adversos graves, incluyendo infecciones y reacciones alérgicas. Debe vigilar la aparición de signos de estas enfermedades mientras use Taltz.

Interrumpa el tratamiento con Taltz y avise a su médico o busque asistencia médica inmediatamente si nota cualquier signo de infección grave o una reacción alérgica. Estos signos se incluyen en la sección 4 "Efectos adversos graves".

Niños y adolescentes

No utilice este medicamento para el tratamiento de psoriasis en placas en niños menores de 6 años porque no ha sido estudiado en este grupo de edad.

No utilice este medicamento para el tratamiento de artritis psoriásica en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado el medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Taltz

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si ha sido vacunado recientemente o va a ser vacunado. No le deben administrar algunos tipos de vacunas mientras use Taltz.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Es preferible que evite el uso de Taltz durante el embarazo. Se desconoce los efectos de este medicamento en mujeres embarazadas. Si es una mujer en edad fértil, se aconseja que evite quedarse embarazada y debe utilizar un anticonceptivo adecuado mientras use Taltz y durante al menos 10 semanas después de la última dosis de Taltz.

Si está dando el pecho o tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Usted y su médico deben decidir si puede dar el pecho o va a utilizar Taltz. No debe hacer las dos cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Taltz influya sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Taltz contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Taltz

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, enfermero o farmacéutico.

Taltz se administra por una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea). Usted y su médico o enfermero deberían decidir si debe ser usted el que se inyecte Taltz.

Para el uso en niños con un peso corporal de 25-50 kg la dosis de 40 mg de ixekizumab se debe preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado.

Utilice la pluma precargada de Taltz 80 mg solo en aquellos niños que requieren una dosis de 80 mg y no requieren preparación de dosis.

Es importante que usted no intente inyectarse el medicamento hasta que haya sido entrenado en cómo hacerlo por su médico o enfermero. Un cuidador también puede ser el que le administre su inyección de Taltz si ha sido entrenado adecuadamente.

Utilice algún método de recuerdo como notas en un calendario o una agenda, que le ayuden a recordar cuando tiene su próxima dosis y así evitar olvidos o dosis repetidas.

Taltz es un tratamiento de larga duración. Su médico o enfermero controlarán periódicamente el estado de su enfermedad para comprobar si el tratamiento tiene el efecto deseado.

Cada pluma contiene una dosis de Taltz (80 mg). Cada pluma proporciona solo una dosis. La pluma no se debe agitar.

Lea atentamente las “Instrucciones de uso” de la pluma antes de usar Taltz.

Cuánto Taltz se debe administrar y durante cuánto tiempo

Su médico le explicará cuánto Taltz necesita usted y durante cuánto tiempo.

Psoriasis en placas en adultos

- La primera dosis es de 160 mg (2 plumas de 80 mg cada una) por inyección subcutánea. Esta dosis puede que le sea administrado por su médico o enfermero.
- Tras la primera dosis, usará una dosis de 80 mg (1 pluma) a la semana 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Desde la semana 12 en adelante usará una dosis de 80 mg (1 pluma) cada 4 semanas.

Psoriasis en placas en niños (6 años o más y un mínimo de 25 kg de peso corporal) y en adolescentes. La dosis recomendada administrada por inyección subcutánea en niños se basa en las siguientes categorías de peso:

Peso corporal del niño	Dosis recomendada de inicio (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas (Q4W) posteriormente
Más de 50 kg	160 mg (2 plumas)	80 mg (1 pluma)
25 a 50 kg	80 mg (1 pluma)	40 mg (requiere preparación de dosis)

Las dosis de 40 mg de ixekizumab se deben preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado utilizando las jeringas precargadas comercializadas de Taltz 80 mg/1 ml.

Utilice la pluma precargada de Taltz 80 mg solo en aquellos niños que requieren una dosis de 80 mg.

No utilice la pluma precargada de Taltz 80 mg para la preparación de la dosis de 40 mg.

No se recomienda el uso de Taltz en niños con un peso inferior a 25 kg.

