

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Taltz 80 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 80 mg iksekizumabi 1 ml-s.

Iksekizumab on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas

Taltz on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes vajavad süsteemset ravi.

Naastuline psoriaas lastel

Taltz on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks lastel alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 25 kg ning noorukitel, kes vajavad süsteemset ravi.

Psoriaatiline artriit

Taltz üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust ühe või enama haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimi kasutamisel või kellel esineb nende suhtes talumatus (vt lõik 5.1).

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit)

Taltz on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole konventsionaalse raviga saavutanud piisavat ravivastust.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Taltz on näidustatud aktiivse radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb objektiivsete põletikunäitajate tõus C-reaktiivse valgu ja/või magnetresonantstomograafia alusel ning kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit kasutatakse haiguste, mille puhul selle kasutamine on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemusega arsti järelevalve ja juhendamise all.

Annustamine

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Soovitav annus on 160 mg subkutaanse süstena (kaks 80 mg süstet) 0-nädalal, seejärel 80 mg (üks süste) 2., 4., 6., 8., 10. ja 12. nädalal, seejärel jätkatakse säilitusannusega 80 mg (üks süste) iga 4 nädala järel (Q4W).

Naastuline psoriaas lastel (6-aastastel ja vanematel)

Alla 6 aasta vanuste laste kohta efektiivsus- ja ohutusandmed puuduvad (vt lõik 5.1). Olemasolevad andmed ei toeta annustamist alla 25 kg kehakaalu puhul.

Soovitav annus, mis manustatakse lastele subkutaanse süstena, põhineb järgmistel kehakaalu kategooriatel:

Lapse kehakaal	Soovitav algannus (0-nädal)	Soovitav annus, mis manustatakse seejärel iga 4 nädala järel (Q4W)
Üle 50 kg	160 mg (kaks 80 mg süstet)	80 mg
25...50 kg	80 mg	40 mg

Lastele, kellele määratud annus on 80 mg, võib Taltz'i manustada otse süstlist.

Taltz 40 mg ettevalmistamise juhised vt lõik 6.6. Alla 80 mg annused peab ette valmistama tervishoiutöötaja.

Taltz'i ei soovitata kasutada lastel kehakaaluga alla 25 kg. Lapse kehakaal tuleb registreerida ning enne annustamist regulaarselt üle kontrollida.

Psoriaatiline artriit

Soovitav annus on 160 mg subkutaanse süstena (kaks 80 mg süstet) 0-nädalal, seejärel 80 mg (üks süste) iga 4 nädala järel. Psoriaatilise artriidiga patsientide puhul, kellel esineb samaaegselt mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, on soovitatav raviskeem sama nagu naastulise psoriaasi puhul.

Aksiaalne spondüloartriit (radiograafilise leiuga ja leiuta)

Soovitav annus on 160 mg subkutaanse süstena (kaks 80 mg süstet) 0-nädalal, seejärel 80 mg iga 4 nädala järel (lisateave vt lõik 5.1).

Kõigi näidustuste puhul (naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel, psoriaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit) tuleb ravi lõpetamist kaaluda juhul, kui pärast 16- kuni 20-nädalast ravi ei ole ravivastust tekkinud. Mõnede osalise ravivastuse saavutanud patsientide seisund võib veelgi paraneda jätkates ravi pärast 20ndat nädalat.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Annuse kohaldamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Üle 75-aastaste isikute kohta on piiratud andmed.

Neeru- või maksakahjustus

Taltz'i ei ole nendes patsiendirühmades uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda.

Lapsed

Naastuline psoriaas lastel (kehakaaluga alla 25 kg ja vanuses alla 6 aasta)

Puudub Taltz'i asjakohane kasutus lastel kehakaaluga alla 25 kg ja vanuses alla 6 aasta mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi ravis.

Psoriaatiline artriit lastel

Taltz'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 2 kuni alla 18 aastat psoriaatilise artriidi (juveniilse idiopaatilise artriidi vorm) ravis ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Puudub Taltz'i asjakohane kasutus lastel vanuses alla 2 aasta psoriaatilise artriidi näidustusel.

Manustamisviis

Subkutaanne kasutamine.

Taltz on subkutaanseks süstimiseks. Süstekehti võib muuta. Võimalusel tuleb vältida süstekehtadena nahapiirkondi, millel esineb psoriaasikahjustus. Lahust/süstalt ei tohi raputada.

Pärast asjakohast subkutaanse süstetehnika omandamist võib patsient ise endale Taltz'i süstida, kui tervishoiutöötaja peab seda sobivaks. Arst peab tagama patsiendi asjakohase jälgimise. Üldised manustamisjuhised on toodud pakendi infolehes ja kasutusjuhendis.

Alla 80 mg annuseid, mis tuleb eraldi ette valmistada, tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Tõsine ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline, aktiivne infektsioon (nt aktiivne tuberkuloos, vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Ravi Taltz'iga on seostatud infektsioonide suurenenud esinemisega, nt ülemiste hingamisteede infektsioonid, suuõõne kandidiaas, konjunktiviit ja *tinea* infektsioonid (vt lõik 4.8).

Taltz'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on kliiniliselt oluline krooniline infektsioon või anamneesis korduvad infektsioonid. Patsiente tuleb juhendada, et infektsioonile viitavate nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole. Infektsiooni tekkimisel tuleb patsienti hoolega jälgida ja ravi Taltz'iga katkestada, kui patsient ei reageeri tavaravile või kui infektsioon muutub tõsiseks. Ravi Taltz'iga ei tohi taasalustada enne kui infektsioon on välja ravitud.

Taltz'i ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga (TB) patsientidele. Latentse TB-ga patsientidel tuleb enne Taltz'iga ravi alustamist kaaluda tuberkuloosivastast ravi.

Ülitundlikkus

Teatatud on tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh mõned anafülaksia, angioödeemi, urtikaaria juhud ja harva esinenud hilistüüpi (10...14 päeva pärast süsti) tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide juhud, sealhulgas levinud urtikaaria, düspnoe ja kõrged antikehade tiitrid. Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb Taltz'i manustamine koheselt katkestada ja alustada sobiva raviga.

Põletikuline soolehaigus (sealhulgas Crohni tõbi ja haavandiline koliit)

Iksekizumabi kasutamisel on teatatud põletikulise soolehaiguse tekkest või selle ägenemisest (vt lõik 4.8). Iksekizumabi ei ole soovitatav kasutada põletikulise soolehaigusega patsientidel. Kui patsiendil tekivad põletikulise soolehaiguse nähud ja sümptomid või olemasoleva põletikulise soolehaiguse ägenemine, tuleb ravi iksekizumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Vaktsineerimine

Elusvaktsiine ei tohi kasutada samaaegselt Taltz'iga. Ravivastuse kohta elusvaktsiinidega vaktsineerimisel ei ole andmeid; ravivastuse kohta inaktiivsete vaktsiinidega on ebapiisavad andmed (vt lõik 5.1).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 80 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Naastulise psoriaasi uuringutes ei ole hinnatud Taltz'i ohutust manustamisel koos teiste immunomodulaatoritega või fototeraapiaga.

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ei mõjutanud suukaudsete kortikosteroidide, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd), sulfasalasiini või metotreksaadi samaaegne manustamine iksekizumabi kliirensit.

Tsütokroom P450 substraadid

Koostoime uuringu tulemused mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel näitasid, et iksekizumabi manustamine 12 nädala vältel koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 (st midasolaam), CYP2C9 (st varfariin), CYP2C19 (st omeprasool), CYP1A2 (st kofeiin) või CYP2D6 (st dekstrometorfaan) vahendusel, ei avalda kliiniliselt olulist mõju nende ravimite farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised

Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 10 nädalat pärast ravi kasutama efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Iksekizumabi kasutamise kohta rasedatel on piiratud andmed. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida Taltz'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas iksekizumab eritub rinnapiimaga või imendub pärast sisse võtmist süsteemselt. Makaakidel (*cynomolgus*) eritub iksekizumab siiski väikestes kogustes piimaga. Otsuse tegemisel, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi Taltz'iga, tuleb arvestada imetamise kasu lapsele ja Taltz'iga ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Iksekizumabi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Loomkatsed ei ole näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Taltz ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid (15,5 %) ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (16,4 %) (peamiselt nasofarüngiit).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedamast. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks kasutati iga kõrvaltoime jaoks vastavat sageduse määratlust, mis põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Taltz'iga on pimendatud ja avatud kliinilistes uuringutes ravitud kokku 8956 naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi ja teiste autoimmuunhaigustega patsienti. Nendest 6385 patsienti said ravi Taltz'iga vähemalt ühe aasta jooksul, mis annab täiskasvanutel kumulatiivseks ravi kestuseks 19 833 patsiendiaastat ja 196 lapsel kumulatiivselt 207 patsiendiaastat.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid
	Sage	<i>Tinea</i> infektsioon, <i>herpes simplex</i> (mukokutaanne)
	Aeg-ajalt	Gripp, riniit, suuõõne kandidiaas, konjunktiviit, tselluliit
	Harv	Söögitoru kandidiaas
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Neutropeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödem
	Harv	Anafülaksia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Orofarüngeaalne valu
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Aeg-ajalt	Põletikuline soolehaigus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Urtikaaria, lööve, ekseem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekoha reaktsioonid ^a

^a Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kõige sagedamini täheldatud süstekoha reaktsioon oli punetus ja valu. Need reaktsioonid olid peamiselt kerged kuni mõõdukad ega põhjustanud Taltz'iga ravi katkestamist. Täiskasvanute naastulise psoriaasi uuringutes esines süstekoha reaktsioone sagedamini < 60 kg kehakaaluga isikutel võrreldes ≥ 60 kg kehakaaluga isikutega (25 % vs. 14 % Q2W ja Q4W kombineeritud rühmades). Psoriaatilise artriidi uuringutes esines süstekoha reaktsioone sagedamini isikutel kehakaaluga < 100 kg võrreldes ≥ 100 kg kaaluvate isikutega (24 % vs. 13 % Q2W ja Q4W kombineeritud rühmades). Aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines süstekoha reaktsioone sarnase esinemissagedusega < 100 kg ja ≥ 100 kg kehakaaluga patsientidel (14 % vs. 9 % Q2W ja Q4W kombineeritud rühmades) Süstekoha reaktsioonide suurema esinemissageduse tõttu Q2W ja Q4W kombineeritud rühmades ei suurenenud ravi katkestamise sagedus naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi ega aksiaalse spondüloartriidi uuringutes.

Ülalkirjeldatud tulemused on saadud Taltz'i algse ravimvormi kasutamisel. Ühepoolselt pimendatud randomiseeritud ristuva ülesehitusega uuringus, kus osales 45 tervet isikut ja võrreldi algset ravimvormi muudetud tsitraadivaba ravimvormiga, saadi tsitraadivaba ravimvormi kasutamisel statistiliselt oluliselt väiksemad VAS valuskoorid kui algse ravimvormi puhul süstimise ajal (LS keskmise VAS skoori erinevus -21,69) ja 10 minutit pärast süstimist (LS keskmise VAS skoori erinevus -4,47).

Infektsioon

Täiskasvanute naastulise psoriaasi III faasi kliinilise uuringu platseebokontrolliga perioodi ajal teatati infektsioonidest 27,2 %-l Taltz'iga kuni 12 nädala jooksul ravitud patsientidel võrreldes 22,9 % patsientidega platseebogrupist.

Suurem osa infektsioonidest olid mittetõsised ja kerge kuni mõõduka raskusega, millest suuremal osal juhtudest ei olnud vaja ravi katkestada. Tõsised infektsioonid esinesid 13 (0,6 %) Taltz'iga ravitud patsiendil ja 3 (0,4 %) platseeboga ravitud patsiendil (vt lõik 4.4). Terve raviperioodi jooksul teatati infektsioonidest 52,8 % Taltz'iga ravitud patsientidest (46,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Tõsistest infektsioonidest teatati 1,6 % Taltz'iga ravitud patsientidel (1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes täheldatud infektsioonide esinemissagedus oli sarnane naastulise psoriaasi ja aksiaalse spondüloartriidi uuringutes täheldatuga, välja arvatud kõrvaltoimete gripi ja konjunktiviidi esinemissagedus, mis oli psoriaatilise artriidiga patsientide seas sage.

Neutropeenia ja trombotsütopeenia laboratoorne määramine

Naastulise psoriaasi uuringutes tekkis 9 %-l Taltz'i saanud patsientidest neutropeenia. Enamikul juhtudest oli vere neutrofiilide arv ≥ 1000 rakku/mm³. Sellised neutropeenia tasemed võivad olla püsivad, kõikuvad või mööduvad. 0,1 %-l Taltz'iga ravitud patsientidest oli neutrofiilide arv < 1000 rakku/mm³. Üldiselt ei põhjustanud neutropeenia esinemine ravi katkestamist Taltz'iga. 3 %-l Taltz'iga ravitud patsientidest oli trombotsüütide tavapärase arvu muutus algtasemest $< 150\,000$ trombotsüüdi rakku/mm³ kuni $\geq 75\,000$ rakku/mm³. Trombotsütopeenia võib olla püsiv, kõikuv või mööduv.

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes on neutropeenia ja trombotsütopeenia esinemissagedus sarnane naastulise psoriaasi ja aksiaalse spondüloartriidi uuringutes täheldatuga.

Immunogeensus

Taltz'i soovitatud annustega ravitud naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidest ligikaudu 9...17 %-l tekkisid ravimivastased antikehad, millest suurem osa oli madala tiitriga ning kuni 60-nädalase ravi jooksul mitte seotud kliinilise toime nõrgenemisega. Ligikaudu 1 %-l Taltz'iga ravitud patsientidest kinnitati siiski neutraliseerivate antikehade seotust ravimi madala kontsentratsiooni ja kliinilise ravivastuse nõrgenemisega.

Kuni 52 nädala jooksul Taltz'i soovitatud annustega ravitud psoriaatilise artriidiga patsientidest ligikaudu 11 %-l tekkisid ravimivastased antikehad, millest suurem osa oli madala tiitriga, ning ligikaudu 8 %-l esinesid kinnitatud neutraliseerivad antikehad. Ei täheldatud selget seost neutraliseerivate antikehade olemasolu ja toime vahel ravimi kontsentratsioonile või efektiivsusele.

Taltz'i soovitatud annustega kuni 12 nädala jooksul ravitud psoriaasiga lastest 21-l (18%) tekkisid ravimivastased antikehad, mille tiiter oli ligikaudu pooltel juhtudel madal, ning 5 patsiendil (4%) esinesid kinnitatud neutraliseerivad antikehad, mida seostatakse madalate ravimikontsentratsioonidega. Puudus seos kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

Taltz'i soovitatud annustega kuni 16 nädala jooksul ravitud radiograafilise leiuga aksiaalse spondüloartriidiga patsientidest 5,2 %-l tekkisid ravimivastased antikehad, mille tiiter oli enamasti madal, ning 1,5 %-l (3 patsienti) esinesid neutraliseerivad antikehad (NAb). Nimetatud 3 patsiendi NAb-positiivsetes proovides oli iksekizumabi kontsentratsioon madal ning ükski neist patsientidest ei saavutanud ASAS40 ravivastust. Taltz'i soovitatud annustega kuni 52 nädala jooksul ravitud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidest 8,9 %-l tekkisid ravimivastased antikehad, mille tiiter oli kõigil juhtudel madal; ühelgi patsiendil ei esinenud neutraliseerivaid antikehi. Ei täheldatud selget seost ravimivastaste antikehade olemasolu ja ravimi kontsentratsiooni, efektiivsuse või ohutuse vahel.

Immunogeensus ja raviga seotud kõrvaltoimete vahelist seost ei ole ühegi näidustuse puhul selgelt kindlaks tehtud.

Lapsed

Iga 4 nädala järel Taltz'iga ravitud naastulise psoriaasiga lastel täheldatud ohutusprofiil on kooskõlas naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel täheldatuga, välja arvatud konjunktiviit, gripp ja urtikaaria, mille esinemissagedus oli sage. Põletikulist soolehaigust täheldati samuti sagedamini lastel,

kuigi seda esines siiski aeg-ajalt. Laste kliinilises uuringus esines 12-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul Crohni tõbe 0,9%-l patsientidest Taltz'i rühmas ja 0%-l platseeborühmas. Crohni tõbi tekkis kokku 4-l Taltz'iga ravitud isikul (2,0%) laste kliinilise uuringu kombineeritud platseebokontrolliga perioodi ja säilitusravi perioodi jooksul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Subkutaanselt on kliinilistes uuringutes manustatud annuseid kuni 180 mg ilma annust limiteeriva toksilise toimeteta. Kliinilistes uuringutes on teatatud kuni 240 mg ühekordse subkutaanse üleannuse manustamisest ilma tõsiste kõrvaltoimeteta.

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida mistahes kõrvaltoimete sümptomite suhtes ning koheselt alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC13

Toimemehhanism

Iksekizumab on IgG4 monoklonaalne antikeha, mis seondub kõrge afiinsusega (< 3 pM) ja selektiivselt interleukiin-17A-ga (nii IL-17A kui IL-17A/F). IL-17A suurenenud kontsentratsioonid on kaasatud psoriaasi patogeneesi, soodustades keratinotsüütide proliferatsiooni ja aktivatsiooni, ning samuti psoriaatilise artriidi ja aksiaalse spondüloartriidi patogeneesi, põhjustades erosiivse luukahjustuse ja patoloogilise uue luu moodustumiseni viiva põletiku teket. IL-17A neutraliseerimine iksekizumabi poolt inhibeerib neid toimeid. Iksekizumab ei seonu IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E või IL-17F liganditega.

In vitro seondumise katsed kinnitasid, et iksekizumab ei seonu inimese Fcγ retseptoritega I, IIa ja IIIa või täiendava ühendiga C1q.

Farmakodünaamilised toimed

Iksekizumab moduleerib bioloogilist vastust, mida indutseerib või reguleerib IL-17A. Tuginedes I faasi uuringus saadud psoriaatilise naha biopsia andmetele esines annusest sõltuv trend epidermise paksuse, proliferereervate keratinotsüütide arvu, T-rakkude ja dendriitiliste rakkude arvu vähenemisele, aga ka lokaalsete põletikumarkerite sisalduse vähenemisele 43. päevaks võrreldes algväärtusega. Iksekizumabiga ravi otsene tagajärg on punetuse, induratsiooni ja ketenduse vähenemine psoriaasikolletes.

On näidatud, et Taltz alandab (1 ravinädala jooksul) põletikunäitaja C-reaktiivse valgus taset.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Taltz'i ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (N=3866), kes vajasisid fototeraapiat või süsteemset ravi (UNCOVER-1, UNCOVER-2 ja UNCOVER-3). Taltz'i

efektiivsust ja ohutust hinnati võrreldes etanertseptiga (UNCOVER-2 ja UNCOVER-3). Taltz'i saama randomiseeritud patsiendid, kes olid 12. nädalal sPGA (0,1) reageerijad (staatiline arsti üldhinnang), re-randomiseeriti saama platseebot või Taltz'i (UNCOVER-1 ja UNCOVER-2) täiendavalt 48 nädala jooksul; platseebot, etanertsepti või Taltz'i saama randomiseeritud patsiendid, kes olid sPGA (0,8) mitte-reageerijad, said kuni 48 nädala jooksul Taltz'i. Lisaks hinnati kõigis kolmes uuringus pikaajalist efektiivsust ja ohutust kuni kokku 5 aasta jooksul patsientidel, kes osalesid uuringus kogu selle kestuse vältel.

64 % patsientidest olid varem saanud süsteemset ravi (bioloogilist, tavaravi või psoraleeni ja ultraviolet A (PUVA)), 43,5 % eelnevat fototeraapiat, 49,3 % eelnevat süsteemset tavaravi ja 26,4 % eelnevat bioloogilist ravi. 14,9 % olid saanud vähemalt ühte anti-TNF alfa ainet ja 8,7 % anti-IL-12/IL-23. 23,4 %-l patsientidest oli lähtemomendil anamneesis psoriaatiline artriit.

Kõigis kolmes uuringus oli kaasuv esmane tulemusnäitaja patsientide osakaal, kes saavutasid PASI 75 ravivastuse (psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeks) ja sPGA „0“ („puhas“) või 1 („peaaegu puhas“) ravivastuse 12. nädalal, võrreldes platseeboga. PASI keskmine algväärtus oli vahemikus 17,4 kuni 18,3; 48,3 % kuni 51,2 %-l patsientidest oli sPGA algväärtuse skoor raske või väga raske ja keskmine ravieelne sügeluse numbriline skaala (sügeluse NRS) vahemikus 6,3 kuni 7,1.

Kliiniline ravivastus 12. nädalal

UNCOVER-1 uuringus randomiseeriti 1296 patsienti (1:1:1) pärast 160 mg algannust 12 nädalaks saama kas platseebot või Taltz'i (80 mg iga kahe või nelja nädala järel [Q2W või Q4W]).

Tabel 2. Efektiivsuse tulemused UNCOVER-1 uuringus 12. nädalal

Tulemusnäitajad	Patsientide arv (%)			Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	Platseebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA „0“ (puhas) või „1“ (peaaegu puhas)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA „0“ (puhas)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75 ravivastus	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 ravivastus	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 ravivastus	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Sügeluse NRS vähenemine ≥ 4 ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis

Märkus: puuduvate andmetega patsiendid arvati mittevastavate hulka

^a $p < 0,001$ võrreldes platseeboga

^b Patsiendil sügeluse NRS ≥ 4 lähtemomendil: platseebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

UNCOVER-2 uuringus randomiseeriti 1224 patsienti (1:2:2) pärast 160 mg algannust 12 nädalaks saama kas platseebot või Taltz'i (80 mg iga kahe või nelja nädala järel [Q2W või Q4W]) või etanertsepti 50 mg kaks korda nädalas.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused UNCOVER-2 uuringus 12. nädalal

Tulemusnäitajad	Patsientide arv (%)				Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	Platseebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanertsept 50 mg kaks korda nädalas (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA “0” (puhas) või “1” (peaaegu puhas)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA “0” (puhas)	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 ravivastus	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 ravivastus	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 ravivastus	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)
Sügeluse NRS vähenemine $\geq 4^d$	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis

Märkus: puuduvate andmetega patsiendid arvati mittevastanute hulka

^a $p < 0,001$ võrreldes platseeboga

^b $p < 0,001$ võrreldes etanertseptiga

^c $p < 0,01$ võrreldes platseeboga

^d Patsiendil sügeluse NRS ≥ 4 lähtemomendil: platseebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanertsept N = 306

UNCOVER-3 uuringus randomiseeriti 1346 patsienti (1:2:2:2) pärast 160 mg algannust 12 nädalaks saama kas platseebo või Taltz'i (80 mg iga kahe või nelja nädala järel [Q2W või Q4W]) või etanertsepti 50 mg kaks korda nädalas.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused UNCOVER-3 uuringus 12. nädalal

Tulemusnäitajad	Patsientide arv (%)				Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	Platseebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanertsept 50 mg kaks korda nädalas (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (puhas) või "1" (peaaegu puhas)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (puhas)	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 ravivastus	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 ravivastus	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 ravivastus	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)
Sügeluse NRS vähenemine $\geq 4^d$	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)

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis

Märkus: puuduvate andmetega patsiendid arvati mittevastanute hulka

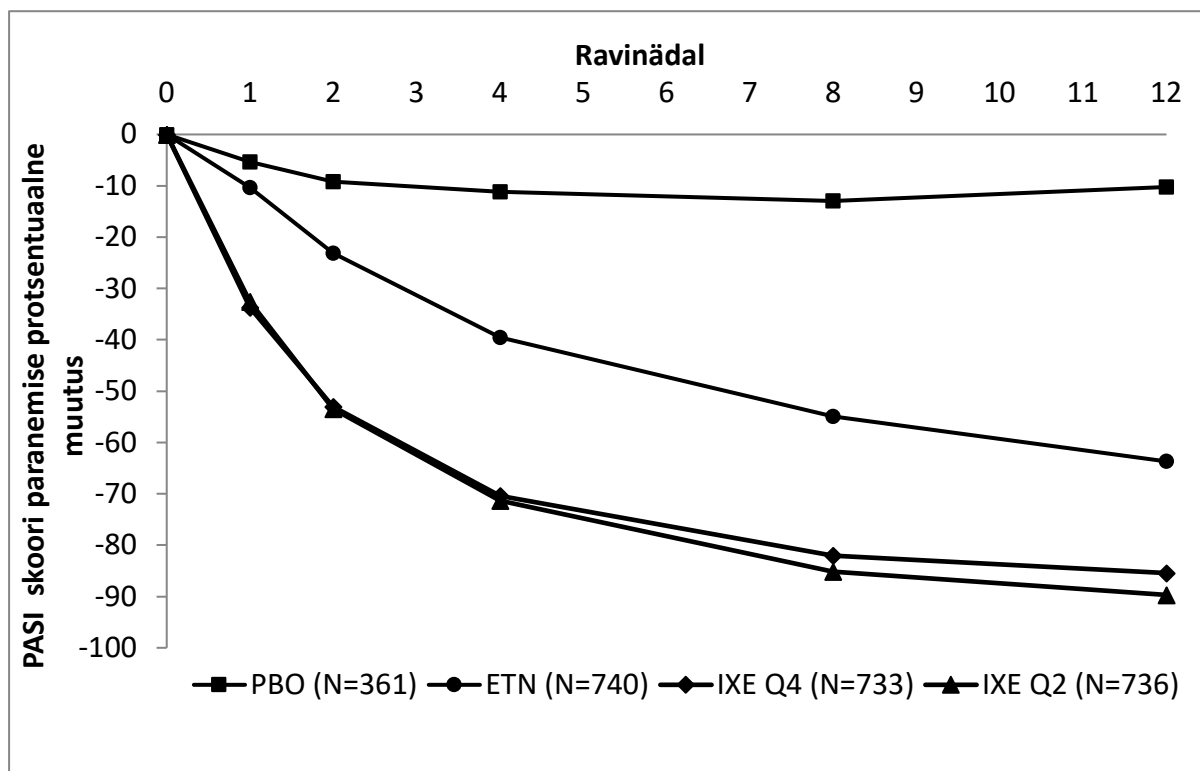
^a $p < 0,001$ võrreldes platseeboga

^b $p < 0,001$ võrreldes etanertseptiga

^c Patsiendil sügeluse NRS ≥ 4 lähtemomendil: platseebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanertsept N = 312

Taltz'i seostati toime kiire algusega koos PASI keskmise vähenemisega 50 % võrra 2. nädalaks (joonis 1). PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oli Taltz'i rühmas juba 1. ravinädalal oluliselt suurem kui platseebo ja etanertsepti rühmas. Ligikaudu 25 % Taltz'iga ravi saanud patsientidest saavutas PASI skoori < 5 2. nädalaks, enam kui 55 % saavutas PASI skoori < 5 4. nädalaks ja see suurenes 85 %-ni 12. nädalaks (võrreldes 3 %, 14 % ja 50 % etanertsepti rühmas). Taltz'iga ravitud patsientidel täheldati sügeluse raskusastmes esimesel nädalal olulist paranemist.

Joonis 1. PASI skoori paranemise protsentuaalne muutus ravikavatsuslikus populatsioonis igal esmaviidile järgnenud visiidil (mBOCF) induktsioonravi perioodil uuringutes UNCOVER-2 ja UNCOVER-3



Taltz'i efektiivsust ja ohutust näidati sõltumata east, soost, rassist, kehakaalust, PASI algväärtuse tõsidusest, naastude lokaliseerimisest, kaasuvast psoriaatilisest artriidist ja varasemast bioloogilisest ravist. Taltz oli efektiivne süsteemset ja bioloogilist ravi mittesaanutele, bioloogilist/anti-TNF-ravi saanutele ja ebaõnnestunud bioloogilise/anti-TNF-raviga patsientidel.

Patsientidest, kes identifitseeriti UNCOVER-2 (N=200) uuringus 12. nädalaks ertanertsepi ravile mittevastanuteks, sPGA (0,1), ja kes 4-nädalase ravivaba perioodi järel viidi üle Taltz 80 mg Q4W raviskeemile, saavutasid vastavalt 73 % ja 83,5 % sPGA (0,1) ja PASI 75 ravivastuse pärast 12-nädalast ravi Taltz'iga.

Kahes kliinilises uuringus, mis sisaldasid aktiivset võrdlusravimit (UNCOVER-2 ja UNCOVER-3), oli tõsiste kõrvaltoimete esinemus nii etanertsepti kui Taltz'i ravirühmas 1,9 % ning kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määrad 1,2 % etanertsepti ja 2,0 % Taltz'i rühmas. Infektsioonide esinemise määr oli 21,5 % etanertsepti rühmas ja 26,0 % Taltz'i rühmas, millest tõsised olid 0,4 % etanertsepti ja 0,5 % Taltz'i ravirühmas.

Ravivastuse säilitamine 60. nädalal ja kuni 5 aasta jooksul

UNCOVER-1 ja UNCOVER-2 uuringutes algselt Taltz'i saama randomiseeritud ja 12. nädalaks ravile vastanuteks osutunud patsiendid (st sPGA skoor 0,1) re-randomiseeriti saama platseebot või ravi Taltz'iga (80 mg iga 4 või 12 nädala järel [Q4W või Q12W]) täiendavalt 48 nädalaks.

12. nädalaks sPGA (0,1) saavutanud re-randomiseeriti ärajäturavile (st platseebole); liidetud UNCOVER-1 ja UNCOVER-2 uuringutes oli relapsini kulunud aja mediaan (sPGA \geq 3) 164 päeva. Nendest patsientidest jõudsid 71,5 % uuesti sPGA (0,1) vastuseni 12 nädala jooksul pärast ravi taasalustamist Taltz'iga annuses 80 mg Q4W.

