

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Előretöltött fecskendőnként 80 mg ixekizumabot tartalmaz milliliterenként.

Az ixekizumab előállítása CHO (chinese hamster ovary, kínai hörcsög ovarium) sejtekben rekombináns DNS technológiával történik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Plakkos psoriasis

A Taltz közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott szisztémás kezelésre szoruló felnőtteknél.

#### Gyermekkori plakkos psoriasis

A Taltz közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott szisztémás kezelésre szoruló, 6 éves vagy annál idősebb és legalább 25 kg testtömegű gyermekeknél, és serdülőknél.

#### Arthritis psoriatica

A Taltz az aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott önmagában vagy metotrexáttal kombinálva azoknál a felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerrel (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) végzett kezelésre (lásd 5.1 pont).

#### Axiális spondyloarthritis

##### *Spondylitis ankylopoetica (radiológiai axiális spondyloarthritis)*

A Taltz az aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott azoknál a felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

##### *Nem radiológiai axiális spondyloarthritis*

A Taltz az aktív nem radiológiai axiális spondyloarthritis kezelésére javallott azoknál a felnőtt betegeknél, akiknél a megemelkedett C-reaktív protein (CRP) és/vagy a mágneses rezonancia vizsgálat (MR) objektíven jelzi a gyulladás jelenlétét, és nem reagáltak megfelelően a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID-ok).

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A gyógyszer alkalmazása az indikációkban szereplő betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos vezetése és felügyelete alatt kell történnjen.

### Adagolás

#### *Plakkos psoriasis felnőtteknél*

Az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg (egy injekció) a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten, ezután 80 mg-os fenntartó adag (egy injekció) minden 4. héten (Q4W).

#### *Gyermekekori plakkos psoriasis (6 éves vagy annál idősebb életkor)*

6 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre hatásossági és biztonságossági adatok (lásd 5.1 pont). A rendelkezésre álló adatok nem támogatják a 25 kg testtömeg alatti adagolást.

Gyermekek esetén a subcutan injekciók javasolt dózisa az alábbi testtömeg-kategóriákon alapulnak:

A gyermek testtömege	Javasolt kezdő dózis (0. hét)	Javasolt adag ezt követően négyhetente (Q4W)
50 kg felett	160 mg (két 80 mg-os injekció)	80 mg
25–50 kg	80 mg	40 mg

Azoknál a gyermekeknél, akiknél az előírt adag 80 mg, a Taltz közvetlenül az előretöltött fecskendővel adható be.

A 40 mg-os Taltz előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. A 80 mg-nál alacsonyabb dózisokat egészségügyi szakembernek kell előkészítenie.

A Taltz alkalmazása nem javasolt 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél. A gyermekek testtömegét fel kell jegyezni, és a kezelések előtt rendszeresen ellenőrizni kell.

#### *Arthritis psoriatica*

Az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg (egy injekció) minden 4. héten. Arthritis psoriatica mellett közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban is szenvedő betegeknél a plakkos psoriasisra vonatkozó adagolási rend javasolt.

#### *Axiális spondyloarthritis (radiológiai és nem radiológiai)*

Az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg minden 4. héten (további információkért lásd az 5.1 pontot).

Az összes javallat esetén (plakkos psoriasis felnőtteknél és gyermekeknél, arthritis psoriatica, axiális spondyloarthritis) a kezelés abbahagyása mérlegelendő azoknál a betegeknél, akik 16-20 hetes kezelés után nem mutatnak terápiás választ. A kezdetben részleges válaszreakciót mutató egyes betegek a kezelés 20. hét utáni folytatásakor további javulást mutathatnak.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek (≥ 65 évesek)*

Nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

75 éves vagy annál idősebbek esetén korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

#### *Vese- vagy májkárosodás*

Nem végeztek vizsgálatokat a Taltz-cal ezeknél a betegcsoportoknál. Az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

## Gyermekek és serdülők

### *Gyermekkori plakkos psoriasis (25 kg testtömeg és 6 éves életkor alatt)*

A Taltz-nak 25 kg alatti testtömegű és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelés esetén nincs releváns alkalmazása.

### *Gyermekkori arthritis psoriatica*

A Taltz biztonságosságát és hatásosságát 2–<18 éves, arthritis psoriaticában (a juvenilis idiopathias arthritis egy típusában) szenvedő gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A Taltz-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél arthritis psoriatica indikáció esetén nincs releváns alkalmazása.

## Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.

A Taltz-ot subcutan injekcióként kell beadni. Az injekció beadásának helye változtatható. Ha lehetséges, az injekció beadásának helyeként a psoriasisos bőrterületeket kerülni kell. Az oldatot/fecskendőt tilos felrázni.

Amennyiben az egészségügyi szakember alkalmasnak találja, a subcutan injekciós technika megfelelő elsajátítása után a betegek maguknak is beadhatják a Taltz-ot, azonban a kezelőorvosnak a betegek megfelelő követéséről gondoskodnia kell. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban és a használati útmutatóban található.

A 80 mg-nál alacsonyabb dózisokat, amelyek külön elkészítést igényelnek, csak egészségügyi szakember adhatja be.