Artritis psoriásica

Para pacientes con artritis psoriásica que además padecen psoriasis en placas de moderada a grave:

- La primera dosis es 160 mg (2 plumas de 80 mg cada una) por inyección subcutánea. Esta dosis puede que le sea administrada por su médico o enfermero.
- Tras la primera dosis, usará una dosis de 80 mg (1 pluma) a la semana 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Desde la semana 12 en adelante usará una dosis de 80 mg (1 pluma) cada 4 semanas.

Para el resto de pacientes con artritis psoriásica

- La primera dosis es 160 mg (2 plumas de 80 mg cada una) por inyección subcutánea. Esta dosis puede que le sea administrada por su médico o enfermero.
- Después de la primera dosis usará una dosis de 80 mg (1 pluma) cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

La dosis recomendada es 160 mg (2 plumas de 80 mg cada una) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg (1 pluma) cada 4 semanas.

Si usa más Taltz del que debe

Si ha recibido más Taltz del que debe o la dosis ha sido administrada antes de lo que le habían indicado, informe a su médico.

Si olvidó usar Taltz

Si ha olvidado inyectarse una dosis de Taltz, hable con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Taltz

No debe interrumpir el uso de Taltz sin hablar antes con su médico. Si deja el tratamiento, los síntomas de la psoriasis o de la artritis psoriásica pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Interrumpa el tratamiento con Taltz y consulte a su médico o busque asistencia médica inmediata si nota alguno de los siguientes efectos adversos. Su médico decidirá si debe y cuándo puede reiniciar el tratamiento:

Posible infección grave (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) – los signos pueden incluir:

- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos
- sensación de cansancio o dificultad para respirar, tos persistente
- piel dolorosa, enrojecida o caliente, o erupción en la piel dolorosa con ampollas

Reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) – los signos pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- tensión arterial baja, que puede ocasionar mareo o ligero aturdimiento
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- picor intenso de la piel acompañado de erupción o ronchas

Otros efectos adversos comunicados:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias altas con síntomas como dolor de garganta y congestión nasal.
- reacciones en el lugar de la inyección (p.ej. piel enrojecida, dolor).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- náuseas.
- infección por hongos como por ejemplo el pie de atleta.
- dolor en la parte posterior de la garganta.
- úlceras bucales, en la piel y en las membranas mucosas (herpes simple, mucocutáneo).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- lesiones blanquecinas en la boca (candidiasis oral).
- gripe.
- congestión nasal.
- infección bacteriana de la piel.
- urticaria.
- ojos con lagrimeo, picor, enrojecimiento e hinchazón (conjuntivitis).
- signos de niveles bajos de glóbulos blancos en la sangre, como fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debidas a infección (neutropenia).
- número bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia).
- eccema.
- erupción.
- inflamación rápida de los tejidos del cuello, cara, boca o garganta (angioedema).
- calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- infección fúngica del esófago (candidiasis esofágica)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Taltz

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C a 8 °C). No congelar. No empujar hacia la parte trasera del frigorífico.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Taltz se puede dejar fuera de la nevera hasta 5 días a una temperatura no superior a 30 °C.

No utilice este medicamento si observa que la pluma está deteriorada o el medicamento parece turbio, es claramente de color marrón o tiene partículas en su interior.

Este medicamento es para un solo uso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Taltz

- El principio activo es ixekizumab.
Cada pluma precargada contiene 80 mg de ixekizumab en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Además, es posible que se haya añadido hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Aspecto del producto y contenido del envase

Taltz es una solución en una jeringa de vidrio transparente. Su color puede variar desde transparente a ligeramente amarillo.

La jeringa está insertada en una pluma desechable para una dosis.