Tabel 5. Ravivastuse ja efektiivsuse säilimine 60. nädalal (Uuringud UNCOVER-1 ja UNCOVER-2)

Tulemusnäitajad	Patsientide arv (%)				Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	80 mg Q4W (induktsioon) / Platseebo (säilitamine) (N = 191)	80 mg Q2W (induktsioon) / Platseebo (säilitamine) (N = 211)	80 mg Q4W (induktsioon) / 80 mg Q4W (säilitamine) (N = 195)	80 mg Q2W (induktsioon) / 80 mg Q4W (säilitamine) (N = 221)	80 mg Q4W (induktsioon) / 80 mg Q4W (säilitamine)	80 mg Q2W (induktsioon) / 80 mg Q4W (säilitamine)
Säilitatav sPGA "0" (puhas) või "1" (peaaegu puhas)	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)
Säilitatav või taotletav sPGA 0 (puhas)	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)
Säilitatav või taotletav PASI 75 ravivastus	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)
Säilitatav või taotletav PASI 90 ravivastus	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)
Säilitatav või taotletav PASI 100 ravivastus	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)

Lühendid: N = patsientide arv analüüsitavas populatsioonis

Märkus: puuduvate andmetega patsiendid arvati ravile mittevastanute hulka

^a $p < 0,001$ võrreldes platseeboga

Taltz osutus efektiivseks ravivastuse säilitamisel varem süsteemset või bioloogilist ravi mittesaanud, bioloogilist/anti-TNF-ravi ja ebaõnnestunud bioloogilise/anti-TNF-ravi saanud patsientidel.

12. nädalal näidati algväärtustest olulist paranemist võrreldes platseebo ja etanertseptiga küunte psoriaasi korral (mõõdetuna küunte psoriaasi raskusastme indeksi järgi - *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]), peanaha psoriaasi korral (mõõdetuna peanaha psoriaasi raskusastme indeksi järgi - *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI]) ning palmoplantaarse psoriaasi korral (mõõdetuna palmoplantaarse psoriaasi raskusastme indeksi järgi - *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI]) ja need püsisid 60. nädalani Taltz'i raviga patsientidel, kes olid sPGA (0,1) reageerijad 12. nädalal.

591 uuritava seas, kes said uuringutes UNCOVER-1, UNCOVER-2 ja UNCOVER-3 Taltz'i induktsioonravi perioodil iga 2 nädala järel ja pärast seda iga 4 nädala järel, kestis 427 uuritava ravi Taltz'iga 5 aastat, nendest 101 patsienti vajasis annuse suurendamist. 264. nädala hindamise läbinud patsientide seas (N=427) täheldati vastavalt 295 patsiendil (69%), 289 patsiendil (68%) ja 205 patsiendil (48%) 264. nädalal sPGA (0,1), PASI 90 ja PASI 100 ravivastust. DLQI-d hinnati pärast induktsioonravi perioodi uuringutes UNCOVER-1 ja UNCOVER-2, kus 113 patsiendil (66%) täheldati DLQI (0,1) ravivastust.

Elukvaliteet/Patsientide poolt teatatud tulemused

12. ravinädalal ja uuringute jooksul seostati Taltz'i statistiliselt olulise tervisega seotud elukvaliteedi paranemisega, hinnatuna dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index* (DLQI)) keskmiste tasemete languse järgi (Taltz 80 mg Q2W 10,2 kuni -11,1, Taltz 80 mg Q4W -9,4

kuni -10,7, etanertsept -7,7 kuni -8,0 ja platseebo -1,0 kuni -2,0). Oluliselt rohkem Taltz`iga ravitud patsiente saavutasid DLQI indeksi taseme 0 või 1. Kõikides uuringutes täheldati oluliselt suuremal Taltz`iga ravitud patsientide grupil sügeluse vähenemist numbrilise hinnanguskaala NRS järgi ≥ 4 punkti 12. nädalal (84,6 % Taltz Q2W, 79,2 % Taltz Q4W ja 16,5 % platseebo) ja kasu saavutati aja jooksul kuni 60. ravinädalani Taltz`iga ravitud patsientidel, kes olid sPGA (0,1) reageerijad 12. nädalal. Depressiooni sümptomite kiire enesetestimise raporti järgi (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*) ei esinenud kuni 60 ravinädala jooksul Taltz`iga tõendeid depressiooni halvenemise kohta.

Turuletulekujärgsed otsese võrdluse uuringud

IXORA-S: Topeltpimedas uuringus oli Taltz parem ustekinumabist esmase uuringu eesmärgi saavutamisel, milleks oli PASI 90 ravivastus 12. nädalal (tabel 6). Parema PASI 75 ravivastus saavutati juba 2. nädalaks ($p < 0,001$) ning PASI 90 ja PASI 100 4. nädalaks ($p < 0,001$). Taltz`i paremust võrreldes ustekinumabiga demonstreeriti ka kehakaalu järgi stratifitseeritud alamrühmades.

Tabel 6. PASI ravivastuse määrad iksekizumabi ja ustekinumabi võrdlusuuringus

	12. nädal		24. nädal		52. nädal	
	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**
Patsiendid (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 %)

* Iksekizumabi 160 mg manustati küllastusannusena, millele järgnes 80 mg manustamine nädalatel 2, 4, 6, 8, 10 ja 12 ning seejärel 80 mg iga 4 nädala järel

** Annustamine kehakaalu põhjal: ustekinumabiga ravitud patsiendid said 45 mg või 90 mg nädalatel 0 ja 4, seejärel iga 12 nädala järel kuni 52. nädalani (annustamine kehakaalu järgi vastavalt heaks kiidetud soovitudele)

[§] $p < 0,001$ võrreldes ustekinumabiga (p -väärtus on toodud ainult esmase tulemusnäitaja puhul)

IXORA-R: Taltz`i efektiivsust ja ohutust hinnati ka Taltz`i ja guselkumabi võrdlevas 24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas paralleelsete rühmadega uuringus, kus Taltz`i paremus ilmnes juba 4. nädalal täiesti puhta naha saavutamisel ja esmase uuringueesmärgi (PASI 100 12. nädalal) osas ning mittehalvemus PASI 100 osas 24. nädalal (tabel 7).

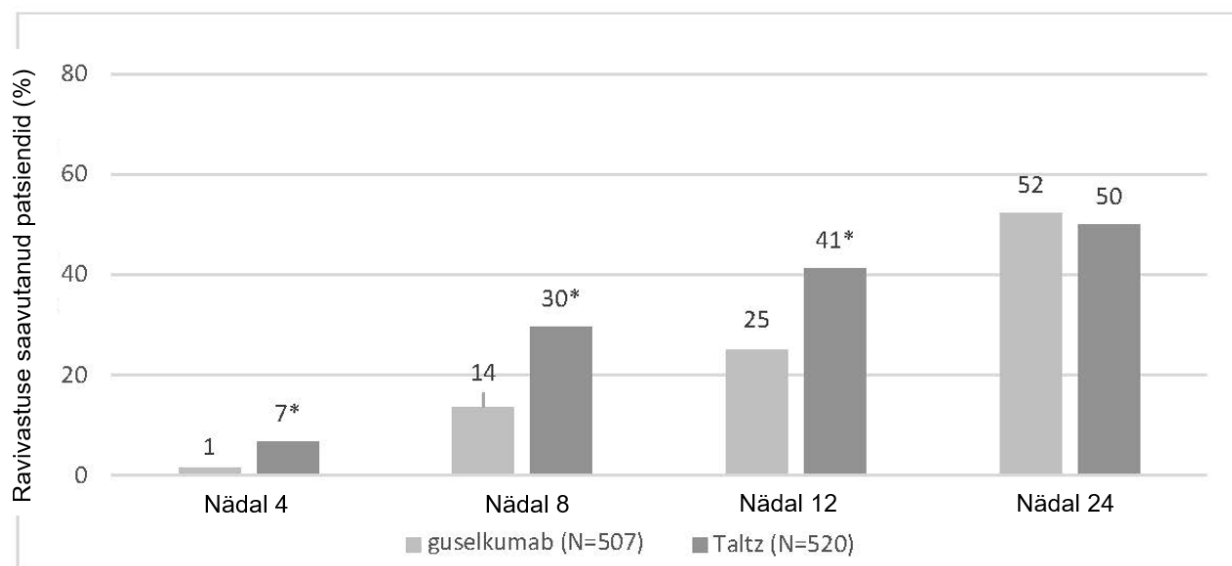
Tabel 7. Iksekizumabi ja guselkumabi võrdlevast uuringust saadud efektiivsustulemused, ravikavatsuslik populatsioon^a

Tulemusnäitaja	Hindamise aeg	Guselkumab (N=507) ravivastus, n (%)	Iksekizumab (N=520) ravivastus, n (%)	Erinevus (IXE - GUS), % (CI)	p-väärtus
Esmane eesmärk					
PASI 100	Nädal 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
Põhilised teised eesmärgid					
PASI 75	Nädal 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	Nädal 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	Nädal 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	Nädal 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Nädal 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	Nädal 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	Nädal 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	Nädal 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Lühendid: CI = usaldusvahemik; GUS = guselkumab; IXE = iksekizumab; N = patsientide arv analüüsipopulatsioonis; n = patsientide arv vastavas kategoorias; PASI = psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeks; sPGA = staatiline arsti üldhinnang.

^a Tulemusnäitajaid hinnati selles järjekorras

Joonis 2: PASI 100 nädalatel 4, 8, 12 ja 24, NRI



* $p < 0,001$ vs. guselkumab nädalatel 4, 8 ja 12

NRI = ravivastuse mittedaavutamise imputatsioon

Efektiivsus genitaalpsoriaasi korral

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (IXORA-Q) osales 149 mõõduka kuni raske genitaalpsoriaasiga (sPGA genitaalpiirkonna skoor ≥ 3) täiskasvanut (24% naised), kellel oli minimaalne haigusest haaratud kehapiindala (BSA) 1% (60,4%-l oli BSA $\geq 10\%$) ning eelnevalt ebaõnnestunud või talumatuks osutunud genitaalpsoriaasi vähemalt üks lokaalne ravi. Patsientidel oli vähemalt mõõdukas naastuline psoriaas (määratleti kui sPGA skoori ≥ 3 ning fototeraapia ja/või süsteemse ravi kandidaadiks olekut) olnud vähemalt 6 kuud.

Uuritavad, kes randomiseeriti saama Taltz'i, said algannusena 160 mg, millele järgnes 80 mg manustamine iga 2 nädala järel 12 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid genitaalpiirkonna sPGA ravivastuse vähemalt „0“ (puhas) või „1“ (minimaalne) (genitaalpiirkonna sPGA 0/1). 12. nädalal oli oluliselt rohkem Taltz'i rühma kui platseeborühma patsiente saavutanud genitaalpiirkonna sPGA 0/1 ja sPGA 0/1 sõltumata uuringu alguse BSAst (uuringu alguse BSA 1% - $<10\%$ vs. $\geq 10\%$: genitaalpiirkonna sPGA „0“ või „1“: Taltz 71% vs. 75%; platsebo: 0% vs. 13%). Oluliselt suurem protsent Taltz'iga ravitud patsiente saavutas genitaalpiirkonna valu tugevuse patsiendi raporteeritud tulemuste (PROd), genitaalpiirkonna sügeluse, genitaalpsoriaasi seksuaaltegevusele avaldatava mõju ja dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) vähenemise.

Tabel 8. 12. nädala efektiivsustulemused genitaalpsoriaasiga täiskasvanutel uuringus IXORA-Q; NRI^a

Tulemusnäitajad	Taltz	Platsebo	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
Randomiseeritud patsientide arv (N)	N=75	N=74	
Genitaalpiirkonna sPGA „0“ või „1“	73%	8%	65% (53%; 77%)
sPGA „0“ või „1“	73%	3%	71% (60%; 81%)
DLQI 0,1 ^b	45%	3%	43% (31%; 55%)
N, kellel oli uuringu alguses GPSS sügeluse NRS skoor ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS genitaalpiirkonna sügelus (paranemine ≥ 3 punkti võrra)	60%	8%	51% (37%; 65%)

N, kellel oli uuringu alguses SFQ punkti 2 skoor ≥ 2	N=37	N=42	
SFQ-punkti 2 skoor "0" (mitte kunagi piiratud) või "1" (harva piiratud)	78%	21%	57% (39%; 75%)

^a Lühendid: NRI = ravivastuse mittesaavutamise imputatsioon; sPGA = staatiline arsti üldhinnang; GPSS = genitaalpsoriaasi sümptomite skaala; SFQ = seksuaaltegevuse sageduse küsimustik; DLQI = dermatoloogiline elukvaliteedi indeks; ^b DLQI üldskoor 0,1 näitab, et nahahaigusel puudub igasugune mõju patsiendi elule. sPGA "0" või "1" = "puhas" või "minimaalne"; NRS = numbriline hindamisskaala

Naastuline psoriaas lastel

Randomiseeritud topeltpimedasse mitmekeskuselisse platseebokontrolliga uuringusse (IXORA-Peds) kaasati 201 last vanuses 6 kuni alla 18 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratleti kui sPGA skoori ≥ 3 , kehapiinna haaratust $\geq 10\%$ ja PASI skoori ≥ 12) ning kes vajasis fototeraapiat või süsteemset ravi või kes ei olnud paikse raviga saavutanud piisavat kontrolli haigusnähtude üle.

Patsiendid randomiseeriti saama platseebot (n=56), etanertsepti (n=30) või Taltz'i (n=115) ning annustamine stratifitseeriti kehakaalu järgi:

- < 25 kg: 40 mg 0-nädalal ning seejärel 20 mg Q4W (n=4)
- 25...50 kg: 80 mg 0-nädalal ning seejärel 40 mg Q4W (n=50)
- > 50 kg: 160 mg 0-nädalal ning seejärel 80 mg Q4W (n=147)

Patsiendid, kes randomiseeriti etanertsepti rühma (raske psoriaasiga patsiendid), said 0,8 mg/kg, kuid mitte üle 50 mg annuse kohta üks kord nädalas 0-nädalast kuni 11. nädalani.

Ravivastust hinnati 12 nädala pärast ja seda määratleti kui patsientide protsenti, kes saavutasid esmase liitlülisnäitaja, milleks olid sPGA skoor „0“ (puhas) või „1“ (peaaegu puhas) + paranemine vähemalt 2 punkti võrra algväärtusest ning patsientide protsent, kes saavutasid PASI skoori vähenemise vähemalt 75% võrra (PASI 75) algväärtusest.

Muud 12. nädalal hinnatud tulemusnäitajad olid patsientide protsendi määrad, kes saavutasid PASI 90, PASI 100, sPGA „0“ ja sügeluse raskusastme paranemise, mida mõõdeti kui vähenemist vähemalt 4 punkti võrra 11-punktilisel sügeluse numbrilisel hindamisskaalal.

Patsientide ravieelne PASI skoori mediaan oli 17 (vahemik 12...49). Ravieelne sPGA skoor oli raske või väga raske 49%-l. Kõigist patsientidest 22% olid saanud psoriaasi raviks eelnevat fototeraapiat ja 32% eelnevat konventsionaalset süsteemset ravi.

25% patsientidest (n=43) olid alla 12-aastased (14% patsientidest [n=24] oli 6...9-aastased ja 11% [n=19] 10...11-aastased); 75% (n=128) olid 12-aastased või vanemad.

Kliinilise ravivastuse andmed on toodud tabelis 9.

Tabel 9. Efektiivsustulemused naastulise psoriaasiga lastel, NRI

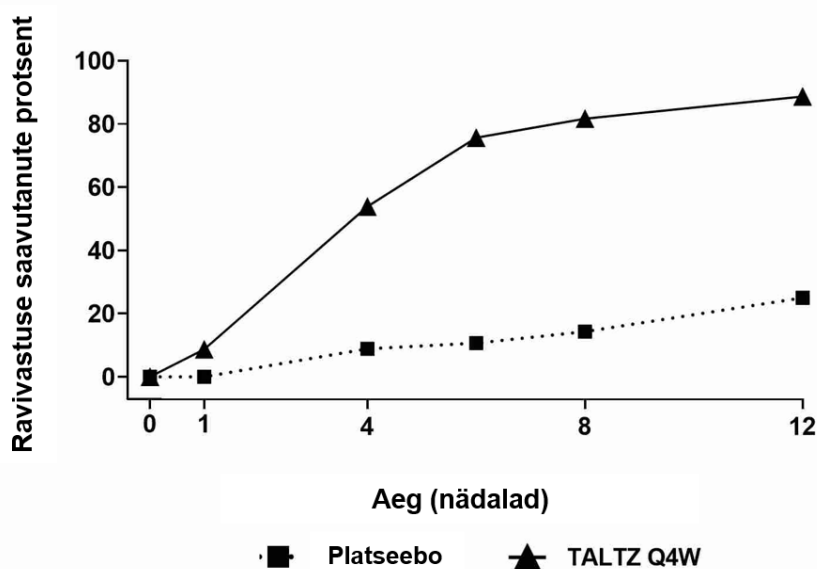
Tulemusnäitajad	Taltz ^a (N=115) n (%)	Platseebo (N=56) n (%)	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)	Etanertsept ^b (N=30) n (%)	Erinevus võrreldes etanertseptiga (95% CI) ^b
sPGA „0“ (puhas) või „1“ (peaaegu puhas) ^c					
nädal 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
nädal 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0“ (puhas) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)

PASI 75					
nädal 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
nädal 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)
Sügeluse NRS (paranemine ≥ 4 punkti võrra) ^{d; e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Ei hinnatud	---

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis; NRI = ravivastuse mittesaavutamise imputatsioon.

- ^a 0-nädalal said uuritavad Taltz'i annuses 160 mg, 80 mg või 40 mg, millele järgnes 80 mg, 40 mg või 20 mg manustamine iga 4 nädala järel sõltuvalt kehakaalust 12 nädala jooksul.
- ^b Võrdlused etanertseptiga viidi läbi raske psoriaasiga patsientide alampopulatsioonis väljaspool USA-d ja Kanadat (Taltz'i saanute N = 38).
- ^c Esmased liitlõuemeenitajad.
- ^d 12. nädala tulemused.
- ^e Sügeluse NRS (paranemine ≥ 4 punkti võrra) patsientidel, kellel ravieelne sügeluse NRS oli ≥ 4. ITT patsientide arv, kellel ravieelne NRS skoor oli ≥ 4, on järgmine: Taltz, n = 83; platseebo, n = 40.
- ^f p<0,001

Joonis 3. PASI 75 saavutanud psoriaasiga laste protsent 12. nädalal



Iksekizumabi ravirühma patsientidel olid 12. nädalal (NRI) platseeboga võrreldes kliiniliselt oluliselt kõrgemad CDLQI/DLQI (0,1) skoorid. Ravirühmade vaheline erinevus ilmnis juba 4. nädalal.

12. nädalal täheldati küünte psoriaasi (mõõdetuna küünte psoriaasi raskuse indeksi alusel [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), platseebo 0% (0/12)]), peanaha psoriaasi (mõõdetuna peanaha psoriaasi raskuse indeksi alusel [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), platseebo 16% (8/50)]) ja palmoplantaarse psoriaasi (mõõdetuna palmoplantaarse psoriaasi raskuse indeksi alusel [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), platseebo 11% (1/9)]) suuremat paranemist algväärtusest võrreldes platseeboga.

Psoriaatiline artriit

Taltz'i hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus 780-l aktiivse psoriaatilise artriidiga patsiendil (≥ 3 turses ja ≥ 3 valulikku liigest). Patsientidel oli psoriaatilise artriidi diagnoos (CASPAR [Classification Criteria for Psoriatic Arthritis] kriteeriumide alusel) olnud keskmiselt 5,33 aastat ja esinesid ka naastulise psoriaasi nahakolded (94,0%) või oli

naastulise psoriaasi dokumenteeritud anamnees; 12,1%-l patsientidest oli uuringu alguses mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas. Entesiit ja daktüliit esinesid uuringueelselt vastavalt enam kui 58,9%-l ja 22,3%-l psoriaatilise artriidiga patsientidest. Mõlemas uuringus oli esmane tulemusnäitaja ACR (*American College of Rheumatology*) 20 ravivastus 24. nädalal, millele järgnes pikaajaline jätkuravi periood 24. nädalast kuni 156. nädalani (3 aastat).

Psoriaatilise artriidi uuringus 1 (SPIRIT-P1) randomiseeriti varem bioloogilist ravi mittesaanud aktiivse psoriaatilise artriidiga patsiendid saama platseebot, 40 mg adalimumabi üks kord iga 2 nädala järel (aktiivse võrdlusravi rühm), 80 mg Taltz'i üks kord iga 2 nädala järel (Q2W) või 80 mg üks kord iga 4 nädala järel (Q4W). Mõlema Taltz'i raviskeemi puhul manustati algannusena 160 mg. 85,3% selle uuringu patsientidest olid saanud eelnevat ravi ≥ 1 cDMARD-iga. 53% patsientidest kasutas samaaegselt MTX-i keskmises nädalaannuses 15,8 mg. 67% patsientidest, kes kasutasid samaaegselt MTX-i, said 15 mg või suuremat annust. Patsiendid, kes ei olnud 16. nädalal saavutanud piisavat ravivastust, said päästeravi (modifitseeritud foonravi). Taltz'i Q2W või Q4W saanud patsiendid jätkasid ravi neile algselt määratud Taltz'i annusega. Adalimumabi või platseebot saanud patsiendid randomiseeriti uuesti vahekorras 1:1 saama Taltz'i Q2W või Q4W 16. või 24. nädalal saavutatud ravivastuse põhjal. 243 patsienti said Taltz'i 3-aastase jätkuravi perioodi jooksul.

Psoriaatilise artriidi uuringusse 2 (SPIRIT-P2) kaasati patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi TNF-i vastase ravimiga ning katkestasid selle ravi efektiivsuse puudumise või talumatuse tõttu (anti-TNF-IR patsiendid). Patsiendid randomiseeriti saama platseebot, 80 mg Taltz'i üks kord iga 2 nädala järel (Q2W) või 80 mg üks kord iga 4 nädala järel (Q4W). Mõlema Taltz'i raviskeemi puhul manustati algannusena 160 mg. 56% ja 35% patsientidest ei olnud saavutanud piisavat ravivastust vastavalt ühe või kahe TNF-i vastase ravimi kasutamisel. Uuringus SPIRIT-P2 hinnati 363 patsienti, kellest 41% said samaaegselt MTX-i keskmises nädalaannuses 16,1 mg. 73,2% patsientidest, kes kasutasid samaaegselt MTX-i, said 15 mg või suuremat annust. Patsiendid, kes ei olnud 16. nädalal saavutanud piisavat ravivastust, said päästeravi (modifitseeritud foonravi). Taltz'i Q2W või Q4W saanud patsiendid jätkasid ravi neile algselt määratud Taltz'i annusega. Platseebot saanud patsiendid randomiseeriti uuesti vahekorras 1:1 saama Taltz'i Q2W või Q4W 16. või 24. nädalal saavutatud ravivastuse põhjal. 168 patsienti said Taltz'i 3-aastase jätkuravi perioodi jooksul.

Nähud ja sümptomid

Ravi Taltz'iga viis haiguse aktiivsuse näitajate märkimisväärse paranemiseni võrreldes platseeboga 24. nädalal (vt tabel 10).

Tabel 10. Efektiivsuse tulemused uuringutes SPIRIT-P1 ja SPIRIT-P2 24. nädalal

Tulemus näitajad	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
					Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)					Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
ACR 20 ravivastus, n (%)											
Nädal 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c
ACR 50 ravivastus, n (%)											
Nädal 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c
ACR 70 ravivastus, n (%)											
Nädal 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
Minimaalne haiguse aktiivsus (MDA), n (%)											
Nädal 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c
ACR 50 ja PASI 100 patsientidel, kellel on uuringu alguses psoriaasist haaratud ≥ 3% BSA-st, n (%)											
Nädal 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

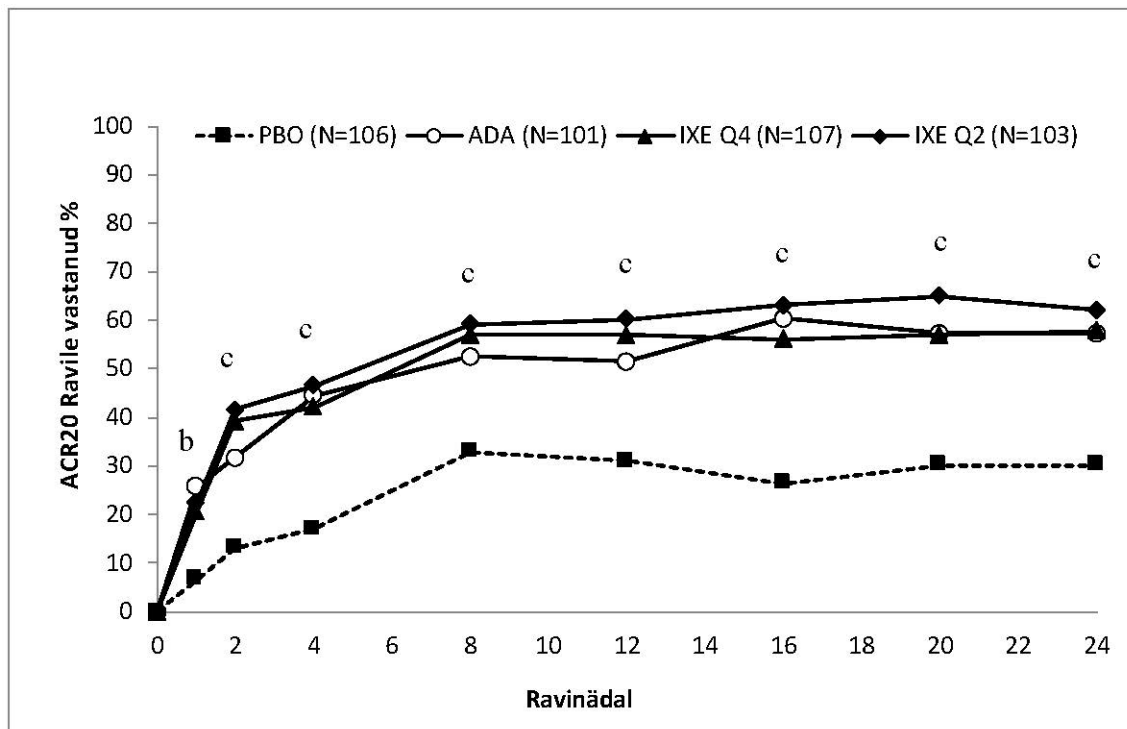
Lühendid: ACR 20/50/70 = Ameerika Reumatoloogiakolledži 20%/50%/70% ravivastuse määr; ADA = adalimumab; BSA = kehapindala; CI = usaldusvahemik; Q4W = Taltz 80 mg iga 4 nädala järel; Q2W = Taltz 80 mg iga 2 nädala järel; N = patsientide arv analüüsi populatsioonis; n = patsientide arv kindlaksmääratud kategoorias; NRI = ravivastuse mittedaavutamise imputatsioon; PASI 100 = psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeksi 100% paranemine; PBO = platsebo. Märkus: patsiendid, kes said 16. nädalal päästeravi või katkestasid uuringu või kelle kohta puudusid andmed, loeti 24. nädala analüüside puhul ravivastuse mittedaavutanuteks. Samaaegselt kasutatud cDMARD-id olid MTX, leflunomiid ja sulfasalasiin. ^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 võrreldes platseeboga.

Eelnevalt olemasoleva daktüliidi või entesiidiga patsientidel viis ravi Taltz'iga iga 4 nädala järel daktüliidi ja entesiidi paranemiseni 24. nädalal võrreldes platseeboga (taandumine: vastavalt 78% vs. 24%; p<0,001, ja 39% vs. 21%; p<0,01)

≥ 3% BSA haaratusega patsientidel oli nahahaaratus vähenev 12. nädalal, mida mõõdeti psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeksi 75% paranemise (PASI 75) järgi, 67% (94/141) Q4W annustamiskeemi puhul ja 9% (12/134) platsebo puhul (p<0,001). 24. nädalal PASI 75, PASI 90 ja PASI 100 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oli suurem Taltz Q4W puhul võrreldes platseeboga (p<0,001). Samaaegse mõõduka kuni raske psoriaasi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel ilmnes Taltz'i Q2W annustamiskeemi puhul märkimisväärselt kõrgem PASI 75, PASI 90 ja PASI 100 ravivastuse määr võrreldes platseeboga (p<0,001) ja kliiniliselt oluline kasu võrreldes Q4W annustamiskeemiga.

Taltz'i puhul olid ravivastuse määrad oluliselt suuremad kui platseebo kasutamisel juba 1. nädalal ACR 20, 4. nädalal ACR 50 ja 8. nädalal ACR 70 puhul ning püsisid 24. nädalani; toime jäi püsima 3 aasta jooksul patsientidel, kes jätkasid uuringus osalemist.

Joonis 4. ACR 20 ravivastus uuringus SPIRIT-P1 aja jooksul kuni 24. nädalani



Nii Taltz'i Q2W kui Q4W puhul: *b* $p < 0,01$ ja *c* $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

Uuringutes SPIRIT-P1 ja SPIRIT-P2 täheldati psoriaatilise artriidiga patsientidel sarnaseid ACR 20/50/70 ravivastused hoolimata sellest, kas nad said samaaegset cDMARD-ravi (sealhulgas MTX-i) või mitte.

Uuringutes SPIRIT-P1 ja SPIRIT-P2 näidati ACR skooride kõigi komponentide, sealhulgas patsiendi valuhinnangu paranemist. 24. nädalal oli modifitseeritud psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumidel (PsARC) põhineva ravivastuse saavutanud patsientide protsent suurem Taltz'iga ravitud kui platseebot saanud patsientidel.

Uuringus SPIRIT-P1 püsis efektiivsus kuni 52. nädalani, hinnatuna ACR 20/50/70, MDA, entesiidi taandumise, daktüliidi taandumise ja PASI 75/90/100 ravivastuse määrade põhjal.

Taltz'i efektiivsust ja ohutust demonstreeriti vaatamata vanusele, soole, rassile, haiguse kestusele, uuringueelsele kehakaalule, uuringueelsele psoriaasi ulatusele, uuringueelsele CRV-le, uuringueelsele DAS28-CRV-le, samaaegsele kortikosteroidravile ja eelnevale bioloogilisele ravile. Taltz oli efektiivne varem bioloogilist ravi mittesaanud, bioloogilist ravi saanud ja bioloogilise raviga ebapiisava ravivastuse saavutanud patsientidel.

Uuringus SPIRIT-P1 said 63 patsienti 3 aasta vältel ravi iksekizumabiga iga 4 nädala järel. 107 patsiendi seas, kes randomiseeriti saama iksekizumabi iga 4 nädala järel (NRI analüüs ITT populatsioonis), täheldati vastavalt 54 patsiendil (50%), 41 patsiendil (38%), 29 patsiendil (27%) ja 36 patsiendil (34%) 156. nädalal ACR20, ACR50, ACR70 ja MDA ravivastust.