Envases de 1, 2, 3 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Instrucciones de uso

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

ixekizumab



Antes de usar su pluma precargada:

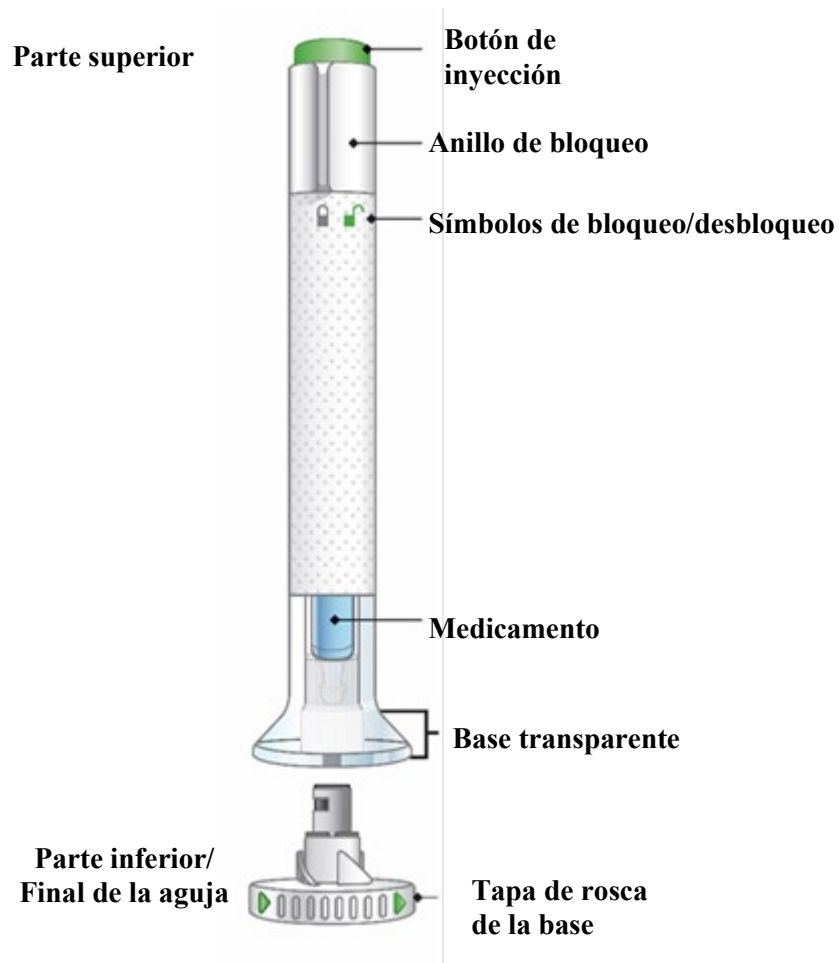
Puntos importantes que tiene que saber

- Antes de usar la pluma precargada de Taltz, lea estas instrucciones y siga todos los pasos cuidadosamente. Guarde las Instrucciones de uso y vuelva a leerlas si lo necesita.
- La pluma precargada contiene 1 dosis de Taltz. La pluma precargada es PARA UN SOLO USO.
- La pluma precargada no se debe agitar.
- La pluma precargada contiene partes de vidrio. Manéjela con precaución. Si se le cae sobre una superficie dura, no la utilice. Use una nueva pluma precargada para su inyección.
- Su médico, farmacéutico o enfermero pueden ayudarle a decidir el mejor lugar de inyección de sus dosis.
- Lea el prospecto de Taltz que se encuentra dentro de este envase para saber más sobre su medicamento.

INSTRUCCIONES DE USO

Antes de usar Taltz en pluma precargada, lea y siga cuidadosamente todos los pasos de las instrucciones.

Guía de los componentes de la pluma



1 PREPARE LA INYECCIÓN

- 1a Saque la pluma precargada de la nevera.** Deje puesta la tapa de la base hasta que esté preparado para inyectarse. **Espere 30 minutos** para que la pluma precargada se ponga a temperatura ambiente antes de usarla.



NO utilice ninguna fuente de calor para aumentar la temperatura del medicamento, como por ejemplo: microondas, agua caliente o ponerlo directamente al sol.

- 1b Reúna los elementos necesarios para la inyección:**

- 1 toallita con alcohol
- 1 algodón o gasa
- 1 contenedor de objetos punzantes para desechar las plumas precargadas

1c



Inspeccione la pluma precargada. Compruebe la etiqueta. Asegúrese de que el nombre de Taltz aparece en la etiqueta.