Uuringus SPIRIT-P2 said 70 patsienti 3 aasta vältel ravi iksekizumabiga iga 4 nädala järel. 122 patsiendi seas, kes randomiseeriti saama iksekizumabi iga 4 nädala järel (NRI analüüs ITT populatsioonis), täheldati vastavalt 56 patsiendil (46%), 39 patsiendil (32%), 24 patsiendil (20%) ja 33 patsiendil (27%) 156. nädalal ACR20, ACR50, ACR70 ja MDA ravivastust.

Radioloogiline ravivastus

Uuringus SPIRIT-P1 hinnati struktuuraalse kahjustuse süvenemise vähenemist radioloogiliselt ja väljendati modifitseeritud Sharpi koguskoori (mTSS) ja selle komponentide – erosiivsuse astme (ES) ja liigesepilu kitsenemise skoori (JSN) – muutusena 24. ja 52. nädalal võrreldes uuringu algusega. 24. nädala andmed on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Modifitseeritud Sharpi koguskoori muutus uuringus SPIRIT-P1

					Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Ravieelne skoor, keskmine (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Muutus uuringu algusest 24. nädalani, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;- 0,09) ^b	-0,42 (-0,66;- 0,19) ^c

Lühendid: ADA = adalimumab; CI = usaldusvahemik; Q4W = Taltz 80 mg iga 4 nädala järel; Q2W = Taltz 80 mg iga 2 nädala järel; LSM = vähimruutude keskmine; N = patsientide arv analüüsi populatsioonis; PBO = platseebo; SE = standardviga; SD = standardhälve.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

Taltz pärssis radioloogilist liigesekahjustuse süvenemist (tabel 11) 24. nädalal ning ilma radioloogilise liigesekahjustuse süvenemiseta patsientide protsent (määratleti kui mTSS-i muutust võrreldes uuringu algusega $\leq 0,5$) alates randomiseerimisest kuni 24. nädalani oli 94,8% Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% Taltz Q4W ($p = 0,026$), 95,8% adalimumabi ($p < 0,001$) ning 77,4% platseebo puhul. 52. nädalal oli mTSS-i keskmine muutus võrreldes uuringu algusega 0,27 platseebo/Taltz Q4W, 0,54 Taltz Q4W/Taltz Q4W ja 0,32 adalimumabi/Taltz Q4W puhul. Patsientide protsent, kellel puudus radioloogiline liigesekahjustuse süvenemine alates randomiseerimisest kuni 52. nädalani, oli 90,9% platseebo/Taltz Q4W, 85,6% Taltz Q4W/Taltz Q4W ja 89,4% adalimumabi/Taltz Q4W puhul. Patsientidel ei esinenud struktuuraalse kahjustuse süvenemist võrreldes uuringu algusega (määratletud kui mTSS $\leq 0,5$) ravirühmades järgmiselt: platseebo/Taltz Q4W 81,5% (N=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6% (N=53/72) ja adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (N=30/34).

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Nii uuringus SPIRIT-P1 kui SPIRIT-P2 ilmnes Q2W ($p < 0,001$) ja Q4W ($p < 0,001$) skeemi järgi Taltz'iga ravitud patsientidel 24. nädalal füüsilise funktsiooni märkimisväärne paranemine võrreldes platseebot saanud patsientidega, mida hinnati HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, tervise hindamise küsimustik-puude indeks) järgi, ja uuringus SPIRIT-P1 püsis see 52. nädalani.

Taltz'iga ravitud patsiendid kirjeldasid tervisega seotud elukvaliteedi paranemist, mõõdetuna SF-36 PCS (*Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey*, lühivorm-36 terviseküsimustiku füüsilise komponendi kokkuvõtte) skoori alusel ($p < 0,001$). Demonstreeriti ka väsimuse vähenemist, hinnatuna väsimuse raskuse NRS skooride põhjal ($p < 0,001$).

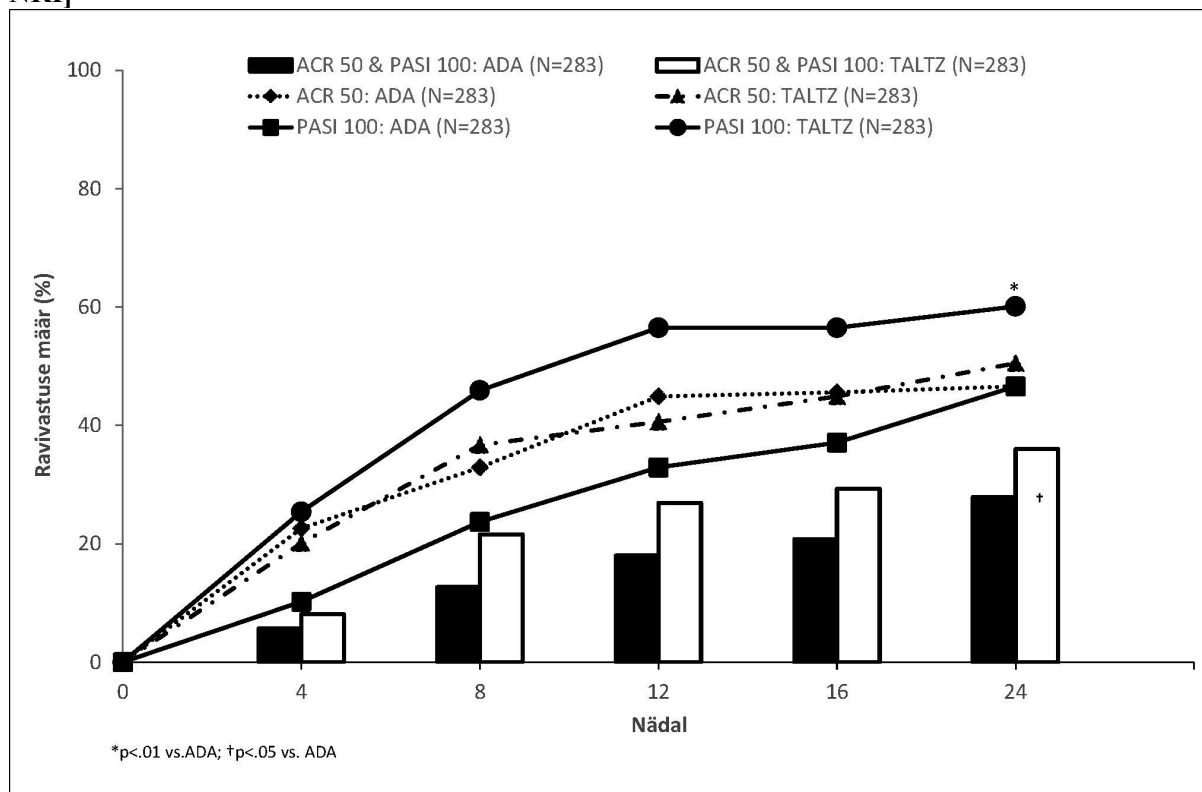
Turuletulekujärgne IV faasi otsese võrdluse uuring

Taltz'i efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud, hindaja jaoks pimendatud paralleelsete rühmadega uuringus (SPIRIT-H2H) võrdluses adalimumabiga (ADA) 566-l PsA-ga patsiendil, kes ei olnud bioloogilisi haigust modifitseerivaid antireumaatilisi ravimeid (bDMARD) saanud. Patsiendid stratifitseeriti ravieelselt samaaegse cDMARD kasutuse ja mõõduka kuni raske psoriaasi olemasolu (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 ja sPGA ≥ 3) põhjal.

Taltz oli parem kui ADA esmase uuringueesmärgi osas, milleks oli ACR 50 ja PASI 100 ravivastuse üheaegne saavutamine 24. nädalal (Taltz 36,0% vs. ADA 27,9%; $p = 0,036$; 95% usaldusvahemik [0,5%; 15,8%]). Taltz oli ADA-ga samaväärse toimega (eelnevalt kindlaksmääratud piirväärtus -12%) ACR 50 osas (ITT analüüs: Taltz 50,5% vs ADA 46,6%; 3,9% erinevus vs. ADA; 95%

usaldusvahemik [-4,3%; 12,1%]; PPS analüüs: Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, erinevus: -0,8% [CI: -10,3%; 8,7%]) ning parem kui ADA PASI 100 osas 24. nädalal (60,1% Taltz'i vs. 46,6% ADA puhul, p=0,001), mis olid uuringu põhilised teisese tulemusnäitajad. 52. nädalal oli suurem protsent Taltz'i kui ADA-ga ravitud patsiente saavutanud samaaegselt ACR50 ja PASI 100 [39% (111/283) vs. 26% (74/283)] ning PASI 100 [64% (182/283) vs. 41% (117/283)]. Ravi Taltz'i ja ADA-ga viis sarnase ACR50 ravivastuse saavutamiseni [49,8% (141/283) vs. 49,8% (141/283)]. Taltz'i suhtes tekkinud ravivastused olid ühesugused nii monoterapia korral kui metotreksaadi samaaegsel kasutamisel.

Joonis 5. Esmase tulemusnäitaja (üheaegne ACR 50 & PASI 100) ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate (ACR 50; PASI 100) ravivastuse määrad nädalatel 0...24 [ITT populatsioon, NRI]**



** Taltz 160 mg 0-nädalal, seejärel 80 mg iga 2 nädala järel kuni 12. nädalani ja pärast seda iga 4 nädala järel mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel või 160 mg 0-nädalal, seejärel 80 mg iga 4 nädala järel teistel patsientidel; ADA 80 mg 0-nädalal, seejärel 40 mg iga 2 nädala järel alates 1. nädalast mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel või 40 mg 0-nädalal, seejärel 40 mg iga 2 nädala järel teistel patsientidel.

Olulisuse määr on toodud ainult tulemusnäitaja puhul, mis oli eelnevalt kindlaks määratud ja mitmesuse suhtes kontrollitud.

Aksiaalne spondüloartriit

Taltz'i hinnati kokku 960-l aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendil kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (kaks radiograafilise leiuga ja üks radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi korral).

Radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit

Taltz'i hinnati kokku 657 patsiendil kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (COAST-V ja COAST-W) täiskasvanud patsientidel, kellel oli aktiivne haigus, mida määratleti kui Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksit (BASDAI) ≥ 4 ja numbrilisel hindamisskaalal üldist seljavalu ≥ 4 hoolimata mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVAd) kasutamisest. Mõlema uuringu alguses olid patsientidel sümptomid esinenud keskmiselt

17 aastat (mediaan 16 aastat). Uuringu alguses said ligikaudu 32% patsientidest samaaegset ravi cDMARDiga.

Uuringus COAST-V hinnati 341 bioloogilist ravi mittesaanud patsienti, kes said Taltz'i annuses 80 mg või 160 mg 0-nädalal ning seejärel 80 mg iga 2 nädala (Q2W) või 4 nädala järel (Q4W), adalimumabi 40 mg iga 2 nädala järel või platseebot. Platseebot saavad patsiendid randomiseeriti uuesti 16. nädalal saama Taltz'i (algannus 160 mg, seejärel 80 mg Q2W või Q4W). Adalimumabi saavad patsiendid randomiseeriti uuesti 16. nädalal saama Taltz'i (80 mg Q2W või Q4W).

Uuringus COAST-W hinnati 316 patsienti, kes olid eelnevalt saanud 1 või 2 TNF-inhibiitorit (90% ei olnud saavutanud piisavat ravivastust ja 10% ei talunud TNF inhibiitoreid). Kõik patsiendid said Taltz'i annuses 80 mg või 160 mg 0-nädalal ning seejärel 80 mg Q2W või Q4W või platseebot. Platseebot saavad patsiendid randomiseeriti uuesti 16. nädalal saama Taltz'i (algannus 160 mg, seejärel 80 mg Q2W või Q4W).

Mõlema uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 16. nädalaks ASAS40 (*Assessment of Spondyloarthritis International Society 40*) ravivastuse.

Kliiniline ravivastus

Mõlemas uuringus täheldati Taltz 80 mg Q2W või 80 mg Q4W saanud patsientidel 16. nädalal ASAS40 ja ASAS20 ravivastuse suuremat paranemist võrreldes platseeboga (tabel 12). Ravivastused olid patsientidel sarnased vaatamata kaasnevale ravile. Uuringus COAST-W täheldati ravivastuseid sõltumata eelnevalt kasutatud TNF inhibiitorite arvust.

Tabel 12. Efektiivsustulemused uuringutes COAST-V ja COAST-W 16. nädalal

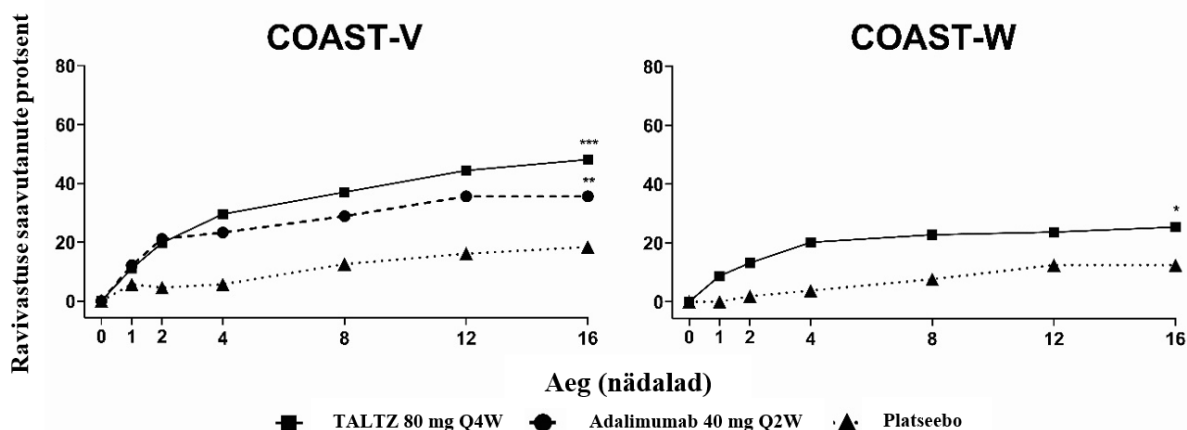
	COAST-V, bioloogilist ravi mittesaanud patsiendid				COAST-W, TNF-inhibiitoriga ravitud patsiendid		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Platseebo (N=87)	Erinevus võrreldes platseeboga ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Platseebo ^o (N=104)	Erinevus võrreldes platseeboga ^g
ASAS20 ravivastus ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3; 38,6) **	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7; 31,1) **
ASAS40 ravivastus ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2; 43,3) ***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7; 23,2) *
ASDAS							
Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
BASDAI skoor							
Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
MRI Spine SPARCC ^d							
Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS <2,1, n (%) (madal haiguse aktiivsus), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%) ⁱ	5 (4,8%) ⁱ	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (inaktiivne haigus), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6%)* ^h	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI ^f Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	-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 Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	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) ***

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis; NRI = ravivastuse mittedaavutamise imputatsioon; patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittedaavutanuteks. $ASAS\ HI$ = rahvusvahelise spondüloartriidi hindamise ühingu terviseindeks; $ASDAS$ = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor; $BASDAI$ = Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks; muutus võrreldes algväärtusega = vähimruutude keskmine muutus võrreldes algväärtusega 16. nädalal; $MRI\ Spine\ SPARCC$ = Kanada spondüloartriidi teadusuuringute konsortsiumi lülisamba magnetresonantstomograafiline hindamine (23-ühikuline skaala lülide ja lülivaheketaste seisundi hindamiseks)

- ^a 0-nädalal said patsiendid 80 mg või 160 mg Taltz'i.
- ^b $ASAS20$ ravivastust määratletakse kui $\geq 20\%$ paranemist ja absoluutset paranemist ≥ 1 ühiku võrra (vahemik 0...10) võrreldes algväärtusega ≥ 3 domeeni puhul 4-st (patsiendi üldhinnang, seljavalu, funktsioon ja põletik) ning ülejäänud domeeni halvenemist mitte rohkem kui $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku võrra (vahemik 0...10). $ASAS40$ ravivastust määratletakse kui $\geq 40\%$ paranemist ja absoluutset paranemist ≥ 2 ühiku võrra võrreldes algväärtusega ≥ 3 domeeni puhul 4-st ilma ülejäänud domeeni halvenemiseta.
- ^c Esmane tulemusnäitaja.
- ^d ITT patsientide arv, kelle kohta olid uuringu alguses olemas MRT andmed: $COAST-V$: Taltz, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n=85$. $COAST-W$: Taltz, $n = 58$; PBO, $n = 51$.
- ^e $BASDAI50$ ravivastust määratleti kui $BASDAI$ skoori paranemist $\geq 50\%$ võrreldes algväärtusega.
- ^f $ASAS\ HI$: rahvusvahelise spondüloartriidi hindamise ühingu terviseindeks ($ASAS\ HI$) kõigi domeenide puhul.
- ^g Teatatud väärtused on erinevus %-des (95% CI) kategoriaalsete muutujate puhul ja vähimruutude keskmise (LSM) erinevus (95% CI) pidevmutujate puhul.
- ^h post hoc analüüs, mitmesuse suhtes korrigeerimata.
- ⁱ eelnevalt kindlaks määratud, kuid mitmesuse suhtes piiritlemata.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

16. nädalal olid paranenud $ASAS40$ ravivastuse kriteeriumide põhikomponendid (seljavalu, BASFI, patsiendi üldhinnang, jäikus) ja muud haiguse aktiivsuse näitajad, sealhulgas CRV.

Joonis 6. ASAS40 ravivastused saavutanud patsientide protsent kuni 16. nädalani uuringutes COAST-V ja COAST-W, NRI^a



- ^a Patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittedaavutanuteks.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

Sarnast $ASAS40$ ravivastust täheldati patsientidel sõltumata CRV algväärtustest, $ASDAS$ algskooridest ja $SPARCC$ lülisamba MRT skooridest. $ASAS40$ ravivastust demonstreeriti sõltumata vanusest, soost, rassist, haiguse kestusest, kehakaalu algväärtusest, $BASDAI$ algskoorist ja eelnevast bioloogilisest ravist.

Uuringutes COAST-V ja COAST-W püsis efektiivsus kuni 52. nädalani, hinnatuna tabelis 12 toodud tulemusnäitajate, sh ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI ja ASAS HI ravivastuse määrade põhjal.

Tervisega seotud tulemusnäitajad

Seljavalu paranemist võrreldes platseeboga täheldati juba 1. nädalal ja see püsis 16. nädalani [Taltz vs. platseebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]; väsimuse ja lülisamba liikuvuse paranemist võrreldes platseeboga täheldati 16. nädalal. Seljavalu, väsimuse ja lülisamba liikuvuse paranemine püsis 52. nädalani.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Taltz'i hinnati 52-nädalase platseebokontrolliga perioodiga randomiseeritud topeltpimedas uuringus (COAST-X) 303-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli aktiivne aksiaalne spondüloartriit olnud vähemalt 3 kuud. Patsientidel pidid esinema objektiivsed põletikunäitajad C-reaktiivse valgu (CRV) tõusu ja/või sakroiliidina magnetresonantstomograafia (MRT) uuringul ning puuduma sakroiliakaalliigeste struktuurse kahjustuse üldtunnustatud radiograafilised leiud. Patsientidel oli aktiivne haigus, mida määratleti kui Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksit (BASDAI) ≥ 4 ja seljavalu ≥ 4 numbrilisel hindamiskaalal (NRS) vahemikus 0...10 hoolimata mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVAd) kasutamisest. Patsiendid said ravi Taltz'iga annuses 80 mg või 160 mg 0-nädalal, seejärel 80 mg iga 2 nädala järel (Q2W) või 80 mg iga 4 nädala järel (Q4W). Samaaegselt kasutatavate ravimite (MSPVAd, cDMARDid, kortikosteroidid, valuvaigistid) annuse muutmine ja/või nendega ravi alustamine oli lubatud alates 16. nädalast.

Uuringu alguses olid patsientidel radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi sümptomid esinenud keskmiselt 11 aastat. Ligikaudu 39% patsientidest said samaaegset ravi cDMARDiga.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 16. nädalaks ASAS40 ravivastuse.

Kliiniline ravivastus

Taltz'i annuses 80 mg Q4W saanud patsientidel täheldati 16. nädalal ASAS40 ravivastuse suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga (tabel 13). Ravivastused olid sarnased vaatamata kaasuvale ravile.

Tabel 13. Efektiivsustulemused 16. nädalal uuringus COAST-X, NRI ^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N=96)	Platseebo (N=105)	Erinevus võrreldes platseeboga ^h
ASAS20 ravivastus ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
ASAS40 ravivastus ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Muutus võrreldes algväärtusega	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
<i>Algväärtus</i>	3,8	3,8	
BASDAI skoor			
Muutus võrreldes algväärtusega	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1) *
<i>Algväärtus</i>	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC^f			
Muutus võrreldes algväärtusega	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
<i>Algväärtus</i>	5,1	6,3	
ASDAS <2,1, n (%) (madal haiguse aktiivsus), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Muutus võrreldes algväärtusega	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
<i>Algväärtus</i>	33,5	32,6	

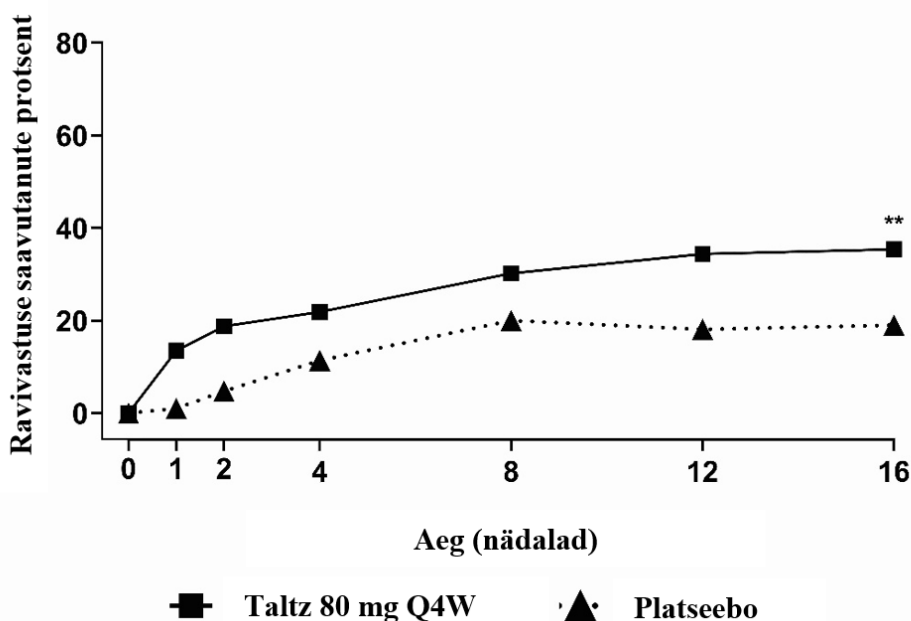
^a Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis; NRI = ravivastuse mittesaavutamise imputatsioon; ASDAS = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor; BASDAI = Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks; muutus võrreldes

algväärtusega= vähimruutude keskmine muutus võrreldes algväärtusega 16. nädalal; MRI SIJ SPARCC = Kanada spondüloartriidi teadusuuringute konsortsiumi sakroiliakaalligese magnetresonantstomograafiline hindamine.

- ^b Patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittesaavutanuteks.
- ^c 0-nädalal said patsiendid 80 mg või 160 mg Taltz'i.
- ^d ASAS20 ravivastust määratletakse kui $\geq 20\%$ paranemist ja absoluutset paranemist ≥ 1 ühiku võrra (vahemik 0...10) võrreldes algväärtusega ≥ 3 domeeni puhul 4-st (patsiendi üldhinnang, seljavalu, funktsioon ja põletik) ning ülejäänud domeeni halvenemist mitte rohkem kui $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku võrra (vahemik 0...10). ASAS40 ravivastust määratletakse kui $\geq 40\%$ paranemist ja absoluutset paranemist ≥ 2 ühiku võrra võrreldes algväärtusega ≥ 3 domeeni puhul 4-st ilma ülejäänud domeeni halvenemiseta.
- ^e Esmane tulemusnäitaja 16. nädalal.
- ^f ITT patsientide arv, kelle kohta olid uuringu alguses ja 16. nädalal olemas MRT andmed: Taltz, $n = 85$; PBO, $n = 90$.
- ^g Patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittesaavutanuteks. Protsendid põhinevad ITT populatsiooni patsientide arvul, kellel ASDAS algväärtus oli $\geq 2,1$.
- ^h Teatatud väärtused on erinevus %-des (95% CI) kategooriaalsete muutujate puhul ja LSM erinevus (95% CI) pidevmuutujate puhul.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

16. nädalal olid ASAS40 ravivastuse kriteeriumide põhikomponendid (seljavalu, BASFI, patsiendi üldhinnang, jäikus) ja muud haiguse aktiivsuse näitajad paranenud kliiniliselt olulisel määral.

Joonis 7. ASAS40 ravivastuse saavutanud patsientide protsent kuni 16. nädalani uuringus COAST-X, NRI^a



- ^a Patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittesaavutanuteks.
- ** $p < 0,01$ võrreldes platseeboga.

Efektiivsus püsis kuni 52. nädalani, hinnatuna tabelis 13 toodud tulemusnäitajate põhjal.

Tervisega seotud tulemusnäitajad

Seljavalu paranemist võrreldes platseeboga täheldati juba 1. nädalal ja see püsis 16. nädalani [Taltz vs. platseebo: COAST-X -2,4 vs. -1,5]. Lisaks saavutas 16. ja 52. nädalal hea tervises seisundi (ASAS HI ≤ 5) rohkem Taltz'iga ravitud kui platseebot saanud patsiente.

Pikaajalised tulemused aksiaalse spondüloartriidi korral

Patsientidele, kes lõpetasid ühe kolmest olulisest uuringust COAST-V/W/X (52 nädalat), pakuti võimalust osaleda pikaajalises jätku- ja randomiseeritud ärajätu-uuringus (COAST-Y, kuhu kaasatud 350 ja 423 patsienti said Taltz'i vastavalt iga 4 nädala [Q4W] ja 2 nädala järel [Q2W]). Remissiooni saavutanute seas (157/773, 20,3%) (anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor [ASDAS] <1,3 vähemalt üks kord ja mitte ühtegi ASDAS skoori $\geq 2,1$ nädalatel 16 ja 20) randomiseeriti uuringu COAST-Y 24. nädalal 155 patsienti, kes olid saanud Taltz'i kuni 76 nädalat (platseebo, N=53; Taltz Q4W, N=48; ja Taltz Q2W, N=54); nendest 148 (95,5%) osales 64. nädala visiidil (platseebo, N=50; Taltz Q4W, N=47; Taltz Q2W, N=51). Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent randomiseeritud ärajätupopulatsioonis, kellel ei tekkinud ägenemist nädalatel 24...64 (kombineeritud Taltz Q2W ja Taltz Q4W rühmad võrreldes platseeboga). Oluliselt suuremal protsendil patsientidest (NRI) kombineeritud Taltz'i rühmades (83,3% (85/102), $p < 0,001$) ja Taltz Q4W rühmas (83,3% (40/48), $p = 0,003$) ei tekkinud ägenemist nädalatel 24...64 võrreldes nendega, kes läksid Taltz'ilt üle platseebole (54,7% (29/53)). Taltz'i toime (nii kombineeritud Taltz'i rühmades kui ka Taltz Q4W rühmas) pikenes oluliselt ägenemise tekkeni kulunud aeg (logaritmilises astaktestis vastavalt $p < 0,001$ ja $p < 0,01$) võrreldes platseeboga.

Patsientidel, kes said pidevat ravi Taltz'iga iga 4 nädala järel (N=157), püsisid ASAS40, ASDAS <2,1 ja BASDAI50 ravivastused 116. nädalani.

Immuniseerimised

Tervete inimestega läbiviidud uuringus, kus pärast kahe inaktiveeritud vaktsiiniga (teetanuse ja pneumokoki-vastane vaktsiin) vaktsineerimist, said uuringus osalejad kaks annust iksekizumabi (160 mg, millele järgnes kahe nädala pärast teine 80 mg annus), ohutusriske ei täheldatud. Siiski, vaktsineerimisega seotud andmed olid ebapiisavad hindamiseks adekvaatset immuunvastust nendele vaktsiinidele peale Taltz'i manustamist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Taltz'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta naastulise psoriaasi ja psoriaatilise artriidi/aksiaalse spondüloartriidi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Psoriaasiga patsientidele iksekizumabi ühekordse (annusevahemik 5...160 mg) subkutaanse süsti järgselt saabus maksimaalne plasmakontsentratsioon 4 kuni 7 päeva jooksul. Iksekizumabi keskmine (SD) maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) pärast 160 mg algannuse manustamist oli 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

160 mg algannuse manustamise järgselt saabus tasakaalukontsentratsioon raviskeemiga 80 mg iga 2 nädala järel 8. nädalal. Keskmised (SD) $C_{max,ss}$, ja $C_{trough,ss}$ on hinnanguliselt 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ ning 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Kui raviskeemilt 80 mg iga 2 nädala järel (Q2W) mindi 12. nädalal üle raviskeemile 80 mg iga 4 nädalal järel (Q4W) saabus tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 10. nädalal. Keskmised (SD) $C_{max,ss}$, ja $C_{trough,ss}$ on hinnanguliselt 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ ning 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Iksekizumabi keskmine biosaadavus pärast subkutaanset manustamist oli kõigis analüüsides 54...90 %.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 7,11 l.

Biotransformatsioon

Iksekizumab on monoklonaalne antikeha ning eeldatakse, et see laguneb katabolismi rada mööda väiksemateks peptiidideks ja aminohapeteks samal moel nagu endogeensed immunoglobuliinid.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli keskmine kliirens vereseerumist 0,0161 l/tunnis. Kliirens ei sõltu annusest. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg populatsiooni farmakokineetilise analüüsi hinnangu järgi on naastulise psoriaasiga patsientidel 13 päeva.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ekspositsioon (AUC) suureneb proportsionaalselt annusevahemikus 5...160 mg subkutaanse süstena manustamisel.

Farmakokineetilised omadused erinevate näidustuste puhul

Taltz'i farmakokineetilised omadused olid sarnased naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi, radiograafilise leiuga aksiaalse spondüloartriidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi näidustuste puhul.

Eakad

4204-st kliinilistes uuringutes Taltz'iga ravi saanud naastulise psoriaasiga patsiendist kokku 301 olid 65-aastased või vanemad ning 36 patsienti 75-aastased või vanemad. 1118-st kliinilistes uuringutes Taltz'iga ravi saanud psoriaatilise artriidiga patsiendist kokku 122 olid 65-aastased või vanemad ja 6 patsienti 75-aastased või vanemad. Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile piiratud arvu eakate patsientidega ($n = 94 \geq 65$ -aastaseid ja $n = 12 \geq 75$ -aastaseid), oli alla 65-aastastel ja eakatel patsientidel kliirens sarnane.

Neeru- või maksakahjustus

Spetsiifilisi kliinilise farmakoloogia uuringuid neeru- ja maksakahjustuse mõju hindamiseks iksekizumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Intaktse iksekizumabi, IgG monoklonaalse antikeha, renaalne eliminatsioon on eeldatavasti madal ja vähese tähtsusega; sarnaselt eritub IgG monoklonaalne antikeha peamiselt intratsellulaarse katabolismi teel ning maksakahjustus ei mõjuta eeldatavasti iksekizumabi kliirensit.

Lapsed

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 6 kuni alla 18 aastat) manustati iksekizumabi lastele soovitatava raviskeemi järgi 12 nädala jooksul. Patsientidel kehakaaluga > 50 kg ja 25...50 kg oli keskmine \pm SD tasakaaluseisundi minimaalne kontsentratsioon 12. nädalal vastavalt $3,8 \pm 2,2$ μ g/ml ja $3,9 \pm 2,4$ μ g/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, farmakoloogilise ohutuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Iksekizumabi subkutaane manustamine makaakidele annuses kuni 50 mg/kg üks kord nädalas 39 nädala jooksul ei põhjustanud organtoksilisust ega kõrvaltoimeid immuunfunktsioonile (nt T-rakkudest sõltuvat antikehade vastus ja NK rakkude aktiivsus). Iganädalane subkutaanne annus 50 mg/kg ahvidel on ligikaudu 19 korda suurem Taltz'i 160 mg algannusest ja see tekitab ahvidel ekspositsiooni (AUC), mis on vähemalt 61 korda suurem kui arvatav keskmine tasakaalukontsentratsioon inimesel soovitatud annuste manustamisel.

Iksekizumabi kartsinogeense või mutageense toime hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

Suguküpsetel makaakidel, kes said üks kord nädalas subkutaanselt 50 mg/kg iksekizumabi 13 nädala jooksul, ei täheldatud kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele, menstruaaltsüklile ega spermale.

Arengutoksilisuse uuringutes näidati, et iksekizumab läbib platsentaarbarjääri ja seda leidub järglaste veres kuni 6. elukuu vanuseni. Võrreldes kontrollravimit saanutega esines iksekizumabi saanud ahvidel suuremat postnataalset järglaste suremust. See oli eelkõige seotud enneaegse poegimise või ema hooletu suhtumisega järglasesse, need on tavalised leiud primaatide uuringutes ega ole kliiniliselt olulised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Polüsorbaat 80
Süstevesi
pH reguleerimiseks võidakse kasutada naatriumhüdroksiidi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8° C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Taltz'i võib hoida toatemperatuuril mitte üle 30 °C kuni 5 päeva.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust läbipaistvas klaassüstlas (tüüp I).
Pakendi suurused: 1, 2 või 3 süstlit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pakendi infolehes olevat süstli kasutusjuhendit tuleb hoolikalt järgida.

Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Taltz'i ei tohi kasutada, kui selles esinevad osakesed või kui lahus on hägune ja/või eristatavalt pruuni värvi.

Taltz'i, mis on külmunud, ei tohi kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

40 mg iksekizumabi ettevalmistamine lastele kehakaaluga 25...50 kg

Iksekizumabi 40 mg annused peab ette valmistama ja manustama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja. Lastele määratud 40 mg annuste ettevalmistamiseks tohib kasutada ainult Taltz 80 mg süstelahust süstlis.

1. Väljutada kogu süstli sisu steriilsesse läbipaistvast klaasist viaali. Viaali MITTE raputada ega pöörata.
2. Määratud annuse (0,5 ml 40 mg puhul) viaalist eemaldamiseks kasutada 0,5 ml või 1 ml ühekordselt kasutatavat süstalt ja steriilset nõela.
3. Vahetada nõel ja kasutada süstimiseks 27G steriilset nõela. Viaali järelejäänud kasutamata iksekizumab tuleb minema visata.

Ettevalmistatud toatemperatuuril iksekizumab tuleb manustada 4 tunni jooksul pärast steriilse viaali läbistamist.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. aprill 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Taltz 80 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 80 mg iksekizumabi 1 ml-s.

Iksekizumab on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kergelt kollakas.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas

Taltz on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes vajavad süsteemset ravi.

Naastuline psoriaas lastel

Taltz on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks lastel alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 25 kg ning noorukitel, kes vajavad süsteemset ravi.

Psoriaatiline artriit

Taltz üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust ühe või enama haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimi kasutamisel või kellel esineb nende suhtes talumatus (vt lõik 5.1).

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit (radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit)

Taltz on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole konventsionaalse raviga saavutanud piisavat ravivastust.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Taltz on näidustatud aktiivse radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb objektiivsete põletikunäitajate tõus C-reaktiivse valgu ja/või magnetresonantstomograafia alusel ning kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit kasutatakse haiguste, mille puhul selle kasutamine on näidustatud, diagnoosimise ja ravi kogemusega arsti järelevalve ja juhendamise all.

Annustamine

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Soovitav annus on 160 mg subkutaanse süstena (kaks 80 mg süstet) 0-nädalal, seejärel 80 mg (üks süste) 2., 4., 6., 8., 10. ja 12. nädalal, seejärel jätkatakse säilitusannusega 80 mg (üks süste) iga 4 nädala järel (Q4W).

Naastuline psoriaas lastel (6-aastastel ja vanematel)

Alla 6 aasta vanuste laste kohta efektiivsus- ja ohutusandmed puuduvad (vt lõik 5.1). Olemasolevad andmed ei toeta annustamist alla 25 kg kehakaalu puhul.

Soovitav annus, mis manustatakse lastele subkutaanse süstena, põhineb järgmistel kehakaalu kategooriatel:

Lapse kehakaal	Soovitav algannus (0-nädal)	Soovitav annus, mis manustatakse seejärel iga 4 nädala järel (Q4W)
Üle 50 kg	160 mg (kaks 80 mg süstet)	80 mg
25...50 kg	80 mg	40 mg

Iksekizumabi 40 mg annused peab ette valmistama ja manustama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja, kasutades müügiloolevat Taltz 80 mg/1 ml süstlit.

Taltz 80 mg pen-süstlit tohib kasutada ainult 80 mg annust vajavatel lastel, kes ei vaja annuse ettevalmistamist.

Taltz'i ei soovitata kasutada lastel kehakaaluga alla 25 kg. Lapse kehakaal tuleb registreerida ning enne annustamist regulaarselt üle kontrollida.

Psoriaatiline artriit

Soovitav annus on 160 mg subkutaanse süstena (kaks 80 mg süstet) 0-nädalal, seejärel 80 mg (üks süste) iga 4 nädala järel. Psoriaatilise artriidiga patsientide puhul, kellel esineb samaaegselt mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, on soovitatav raviskeem sama nagu naastulise psoriaasi puhul.

Aksiaalne spondüloartriit (radiograafilise leiuga ja leiuta)

Soovitav annus on 160 mg subkutaanse süstena (kaks 80 mg süstet) 0-nädalal, seejärel 80 mg iga 4 nädala järel (lisateave vt lõik 5.1).

Kõigi näidustuste puhul (naastuline psoriaas täiskasvanutel ja lastel, psoriaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit) tuleb ravi lõpetamist kaaluda juhul, kui pärast 16- kuni 20-nädalast ravi ei ole ravivastust tekkinud. Mõnede osalise ravivastuse saavutanud patsientide seisund võib veelgi paraneda jätkates ravi pärast 20. nädalat.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Annuse kohaldamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Üle 75-aastaste isikute kohta on piiratud andmed.

Neeru- või maksakahjustus

Taltz'i ei ole nendes patsiendirühmades uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda.

Lapsed

Naastuline psoriaas lastel (kehakaaluga alla 25 kg ja vanuses alla 6 aasta)

Puudub Taltz'i asjakohane kasutus lastel kehakaaluga alla 25 kg ja vanuses alla 6 aasta mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi ravis.

Psoriaatiline artriit lastel

Taltz'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 2 kuni alla 18 aastat psoriaatilise artriidi (juveniilse idiopaatilise artriidi vorm) ravis ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Puudub Taltz'i asjakohane kasutus lastel vanuses alla 2 aasta psoriaatilise artriidi näidustusel.

Manustamisviis

Subkutaanne kasutamine.

Taltz on subkutaanseks süstimiseks. Süstekohti võib muuta. Võimalusel tuleb vältida süstekohtadena nahapiirkondi, millel esineb psoriaasikahjustus. Lahust/pen-süstlit ei tohi raputada.

Pärast asjakohast subkutaanse süstetehnika omandamist võib patsient ise endale Taltz'i süstida, kui tervishoiutöötaja peab seda sobivaks. Arst peab tagama patsiendi asjakohase jälgimise. Üldised manustamisjuhised on toodud pakendi infolehes ja kasutusjuhendis.

4.3 Vastunäidustused

Tõsine ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Kliiniliselt oluline, aktiivne infektsioon (nt aktiivne tuberkuloos, vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Ravi Taltz'iga on seostatud infektsioonide suurenenud esinemisega, nt ülemiste hingamisteede infektsioonid, suuõõne kandidiaas, konjunktiviit ja *tinea* infektsioonid (vt lõik 4.8).

Taltz'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on kliiniliselt oluline krooniline infektsioon või anamneesis korduvad infektsioonid. Patsiente tuleb juhendada, et infektsioonile viitavate nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole. Infektsiooni tekkimisel tuleb patsienti hoolega jälgida ja ravi Taltz'iga katkestada, kui patsient ei reageeri tavaravile või kui infektsioon muutub tõsiseks. Ravi Taltz'iga ei tohi taasalustada enne kui infektsioon on välja ravitud.

Taltz'i ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga (TB) patsientidele. Latentse TB-ga patsientidel tuleb enne Taltz'iga ravi alustamist kaaluda tuberkuloosivastast ravi.

Ülitundlikkus

Teatatud on tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh mõned anafülaksia, angioödeemi, urtikaaria juhud ja harva esinenud hilistüüpi (10...14 päeva pärast süsti) tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide juhud, sealhulgas levinud urtikaaria, düspnoe ja kõrged antikehade tiitrid. Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb Taltz'i manustamine koheselt katkestada ja alustada sobiva raviga.

Põletikuline soolehaigus (sealhulgas Crohni tõbi ja haavandiline koliit)

Iksekizumabi kasutamisel on teatatud põletikulise soolehaiguse tekkest või selle ägenemisest (vt lõik 4.8). Iksekizumabi ei ole soovitatav kasutada põletikulise soolehaigusega patsientidel. Kui patsiendil tekivad põletikulise soolehaiguse nähud ja sümptomid või olemasoleva põletikulise soolehaiguse ägenemine, tuleb ravi iksekizumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Vaktsineerimine

Elusvaktsiine ei tohi kasutada samaaegselt Taltz'iga. Ravivastuse kohta elusvaktsiinidega vaktsineerimisel ei ole andmeid; ravivastuse kohta inaktiivsete vaktsiinidega on ebapiisavad andmed (vt lõik 5.1).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 80 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Naastulise psoriaasi uuringutes ei ole hinnatud Taltz'i ohutust manustamisel koos teiste immunomodulaatoritega või fototeraapiaga. Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ei mõjutanud suukaudsete kortikosteroidide, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd), sulfasalasiini või metotreksaadi samaaegne manustamine iksekizumabi kliirensit.

Tsütokroom P450 substraadid

Koostoime uuringu tulemused mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel näitasid, et iksekizumabi manustamine 12 nädala vältel koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 (st midasolaam), CYP2C9 (st varfariin), CYP2C19 (st omeprasool), CYP1A2 (st kofeiin) või CYP2D6 (st dekstrometorfaan) vahendusel, ei avalda kliiniliselt olulist mõju nende ravimite farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised

Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 10 nädalat pärast ravi kasutama efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Iksekizumabi kasutamise kohta rasedatel on piiratud andmed. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida Taltz'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas iksekizumab eritub rinnapiimaga või imendub pärast sisse võtmist süsteemselt. Makaakidel (*cynomolgus*) eritub iksekizumab siiski väikestes kogustes piimaga. Otsuse tegemisel, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi Taltz'iga, tuleb arvestada imetamise kasu lapsele ja Taltz'iga ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Iksekizumabi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Loomkatsed ei ole näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Taltz ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid (15,5 %) ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (16,4 %) (peamiselt nasofarüngiit).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedamast. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks kasutati iga kõrvaltoime jaoks vastavat sageduse määratlust, mis põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Taltz'iga on pimendatud ja avatud kliinilistes uuringutes ravitud kokku 8956 naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi ja teiste autoimmuunhaigustega patsienti. Nendest 6385 patsienti said ravi Taltz'iga vähemalt ühe aasta jooksul, mis annab täiskasvanutel kumulatiivseks ravi kestuseks 19 833 patsiendiaastat ja 196 lapsel kumulatiivselt 207 patsiendiaastat.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid
	Sage	<i>Tinea</i> infektsioon, <i>herpes simplex</i> (mukokutaanne)
	Aeg-ajalt	Gripp, riniit, suuõõne kandidiaas, konjunktiviit, tselluliit
	Harv	Söögitoru kandidiaas
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Neutropeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödem
	Harv	Anafülaksia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Orofarüingeaalne valu
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Aeg-ajalt	Põletikuline soolehaigus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Urtikaaria, lööve, ekseem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekoha reaktsioonid ^a

^a Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kõige sagedamini täheldatud süstekoha reaktsioon oli punetus ja valu. Need reaktsioonid olid peamiselt kerged kuni mõõdukad ega põhjustanud Taltz`iga ravi katkestamist. Täiskasvanute naastulise psoriaasi uuringutes esines süstekoha reaktsioone sagedamini < 60 kg kehakaaluga isikutel võrreldes ≥ 60 kg kehakaaluga isikutega (25 % vs. 14 % Q2W ja Q4W kombineeritud rühmades). Psoriaatilise artriidi uuringutes esines süstekoha reaktsioone sagedamini isikutel kehakaaluga < 100 kg võrreldes ≥ 100 kg kaaluvate isikutega (24 % vs. 13 % Q2W ja Q4W kombineeritud rühmades). Aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines süstekoha reaktsioone sarnase esinemissagedusega < 100 kg ja ≥ 100 kg kehakaaluga patsientidel (14 % vs. 9 % Q2W ja Q4W kombineeritud rühmades) Süstekoha reaktsioonide suurema esinemissageduse tõttu Q2W ja Q4W kombineeritud rühmades ei suurenenud ravi katkestamise sagedus naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi ega aksiaalse spondüloartriidi uuringutes.

Ülalkirjeldatud tulemused on saadud Taltz`i algse ravimvormi kasutamisel. Ühepoolselt pimendatud randomiseeritud ristuva ülesehitusega uuringus, kus osales 45 tervet isikut ja võrreldi algset ravimvormi muudetud tsitraadivaba ravimvormiga, saadi tsitraadivaba ravimvormi kasutamisel statistiliselt oluliselt väiksemad VAS valuskoorid kui algse ravimvormi puhul süstimise ajal (LS keskmise VAS skoori erinevus -21,69) ja 10 minutit pärast süstimist (LS keskmise VAS skoori erinevus -4,47).

Infektsioon

Täiskasvanute naastulise psoriaasi III faasi kliinilise uuringu platseebokontrolliga perioodi ajal teatati infektsioonidest 27,2 %-l Taltz`iga kuni 12 nädala jooksul ravitud patsientidel võrreldes 22,9 % patsientidega platseebo grupist.

Suurem osa infektsioonidest olid mittetõsised ja kerge kuni mõõduka raskusega, millest suuremal osal juhtudest ei olnud vaja ravi katkestada. Tõsised infektsioonid esinesid 13 (0,6 %) Taltz'iga ravitud patsiendil ja 3 (0,4 %) platseeboga ravitud patsiendil (vt lõik 4.4). Terve raviperioodi jooksul teatati infektsioonidest 52,8 % Taltz'iga ravitud patsientidest (46,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Tõsistest infektsioonidest teatati 1,6 % Taltz'iga ravitud patsientidel (1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes täheldatud infektsioonide esinemissagedus oli sarnane naastulise psoriaasi ja aksiaalse spondüloartriidi uuringutes täheldatuga, välja arvatud kõrvaltoimete gripi ja konjunktiviidi esinemissagedus, mis oli psoriaatilise artriidiga patsientide seas sage.

Neutropeenia ja trombotsütopeenia laboratoorne määramine

Naastulise psoriaasi uuringutes tekkis 9 %-l Taltz'i saanud patsientidest neutropeenia. Enamikul juhtudest oli vere neutrofiilide arv ≥ 1000 rakku/mm³. Sellised neutropeenia tasemed võivad olla püsivad, kõikuvad või mööduvad. 0,1 %-l Taltz'iga ravitud patsientidest oli neutrofiilide arv < 1000 rakku/mm³. Üldiselt ei põhjustanud neutropeenia esinemine ravi katkestamist Taltz'iga. 3 %-l Taltz'iga ravitud patsientidest oli trombotsüütide tavapärase arvu muutus algtasemest $< 150\,000$ trombotsüüdi rakku/mm³ kuni $\geq 75\,000$ rakku/mm³. Trombotsütopeenia võib olla püsiv, kõikuv või mööduv.

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes on neutropeenia ja trombotsütopeenia esinemissagedus sarnane naastulise psoriaasi ja aksiaalse spondüloartriidi uuringutes täheldatuga.

Immunogeensus

Taltz'i soovitatud annustega ravitud naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidest ligikaudu 9...17 %-l tekkisid ravimivastased antikehad, millest suurem osa oli madala tiitriga ning kuni 60-nädalase ravi jooksul mitte seotud kliinilise toime nõrgenemisega. Ligikaudu 1 %-l Taltz'iga ravitud patsientidest kinnitati siiski neutraliseerivate antikehade seotust ravimi madala kontsentratsiooni ja kliinilise ravivastuse nõrgenemisega.

Kuni 52 nädala jooksul Taltz'i soovitatud annustega ravitud psoriaatilise artriidiga patsientidest ligikaudu 11 %-l tekkisid ravimivastased antikehad, millest suurem osa oli madala tiitriga, ning ligikaudu 8 %-l esinesid kinnitatud neutraliseerivad antikehad. Ei täheldatud selget seost neutraliseerivate antikehade olemasolu ja toime vahel ravimi kontsentratsioonile või efektiivsusele.

Taltz'i soovitatud annustega kuni 12 nädala jooksul ravitud psoriaasiga lastest 21-l (18%) tekkisid ravimivastased antikehad, mille tiiter oli ligikaudu pooltel juhtudel madal, ning 5 patsiendil (4%) esinesid kinnitatud neutraliseerivad antikehad, mida seostatakse madalate ravimikontsentratsioonidega. Puudus seos kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

Taltz'i soovitatud annustega kuni 16 nädala jooksul ravitud radiograafilise leiuga aksiaalse spondüloartriidiga patsientidest 5,2 %-l tekkisid ravimivastased antikehad, mille tiiter oli enamasti madal, ning 1,5 %-l (3 patsienti) esinesid neutraliseerivad antikehad (NAb). Nimetatud 3 patsiendi NAb-positiivsetes proovides oli iksekizumabi kontsentratsioon madal ning ükski neist patsientidest ei saavutanud ASAS40 ravivastust. Taltz'i soovitatud annustega kuni 52 nädala jooksul ravitud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidest 8,9 %-l tekkisid ravimivastased antikehad, mille tiiter oli kõigil juhtudel madal; ühelgi patsiendil ei esinenud neutraliseerivaid antikehi. Ei täheldatud selget seost ravimivastaste antikehade olemasolu ja ravimi kontsentratsiooni, efektiivsuse või ohutuse vahel.

Immunogeensus ja raviga seotud kõrvaltoimete vahelist seost ei ole ühegi näidustuse puhul selgelt kindlaks tehtud.

Lapsed

Iga 4 nädala järel Taltz'iga ravitud naastulise psoriaasiga lastel täheldatud ohutusprofiil on kooskõlas naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel täheldatuga, välja arvatud konjunktiviit, gripp ja urtikaaria, mille esinemissagedus oli sage. Põletikulist soolehaigust täheldati samuti sagedamini lastel,

kuigi seda esines siiski aeg-ajalt. Laste kliinilises uuringus esines 12-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul Crohni tõbe 0,9%-l patsientidest Taltz'i rühmas ja 0%-l platseeborühmas. Crohni tõbi tekkis kokku 4-l Taltz'iga ravitud isikul (2,0%) laste kliinilise uuringu kombineeritud platseebokontrolliga perioodi ja säilitusravi perioodi jooksul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Subkutaanselt on kliinilistes uuringutes manustatud annuseid kuni 180 mg ilma annust limiteeriva toksilise toimeteta. Kliinilistes uuringutes on teatatud kuni 240 mg ühekordse subkutaanse üleannuse manustamisest ilma tõsiste kõrvaltoimetesta.

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida mistahes kõrvaltoimete sümptomite suhtes ning koheselt alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC13

Toimemehhanism

Iksekizumab on IgG4 monoklonaalne antikeha, mis seondub kõrge afiinsusega (< 3 pM) ja selektiivselt interleukiin-17A-ga (nii IL-17A kui IL-17A/F). IL-17A suurenenud kontsentratsioonid on kaasatud psoriaasi patogeneesi, soodustades keratinotsüütide proliferatsiooni ja aktivatsiooni, ning samuti psoriaatilise artriidi ja aksiaalse spondüloartriidi patogeneesi, põhjustades erosiivse luukahjustuse ja patoloogilise uue luu moodustumiseni viiva põletiku teket. IL-17A neutraliseerimine iksekizumabi poolt inhibeerib neid toimeid. Iksekizumab ei seonu IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E või IL-17F liganditega.

In vitro seondumise katsed kinnitasid, et iksekizumab ei seonu inimese Fcγ retseptoritega I, IIa ja IIIa või täiendava ühendiga C1q.

Farmakodünaamilised toimed

Iksekizumab moduleerib bioloogilist vastust, mida indutseerib või reguleerib IL-17A. Tuginedes I faasi uuringus saadud psoriaatilise naha biopsia andmetele esines annusest sõltuv trend epidermise paksuse, proliferatsioonivõime keratinotsüütide arvu, T-rakkude ja dendriitiliste rakkude arvu vähenemisele, aga ka lokaalsete põletikumarkerite sisalduse vähenemisele 43. päevaks võrreldes algväärtusega. Iksekizumabiga ravi otsene tagajärg on punetuse, induratsiooni ja ketenduse vähenemine psoriaasikolletes.

On näidatud, et Taltz alandab (1 ravinädala jooksul) põletikunäitaja C-reaktiivse valgus taset.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Taltz'i ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel (N=3866), kes vajasisid fototeraapiat või süsteemset ravi (UNCOVER-1, UNCOVER-2 ja UNCOVER-3). Taltz'i efektiivsust ja ohutust hinnati võrreldes etanertseptiga (UNCOVER-2 ja UNCOVER-3). Taltz'i saama

randomiseeritud patsiendid, kes olid 12. nädalal sPGA (0,1) reageerijad (staatiline arsti üldhinnang), re-randomiseeriti saama platseebot või Taltz'i (UNCOVER-1 ja UNCOVER-2) täiendavalt 48 nädala jooksul; platseebot, etanertsepti või Taltz'i saama randomiseeritud patsiendid, kes olid sPGA (0,8) mitte-reageerijad, said kuni 48 nädala jooksul Taltz'i. Lisaks hinnati kõigis kolmes uuringus pikaajalist efektiivsust ja ohutust kuni kokku 5 aasta jooksul patsientidel, kes osalesid uuringus kogu selle kestuse vältel.

64 % patsientidest olid varem saanud süsteemset ravi (bioloogilist, tavaravi või psoraleeni ja ultraviolet A (PUVA)), 43,5 % eelnevat fototeraapiat, 49,3 % eelnevat süsteemset tavaravi ja 26,4 % eelnevat bioloogilist ravi. 14,9 % olid saanud vähemalt ühte anti-TNF alfa ainet ja 8,7 % anti-IL-12/IL-23. 23,4 %-l patsientidest oli lähtemomendil anamneesis psoriaatiline artriit.

Kõigis kolmes uuringus oli kaasuv esmane tulemusnäitaja patsientide osakaal, kes saavutasid PASI 75 ravivastuse (psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeks) ja sPGA „0“ (“puhas”) või 1 (“peaaegu puhas”) ravivastuse 12. nädalal, võrreldes platseeboga. PASI keskmine algväärtus oli vahemikus 17,4 kuni 18,3; 48,3 % kuni 51,2 %-l patsientidest oli sPGA algväärtuse skoor raske või väga raske ja keskmine ravieelne sügeluse numbriline skaala (sügeluse NRS) vahemikus 6,3 kuni 7,1.

Kliiniline ravivastus 12. nädalal

UNCOVER-1 uuringus randomiseeriti 1296 patsienti (1:1:1) pärast 160 mg algannust 12 nädalaks saama kas platseebot või Taltz'i (80 mg iga kahe või nelja nädala järel [Q2W või Q4W]).

Tabel 2. Efektiivsuse tulemused UNCOVER-1 uuringus 12. nädalal

Tulemusnäitajad	Patsientide arv (%)			Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	Platseebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA “0” (puhas) või “1” (peaaegu puhas)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA “0” (puhas)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75 ravivastus	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 ravivastus	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 ravivastus	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Sügeluse NRS vähenemine ≥ 4 ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis

Märkus: puuduvate andmetega patsiendid arvati mitte vastanute hulka

^a $p < 0,001$ võrreldes platseeboga

^b Patsiendil sügeluse NRS ≥ 4 lähtemomendil: platseebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

UNCOVER-2 uuringus randomiseeriti 1224 patsienti (1:2:2) pärast 160 mg algannust 12 nädalaks saama kas platseebot või Taltz'i (80 mg iga kahe või nelja nädala järel [Q2W või Q4W]) või etanertsepti 50 mg kaks korda nädalas.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused UNCOVER-2 uuringus 12. nädalal

Tulemusnäitajad	Patsientide arv (%)				Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	Platseebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Etanertsept 50 mg kaks korda nädalas (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (puhas) või "1" (peaaegu puhas)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA "0" (puhas)	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 ravivastus	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 ravivastus	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 ravivastus	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)
Sügeluse NRS vähenemine $\geq 4^d$	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis

Märkus: puuduvate andmetega patsiendid arvati mitte vastanute hulka

^a $p < 0,001$ võrreldes platseeboga

^b $p < 0,001$ võrreldes etanertseptiga

^c $p < 0,01$ võrreldes platseeboga

^d Patsiendil sügeluse NRS ≥ 4 lähtemomendil: platseebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanertsept N = 306

UNCOVER-3 uuringus randomiseeriti 1346 patsienti (1:2:2:2) pärast 160 mg algannust 12 nädalaks saama kas platseebo või Taltz'i (80 mg iga kahe või nelja nädala järel [Q2W või Q4W]) või etanertsepti 50 mg kaks korda nädalas.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused UNCOVER-3 uuringus 12. nädalal

Tulemusnäitajad	Patsientide arv (%)				Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	Platseebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanertsept 50 mg kaks korda nädalas (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (puhas) või "1" (peaaegu puhas)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (puhas)	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 ravivastus	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 ravivastus	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 ravivastus	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)
Sügeluse NRS vähenemine $\geq 4^d$	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)

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis

Märkus: puuduvate andmetega patsiendid arvati mitte vastanute hulka

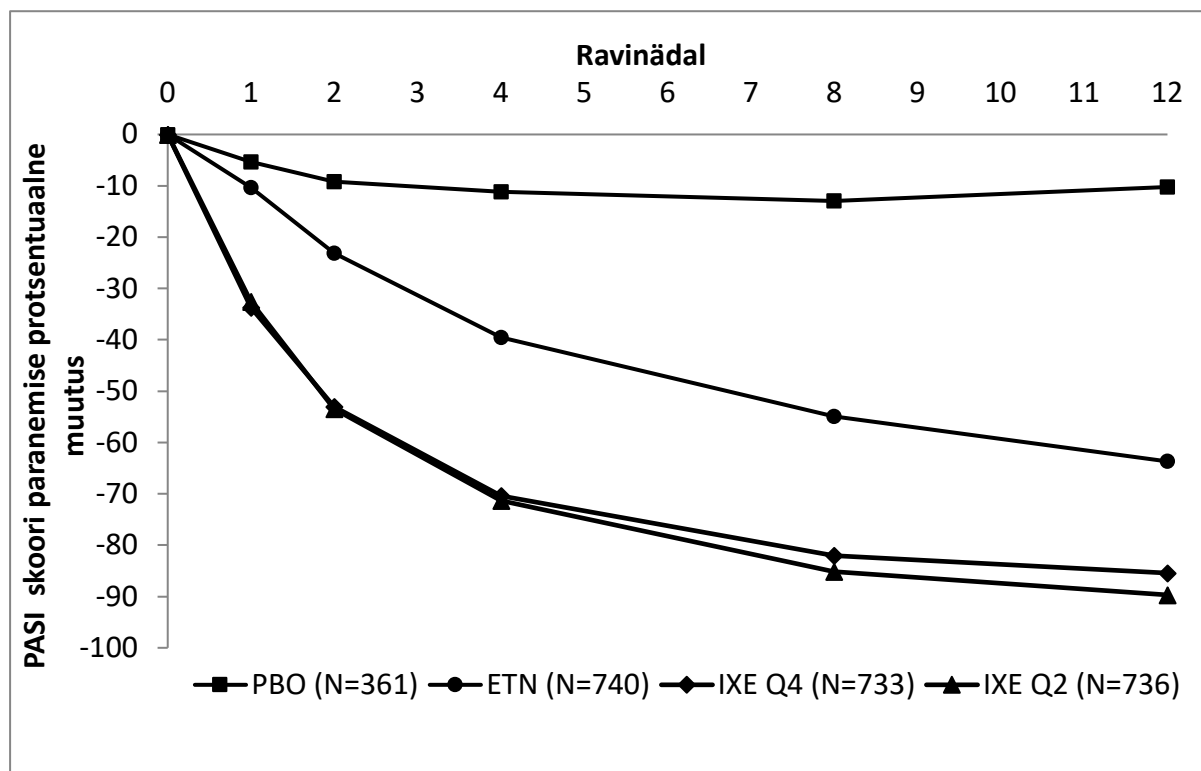
^a $p < 0,001$ võrreldes platseeboga

^b $p < 0,001$ võrreldes etanertseptiga

^c Patsiendil sügeluse NRS ≥ 4 lähtemomendil: platseebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanertsept N = 312

Taltz'i seostati toime kiire algusega koos PASI keskmise vähenemisega 50 % võrra 2. nädalaks (joonis 1). PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oli Taltz'i rühmas juba 1. ravinädalal oluliselt suurem kui platseebo ja etanertsepti rühmas. Ligikaudu 25 % Taltz'iga ravi saanud patsientidest saavutas PASI skoori < 5 2. nädalaks, enam kui 55 % saavutas PASI skoori < 5 4. nädalaks ja see suurenes 85 %-ni 12. nädalaks (võrreldes 3 %, 14 % ja 50 % etanertsepti rühmas). Taltz'iga ravitud patsientidel täheldati sügeluse raskusastmes esimesel nädalal olulist paranemist.