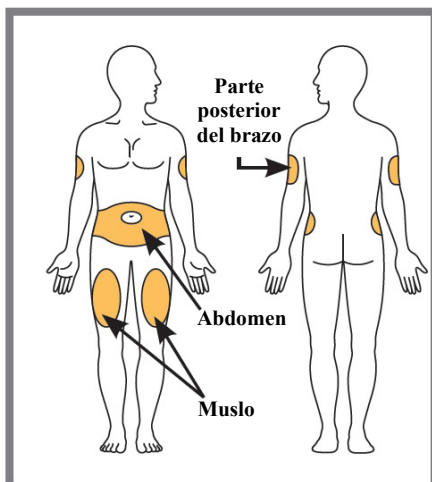
El medicamento dentro debe ser transparente. El color puede variar de transparente a ligeramente amarillo.

NO USE la pluma precargada y deséchela como se le indica más adelante en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- La fecha de caducidad ha pasado.
- Parece deteriorada.
- El medicamento es turbio, es claramente marrón o tiene pequeñas partículas.

1d **Lávese las manos antes de inyectarse el medicamento.**

1e



Elija su lugar de inyección.

Se puede inyectar en el abdomen (zona de la tripa), en el muslo o en la parte posterior de su brazo. Para la inyección en el brazo, puede que necesite ayuda de otra persona.

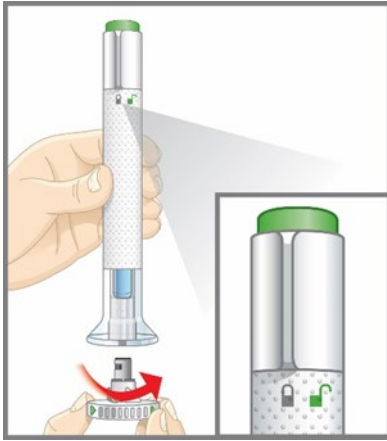
NO inyecte en zonas donde la piel esté dolorida, magullada, roja o dura o donde tenga cicatrices o estrías. **NO** inyecte en la zona comprendida en los 2,5 cm alrededor del ombligo.

Altere el lugar de inyección. **NO** inyecte en el mismo punto siempre. Por ejemplo, si su última inyección fue en el muslo izquierdo, su siguiente inyección debe ser en el muslo derecho, en el abdomen o la parte posterior de cualquiera de los brazos.

1f **Prepare su piel.** Limpie la piel con una toallita con alcohol. Deje que el sitio donde se va a inyectar se seque de forma natural antes de que inyecte el medicamento.

2 INYECTE

2a



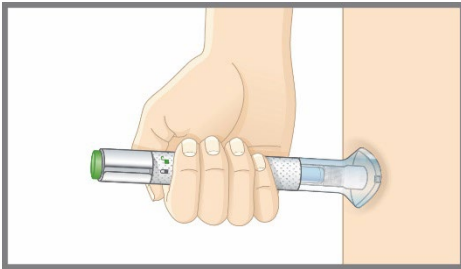
Asegúrese de que el anillo de bloqueo está en posición de bloqueo.

Deje la tapa de la base hasta que esté preparado para inyectarse. **NO** toque la aguja.

Desenrosque la tapa de la base.

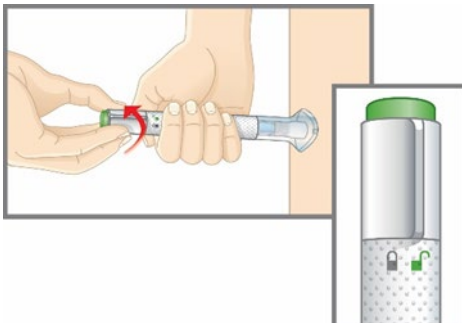
Tire la tapa de la base a la basura. No necesitará volver a colocar la tapa de la base- esto podría dañar la aguja o hacerse daño accidentalmente.