Joonis 1. PASI skoori paranemise protsentuaalne muutus ravikavatsuslikus populatsioonis igal esmaviidile järgnenud visiidil (mBOCF) induktsioonravi perioodil uuringutes UNCOVER-2 ja UNCOVER-3



Taltz'i efektiivsust ja ohutust näidati sõltumata east, soost, rassist, kehakaalust, PASI algväärtuse tõsidusest, naastude lokaliseerimisest, kaasuvast psoriaatilise artriidist ja varasemast bioloogilisest ravist. Taltz oli efektiivne süsteemset ja bioloogilist ravi mittesaanutele, bioloogilist/anti-TNF-ravi saanutele ja ebaõnnestunud bioloogilise/anti-TNF-raviga patsientidel.

Patsientidest, kes identifitseeriti UNCOVER-2 (N=200) uuringus 12. nädalaks ertanertseptiga ravile mittevastanuteks, sPGA (0,1), ja kes 4-nädalase ravivaba perioodi järel viidi üle Taltz 80 mg Q4W raviskeemile, saavutasid vastavalt 73 % ja 83,5 % sPGA (0,1) ja PASI 75 ravivastuse pärast 12-nädalast ravi Taltz'iga.

Kahes kliinilises uuringus, mis sisaldasid aktiivset võrdlusravimit (UNCOVER-2 ja UNCOVER-3), oli tõsiste kõrvaltoimete esinemus nii etanertsepti kui Taltz'i ravirühmas 1,9 % ning kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määrad 1,2 % etanertsepti ja 2,0 % Taltz'i rühmas. Infektsioonide esinemise määr oli 21,5 % etanertsepti rühmas ja 26,0 % Taltz'i rühmas, millest tõsised olid 0,4 % etanertsepti ja 0,5 % Taltz'i ravirühmas.

Ravivastuse säilitamine 60. nädalal ja kuni 5 aasta jooksul

UNCOVER-1 ja UNCOVER-2 uuringutes algselt Taltz'i saama randomiseeritud ja 12. nädalaks ravile vastanuteks osutunud patsiendid (st sPGA skoor 0,1) re-randomiseeriti saama platseebot või ravi Taltz'iga (80 mg iga 4 või 12 nädala järel [Q4W või Q12W]) täiendavalt 48 nädalaks.

12. nädalaks sPGA (0,1) saavutanud re-randomiseeriti ärajäturavile (st platseebole); liidetud UNCOVER-1 ja UNCOVER-2 uuringutes oli relapsini kulunud aja mediaan (sPGA \geq 3) 164 päeva. Nendest patsientidest jõudsid 71,5 % uuesti sPGA (0,1) vastuseni 12 nädala jooksul pärast ravi taasalustamist Taltz'iga annuses 80 mg Q4W.

Tabel 5. Ravivastuse ja efektiivsuse säilimine 60. nädalal (Uuringud UNCOVER-1 ja UNCOVER-2)

Tulemusnäitajad	Patsientide arv (%)				Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	80 mg Q4W (induktsioon) / Platseebo (säilitamine) (N = 191)	80 mg Q2W (induktsioon) / Platseebo (säilitamine) (N = 211)	80 mg Q4W (induktsioon) / 80 mg Q4W (säilitamine) (N = 195)	80 mg Q2W (induktsioon) / 80 mg Q4W (säilitamine) (N = 221)	80 mg Q4W (induktsioon) / 80 mg Q4W (säilitamine)	80 mg Q2W (induktsioon) / 80 mg Q4W (säilitamine)
Säilitatav sPGA "0" (puhas) või "1" (peaaegu puhas)	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)
Säilitatav või taotletav sPGA 0 (puhas)	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)
Säilitatav või taotletav PASI 75 ravivastus	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)
Säilitatav või taotletav PASI 90 ravivastus	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)
Säilitatav või taotletav PASI 100 ravivastus	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)

Lühendid: N = patsientide arv analüüsitavas populatsioonis

Märkus: puuduvate andmetega patsiendid arvati ravile mitte vastanute hulka

^a $p < 0,001$ võrreldes platseeboga

Taltz osutus efektiivseks ravivastuse säilitamisel varem süsteemset või bioloogilist ravi mittesaanud, bioloogilist/anti-TNF-ravi ja ebaõnnestunud bioloogilise/anti-TNF-ravi saanud patsientidel.

12. nädalal näidati algväärtustest olulist paranemist võrreldes platseebo ja etanertseptiga küunte psoriaasi korral (mõõdetuna küunte psoriaasi raskusastme indeksi järgi - *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]), peanaha psoriaasi korral (mõõdetuna peanaha psoriaasi raskusastme indeksi järgi - *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI]) ning palmoplantaarse psoriaasi korral (mõõdetuna palmoplantaarse psoriaasi raskusastme indeksi järgi - *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI]) ja need püsisid 60. nädalani Taltz'i raviga patsientidel, kes olid sPGA (0,1) reageerijad 12. nädalal.

591 uuritava seas, kes said uuringutes UNCOVER-1, UNCOVER-2 ja UNCOVER-3 Taltz'i induktsioonravi perioodil iga 2 nädala järel ja pärast seda iga 4 nädala järel, kestis 427 uuritava ravi Taltz'iga 5 aastat, nendest 101 patsienti vajasis annuse suurendamist. 264. nädala hindamise läbinud patsientide seas (N=427) täheldati vastavalt 295 patsiendil (69%), 289 patsiendil (68%) ja 205 patsiendil (48%) 264. nädalal sPGA (0,1), PASI 90 ja PASI 100 ravivastust. DLQI-d hinnati pärast induktsioonravi perioodi uuringutes UNCOVER-1 ja UNCOVER-2, kus 113 patsiendil (66%) täheldati DLQI (0,1) ravivastust.

Elukvaliteet/Patsientide poolt teatatud tulemused

12. ravinädalal ja uuringute jooksul seostati Taltz'i statistiliselt olulise tervisega seotud elukvaliteedi paranemisega, hinnatuna dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index* (DLQI)) keskmiste tasemete languse järgi (Taltz 80 mg Q2W 10,2 kuni -11,1, Taltz 80 mg Q4W -9,4

kuni -10,7, etanertsept -7,7 kuni -8,0 ja platseebo -1,0 kuni -2,0). Oluliselt rohkem Taltz`iga ravitud patsiente saavutasid DLQI indeksi taseme 0 või 1. Kõikides uuringutes täheldati oluliselt suuremal Taltz`iga ravitud patsientide grupil sügeluse vähenemist numbrilise hinnanguskaala NRS järgi ≥ 4 punkti 12. nädalal (84,6 % Taltz Q2W, 79,2 % Taltz Q4W ja 16,5 % platseebo) ja kasu saavutati aja jooksul kuni 60. ravinädalani Taltz`iga ravitud patsientidel, kes olid sPGA (0,1) reageerijad 12. nädalal. Depressiooni sümptomite kiire enesetestimise raporti järgi (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*) ei esinenud kuni 60 ravinädala jooksul Taltz`iga tõendeid depressiooni halvenemise kohta.

Turuletulekujärgsed otsese võrdluse uuringud

IXORA-S: Topeltpimedas uuringus oli Taltz parem ustekinumabist esmase uuringu eesmärgi saavutamisel, milleks oli PASI 90 ravivastus 12. nädalal (tabel 6). Parema PASI 75 ravivastus saavutati juba 2. nädalaks ($p < 0,001$) ning PASI 90 ja PASI 100 4. nädalaks ($p < 0,001$). Taltz`i paremust võrreldes ustekinumabiga demonstreeriti ka kehakaalu järgi stratifitseeritud alamrühmades.

Tabel 6. PASI ravivastuse määrad iksekizumabi ja ustekinumabi võrdlusuuringus

	12. nädal		24. nädal		52. nädal	
	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**	Taltz*	Ustekinumab**
Patsiendid (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 %)

* Iksekizumabi 160 mg manustati küllastusannusena, millele järgnes 80 mg manustamine nädalatel 2, 4, 6, 8, 10 ja 12 ning seejärel 80 mg iga 4 nädala järel

** Annustamine kehakaalu põhjal: ustekinumabiga ravitud patsiendid said 45 mg või 90 mg nädalatel 0 ja 4, seejärel iga 12 nädala järel kuni 52. nädalani (annustamine kehakaalu järgi vastavalt heaks kiidetud soovitudele)

[§] $p < 0,001$ võrreldes ustekinumabiga (p -väärtus on toodud ainult esmase tulemusnäitaja puhul)

IXORA-R: Taltz`i efektiivsust ja ohutust hinnati ka Taltz`i ja guselkumabi võrdlevas 24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas paralleelsete rühmadega uuringus, kus Taltz`i paremus ilmnes juba 4. nädalal täiesti puhta naha saavutamisel ja esmase uuringueesmärgi (PASI 100 12. nädalal) osas ning mittehalvemus PASI 100 osas 24. nädalal (tabel 7).

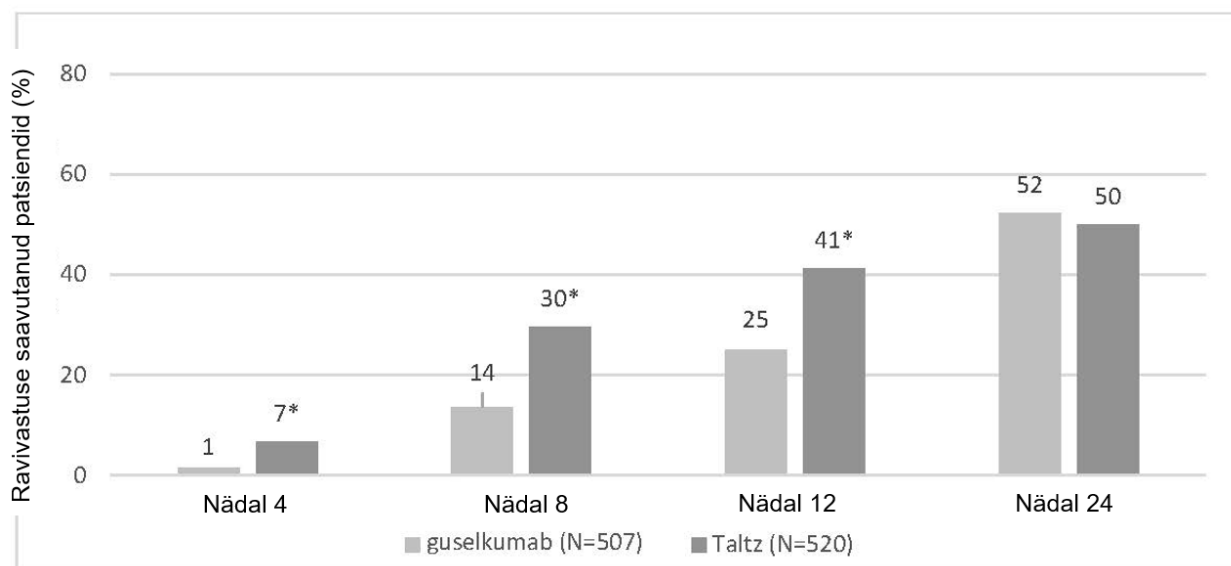
Tabel 7. Iksekizumabi ja guselkumabi võrdlevast uuringust saadud efektiivsustulemused, ravikavatsuslik populatsioon^a

Tulemusnäitaja	Hindamise aeg	Guselkumab (N=507) ravivastus, n (%)	Iksekizumab (N=520) ravivastus, n (%)	Erinevus (IXE - GUS), % (CI)	p-väärtus
Esmane eesmärk					
PASI 100	Nädal 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
Põhilised teisese eesmärgid					
PASI 75	Nädal 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	Nädal 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	Nädal 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	Nädal 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Nädal 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	Nädal 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	Nädal 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	Nädal 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Lühendid: CI = usaldusvahemik; GUS = guselkumab; IXE = iksekizumab; N = patsientide arv analüüsipopulatsioonis; n = patsientide arv vastavas kategoorias; PASI = psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeks; sPGA = staatiline arsti üldhinnang.

^a Tulemusnäitajaid hinnati selles järjekorras

Joonis 2: PASI 100 nädalatel 4, 8, 12 ja 24, NRI



* $p < 0,001$ vs. guselkumab nädalatel 4, 8 ja 12

NRI = ravivastuse mittedaavutamise imputatsioon

Efektiivsus genitaalpsoriaasi korral

Randomiseeritud topeltblindas platseebkontrolliga uuringus (IXORA-Q) osales 149 mõõduka kuni raske genitaalpsoriaasiga (sPGA genitaalpiirkonna skoor ≥ 3) täiskasvanut (24% naised), kellel oli minimaalne haigusest haaratud kehapiindala (BSA) 1% (60,4%-l oli BSA $\geq 10\%$) ning eelnevalt ebaõnnestunud või talumatuks osutunud genitaalpsoriaasi vähemalt üks lokaalne ravi. Patsientidel oli vähemalt mõõdukas naastuline psoriaas (määratleti kui sPGA skoori ≥ 3 ning fototeraapia ja/või süsteemse ravi kandidaadiks olekut) olnud vähemalt 6 kuud.

Uuritavad, kes randomiseeriti saama Taltz'i, said algannusena 160 mg, millele järgnes 80 mg manustamine iga 2 nädala järel 12 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid genitaalpiirkonna sPGA ravivastuse vähemalt „0“ (puhas) või „1“ (minimaalne) (genitaalpiirkonna sPGA 0/1). 12. nädalal oli oluliselt rohkem Taltz'i rühma kui platseeborühma patsiente saavutanud genitaalpiirkonna sPGA 0/1 ja sPGA 0/1 sõltumata uuringu alguse BSAs (uuringu alguse BSA 1% - $<10\%$ vs. $\geq 10\%$: genitaalpiirkonna sPGA „0“ või „1“: Taltz 71% vs. 75%; platseebo: 0% vs. 13%). Oluliselt suurem protsent Taltz'iga ravitud patsiente saavutas genitaalpiirkonna valu tugevuse patsiendi raporteeritud tulemuste (PROd), genitaalpiirkonna sügeluse, genitaalpsoriaasi seksuaaltegevusele avaldatava mõju ja dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) vähenemise.

Tabel 8. 12. nädala efektiivsustulemused genitaalpsoriaasiga täiskasvanutel uuringus IXORA-Q; NRI^a

Tulemusnäitajad	Taltz	Platseebo	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
Randomiseeritud patsientide arv (N)	N=75	N=74	
Genitaalpiirkonna sPGA „0“ või „1“	73%	8%	65% (53%; 77%)
sPGA „0“ või „1“	73%	3%	71% (60%; 81%)
DLQI 0,1 ^b	45%	3%	43% (31%; 55%)
N, kellel oli uuringu alguses GPSS sügeluse NRS skoor ≥ 3	N=62	N=60	
GPSS genitaalpiirkonna sügelus (paranemine ≥ 3 punkti võrra)	60%	8%	51% (37%; 65%)

N, kellel oli uuringu alguses SFQ punkti 2 skoor ≥ 2	N=37	N=42	
SFQ-punkti 2 skoor "0" (mitte kunagi piiratud) või "1" (harva piiratud)	78%	21%	57% (39%; 75%)

^a Lühendid: NRI = ravivastuse mittesaavutamise imputatsioon; sPGA = staatiline arsti üldhinnang; GPSS = genitaalpsoriaasi sümptomite skaala; SFQ = seksuaaltegevuse sageduse küsimustik; DLQI = dermatoloogiline elukvaliteedi indeks; ^b DLQI üldskoor 0,1 näitab, et nahahaigusel puudub igasugune mõju patsiendi elule. sPGA "0" või "1" = "puhas" või "minimaalne"; NRS = numbriline hindamisskaala

Naastuline psoriaas lastel

Randomiseeritud topeltpimedasse mitmekeskuselisse platseebokontrolliga uuringusse (IXORA-Peds) kaasati 201 last vanuses 6 kuni alla 18 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratleti kui sPGA skoori ≥ 3 , kehapiina haaratust $\geq 10\%$ ja PASI skoori ≥ 12) ning kes vajasis fototeraapiat või süsteemset ravi või kes ei olnud paikse raviga saavutanud piisavat kontrolli haigusnähtude üle.

Patsiendid randomiseeriti saama platseebot (n=56), etanertsepti (n=30) või Taltz'i (n=115) ning annustamine stratifitseeriti kehakaalu järgi:

- < 25 kg: 40 mg 0-nädalal ning seejärel 20 mg Q4W (n=4)
- 25...50 kg: 80 mg 0-nädalal ning seejärel 40 mg Q4W (n=50)
- > 50 kg: 160 mg 0-nädalal ning seejärel 80 mg Q4W (n=147)

Patsiendid, kes randomiseeriti etanertsepti rühma (raske psoriaasiga patsiendid), said 0,8 mg/kg, kuid mitte üle 50 mg annuse kohta üks kord nädalas 0-nädalast kuni 11. nädalani.

Ravivastust hinnati 12 nädala pärast ja seda määratleti kui patsientide protsenti, kes saavutasid esmase liitluse näitaja, milleks olid sPGA skoor „0“ (puhas) või „1“ (peaaegu puhas) + paranemine vähemalt 2 punkti võrra algväärtusest ning patsientide protsent, kes saavutasid PASI skoori vähenemise vähemalt 75% võrra (PASI 75) algväärtusest.

Muud 12. nädalal hinnatud tulemusnäitajad olid patsientide protsendi määrad, kes saavutasid PASI 90, PASI 100, sPGA „0“ ja sügeluse raskusastme paranemise, mida mõõdeti kui vähenemist vähemalt 4 punkti võrra 11-punktilisel sügeluse numbrilisel hindamisskaalal.

Patsientide ravieelne PASI skoori mediaan oli 17 (vahemik 12...49). Ravieelne sPGA skoor oli raske või väga raske 49%-l. Kõigist patsientidest 22% olid saanud psoriaasi raviks eelnevat fototeraapiat ja 32% eelnevat konventsionaalset süsteemset ravi.

25% patsientidest (n=43) olid alla 12-aastased (14% patsientidest [n=24] oli 6...9-aastased ja 11% [n=19] 10...11-aastased); 75% (n=128) olid 12-aastased või vanemad.

Kliinilise ravivastuse andmed on toodud tabelis 9.

Tabel 9. Efektiivsustulemused naastulise psoriaasiga lastel, NRI

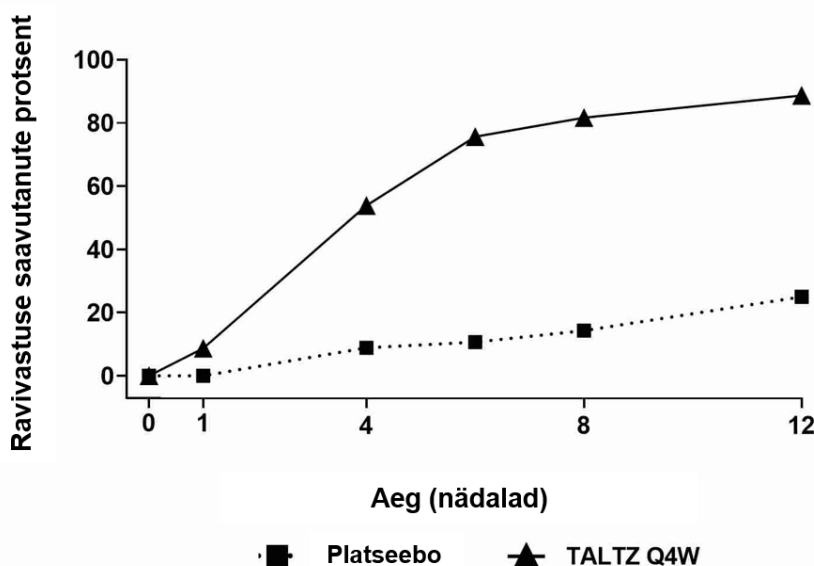
Tulemusnäitajad	Taltz ^a (N=115) n (%)	Platseebo (N=56) n (%)	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)	Etanertsept ^b (N=30) n (%)	Erinevus võrreldes etanertseptiga (95% CI) ^b
sPGA „0“ (puhas) või „1“ (peaaegu puhas) ^c					
nädal 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
nädal 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0“ (puhas) ^d PASI 75	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)

nädal 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
nädal 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)
Sügeluse NRS (paranemine ≥ 4 punkti võrra) ^{d; e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Ei hinnatud	---

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis; NRI = ravivastuse mittersaavutamise imputatsioon.

- ^a 0-nädalal said uuritavad Taltz'i annuses 160 mg, 80 mg või 40 mg, millele järgnes 80 mg, 40 mg või 20 mg manustamine iga 4 nädala järel sõltuvalt kehakaalust 12 nädala jooksul.
- ^b Võrdlused etanertseptiga viidi läbi raske psoriaasiga patsientide alampopulatsioonis väljaspool USA-d ja Kanadat (Taltz'i saanute N = 38).
- ^c Esmased liitlõpetusnäitajad.
- ^d 12. nädala tulemused.
- ^e Sügeluse NRS (paranemine ≥ 4 punkti võrra) patsientidel, kellel ravieelne sügeluse NRS oli ≥ 4. ITT patsientide arv, kellel ravieelne NRS skoor oli ≥ 4, on järgmine: Taltz, n = 83; platseebo, n = 40.
- ^f p<0,001

Joonis 3. PASI 75 saavutanud psoriaasiga laste protsent 12. nädalal



Iksekizumabi ravirühma patsientidel olid 12. nädalal (NRI) platseeboga võrreldes kliiniliselt oluliselt kõrgemad CDLQI/DLQI (0,1) skoorid. Ravirühmade vaheline erinevus ilmnis juba 4. nädalal.

12. nädalal täheldati küünte psoriaasi (mõõdetuna küünte psoriaasi raskuse indeksi alusel [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), platseebo 0% (0/12)]), peanaha psoriaasi (mõõdetuna peanaha psoriaasi raskuse indeksi alusel [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), platseebo 16% (8/50)]) ja palmoplantaarse psoriaasi (mõõdetuna palmoplantaarse psoriaasi raskuse indeksi alusel [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), platseebo 11% (1/9)]) suuremat paranemist algväärtusest võrreldes platseeboga.

Psoriaatiline artriit

Taltz'i hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus 780-l aktiivse psoriaatilise artriidiga patsiendil (≥ 3 turses ja ≥ 3 valulikku liigest). Patsientidel oli psoriaatilise artriidi diagnoos (CASPAR [Classification Criteria for Psoriatic Arthritis] kriteeriumide alusel) olnud keskmiselt 5,33 aastat ja esinesid ka naastulise psoriaasi nahakolded (94,0%) või oli naastulise psoriaasi dokumenteeritud anamnees; 12,1%-l patsientidest oli uuringu alguses mõõdukas

kuni raske naastuline psoriaas. Entesiit ja daktüliit esinesid uuringueelselt vastavalt enam kui 58,9%-l ja 22,3%-l psoriaatilise artriidiga patsientidest. Mõlemas uuringus oli esmane tulemusnäitaja ACR (*American College of Rheumatology*) 20 ravivastus 24. nädalal, millele järgnes pikaajaline jätkuravi periood 24. nädalast kuni 156. nädalani (3 aastat).

Psoriaatilise artriidi uuringus 1 (SPIRIT-P1) randomiseeriti varem bioloogilist ravi mittesaanud aktiivse psoriaatilise artriidiga patsiendid saama platseebot, 40 mg adalimumabi üks kord iga 2 nädala järel (aktiivse võrdlusravi rühm), 80 mg Taltz'i üks kord iga 2 nädala järel (Q2W) või 80 mg üks kord iga 4 nädala järel (Q4W). Mõlema Taltz'i raviskeemi puhul manustati algannusena 160 mg. 85,3% selle uuringu patsientidest olid saanud eelnevat ravi ≥ 1 cDMARD-iga. 53% patsientidest kasutas samaaegselt MTX-i keskmises nädalaannuses 15,8 mg. 67% patsientidest, kes kasutasid samaaegselt MTX-i, said 15 mg või suuremat annust. Patsiendid, kes ei olnud 16. nädalal saavutanud piisavat ravivastust, said päästeravi (modifitseeritud foonravi). Taltz'i Q2W või Q4W saanud patsiendid jätkasid ravi neile algselt määratud Taltz'i annusega. Adalimumabi või platseebot saanud patsiendid randomiseeriti uuesti vahekorras 1:1 saama Taltz'i Q2W või Q4W 16. või 24. nädalal saavutatud ravivastuse põhjal. 243 patsienti said Taltz'i 3-aastase jätkuravi perioodi jooksul.

Psoriaatilise artriidi uuringusse 2 (SPIRIT-P2) kaasati patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi TNF-i vastase ravimiga ning katkestasid selle ravi efektiivsuse puudumise või talumatuse tõttu (anti-TNF-IR patsiendid). Patsiendid randomiseeriti saama platseebot, 80 mg Taltz'i üks kord iga 2 nädala järel (Q2W) või 80 mg üks kord iga 4 nädala järel (Q4W). Mõlema Taltz'i raviskeemi puhul manustati algannusena 160 mg. 56% ja 35% patsientidest ei olnud saavutanud piisavat ravivastust vastavalt ühe või kahe TNF-i vastase ravimi kasutamisel. Uuringus SPIRIT-P2 hinnati 363 patsienti, kellest 41% said samaaegselt MTX-i keskmises nädalaannuses 16,1 mg. 73,2% patsientidest, kes kasutasid samaaegselt MTX-i, said 15 mg või suuremat annust. Patsiendid, kes ei olnud 16. nädalal saavutanud piisavat ravivastust, said päästeravi (modifitseeritud foonravi). Taltz'i Q2W või Q4W saanud patsiendid jätkasid ravi neile algselt määratud Taltz'i annusega. Platseebot saanud patsiendid randomiseeriti uuesti vahekorras 1:1 saama Taltz'i Q2W või Q4W 16. või 24. nädalal saavutatud ravivastuse põhjal. 168 patsienti said Taltz'i 3-aastase jätkuravi perioodi jooksul.

Nähud ja sümptomid

Ravi Taltz'iga viis haiguse aktiivsuse näitajate märkimisväärse paranemiseni võrreldes platseeboga 24. nädalal (vt tabel 10).

Tabel 10. Efektiivsuse tulemused uuringutes SPIRIT-P1 ja SPIRIT-P2 24. nädalal

Tulemus näitajad	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
					Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)					Ravivastuse määra erinevus platseebost (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
ACR 20 ravivastus, n (%)											
Nädal 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c
ACR 50 ravivastus, n (%)											
Nädal 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c
ACR 70 ravivastus, n (%)											
Nädal 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
Minimaalne haiguse aktiivsus (MDA), n (%)											
Nädal 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c
ACR 50 ja PASI 100 patsientidel, kellel on uuringu alguses psoriaasist haaratud ≥ 3% BSA-st, n (%)											
Nädal 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

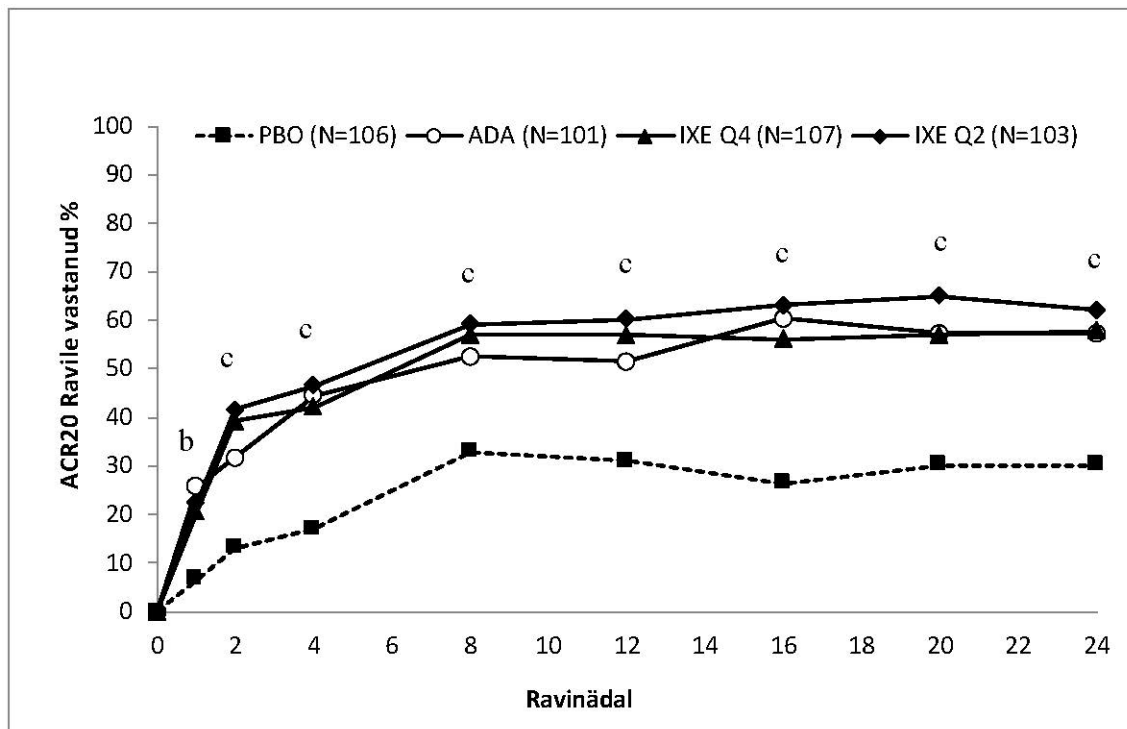
Lühendid: ACR 20/50/70 = Ameerika Reumatoloogiakolledži 20%/50%/70% ravivastuse määr; ADA = adalimumab; BSA = kehapindala; CI = usaldusvahemik; Q4W = Taltz 80 mg iga 4 nädala järel; Q2W = Taltz 80 mg iga 2 nädala järel; N = patsientide arv analüüsi populatsioonis; n = patsientide arv kindlaksmääratud kategoorias; NRI = ravivastuse mittedaavutamise imputatsioon; PASI 100 = psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeksi 100% paranemine; PBO = platsebo. Märkus: patsiendid, kes said 16. nädalal päästeravi või katkestasid uuringu või kelle kohta puudusid andmed, loeti 24. nädala analüüside puhul ravivastuse mittedaavutanuteks. Samaaegselt kasutatud cDMARD-id olid MTX, leflunomiid ja sulfasalasiin. ^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 võrreldes platseeboga.

Eelnevalt olemasoleva daktüliidi või entesiidiga patsientidel viis ravi Taltz'iga iga 4 nädala järel daktüliidi ja entesiidi paranemiseni 24. nädalal võrreldes platseeboga (taandumine: vastavalt 78% vs. 24%; p<0,001, ja 39% vs. 21%; p<0,01)

≥ 3% BSA haaratusega patsientidel oli nahahaaratus vähenev 12. nädalal, mida mõõdeti psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeksi 75% paranemise (PASI 75) järgi, 67% (94/141) Q4W annustamiskeemi puhul ja 9% (12/134) platsebo puhul (p<0,001). 24. nädalal PASI 75, PASI 90 ja PASI 100 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oli suurem Taltz Q4W puhul võrreldes platseeboga (p<0,001). Samaaegse mõõduka kuni raske psoriaasi ja psoriaatilise artriidiga patsientidel ilmnes Taltz'i Q2W annustamiskeemi puhul märkimisväärselt kõrgem PASI 75, PASI 90 ja PASI 100 ravivastuse määr võrreldes platseeboga (p<0,001) ja kliiniliselt oluline kasu võrreldes Q4W annustamiskeemiga.

Taltz'i puhul olid ravivastuse määrad oluliselt suuremad kui platseebo kasutamisel juba 1. nädalal ACR 20, 4. nädalal ACR 50 ja 8. nädalal ACR 70 puhul ning püsisid 24. nädalani; toime jäi püsima 3 aasta jooksul patsientidel, kes jätkasid uuringus osalemist.

Joonis 4. ACR 20 ravivastus uuringus SPIRIT-P1 aja jooksul kuni 24. nädalani



Nii Taltz'i Q2W kui Q4W puhul: *b* $p < 0,01$ ja *c* $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

Uuringutes SPIRIT-P1 ja SPIRIT-P2 täheldati psoriaatilise artriidiga patsientidel sarnaseid ACR 20/50/70 ravivastused hoolimata sellest, kas nad said samaaegset cDMARD-ravi (sealhulgas MTX-i) või mitte.

Uuringutes SPIRIT-P1 ja SPIRIT-P2 näidati ACR skooride kõigi komponentide, sealhulgas patsiendi valuhinnangu paranemist. 24. nädalal oli modifitseeritud psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumidel (PsARC) põhineva ravivastuse saavutanud patsientide protsent suurem Taltz'iga ravitud kui platseebot saanud patsientidel.

Uuringus SPIRIT-P1 püsis efektiivsus kuni 52. nädalani, hinnatuna ACR 20/50/70, MDA, entesiidi taandumise, daktüliidi taandumise ja PASI 75/90/100 ravivastuse määrade põhjal.

Taltz'i efektiivsust ja ohutust demonstreeriti vaatamata vanusele, soole, rassile, haiguse kestusele, uuringueelsele kehakaalule, uuringueelsele psoriaasi ulatusele, uuringueelsele CRV-le, uuringueelsele DAS28-CRV-le, samaaegsele kortikosteroidravile ja eelnevale bioloogilisele ravile. Taltz oli efektiivne varem bioloogilist ravi mittesaanud, bioloogilist ravi saanud ja bioloogilise raviga ebapiisava ravivastuse saavutanud patsientidel.

Uuringus SPIRIT-P1 said 63 patsienti 3 aasta vältel ravi iksekizumabiga iga 4 nädala järel. 107 patsiendi seas, kes randomiseeriti saama iksekizumabi iga 4 nädala järel (NRI analüüs ITT populatsioonis), täheldati vastavalt 54 patsiendil (50%), 41 patsiendil (38%), 29 patsiendil (27%) ja 36 patsiendil (34%) 156. nädalal ACR20, ACR50, ACR70 ja MDA ravivastust.

Uuringus SPIRIT-P2 said 70 patsienti 3 aasta vältel ravi iksekizumabiga iga 4 nädala järel. 122 patsiendi seas, kes randomiseeriti saama iksekizumabi iga 4 nädala järel (NRI analüüs ITT populatsioonis), täheldati vastavalt 56 patsiendil (46%), 39 patsiendil (32%), 24 patsiendil (20%) ja 33 patsiendil (27%) 156. nädalal ACR20, ACR50, ACR70 ja MDA ravivastust.

Radioloogiline ravivastus

Uuringus SPIRIT-P1 hinnati struktuurse kahjustuse süvenemise vähenemist radioloogiliselt ja väljendati modifitseeritud Sharpi koguskoori (mTSS) ja selle komponentide – erosiivsuse astme (ES) ja liigesepilu kitsenemise skoori (JSN) – muutusena 24. ja 52. nädalal võrreldes uuringu algusega. 24. nädala andmed on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Modifitseeritud Sharpi koguskoori muutus uuringus SPIRIT-P1

					Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Ravieelne skoor, keskmine (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Muutus uuringu algusest 24. nädalani, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;- 0,09) ^b	-0,42 (-0,66;- 0,19) ^c

Lühendid: ADA = adalimumab; CI = usaldusvahemik; Q4W = Taltz 80 mg iga 4 nädala järel; Q2W = Taltz 80 mg iga 2 nädala järel; LSM = vähimruutude keskmine; N = patsientide arv analüüsi populatsioonis; PBO = platseebo; SE = standardviga; SD = standardhälve.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

Taltz pärssis radioloogilist liigesekahjustuse süvenemist (tabel 11) 24. nädalal ning ilma radioloogilise liigesekahjustuse süvenemiseta patsientide protsent (määratleti kui mTSS-i muutust võrreldes uuringu algusega $\leq 0,5$) alates randomiseerimisest kuni 24. nädalani oli 94,8% Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% Taltz Q4W ($p = 0,026$), 95,8% adalimumabi ($p < 0,001$) ning 77,4% platseebo puhul. 52. nädalal oli mTSS-i keskmine muutus võrreldes uuringu algusega 0,27 platseebo/Taltz Q4W, 0,54 Taltz Q4W/Taltz Q4W ja 0,32 adalimumabi/Taltz Q4W puhul. Patsientide protsent, kellel puudus radioloogiline liigesekahjustuse süvenemine alates randomiseerimisest kuni 52. nädalani, oli 90,9% platseebo/Taltz Q4W, 85,6% Taltz Q4W/Taltz Q4W ja 89,4% adalimumabi/Taltz Q4W puhul. Patsientidel ei esinenud struktuurse kahjustuse süvenemist võrreldes uuringu algusega (määratletud kui mTSS $\leq 0,5$) ravirühmades järgmiselt: platseebo/Taltz Q4W 81,5% (N=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6% (N=53/72) ja adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (N=30/34).

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Nii uuringus SPIRIT-P1 kui SPIRIT-P2 ilmnes Q2W ($p < 0,001$) ja Q4W ($p < 0,001$) skeemi järgi Taltz'iga ravitud patsientidel 24. nädalal füüsilise funktsiooni märkimisväärne paranemine võrreldes platseebot saanud patsientidega, mida hinnati HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, tervise hindamise küsimustik-puude indeks) järgi, ja uuringus SPIRIT-P1 püsis see 52. nädalani.

Taltz'iga ravitud patsiendid kirjeldasid tervisega seotud elukvaliteedi paranemist, mõõdetuna SF-36 PCS (*Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey*, lühivorm-36 terviseküsimustiku füüsilise komponendi kokkuvõtte) skoori alusel ($p < 0,001$). Demonstreeriti ka väsimuse vähenemist, hinnatuna väsimuse raskuse NRS skooride põhjal ($p < 0,001$).

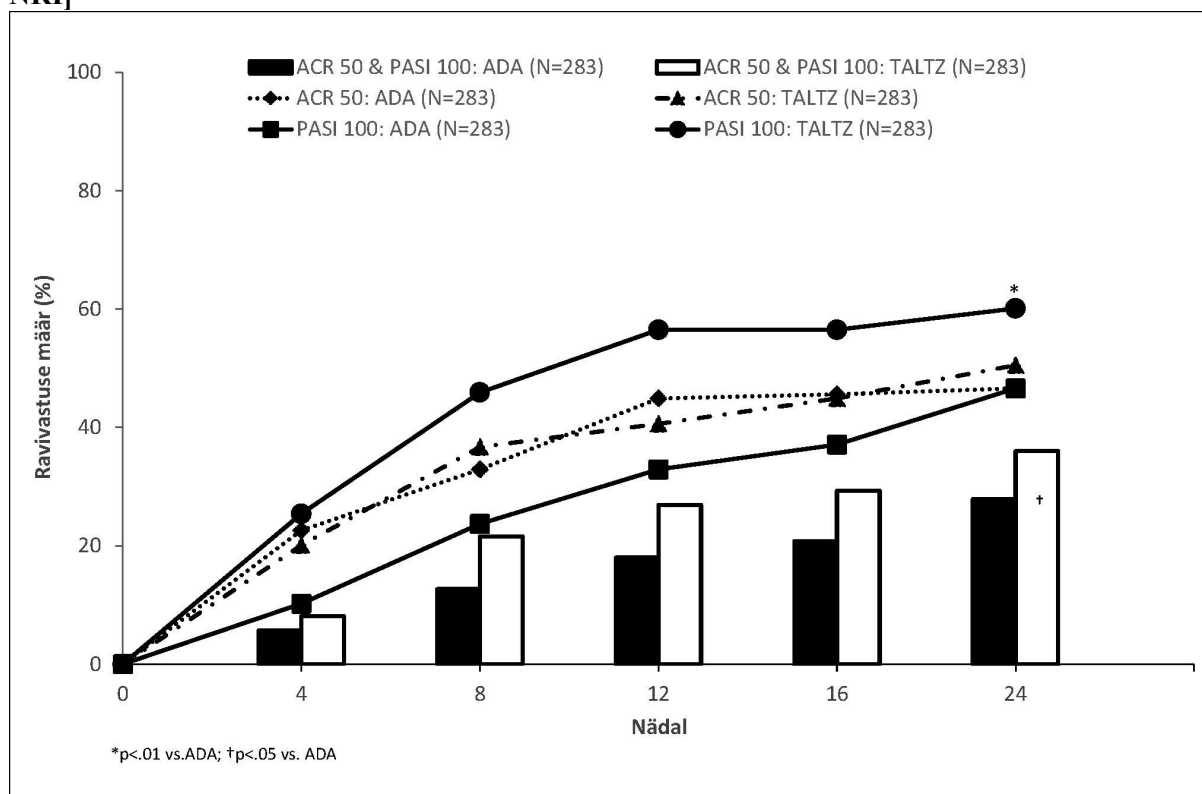
Turuletulekujärgne IV faasi otsese võrdluse uuring

Taltz'i efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud, hindaja jaoks pimendatud paralleelsete rühmadega uuringus (SPIRIT-H2H) võrdluses adalimumabiga (ADA) 566-l PsA-ga patsiendil, kes ei olnud bioloogilisi haigust modifitseerivaid antireumaatilisi ravimeid (bDMARD) saanud. Patsiendid stratifitseeriti ravieelselt samaaegse cDMARD kasutuse ja mõõduka kuni raske psoriaasi olemasolu (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 ja sPGA ≥ 3) põhjal.

Taltz oli parem kui ADA esmase uuringueesmärgi osas, milleks oli ACR 50 ja PASI 100 ravivastuse üheaegne saavutamine 24. nädalal (Taltz 36,0% vs. ADA 27,9%; $p = 0,036$; 95% usaldusvahemik [0,5%; 15,8%]). Taltz oli ADA-ga samaväärse toimega (eelnevalt kindlaksmääratud piirväärtus -12%) ACR 50 osas (ITT analüüs: Taltz 50,5% vs ADA 46,6%; 3,9% erinevus vs. ADA; 95%

usaldusvahemik [-4,3%; 12,1%]; PPS analüüs: Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, erinevus: -0,8% [CI: -10,3%; 8,7%]) ning parem kui ADA PASI 100 osas 24. nädalal (60,1% Taltz'i vs. 46,6% ADA puhul, p=0,001), mis olid uuringu põhilised teisesead tulemusnäitajad. 52. nädalal oli suurem protsent Taltz'i kui ADA-ga ravitud patsiente saavutanud samaaegselt ACR50 ja PASI 100 [39% (111/283) vs. 26% (74/283)] ning PASI 100 [64% (182/283) vs. 41% (117/283)]. Ravi Taltz'i ja ADA-ga viis sarnase ACR50 ravivastuse saavutamiseni [49,8% (141/283) vs. 49,8% (141/283)]. Taltz'i suhtes tekkinud ravivastused olid ühesugused nii monoterapia korral kui metotreksaadi samaaegsel kasutamisel.

Joonis 5. Esmase tulemusnäitaja (üheaegne ACR 50 & PASI 100) ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate (ACR 50; PASI 100) ravivastuse määrad nädalatel 0...24 [ITT populatsioon, NRI]**



** Taltz 160 mg 0-nädalal, seejärel 80 mg iga 2 nädala järel kuni 12. nädalani ja pärast seda iga 4 nädala järel mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel või 160 mg 0-nädalal, seejärel 80 mg iga 4 nädala järel teistel patsientidel; ADA 80 mg 0-nädalal, seejärel 40 mg iga 2 nädala järel alates 1. nädalast mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel või 40 mg 0-nädalal, seejärel 40 mg iga 2 nädala järel teistel patsientidel.

Olulisuse määr on toodud ainult tulemusnäitaja puhul, mis oli eelnevalt kindlaks määratud ja mitmesuse suhtes kontrollitud.

Aksiaalne spondüloartriit

Taltz'i hinnati kokku 960-l aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendil kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (kaks radiograafilise leiuga ja üks radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi korral).

Radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit

Taltz'i hinnati kokku 657 patsiendil kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (COAST-V ja COAST-W) täiskasvanud patsientidel, kellel oli aktiivne haigus, mida määratleti kui Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksit (BASDAI) ≥ 4 ja numbrilisel hindamisskaalal üldist seljavalu ≥ 4 hoolimata mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVAd) kasutamisest. Mõlema uuringu alguses olid patsientidel sümptomid esinenud keskmiselt

17 aastat (mediaan 16 aastat). Uuringu alguses said ligikaudu 32% patsientidest samaaegset ravi cDMARDiga.

Uuringus COAST-V hinnati 341 bioloogilist ravi mittesaanud patsienti, kes said Taltz'i annuses 80 mg või 160 mg 0-nädalal ning seejärel 80 mg iga 2 nädala (Q2W) või 4 nädala järel (Q4W), adalimumabi 40 mg iga 2 nädala järel või platseebot. Platseebot saavad patsiendid randomiseeriti uuesti 16. nädalal saama Taltz'i (algannus 160 mg, seejärel 80 mg Q2W või Q4W). Adalimumabi saavad patsiendid randomiseeriti uuesti 16. nädalal saama Taltz'i (80 mg Q2W või Q4W).

Uuringus COAST-W hinnati 316 patsienti, kes olid eelnevalt saanud 1 või 2 TNF-inhibiitorit (90% ei olnud saavutanud piisavat ravivastust ja 10% ei talunud TNF inhibiitoreid). Kõik patsiendid said Taltz'i annuses 80 mg või 160 mg 0-nädalal ning seejärel 80 mg Q2W või Q4W või platseebot. Platseebot saavad patsiendid randomiseeriti uuesti 16. nädalal saama Taltz'i (algannus 160 mg, seejärel 80 mg Q2W või Q4W).

Mõlema uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 16. nädalaks ASAS40 (*Assessment of Spondyloarthritis International Society 40*) ravivastuse.

Kliiniline ravivastus

Mõlemas uuringus täheldati Taltz 80 mg Q2W või 80 mg Q4W saanud patsientidel 16. nädalal ASAS40 ja ASAS20 ravivastuse suuremat paranemist võrreldes platseeboga (tabel 12). Ravivastused olid patsientidel sarnased vaatamata kaasnevale ravile. Uuringus COAST-W täheldati ravivastuseid sõltumata eelnevalt kasutatud TNF inhibiitorite arvust.

Tabel 12. Efektiivsustulemused uuringutes COAST-V ja COAST-W 16. nädalal

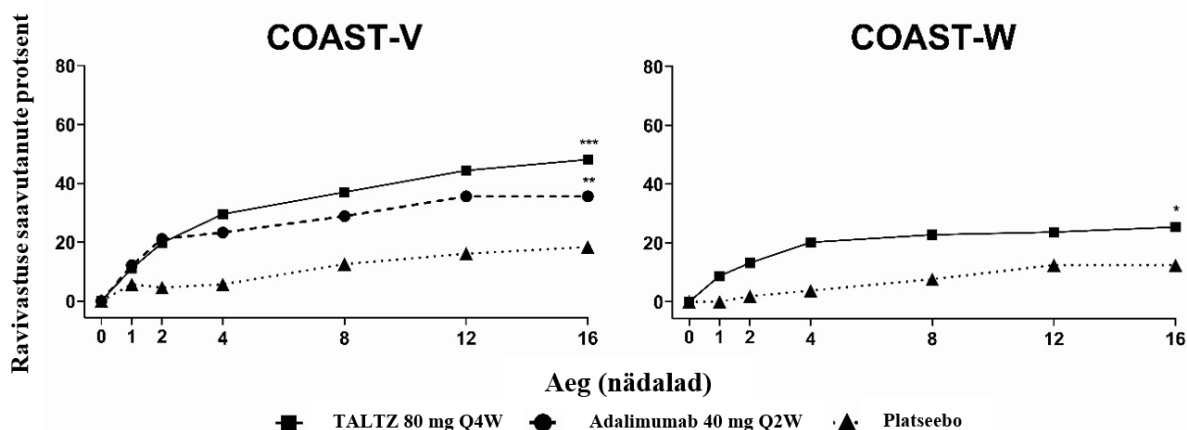
	COAST-V, bioloogilist ravi mittesaanud patsiendid				COAST-W, TNF-inhibiitoriga ravitud patsiendid		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Platseebo (N=87)	Erinevus võrreldes platseeboga ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Platseebo ^o (N=104)	Erinevus võrreldes platseeboga ^g
ASAS20 ravivastus ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3; 38,6) **	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7; 31,1) **
ASAS40 ravivastus ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2; 43,3) ***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7; 23,2) *
ASDAS							
Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
BASDAI skoor							
Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
MRI Spine SPARCC ^d							
Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS <2,1, n (%) (madal haiguse aktiivsus), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (inaktiivne haigus), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6%)*	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI ^f Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	-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 Muutus võrreldes algväärtusega Algväärtus	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) ***

Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis; NRI = ravivastuse mittedaavutamise imputatsioon; patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittedaavutanuteks. ASAS HI = rahvusvahelise spondüloartriidi hindamise ühingu terviseindeks; ASDAS = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor; BASDAI = Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks; muutus võrreldes algväärtusega = vähimruutude keskmine muutus võrreldes algväärtusega 16. nädalal; MRI Spine SPARCC = Kanada spondüloartriidi teadusuuringute konsortsiumi lülisamba magnetresonantstomograafiline hindamine (23-ühikuline skaala lülide ja lülivaheketaste seisundi hindamiseks)

- ^a 0-nädalal said patsiendid 80 mg või 160 mg Taltz'i.
- ^b ASAS20 ravivastust määratletakse kui $\geq 20\%$ paranemist ja absoluutset paranemist ≥ 1 ühiku võrra (vahemik 0...10) võrreldes algväärtusega ≥ 3 domeeni puhul 4-st (patsiendi üldhinnang, seljavalu, funktsioon ja põletik) ning ülejäänud domeeni halvenemist mitte rohkem kui $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku võrra (vahemik 0...10). ASAS40 ravivastust määratletakse kui $\geq 40\%$ paranemist ja absoluutset paranemist ≥ 2 ühiku võrra võrreldes algväärtusega ≥ 3 domeeni puhul 4-st ilma ülejäänud domeeni halvenemiseta.
- ^c Esmane tulemusnäitaja.
- ^d ITT patsientide arv, kelle kohta olid uuringu alguses olemas MRT andmed: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.
- ^e BASDAI50 ravivastust määratleti kui BASDAI skoori paranemist $\geq 50\%$ võrreldes algväärtusega.
- ^f ASAS HI: rahvusvahelise spondüloartriidi hindamise ühingu terviseindeks (ASAS HI) kõigi domeenide puhul.
- ^g Teatatud väärtused on erinevus %-des (95% CI) kategoriaalsete muutujate puhul ja vähimruutude keskmise (LSM) erinevus (95% CI) pidevmutujate puhul.
- ^h post hoc analüüs, mitmesuse suhtes korrigeerimata.
- ⁱ eelnevalt kindlaks määratud, kuid mitmesuse suhtes piiritlemata.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

16. nädalal olid paranenud ASAS40 ravivastuse kriteeriumide põhikomponendid (seljavalu, BASFI, patsiendi üldhinnang, jäikus) ja muud haiguse aktiivsuse näitajad, sealhulgas CRV.

Joonis 6. ASAS40 ravivastused saavutanud patsientide protsent kuni 16. nädalani uuringutes COAST-V ja COAST-W, NRI^a



- ^a Patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittedaavutanuteks.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

Sarnast ASAS40 ravivastust täheldati patsientidel sõltumata CRV algväärtustest, ASDAS algskooridest ja SPARCC lülisamba MRT skooridest. ASAS40 ravivastust demonstreeriti sõltumata vanusest, soost, rassist, haiguse kestusest, kehakaalu algväärtusest, BASDAI algskoorist ja eelnevast bioloogilisest ravist.

Uuringutes COAST-V ja COAST-W püsis efektiivsus kuni 52. nädalani, hinnatuna tabelis 12 toodud tulemusnäitajate, sh ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI ja ASAS HI ravivastuse määrade põhjal.

Terviseiga seotud tulemusnäitajad

Seljavalu paranemist võrreldes platseeboga täheldati juba 1. nädalal ja see püsis 16. nädalani [Taltz vs. platseebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]; väsimuse ja lülisamba liikuvuse paranemist võrreldes platseeboga täheldati 16. nädalal. Seljavalu, väsimuse ja lülisamba liikuvuse paranemine püsis 52. nädalani.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Taltz'i hinnati 52-nädalase platseebokontrolliga perioodiga randomiseeritud topeltpimedas uuringus (COAST-X) 303-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli aktiivne aksiaalne spondüloartriit olnud vähemalt 3 kuud. Patsientidel pidid esinema objektiivsed põletikunäitajad C-reaktiivse valgu (CRV) tõusu ja/või sakroiliidina magnetresonantstomograafia (MRT) uuringul ning puuduma sakroiliakaalliigeste struktuurse kahjustuse üldtunnustatud radiograafilised leiud. Patsientidel oli aktiivne haigus, mida määratleti kui Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksit (BASDAI) ≥ 4 ja seljavalu ≥ 4 numbrilisel hindamiskaalal (NRS) vahemikus 0...10 hoolimata mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVAd) kasutamisest. Patsiendid said ravi Taltz'iga annuses 80 mg või 160 mg 0-nädalal, seejärel 80 mg iga 2 nädala järel (Q2W) või 80 mg iga 4 nädala järel (Q4W). Samaaegselt kasutatavate ravimite (MSPVAd, cDMARDid, kortikosteroidid, valuvaigistid) annuse muutmine ja/või nendega ravi alustamine oli lubatud alates 16. nädalast.

Uuringu alguses olid patsientidel radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi sümptomid esinenud keskmiselt 11 aastat. Ligikaudu 39% patsientidest said samaaegset ravi cDMARDiga.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 16. nädalaks ASAS40 ravivastuse.

Kliiniline ravivastus

Taltz'i annuses 80 mg Q4W saanud patsientidel täheldati 16. nädalal ASAS40 ravivastuse suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga (tabel 13). Ravivastused olid sarnased vaatamata kaasuvale ravile.

Tabel 13. Efektiivsustulemused 16. nädalal uuringus COAST-X, NRI^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N=96)	Platseebo (N=105)	Erinevus võrreldes platseeboga^h
ASAS20 ravivastus ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
ASAS40 ravivastus ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Muutus võrreldes algväärtusega	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
<i>Algväärtus</i>	3,8	3,8	
BASDAI skoor			
Muutus võrreldes algväärtusega	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1) *
<i>Algväärtus</i>	7,0	7,2	
MRI SIJ SPARCC^f			
Muutus võrreldes algväärtusega	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
<i>Algväärtus</i>	5,1	6,3	
ASDAS <2,1, n (%) (madal haiguse aktiivsus), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Muutus võrreldes algväärtusega	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
<i>Algväärtus</i>	33,5	32,6	

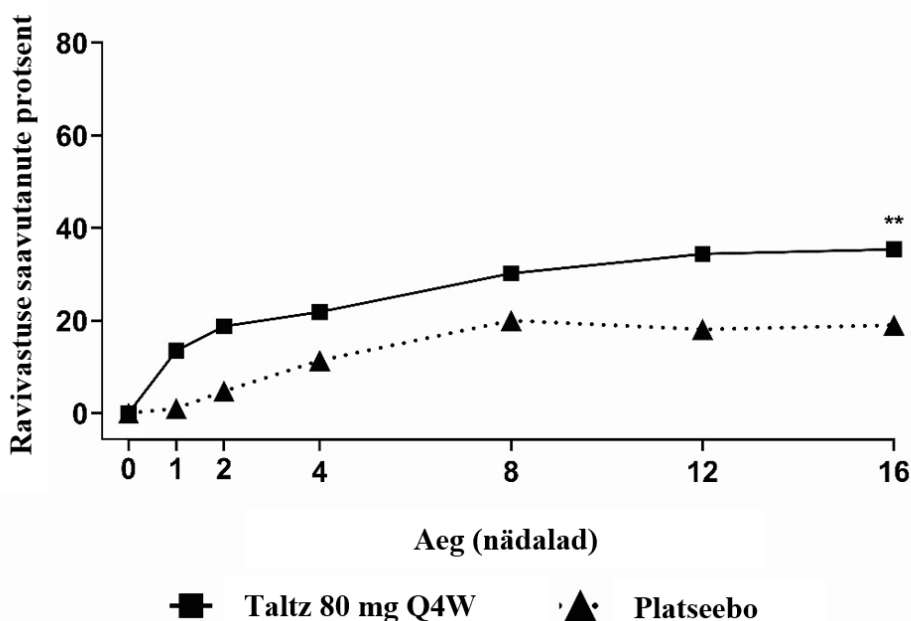
^a Lühendid: N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis; NRI = ravivastuse mitta-aavutamise imputatsioon; ASDAS = anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor; BASDAI = Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks; muutus võrreldes

algväärtusega= vähimruutude keskmine muutus võrreldes algväärtusega 16. nädalal; MRI SIJ SPARCC = Kanada spondüloartriidi teadusuuringute konsortsiumi sakroiliakaalligese magnetresonantstomograafiline hindamine.

- ^b Patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittesaavutanuteks.
- ^c 0-nädalal said patsiendid 80 mg või 160 mg Taltz'i.
- ^d ASAS20 ravivastust määratletakse kui $\geq 20\%$ paranemist ja absoluutset paranemist ≥ 1 ühiku võrra (vahemik 0...10) võrreldes algväärtusega ≥ 3 domeeni puhul 4-st (patsiendi üldhinnang, seljavalu, funktsioon ja põletik) ning ülejäänud domeeni halvenemist mitte rohkem kui $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku võrra (vahemik 0...10). ASAS40 ravivastust määratletakse kui $\geq 40\%$ paranemist ja absoluutset paranemist ≥ 2 ühiku võrra võrreldes algväärtusega ≥ 3 domeeni puhul 4-st ilma ülejäänud domeeni halvenemiseta.
- ^e Esmane tulemusnäitaja 16. nädalal.
- ^f ITT patsientide arv, kelle kohta olid uuringu alguses ja 16. nädalal olemas MRT andmed: Taltz, $n = 85$; PBO, $n = 90$.
- ^g Patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittesaavutanuteks. Protsendid põhinevad ITT populatsiooni patsientide arvul, kellel ASDAS algväärtus oli $\geq 2,1$.
- ^h Teatatud väärtused on erinevus %-des (95% CI) kategoriaalsete muutujate puhul ja LSM erinevus (95% CI) pidevmuutujate puhul.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ võrreldes platseeboga.

16. nädalal olid ASAS40 ravivastuse kriteeriumide põhikomponendid (seljavalu, BASFI, patsiendi üldhinnang, jäikus) ja muud haiguse aktiivsuse näitajad paranenud kliiniliselt olulisel määral.

Joonis 7. ASAS40 ravivastuse saavutanud patsientide protsent kuni 16. nädalani uuringus COAST-X, NRI^a



- ^a Patsiendid, kelle kohta andmed puudusid, loeti ravivastust mittesaavutanuteks.
- ** $p < 0,01$ võrreldes platseeboga.

Efektiivsus püsis kuni 52. nädalani, hinnatuna tabelis 13 toodud tulemusnäitajate põhjal.

Tervisega seotud tulemusnäitajad

Seljavalu paranemist võrreldes platseeboga täheldati juba 1. nädalal ja see püsis 16. nädalani [Taltz vs. platseebo: COAST-X -2,4 vs. -1,5]. Lisaks saavutas 16. ja 52. nädalal hea tervises seisundi (ASAS HI ≤ 5) rohkem Taltz'iga ravitud kui platseebot saanud patsiente.