2b



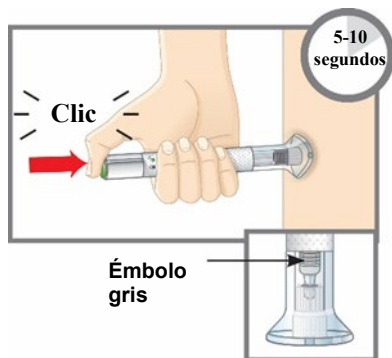
Coloque la base transparente de forma plana, firmemente sobre su piel.

2c



Mantenga la base sobre la piel y entonces gire el anillo de bloqueo hacia la posición de desbloqueo. Ahora está preparado para inyectarse.

2d



Presione el botón de inyección verde. Escuchará un clic alto.

Continúe manteniendo la base transparente firmemente sobre su piel. Escuchará un segundo clic alto unos 5-10 segundos después de oír el primero. **El segundo clic alto le indica que la inyección ha terminado.**

Verá el émbolo gris en la parte superior de la base transparente.

Retirar la pluma de la piel.

Presione con un algodón o gasa sobre el lugar de la inyección. **NO** frote el lugar de la inyección, ya que puede provocar moratones. Puede que sangre ligeramente. Esto es normal.

3 TERMINE

3a



Tire la pluma precargada.

NO vuelva a poner la tapa de la base. Tire la pluma precargada a un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.

Cuando elimine la pluma precargada y el contenedor de objetos punzantes:

- Elimine la pluma en un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.
- No recicle el contenedor de objetos punzantes cuando esté lleno.
- Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero qué debe hacer con los medicamentos que no va a usar más.

Recomendaciones de seguridad

- Si tiene preguntas o necesita ayuda con su pluma precargada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si tiene problemas de visión, **NO** use la pluma precargada sin ayuda de una persona entrenada

- para usarla.
- Mantenga la pluma precargada fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Si no tiene un contenedor de objetos punzantes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero sobre donde puede conseguir uno.

Preguntas frecuentes

P. ¿Qué pasa si veo burbujas de aire en mi pluma precargada?

R. Es normal que algunas veces haya burbujas de aire en la pluma precargada. Taltz se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea). En este tipo de inyección las burbujas de aire no son un problema. No le perjudicarán ni afectarán a su dosis.

P. ¿Qué pasa si hay una gota de líquido en la punta de la aguja cuando retiro la tapa de la base?

R. Una gota de líquido en la punta de la aguja no es extraño. No le perjudicará ni afectará a su dosis.

P. ¿Qué pasa si desbloqueo la pluma precargada y presiono el botón verde de inyección antes de desenroscar la tapa de la base?

R. No retire la tapa de la base. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

P. ¿Necesito mantener el botón de inyección pulsado hasta que la inyección termine?

R. No es necesario pero puede ayudarle a mantener la pluma precargada estable y firme sobre su piel.

P. ¿Qué pasa si la aguja no se retrae después de la inyección?

R. No toque la aguja ni vuelva a colocar la tapa de la base. Deposite la pluma precargada en un contenedor provisto de cierre para objetos punzantes resistente a perforación. Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.

P. ¿Qué pasa si escucho más de 2 clics durante la inyección?-2 clics altos y uno bajo. ¿La inyección ha terminado?

R. Algunos pacientes pueden escuchar un clic bajo justo antes del segundo clic alto. Esto es normal. No retire la pluma precargada de su piel hasta que no escuche el segundo clic más alto.

P. ¿Cómo se cuándo ha terminado la inyección?

R. Después de presionar el botón verde de inyección, escuchará 2 clics altos. El segundo clic le indica que la inyección ha terminado. Verá el émbolo gris en la parte superior de la base transparente.

P. ¿Qué pasa si la jeringa se deja a temperatura ambiente durante más de 30 minutos?

R. Si es necesario, la jeringa se puede dejar fuera de la nevera a una temperatura no superior a 30 °C durante un máximo de 5 días si se protege de la luz solar directa. Taltz se debe desechar si no se usa en el plazo de 5 días a temperatura ambiente.

Para conocer más sobre su medicamento, lea las Instrucciones de uso completas y el prospecto de Taltz dentro de este envase.