Pikaajalised tulemused aksiaalse spondüloartriidi korral

Patsientidele, kes lõpetasid ühe kolmest olulisest uuringust COAST-V/W/X (52 nädalat), pakuti võimalust osaleda pikaajalises jätku- ja randomiseeritud ärajätu-uuringus (COAST-Y, kuhu kaasatud 350 ja 423 patsienti said Taltz'i vastavalt iga 4 nädala [Q4W] ja 2 nädala järel [Q2W]). Remissiooni saavutanute seas (157/773, 20,3%) (anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor [ASDAS] <1,3 vähemalt üks kord ja mitte ühtegi ASDAS skoori $\geq 2,1$ nädalatel 16 ja 20) randomiseeriti uuringu COAST-Y 24. nädalal 155 patsienti, kes olid saanud Taltz'i kuni 76 nädalat (platseebo, N=53; Taltz Q4W, N=48; ja Taltz Q2W, N=54); nendest 148 (95,5%) osales 64. nädala visiidil (platseebo, N=50; Taltz Q4W, N=47; Taltz Q2W, N=51). Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent randomiseeritud ärajätupopulatsioonis, kellel ei tekkinud ägenemist nädalatel 24...64 (kombineeritud Taltz Q2W ja Taltz Q4W rühmad võrreldes platseeboga). Oluliselt suuremal protsendil patsientidest (NRI) kombineeritud Taltz'i rühmades (83,3% (85/102), $p < 0,001$) ja Taltz Q4W rühmas (83,3% (40/48), $p = 0,003$) ei tekkinud ägenemist nädalatel 24...64 võrreldes nendega, kes läksid Taltz'ilt üle platseebole (54,7% (29/53)). Taltz'i toimel (nii kombineeritud Taltz'i rühmades kui ka Taltz Q4W rühmas) pikenes oluliselt ägenemise tekkeni kulunud aeg (logaritmilises astaktestis vastavalt $p < 0,001$ ja $p < 0,01$) võrreldes platseeboga.

Patsientidel, kes said pidevat ravi Taltz'iga iga 4 nädala järel (N=157), püsisid ASAS40, ASDAS <2,1 ja BASDAI50 ravivastused 116. nädalani.

Immuniseerimised

Tervete inimestega läbiviidud uuringus, kus pärast kahe inaktiveeritud vaktsiiniga (teetanuse ja pneumokoki-vastane vaktsiin) vaktsineerimist, said uuringus osalejad kaks annust iksekizumabi (160 mg, millele järgnes kahe nädala pärast teine 80 mg annus), ohutusriske ei täheldatud. Siiski, vaktsineerimisega seotud andmed olid ebapiisavad hindamiseks adekvaatset immuunvastust nendele vaktsiinidele peale Taltz'i manustamist.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Taltz'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta naastulise psoriaasi ja psoriaatilise artriidi/aksiaalse spondüloartriidi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Psoriaasiga patsientidele iksekizumabi ühekordse (annusevahemik 5...160 mg) subkutaanse süsti järgselt saabus maksimaalne plasmakontsentratsioon 4 kuni 7 päeva jooksul. Iksekizumabi keskmine (SD) maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) pärast 160 mg algannuse manustamist oli 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

160 mg algannuse manustamise järgselt saabus tasakaalukontsentratsioon raviskeemiga 80 mg iga 2 nädala järel 8. nädalal. Keskmised (SD) $C_{max,ss}$ ja $C_{trough,ss}$ on hinnanguliselt 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ ning 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Kui raviskeemilt 80 mg iga 2 nädala järel (Q2W) mindi 12. nädalal üle raviskeemile 80 mg iga 4 nädalal järel (Q4W) saabus tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 10. nädalal. Keskmised (SD) $C_{max,ss}$ ja $C_{trough,ss}$ on hinnanguliselt 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ ning 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Iksekizumabi keskmine biosaadavus pärast subkutaanset manustamist oli kõigis analüüsides 54...90 %.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes 7,11 l.

Biotransformatsioon

Iksekizumab on monoklonaalne antikeha ning eeldatakse, et see laguneb katabolismi rada mööda väiksemateks peptiidideks ja aminohapeteks samal moel nagu endogeensed immunoglobuliinid.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli keskmine kliirens vereseerumist 0,0161 l/tunnis. Kliirens ei sõltu annusest. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg populatsiooni farmakokineetilise analüüsi hinnangu järgi on naastulise psoriaasiga patsientidel 13 päeva.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ekspositsioon (AUC) suureneb proportsionaalselt annusevahemikus 5...160 mg subkutaanse süstena manustamisel.

Farmakokineetilised omadused erinevate näidustuste puhul

Taltz'i farmakokineetilised omadused olid sarnased naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi, radiograafilise leiuga aksiaalse spondüloartriidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi näidustuste puhul.

Eakad

4204-st kliinilistes uuringutes Taltz'iga ravi saanud naastulise psoriaasiga patsiendist kokku 301 olid 65-aastased või vanemad ning 36 patsienti 75-aastased või vanemad. 1118-st kliinilistes uuringutes Taltz'iga ravi saanud psoriaatilise artriidiga patsiendist kokku 122 olid 65-aastased või vanemad ja 6 patsienti 75-aastased või vanemad. Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile piiratud arvu eakate patsientidega ($n = 94 \geq 65$ -aastaseid ja $n = 12 \geq 75$ -aastaseid), oli alla 65-aastastel ja eakatel patsientidel kliirens sarnane.

Neeru- või maksakahjustus

Spetsiifilise kliinilise farmakoloogia uuringuid neeru- ja maksakahjustuse mõju hindamiseks iksekizumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Intaktse iksekizumabi, IgG monoklonaalse antikeha, renaalne eliminatsioon on eeldatavasti madal ja vähese tähtsusega; sarnaselt eritub IgG monoklonaalne antikeha peamiselt intratsellulaarse katabolismi teel ning maksakahjustus ei mõjuta eeldatavasti iksekizumabi kliirensit.

Lapsed

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 6 kuni alla 18 aastat) manustati iksekizumabi lastele soovitatava raviskeemi järgi 12 nädala jooksul. Patsientidel kehakaaluga > 50 kg ja 25...50 kg oli keskmine \pm SD tasakaaluseisundi minimaalne kontsentratsioon 12. nädalal vastavalt $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ ja $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, farmakoloogilise ohutuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Iksekizumabi subkutaane manustamine makaakidele annuses kuni 50 mg/kg üks kord nädalas 39 nädala jooksul ei põhjustanud organtoksilisust ega kõrvaltoimeid immuunfunktsioonile (nt T-rakkudest sõltuvat antikehade vastus ja NK rakkude aktiivsus). Iganädalane subkutaanne annus 50 mg/kg ahvidel on ligikaudu 19 korda suurem Taltz'i 160 mg algannusest ja see tekitab ahvidel ekspositsiooni (AUC), mis on vähemalt 61 korda suurem kui arvatav keskmine tasakaalukontsentratsioon inimesel soovitatud annuste manustamisel.

Iksekizumabi kartsinogeense või mutageense toime hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

Suguküpsetel makaakidel, kes said üks kord nädalas subkutaanselt 50 mg/kg iksekizumabi 13 nädala jooksul, ei täheldatud kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele, menstruaaltsüklile ega spermale.

Arengutoksilisuse uuringutes näidati, et iksekizumab läbib platsentaarbarjääri ja seda leidub järglaste veres kuni 6. elukuu vanuseni. Võrreldes kontrollravimit saanutega esines iksekizumabi saanud ahvidel suuremat postnataalset järglaste suremust. See oli eelkõige seotud enneaegse poegimise või ema hooletu suhtumisega järglasesse, need on tavalised leiud primaatide uuringutes ega ole kliiniliselt olulised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Polüsorbaat 80
Süstevesi
pH reguleerimiseks võidakse kasutada naatriumhüdroksiidi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8° C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Taltz`i võib hoida toatemperatuuril mitte üle 30 °C kuni 5 päeva.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust läbipaistvas klaassüstlas (tüüp I).
Süstal on kapseldatud ühekordselt kasutatavasse üheannuselisse pen-süstlisse.
Pakendi suurused 1, 2 või 3 pen-süstlit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pakendi infolehes olevat pen-süstli kasutusjuhendit tuleb hoolikalt järgida.

Pen-süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Taltz'i ei tohi kasutada, kui selles esinevad osakesed või kui lahus on hägune ja/või eristatavalt pruuni värvi.

Taltz'i, mis on külmunud, ei tohi kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. aprill 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(TE) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(TE) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP –SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Taltz 80 mg süstelahus süstlis
iksekizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 80 mg iksekizumabi 1 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisaks võib pH reguleerimiseks olla lisatud naatriumhüdroksiidi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel 1 ml lahusega

2 süstlit 1 ml lahusega

3 süstlit 1 ml lahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge kasutage, kui pakend on kahjustatud.
Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1085/004 1 süstel
EU/1/15/1085/005 2 süstlit
EU/1/15/1085/006 3 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Taltz

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTLI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Taltz 80 mg süstelahus
iksekizumab
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – PEN-SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Taltz 80 mg süstelahus pen-süstlis
iksekizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 80 mg iksekizumabi 1 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisaks võib pH reguleerimiseks olla lisatud naatriumhüdroksiidi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel 1 ml lahusega

2 pen-süstlit 1 ml lahusega

3 pen-süstlit 1 ml lahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge kasutage, kui pakend on kahjustatud.
Mitte raputada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1085/001 1 pen-süstel
EU/1/15/1085/002 2 pen-süstlit
EU/1/15/1085/003 3 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Taltz

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PEN-SÜSTLI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Taltz 80 mg süstelahus
iksekizumab
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Taltz 80 mg süstelahus süstlis iksekizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Taltz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Taltz'i kasutamist
3. Kuidas Taltz'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Taltz'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Taltz ja milleks seda kasutatakse

Taltz sisaldab toimeainena iksekizumabi.

Taltz on näidustatud järgnevalt loetletud põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas täiskasvanutel;
- naastuline psoriaas lastel alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 25 kg ning noorukitel;
- psoriaatiline artriit täiskasvanutel;
- radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit täiskasvanutel;
- radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit täiskasvanutel.

Iksekizumab kuulub interleukiini (IL) inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma. See ravim blokeerib psoriaasi ning liigeste ja lülisamba põletikulisi haigusi soodustava IL-17A nimelise proteiini aktiivsuse.

Naastuline psoriaas

Taltz'i kasutatakse mõõduka kuni raske „naastuliseks psoriaasiks“ nimetatava nahaseisundi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 25 kg ning noorukitel. Taltz vähendab haiguse sümptomeid.

Taltz'i kasutamine aitab hoida teie naha puhtana ja vähendada selliseid sümptomeid, nagu ketendus, sügelus ja valu.

Psoriaatiline artriit

Taltz'i kasutatakse täiskasvanutel „psoriaatiliseks artriidiks“ nimetatava põletikulise liigesehaiguse raviks, mis sageli kaasneb psoriaasiga. Kui teil on psoriaatiline artriit, määratakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui te ei saavuta nende ravimitega piisavalt head ravivastust või esineb talumatus, määratakse teile ravi Taltz'iga haigusnähtude ja sümptomite vähendamiseks. Taltz'i võib kasutada üksinda või koos teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks.

Taltz'i kasutamisel vähenevad haiguse nähud ja sümptomid, paraneb füüsiline funktsioon (võime sooritada tavalisi igapäevategevusi) ja aeglustub liigesekahjustuse teke.

Aksiaalne spondüoartriit

Taltz'i kasutatakse täiskasvanutel põletikulise haiguse raviks, mis kahjustab peamiselt lülisammast, põhjustades lülisamba liigeste põletikku. Seda haigust nimetatakse aksiaalseks spondüoartriidiks. Kui haigusega kaasnevad muutused on näha röntgenülevõttel, nimetatakse seda „radiograafilise leiuga aksiaalseks spondüoartriidiks“; kui haigus esineb patsientidel ilma nähtavate muutusteta röntgenülevõttel, nimetatakse seda „radiograafilise leiuta aksiaalseks spondüoartriidiks“. Kui teil on aksiaalne spondüoartriit, määratakse teile kõigepealt ravi teiste ravimitega. Kui te ei saavuta nende ravimite kasutamisel piisavat ravivastust, määratakse teile haigusnähtude ja sümptomite vähendamiseks, põletiku pärssimiseks ning füüsilise funktsiooni parandamiseks ravi Taltz'iga.

2. Mida on vaja teada enne Taltz'i kasutamist

Taltz'i ei tohi kasutada

- kui olete iksekizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Taltz'i kasutamist nõu oma arstiga.
- kui teil on infektsioon, mida teie arst võib oluliseks pidada (nt aktiivne tuberkuloos).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Taltz'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on praegu infektsioon või kui te põete pikaajalisi või korduvaid infektsioone.
- kui te põete põletikulist soolehaigust, mida nimetatakse Crohni tõveks.
- kui teil on jämesoolepõletik, mida nimetatakse haavandiliseks koliidiks.
- kui te saate mõnda muud psoriaasiravi (nt immunosupressante või valgusravi UV-kiirgusega) või psoriaatilise artriidi ravi.

Põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit)

Kui teil tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kaalulangus või vere esinemine väljaheites (sooleprobleemide nähud), lõpetage Taltz'i kasutamine ja pidage otsekohe nõu oma arstiga või otsige arstiabi.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitust teie puhul kehtib, rääkige enne Taltz'i kasutamist oma arsti või meditsiiniõega.

Pange tähele infektsioonide ja allergiliste reaktsioonide teket

Taltz võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh infektsioone ja allergilisi reaktsioone. Te peate Taltz'i kasutamise ajal ennast nende seisundite tundemärkide osas jälgima.

Lõpetage Taltz'i kasutamine ja pöörduge oma arsti poole või otsige koheselt arstiabi, kui te täheldate mistahes tõsisele infektsioonile või allergilisele reaktsioonile viitavaid sümptomeid. Need sümptomid on loetletud lõigus 4, „Kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada naastulise psoriaasi raviks alla 6-aastastel lastel, kuna seda ravimit ei ole antud vanuserühmas uuritud.

Seda ravimit ei tohi kasutada psoriaatilise artriidi raviks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid ja Taltz

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või kui teil on plaanis minna vaktsineerimisele. Taltz'i kasutamise ajal ei tohi teile teatud vaktsiine manustada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Raseduse ajal on eelistatav Taltz'i kasutamisest hoiduda. Selle ravimi toime rasedatele naistele ei ole teada. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, soovitatakse teil Taltz'i kasutamise ajal ja vähemalt 10 nädala jooksul pärast Taltz'i viimast annust rasestumisest hoiduda ja kasutada sobilikke rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te imetate või plaanite imetada, rääkige enne selle ravimi kasutamist oma arstiga. Teie ja teie arst otsustate, kas te võite imetada või kasutada Taltz'i. Mõlemat korraga teha ei tohi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Taltz ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Taltz sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 80 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Taltz'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Taltz'i manustatakse teile süstina naha alla (subkutaanne süst). Te peate koos oma arsti või meditsiiniõega otsustama, kas te tohite endale ise Taltz'i süstida.

Ravimi kasutamiseks lastel kehakaaluga 25...50 kg peab iksekizumabi 40 mg annused ette valmistama ja manustama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja.

On tähtis, et te ei üritaks endale ise enne süsti teha, kuni arst või meditsiiniõde pole teile seda õpetanud. Pärast vastavat juhendamist võib teile Taltz'i süsti teha ka hooldaja.

Kasutage meelespead, nt kalendrit või päevikut, aitamaks teil pidada meeles järgmist annustamiskorda, et te ei unustaks või kordaks annust.

Taltz on mõeldud pikaajaliseks raviks. Teie arst või meditsiiniõde jälgib teie seisundit korrapäraselt, et kontrollida, kas ravil on teile oodatud toime.

Üks süstel sisaldab ühte Taltz'i annust (80 mg). Iga süstel väljastab ainult ühe annuse. Süstlit ei tohi raputada.

Lugege enne Taltz'i kasutamist hoolikalt süstli „Kasutamishendit“.

Kui palju teile Taltz'i manustatakse ja kui kaua

Teie arst selgitab teile, kui palju ja kui kauaks teile Taltz'i vaja on.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

- Esimene annus on 160 mg (2 süstlit, kummaski 80 mg) nahaaluse süstina. Selle manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust on teie annuseks 80 mg (1 süstel) 2., 4., 6., 8., 10. ja 12. nädalal. Alates 12. nädalast kasutate te 80 mg annust (1 süstel) iga 4 nädala järel.

Naastuline psoriaas lastel (alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 25 kg) ning noorukitel
Soovitav annus, mis manustatakse lastele nahaaluse süstena, põhineb järgmistel kehakaalu kategooriatel:

Lapse kehakaal	Soovitav algannus (0-nädal)	Soovitav annus, mis manustatakse seejärel iga 4 nädala järel (Q4W)
Üle 50 kg	160 mg (2 süstlit)	80 mg (1 süstel)
25...50 kg	80 mg (1 süstel)	40 mg (vajalik on annuse ettevalmistamine)

Iksekizumabi 40 mg annuste ettevalmistamine lastele

Iksekizumabi 40 mg annused peab ette valmistama ja manustama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja. Taltz'i ei soovitata kasutada lastel kehakaaluga alla 25 kg.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatilise artriidiga patsientidele, kellel esineb ka mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas:

- Esimene annus on 160 mg (2 süstlit, kummaski 80 mg) nahaaluse süstina. Selle manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust on teie annuseks 80 mg (1 süstel) 2., 4., 6., 8., 10. ja 12. nädalal. Alates 12. nädalast kasutate te 80 mg annust (1 süstel) iga 4 nädala järel.

Teistele psoriaatilise artriidiga patsientidele

- Esimene annus on 160 mg (2 süstlit, kummaski 80 mg) nahaaluse süstina. Selle manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust on teie annuseks 80 mg (1 süstel) iga 4 nädala järel.

Aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 160 mg (2 süstlit, kummaski 80 mg) nahaaluse süstina 0-nädalal, seejärel 80 mg (1 süstel) iga 4 nädala järel.

Kui te kasutate Taltz'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete saanud rohkem Taltz'i kui te peaksite või kui annus on manustatud varem kui ette nähtud, rääkige sellest oma arstile.

Kui te unustate Taltz'i kasutada

Kui te olete unustanud Taltz'i annust süstida, pöörduge oma arsti poole.

Kui te lõpetate Taltz'i kasutamise

Ärge lõpetage Taltz'i kasutamist ilma esmalt oma arstiga konsulteerimata. Kui te ravi lõpetate, võivad psoriaasi või psoriaatilise artriidi sümptomid taasilmneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Lõpetage Taltz'i kasutamine ja pöörduge oma arsti poole või otsige koheselt arstiabi, kui te täheldate endal mõnda järgmistest kõrvaltoimetest. Teie arst otsustab kas ja millal te võite raviga uuesti alustada.

Võimalikud rasked infektsioonid (võivad ilmneda kuni 1 inimesel 100st)– sümptomiteks võivad olla:

- palavik, gripilaadsed sümptomid, öine higistamine;
- väsimustunne või hingeldamine, köha, mis ise üle ei lähe;
- soe, punane ja valulik nahk või valulik villiline nahalööve.

Raske allergiline reaktsioon (võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000st)– sümptomiteks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskused;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või -pöörust;
- näo, huulte, keele või kõri turse;
- tugev nahasügelus punetavate või nahapinnast kõrgemate laikudega.

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille sümptomiteks on kurguvalu ja ninakinnisus;
- süstekoha reaktsioon (nt nahapunetus, valu).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus;
- seennakkused, nt „sportlase jalg“;
- valu kurgu tagaosas;
- külmavillid suus, nahal ja limaskestadel (naha ja limaskestade lihtherpes).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- suuõõne katt (kandidiaas);
- gripp;
- vesine nina;
- bakteriaalne nahainfektsioon;
- nõgeslööve;
- eritis silmadest koos sügeluse, punetuse ja tursegaga (konjunktiviit);
- vere valgeliblede vähesuse ilmingud, nt palavik, kurguvalu või infektsioonide põhjustatud haavandid suuõõnes (neutropeenia);
- väike vereliistakute arv (trombotsütopeenia);
- ekseem;
- lööve;
- kaela-, näo-, suu- või neelupiirkonna kudede kiiresti tekkiv turse (angioödem)
- kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kaalulangus või vere esinemine väljaheites (sooleprobleemide nähud).

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- söögitoru seennakkus (söögitoru kandidiaas).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Taltz'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstla sildil ja välispakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Ärge pange ravimit vastu külmkapi tagaseina.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Taltz'i võib hoida toatemperatuuril mitte üle 30 °C kuni 5 päeva.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et süstel on kahjustatud või ravim on hägune, märgatavalt pruunikas või selles on osakesi.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Taltz sisaldab

- Toimeaine on iksekizumab.
Üks süstel sisaldab 80 mg iksekizumabi 1 ml-s lahuses.
- Teised koostisosad on sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisaks võib pH reguleerimiseks olla lisatud naatriumhüdroksiidi.

Kuidas Taltz välja näeb ja pakendi sisu

Taltz on lahus läbipaistvas klaassüstlas. Selle värvus võib varieeruda värvitust kuni kergelt kollaseni.

Pakendi suurused 1, 2, 3 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**40 mg iksekizumabi ettevalmistamine lastele kehakaaluga 25...50 kg**

Iksekizumabi 40 mg annused peab ette valmistama ja manustama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja. Lastele määratud 40 mg annuste ettevalmistamiseks tohib kasutada ainult Taltz 80 mg süstelahust süstlis.

1. Väljutada kogu süstli sisu steriilsesse läbipaistvast klaasist viaali. Viaali MITTE raputada ega pöörata.
2. Määratud annuse (0,5 ml 40 mg puhul) viaalist eemaldamiseks kasutada 0,5 ml või 1 ml ühekordselt kasutatavat süstalt ja steriilset nõela.
3. Vahetada nõel ja kasutada süstimiseks 27G steriilset nõela. Viaali järelejäänud kasutamata

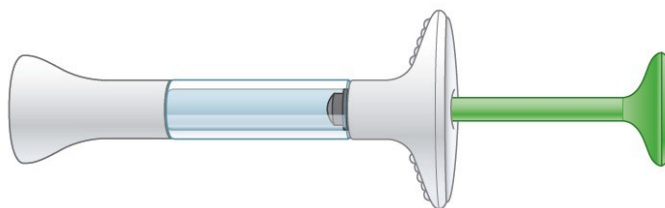
iksekizumab tuleb minema visata.

Ettevalmistatud toatemperatuuril iksekizumab tuleb manustada 4 tunni jooksul pärast steriilse viaali läbistamist.

Kasutusjuhend

Taltz 80 mg süstelahus süstlis

iksekizumab



Enne süstli kasutamist:

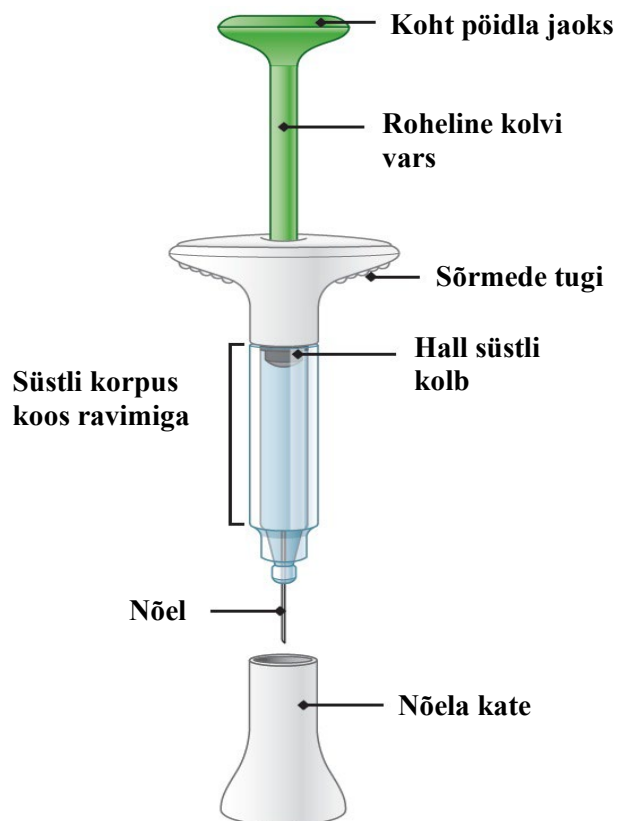
Olulised asjad, mida teada

- Enne kui te Taltz'i süstlit kasutate, lugege ja järgige hoolikalt kõiki samm-sammult kirjeldatud juhiseid. Hoidke kasutusjuhend alles ja lugege seda vajadusel uuesti.
- Süstel sisaldab ühte Taltz'i annust. Süstel on AINULT ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS.
- Süstlit ei tohi raputada.
- Teie arst, apteeker või meditsiiniõde võib teil aidata otsustada, kuhu oma kehapinnal te annuse manustate.
- Saamaks rohkem infot oma ravimi kohta, lugege karbis olevat Taltz'i Pakendi infolehte.

KASUTAMISJUHEND

Enne kui te Taltz'i süstlit kasutate, lugege ja järgige hoolikalt kõiki samm-sammult kirjeldatud juhiseid.

Seadme osade tutvustus



1 ALUSTAMINE

- 1a** Võtke süstel külmkapist välja. Ärge eemaldage nõela katet enne, kui olete valmis süstima. **Oodake 30 minutit**, et süstel soojeneks toatemperatuurini enne kui te seda kasutate.

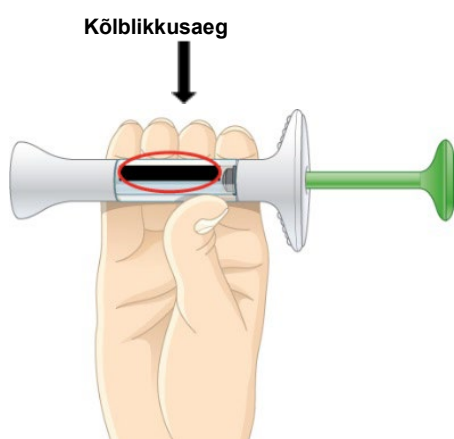


ÄRGE kasutage ravimi soojendamiseks mingeid kuumusallikaid, nt mikrolaineahju, kuuma vett või otsest päikesekiirgust.

1b Võtke süsti jaoks vajaminevad asjad:

- 1 alkoholiga immutatud padjake
- 1 vatitups või tükike marlit
- 1 teravate asjade mahuti kasutatud süstlite jaoks

1c



Kontrollige süstlit väliselt kahjustuste osas. Jätke nõela kate süstlile, kuni olete valmis süsti tegema. Kontrollige süstli etiketti. Veenduge, et etiketil on kiri Taltz.

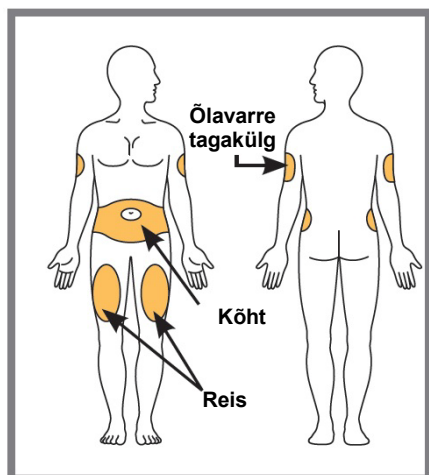
Ravim süstli sees peab olema selge. Selle värvus võib varieeruda värvitust kuni helekollaseni

Kui Te täheldate midagi järgnevast, **ÄRGE KASUTAGE** süstlit ja hävitage see vastavalt juhistele, kui:

- Selle kõlblikkusaeg on läbi.
- Süstel tundub kahjustatud.
- Ravim on hägune, selgelt pruun või selles on väikesi osakesi.

1d Peske käsi enne ravimi süstimist.

1e



Valige süstekoht.

Te võite süstida endale kõhupiirkonda, reide või õlavarre tagaküljele. Õlavarre tagaküljele süstimiseks on teil vaja kellegi abi.

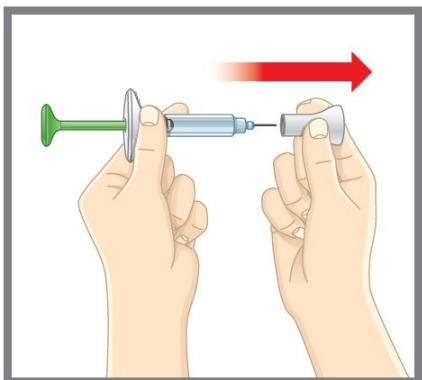
ÄRGE süstige piirkondadesse, kus nahk on tundlik, verevalumis, punane või kõva või kus teil on arme või venitusarme. **ÄRGE** süstige nabast 2,5 cm piires.

Muutke oma süstekohti. **ÄRGE** süstige iga kord täpselt samasse kohta. Nt kui teie viimane süst oli vasakusse reide, peaks teie järgmine süst olema paremasse reide, kõhupiirkonda või ükskõik kumma õlavarre tagakülge.

1f Valmistage nahk ette. Puhastage nahk alkoholisisaldusega immutatud padjakesega. Laske süstekohal enne ravimi süstimist loomulikult teel kuivada.

2 SÜST

2a

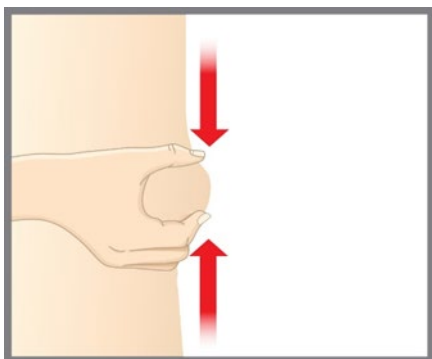


Tõmmake nõelalt nõelakate ja visake see minema.

ÄRGE pange nõelakatet tagasi – te võite nõela kahjustada või ennast kogemata vigastada.

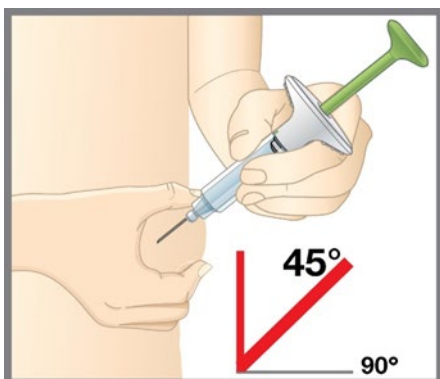
ÄRGE puudutage nõela.

2b

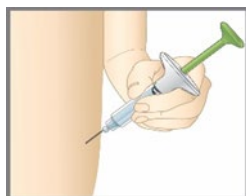


Pigistage ja hoidke kergelt nahavolti, kuhu te süsti teete.

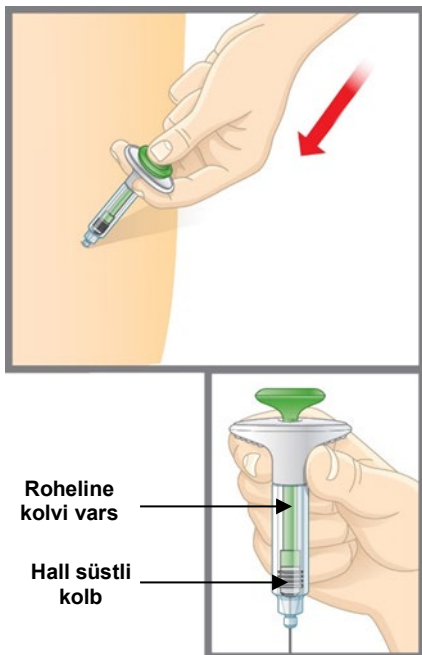
2c



Sisestage nõel 45-kraadise nurga all. Seejärel vabastage õrnalt nahavolt. Veenduge, et nõel on paigas.



2d



Suruge süstla kolb alla.

Suruge süstli kolb aeglaselt lõpuni alla kuni kogu ravim on süstitud. Hall süstli kolb tuleb süstli sees lõpuni alla suruda. Eemaldage nõel õrnalt nahast.

Suruge süstekohale vatitups või marlitükk. **ÄRGE** hõõruge süstekohta kuna see võib tekitada verevalumi. Teil võib esineda kerge veritsus. See on loomulik.

Kui süst on lõpetatud, peaksite te nägema läbi süstli kesta paistvat rohelist kolvi vart.

3 LÕPETAMINE

3a



Süstli hävitamine.

ÄRGE pange nõelakaitset nõelale tagasi. Visake süstel teravate esemete mahutisse või hävitage nii nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teid juhendanud.

Süstlite hävitamine ja teravate esemete mahuti:

- Visake süstel teravate esemete mahutisse või hävitage nii nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teid juhendanud.
- Ärge taaskasutage teravate esemete mahutit.
- Küsige oma arsti, apteekri või meditsiiniõe käest, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta.

Ohutusalsased nõuanded

- Kui teil on küsimusi või vajate oma süstli osas abi, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.
- Kui teil on probleeme nägemisega, ÄRGE kasutage süstlit ilma selle kasutamises kogunud isiku abita.
- ÄRGE jagage ega taaskasutage oma Taltz'i süstleid. Te võite saada infektsiooni või seda edasi anda.
- Hoidke süstlit lastele nähtamatus ja kättesaamatus kohas.
- Kui teil ei ole teravate esemete mahutit, küsige oma arsti, apteekri või meditsiiniõe käest, kust te seda saada võiksite.

Sageli küsitud küsimused

K. Mis siis kui ma näen oma süstlis õhumulle?

- V. On loomulik, et mõnikord on süstlis õhumulle. Taltz'i süstitakse naha alla (subkutaanne süst). Seda tüüpi süsti puhul ei ole õhumullid probleemiks. Need ei kahjusta teid ega mõjuta teie annust.

K. Mis siis kui nõela otsas on katet eemaldades vedelikupiisk?

- V. Nõela otsas vedelikupiiska näha on normaalne. See ei kahjusta teid ega mõjuta teie annust.

K. Mis siis kui ma ei suuda süstli kolbi alla vajutada?

V. Kui kolb on kinni või kahjustatud:

- ÄRGE jätkake süstli kasutamist.
- Eemaldage nõel naha seest.

K. Kuidas ma saan veenduda, et süst on lõpetatud?

V. Kui teie süst on lõpetatud:

- Peaksite nägema läbi süstli kesta paistvat rohelist kolvi vart.
- Hall süstli kolb tuleb süstla sees lõpuni alla suruda.

K. Mis siis kui süstel jääb toatemperatuurile kauemaks kui 30 minutiks?

- V. Vajadusel võib süstel olla väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30 °C kuni 5 päeva, kui seda hoitakse otsese päikesevalguse eest kaitstult. Kui süstlit ei kasutata 5 päeva jooksul, mil see on toatemperatuuril, tuleb Taltz minema visata.

Oma ravimi kohta rohkema teabe saamiseks tutvuge selles karbis oleva põhjaliku kasutusjuhendi ja pakendi infolehega.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Taltz 80 mg süstelahus pen-süstlis iksekizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Taltz ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Taltz'i kasutamist
3. Kuidas Taltz'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Taltz'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Taltz ja milleks seda kasutatakse

Taltz sisaldab toimeainena iksekizumabi.

Taltz on näidustatud järgnevalt loetletud põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas täiskasvanutel;
- naastuline psoriaas lastel alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 25 kg ning noorukitel;
- psoriaatiline artriit täiskasvanutel;
- radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit täiskasvanutel;
- radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit täiskasvanutel.

Iksekizumab kuulub interleukiini (IL) inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma. See ravim blokeerib psoriaasi ning liigeste ja lülisamba põletikulisi haigusi soodustava IL-17A nimelise proteiini aktiivsuse.

Naastuline psoriaas

Taltz'i kasutatakse mõõduka kuni raske „naastuliseks psoriaasiks“ nimetatava nahaseisundi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 25 kg ning noorukitel. Taltz vähendab haiguse sümptomeid.

Taltz'i kasutamine aitab hoida teie naha puhtana ja vähendada selliseid sümptomeid, nagu ketendus, sügelus ja valu.

Psoriaatiline artriit

Taltz'i kasutatakse täiskasvanutel „psoriaatiliseks artriidiks“ nimetatava põletikulise liigesehaiguse raviks, mis sageli kaasneb psoriaasiga. Kui teil on psoriaatiline artriit, määratakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui te ei saavuta nende ravimitega piisavalt head ravivastust või esineb talumatus, määratakse teile ravi Taltz'iga haigusnähtude ja sümptomite vähendamiseks. Taltz'i võib kasutada üksinda või koos teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks.

Taltz'i kasutamisel vähenevad haiguse nähud ja sümptomid, paraneb füüsiline funktsioon (võime sooritada tavalisi igapäevategevusi) ja aeglustub liigesekahjustuse teke.

Aksiaalne spondüoartriit

Taltz'i kasutatakse täiskasvanutel põletikulise haiguse raviks, mis kahjustab peamiselt lülisammast, põhjustades lülisamba liigete põletikku. Seda haigust nimetatakse aksiaalseks spondüoartriidiks. Kui haigusega kaasnevad muutused on näha röntgenülesvõttel, nimetatakse seda „radiograafilise leiuga aksiaalseks spondüoartriidiks“; kui haigus esineb patsientidel ilma nähtavate muutusteta röntgenülesvõttel, nimetatakse seda „radiograafilise leiuta aksiaalseks spondüoartriidiks“. Kui teil on aksiaalne spondüoartriit, määratakse teile kõigepealt ravi teiste ravimitega. Kui te ei saavuta nende ravimite kasutamisel piisavat ravivastust, määratakse teile haigusnähtude ja sümptomite vähendamiseks, põletiku pärssimiseks ning füüsilise funktsiooni parandamiseks ravi Taltz'iga.

2. Mida on vaja teada enne Taltz'i kasutamist

Taltz'i ei tohi kasutada

- kui olete iksekizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Taltz'i kasutamist nõu oma arstiga.
- kui teil on infektsioon, mida teie arst võib oluliseks pidada (nt aktiivne tuberkuloos).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Taltz'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on praegu infektsioon või kui te põete pikaajalisi või korduvaid infektsioone.
- kui te põete põletikulist soolehaigust, mida nimetatakse Crohni tõveks.
- kui teil on jämesoolepõletik, mida nimetatakse on haavandiliseks koliidiks.
- kui te saate mõnda muud psoriaasiravi (nt immunosupressante või valgusravi UV-kiirgusega) või psoriaatilise artriidi ravi.

Põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit)

Kui teil tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kaalulangus või vere esinemine väljaheites (sooleprobleemide nähud), lõpetage Taltz'i kasutamine ja pidage otsekohe nõu oma arstiga või otsige arstiabi.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitud teie puhul kehtib, rääkige enne Taltz'i kasutamist oma arsti või meditsiiniõega.

Pange tähele infektsioonide ja allergiliste reaktsioonide teket

Taltz võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh infektsioone ja allergilisi reaktsioone. Te peate Taltz'i kasutamise ajal ennast nende seisundite tundemärkide osas jälgima.

Lõpetage Taltz'i kasutamine ja pöörduge oma arsti poole või otsige koheselt arstiabi, kui te täheldate mistahes tõsisele infektsioonile või allergilisele reaktsioonile viitavaid sümptomeid. Need sümptomid on loetletud lõigus 4, „Kõrvaltoimed“.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada naastulise psoriaasi raviks alla 6-aastastel lastel, kuna seda ravimit ei ole antud vanuserühmas uuritud.

Seda ravimit ei tohi kasutada psoriaatilise artriidi raviks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid ja Taltz

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või kui teil on plaanis minna vaktsineerimisele. Taltz'i kasutamise ajal ei tohi teile teatud vaktsiine manustada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Raseduse ajal on eelistatav Taltz'i kasutamisest hoiduda. Selle ravimi toime rasedatele naistele ei ole teada. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, soovitatakse teil Taltz'i kasutamise ajal ja vähemalt 10-nädala jooksul pärast Taltz'i viimast annust rasestumisest hoiduda ja kasutada sobilikke rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te imetate või plaanite imetada, rääkige enne selle ravimi kasutamist oma arstiga. Teie ja teie arst otsustate, kas te võite imetada või kasutada Taltz'i. Mõlemat korraga teha ei tohi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Taltz ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Taltz sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 80 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Taltz'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Taltz'i manustatakse teile süstina naha alla (subkutaanne süst). Te peate koos oma arsti või meditsiiniõega otsustama, kas te tohite endale ise Taltz'i süstida.

Ravimi kasutamiseks lastel kehakaaluga 25...50 kg peab iksekizumabi 40 mg annused ette valmistama ja manustama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja.

Taltz 80 mg pen-süstlit tohib kasutada ainult 80 mg annust vajavatel lastel, kes ei vaja annuse ettevalmistamist.

On tähtis, et te ei üritaks endale ise enne süsti teha, kuni arst või meditsiiniõde pole teile seda õpetanud. Pärast vastavat juhendamist võib teile Taltz'i süsti teha ka hooldaja.

Kasutage meelepead, nt kalendrit või päevikut, aitamaks teil pidada meeles järgmist annustamiskorda, et te ei unustaks või kordaks annust.

Taltz on mõeldud pikaajaliseks raviks. Teie arst või meditsiiniõde jälgib teie seisundit korrapäraselt, et kontrollida, kas ravil on teile oodatud toime.

Üks pen-süstel sisaldab ühte Taltz'i annust (80 mg). Iga pen-süstel väljastab ainult ühe annuse. Pen-süstlit ei tohi raputada.

Lugege enne Taltz'i kasutamist hoolikalt pen-süstli „Kasutamishendit“.

Kui palju teile Taltz'i manustatakse ja kui kaua

Teie arst selgitab teile, kui palju ja kui kauaks teile Taltz'i vaja on.

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

- Esimene annus on 160 mg (2 pen-süstlit, kummaski 80 mg) nahaaluse süstina. Selle manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust on teie annuseks 80 mg (1 pen-süstel) 2., 4., 6., 8., 10. ja 12. nädalal. Alates 12. nädalast kasutate te 80 mg annust (1 pen-süstel) iga 4 nädala järel.

Naastuline psoriaas lastel (alates 6 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 25 kg) ning noorukitel
Soovitatav annus, mis manustatakse lastele nahaaluse süstena, põhineb järgmistel kehakaalu
kategooriatel:

Lapse kehakaal	Soovitatav algannus (0-nädal)	Soovitatav annus, mis manustatakse seejärel iga 4 nädala järel (Q4W)
Üle 50 kg	160 mg (2 pen-süstlit)	80 mg (1 pen-süstel)
25...50 kg	80 mg (1 pen-süstel)	40 mg (vajalik on annuse ettevalmistamine)

Iksekizumabi 40 mg annused peab ette valmistama ja manustama vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja, kasutades müügilolevat Taltz 80 mg/1 ml süstlit.
Taltz 80 mg pen-süstlit tohib kasutada ainult lastel, kes vajavad 80 mg annust. Ärge kasutage Taltz 80 mg pen-süstlit 40 mg annuse ettevalmistamiseks.
Taltz'i ei soovitata kasutada lastel kehakaaluga alla 25 kg.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatilise artriidiga patsientidele, kellel esineb ka mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas:

- Esimene annus on 160 mg (2 pen-süstlit, kummaski 80 mg) nahaaluse süstina. Selle manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust on teie annuseks 80 mg (1 pen-süstel) 2., 4., 6., 8., 10. ja 12. nädalal. Alates 12. nädalast kasutate te 80 mg annust (1 pen-süstel) iga 4 nädala järel.

Teistele psoriaatilise artriidiga patsientidele

- Esimene annus on 160 mg (2 pen-süstlit, kummaski 80 mg) nahaaluse süstina. Selle manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust on teie annuseks 80 mg (1 pen-süstel) iga 4 nädala järel.

Aksiaalne spondüloartriit

Soovitatav annus on 160 mg (2 pen-süstlit, kummaski 80 mg) nahaaluse süstena 0-nädalal, seejärel 80 mg (1 pen-süstel) iga 4 nädala järel.

Kui te kasutate Taltz'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete saanud rohkem Taltz'i kui te peaksite või kui annus on manustatud varem kui ette nähtud, rääkige sellest oma arstile.

Kui te unustate Taltz'i kasutada

Kui te olete unustanud Taltz'i annust süstida, pöörduge oma arsti poole.

Kui te lõpetate Taltz'i kasutamise

Ärge lõpetage Taltz'i kasutamist ilma esmalt oma arstiga konsulteerimata. Kui te ravi lõpetate, võivad psoriaasi või psoriaatilise artriidi sümptomid taasilmneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasked kõrvaltoimed

Lõpetage Taltz'i kasutamine ja pöörduge oma arsti poole või otsige koheselt arstiabi, kui te täheldate endal mõnda järgmistest kõrvaltoimetest. Teie arst otsustab kas ja millal te võite raviga uuesti alustada.

Võimalikud rasked infektsioonid (võivad ilmneda kuni 1 inimesel 100st)– sümptomiteks võivad olla:

- palavik, gripilaadsed sümptomid, õine higistamine;
- väsimustunne või hingeldamine, köha, mis ise üle ei lähe;
- soe, punane ja valulik nahk või valulik villiline nahalööve.

Raske allergiline reaktsioon (võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000st)– sümptomiteks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskused;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või -pööritud;
- näo, huulte, keele või kõri turse;
- tugev nahasügelus punetavate või nahapinnast kõrgemate laikudega.

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille sümptomiteks on kurguvalu ja ninakinnisus;
- süstekoha reaktsioon (nt nahapunetus, valu).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus;
- seennakkused, nt „sportlase jalg“;
- valu kurgu tagaosas;
- külmavillid suus, nahal ja limaskestadel (naha ja limaskestade lihtherpes).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- suuõõne katt (kandidiaas);
- gripp;
- vesine nina;
- bakteriaalne nahainfektsioon;
- nõgeslööve;
- eritis silmadest koos sügeluse, punetuse ja tursega (konjunktiviit);
- vere valgeliblede vähesuse ilmingud, nt palavik, kurguvalu või infektsioonide põhjustatud haavandid suuõõnes (neutropeenia);
- väike vereliistakute arv (trombotsütopeenia);
- ekseem;
- lööve;
- kaela-, näo-, suu- või neelupiirkonna kudede kiiresti tekkiv turse (angioödeem)
- kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kaalulangus või vere esinemine väljaheites (sooleprobleemide nähud).

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- söögitoru seennakkus (söögitoru kandidiaas).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Taltz'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli sildil ja välispakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Ärge pange ravimit vastu külmkapi tagaseina.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Taltz'i võib hoida toatemperatuuril mitte üle 30 °C kuni 5 päeva.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pen-süstel on kahjustatud või ravim on hägune, märgatavalt pruunikas või selles on osakesi.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Taltz sisaldab

- Toimeaine on iksekizumab.
Üks pen-süstel sisaldab 80 mg iksekizumabi 1 ml-s lahuses.
- Teised koostisosad on sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisaks võib pH reguleerimiseks olla lisatud naatriumhüdroksiidi.

Kuidas Taltz välja näeb ja pakendi sisu

Taltz on lahus läbipaistvas klaassüstlas. Selle värvus võib varieeruda värvitust kuni kergelt kollaseni.

Süstal on paigutatud äravisatavasse ühekordse annusega pen-süstlisse.

Pakendi suurused 1, 2, 3 pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Kasutusjuhend

Taltz 80 mg süstelahus pen-süstlis

iksekizumab



Enne pen-süstli kasutamist:

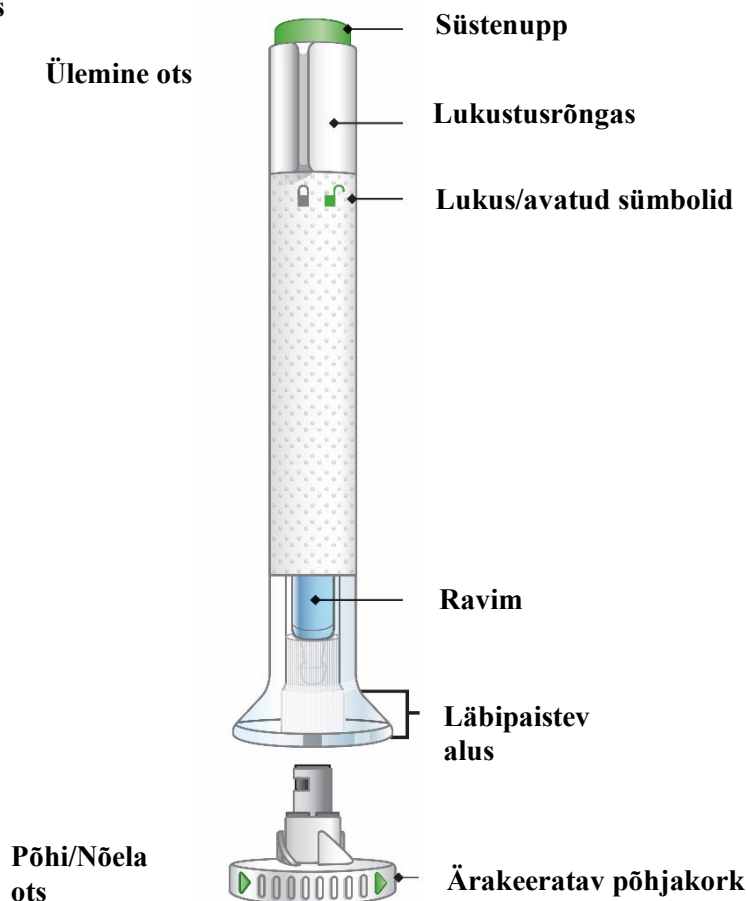
Olulised asjad, mida teada

- Enne kui te Taltz'i pen-süstlit kasutate, lugege ja järgige hoolikalt kõiki samm-sammult kirjeldatud juhiseid. Hoidke kasutusjuhend alles ja lugege seda vajadusel uuesti.
- Pen-süstel sisaldab ühte Taltz'i annust. Süstel on AINULT ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS.
- Pen-süstlit ei tohi raputada.
- Pen-süstel sisaldab klaasosi. Käsitseta ettevaatlikult. Kui te pillate selle kõvale pinnale, ärge kasutage seda. Kasutage oma süsti jaoks uut pen-süstlit.
- Teie arst, apteeker või meditsiiniõde võib teil aidata otsustada, kuhu oma kehapinnal te annuse manustate.
- Saamaks rohkem infot oma ravimi kohta, lugege karbis olevat Taltz'i pakendi infolehte.

KASUTUSJUHEND

Enne kui te Taltz'i pen-süstlit kasutate, lugege ja järgige hoolikalt kõiki samm-sammult kirjeldatud juhiseid.

Seadme osade tutvustus



1 ALUSTAMINE

1a Võtke pen-süstel külmkapist välja. Ärge eemaldage põhjakorki enne, kui olete valmis süstima. **Oodake 30 minutit**, et pen-süstel soojeneks toatemperatuurini enne kui te seda kasutate.

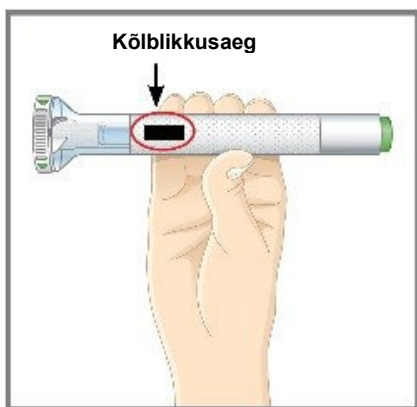


ÄRGE kasutage ravimi soojendamiseks mingeid kuumusallikaid, nt mikrolaineahju, kuuma vett või otsest päikesekiirgust.

1b Võtke süsti jaoks vajaminevad asjad:

- 1 alkoholiga immutatud padjake
- 1 vatitups või tükike marlit
- 1 teravate asjade mahuti kasutatud süstlite jaoks

1c



Kontrollige pen-süstlit väliselt kahjustuste osas.

Kontrollige pen-süstli etiketti. Veenduge, et etiketil on kiri Taltz.

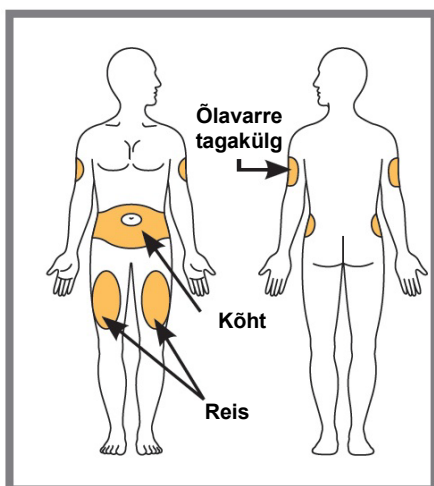
Ravim pen-süstli sees peab olema selge. Selle värvus võib varieeruda värvitust kuni helekollaseni.

Kui te täheldate mõnda järgnevast, **ÄRGE KASUTAGE** pen-süstlit ja hävitage see vastavalt juhisteile:

- Selle kõlblikkusaeg on läbi.
- Pen-süstel tundub kahjustatud.
- Ravim on hägune, selgelt pruun või selles on väikesi osakesi.

1d Peske käsi enne ravimi süstimist.

1e



Valige süstekoht.

Te võite süstida endale kõhupiirkonda, reide või õlavarre tagaküljele. Õlavarre tagaküljele süstimiseks on teil vaja kellegi abi.

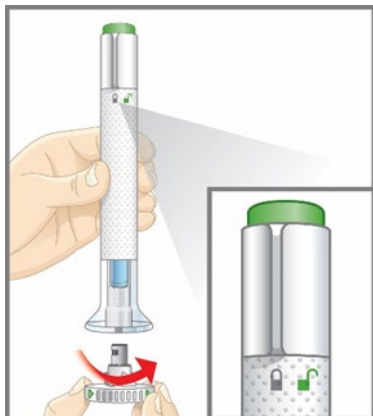
ÄRGE süstige piirkondadesse, kus nahk on tundlik, verevalumis, punane või kõva või kus teil on arme või venitusarme. **ÄRGE** süstige nabast 2,5 cm piires.

Muutke oma süstekohti. **ÄRGE** süstige iga kord täpselt samasse kohta. Nt kui teie viimane süst oli vasakusse reide, peaks teie järgmine süst olema paremasse reide, kõhupiirkonda või ükskõik kumma õlavarre tagakülge.

1f Valmistage nahk ette. Puhastage nahk alkoholiga immutatud padjakesega. Laske süstekohal enne ravimi süstimist loomulikult kuivada.

2 SÜST

2a



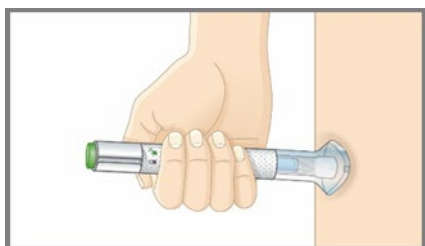
Veenduge, et lukustusrõngas on lukustatud asendis.

Jätke põhjakork pen-süstli külge, kuni olete valmis süsti tegema. **ÄRGE** puudutage nõela.

Keerake põhjakork maha.

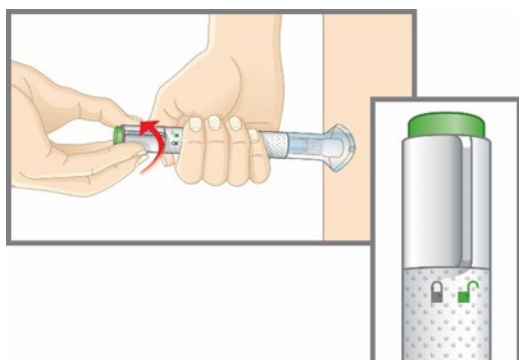
Visake põhjakork prügikasti. Teil ei ole tarvis põhjakorki tagasi keerata – seda tehes võite te nõela kahjustada või ennast kogemata vigastada.

2b



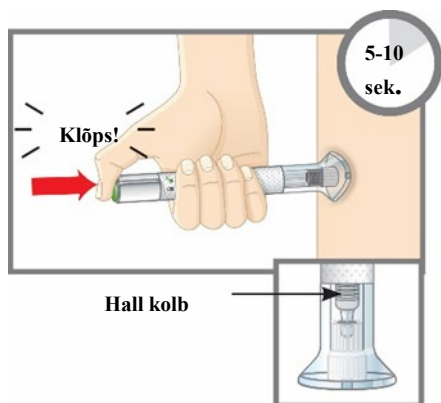
Asetage pen-süstli läbipaistev osa õrnalt ja lamedalt oma naha vastu.

2c



Hoidke pen-süstlit naha vastas ja seejärel keerake lukustusrõngas avatud asendisse. Nüüd te olete valmis süstima.

2d



Vajutage rohelist süstenuppu. Te kuulete valju klõpsatust.

Hoidke pen-süstli otsa kindlalt naha vastas. Umbes 5-10 sekundit pärast esimest klõpsu, kuulete teist klõpsu. **Teine klõps teatab teile, et süst on lõpetatud.**

Samuti näete te halli süstekolbi pen-süstli läbipaistvas otsas.

Eemaldage pen-süstel nahalt.

Suruge süstekohale vatitups või marlitükk. **ÄRGE** hõõruge süstekohta kuna see võib tekitada verevalumi. Teil võib esineda kerge veritsus. See on loomulik.

3 LÕPETAMINE

3a



Pen-süstli hävitamine.

ÄRGE pange põhjakaitset nõelale tagasi. Visake pen-süstel teravate esemete mahutisse või hävitage nii nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teid juhendanud.

Pen-süstlite hävitamine ja teravate esemete mahuti:

- Visake pen-süstel teravate esemete mahutisse või hävitage nii nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teid juhendanud.
- Ärge taaskäidelge teravate esemete mahutit.
- Küsige oma arsti, apteekri või meditsiiniõde käest, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta.

Ohutusalsed nõuanded

- Kui teil on küsimusi või vajate oma pen-süstli osas abi, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõde poole.
- Kui teil on probleeme nägemisega, **ÄRGE** kasutage pen-süstlit ilma selle kasutamises kogunud isiku abita.
- Hoidke pen-süstlid lastele nähtamatus ja kättesaamatus kohas.

- Kui teil ei ole teravate esemete mahutit, küsige oma arsti, apteekri või meditsiiniõe käest, kust te seda saada võiksite.

Sageli küsitud küsimused

K. Mis siis kui ma näen oma pen-süstlis õhumulle?

- V. On loomulik, et mõnikord on pen-süstlis õhumulle. Taltz'i süstitakse naha alla (subkutaanne süst). Seda tüüpi süsti puhul ei ole õhumullid probleemiks. Need ei kahjusta teid ega mõjuta teie annust.

K. Mis siis kui nõela otsas on korki eemaldades vedelikupiisk?

- V. Nõela otsas vedelikupiiska näha on normaalne. See ei kahjusta teid ega mõjuta teie annust.

K. Mis siis kui ma tegin pen-süstli lukust lahti ja vajutasin rohelisele süstimisnupule enne kui ma kaitsekorgi maha keerasin?

- V. Ärge eemaldage põhjakaitset. Pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

K. Kas ma pean süstimisnuppu senikaua all hoidma, kuni süst on lõpetatud?

- V. See ei ole vajalik, aga võib aidata hoida teie pen-süstlit kindlalt naha vastas.

K. Mis siis, kui nõel ei tõmbu pärast süsti tagasi?

- V. Ärge puutuge nõela ega asendage põhjakaitset. Visake pen-süstel suletavasse, läbistamiskindlasse teravate esemete mahutisse. Pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

K. Mis siis kui ma kuulen oma süsti jooksul rohkem kui 2 klõpsu – 2 valju klõpsu ja üks vaiksem. Kas ma sain oma süsti täielikult kätte?

- V. Mõned patsiendid võivad vahetult enne teist valju klõpsu kuulda vaiksemat klõpsu. See on normaalne. Ärge eemaldage pen-süstlit nahalt kuni te kuulete teist valju klõpsu.

K. Kuidas ma saan veenduda, et süst on lõpetatud?

- V. Pärast seda kui te vajutate rohelist süstimisnuppu, kuulete te 2 valju klõpsu. Teine klõps teatab teile, et teie süst on lõpetatud. Samuti näete te halli süstekolbi pen-süstli läbipaistvas otsas.

K. Mis siis kui pen-süstel jääb toatemperatuurile kauemaks kui 30 minutiks?

- V. Vajadusel võib pen-süstel olla väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30 °C kuni 5 päeva, kui seda hoitakse otsese päikesevalguse eest kaitstult. Kui süstlit ei kasutata 5 päeva jooksul, mil see on toatemperatuuril, tuleb Taltz minema visata.

Oma ravimi kohta rohkema teabe saamiseks tutvuge selles karbis oleva põhjaliku kasutusjuhendi ja pakendi infolehega.