A gyógyszer alkalmazás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

Klinikailag jelentős aktív fertőzések (pl. aktív tuberculosis, lásd 4.4 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

### Fertőzések

A Taltz-kezeléshez a fertőzések, mint pl. felső légúti fertőzés, orális candidiasis, conjunctivitis és gombás bőrfertőzések (lásd 4.8 pont) fokozott gyakorisága társul.

Óvatosan kell alkalmazni a Taltz-ot klinikailag jelentős krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél vagy azoknál, akiknél a kórtörténetben visszatérő fertőzés szerepelt. A betegeket tájékoztatni kell, hogy ha fertőzésre utaló jeleket vagy tüneteket észlelnek, forduljanak orvoshoz. Ha egy fertőzés kialakul, a beteget szorosan monitorozni kell, és ha a beteg a szokásos kezelésre nem mutat terápiás választ, vagy a fertőzés súlyossá válik, a Taltz-kezelést abba kell hagyni. A fertőzés megszűnéséig a Taltz-kezelés nem kezdhető újra.

Aktív tuberculosisban (tbc) szenvedő betegeknek nem szabad Taltz-ot adni. Látens tbc-ben szenvedő betegeknek a Taltz-kezelés elkezdése előtt mérlegelendő a tuberculosis-ellenes kezelés.

### Túlérzékenység

Súlyos túlérzékenységi reakciókat, így például anaphylaxiát, angiooedemát, urticariát és ritkán késői (az injekció beadása után 10-14 nappal jelentkező) súlyos túlérzékenységi reakciókat (beleértve a kiterjedt urticariát, a dyspnoét és a magas antitest-titereket is) jelentettek. Ha súlyos túlérzékenységi reakció alakul ki, a Taltz adagolását azonnal fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell elkezdeni.

### Gyulladásos bélbetegségek (ideértve a Crohn-betegséget és a colitis ulcerosát)

Gyulladásos bélbetegségek új eseteinek kialakulásáról vagy exacerbációjáról számoltak be az ixekizumabmal kapcsolatban (lásd 4.8 pont). Az ixekizumab alkalmazása nem ajánlott gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknek. Ha a betegnél gyulladásos bélbetegség jelei és tünetei alakulnak ki, vagy a már meglévő gyulladásos bélbetegség exacerbációját tapasztalják, az ixekizumab-kezelést abba kell hagyni, és megfelelő orvosi kezelést kell elkezdeni.

### Immunizáció

A Taltz élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal nem alkalmazható. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinákra adott válaszreakcióra vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok, inaktív vakcinákra adott válaszreakciókra kevés adat van (lásd 5.1 pont).

### Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 80 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Taltz biztonságosságát plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban egyéb immunmodulánsokkal vagy fototerápiával végzett kombinált kezelésben nem értékelték.

A populációs farmakokinetikai elemzésekben az ixekizumab clearance-ére nem voltak hatással az egyidejűleg alkalmazott orális kortikoszteroidok, NSAID-ok, szulfaszalazin vagy a metotrexát.

### Citokróm P450-szubsztrátok

A gyógyszerkölsönhatásokat közepesen súlyos vagy súlyos psoriasisban szenvedő betegeknek tanulmányozó vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy nem lép fel klinikailag jelentős hatás a gyógyszerek farmakokinetikája tekintetében, amikor az ixekizumabot 12 héten át az alábbiakkal együtt adják: CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok (mint a midazolám), CYP2C9 által metabolizált hatóanyagok (mint a warfarin), CYP2C19 által metabolizált hatóanyagok (mint az omeprazol), CYP1A2 által metabolizált hatóanyagok (mint a koffein), illetve CYP2D6 által metabolizált hatóanyagok (mint a dextrometorfán).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és a kezelés után legalább 10 hétig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

### Terhesség

Az ixekizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az

embrionális/magzati fejlődés, a vajúdás vagy a posztnatális fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból a Taltz alkalmazását terhesség alatt ajánlatos kerülni.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az ixekizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe, illetve, hogy a lenyelést követően felszívódik-e szisztémásan. Az ixekizumab azonban kis mennyiségben kiválasztódik a cynomolgus majmok tejébe. El kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel vagy a Taltz-kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

### Termékenység

Az ixekizumab humán termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Taltz nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók (15,5%) és a felső légúti fertőzések (16,4%) (leggyakrabban nasopharyngitis) voltak.

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő bejelentésekből származó mellékhatások (1. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, első helyen a leggyakoribb reakcióval. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Ezenkívül minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megállapodás szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

Összesen 8956 beteget kezeltek Taltz-cal plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, axiális spondyloarthritisben és más autoimmun betegségekben szenvedő betegeknél végzett vak és nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatokban. Közülük 6385 beteg kapott legalább egy évig Taltz-ot, ami összességében 19 833 betegévnnyi expozíciót jelent felnőtteknél, emellett 196 gyermek kapott legalább egy évig Taltz-ot, ami összességében 207 betegévnnyi expozíciót jelent.

**1. táblázat A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő bejelentésekből származó mellékhatások felsorolása**

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	felső légúti fertőzések
	Gyakori	gombás bőrfertőzések, herpes simplex (mucocutan)
	Nem gyakori	influenza, rhinitis, szájüregi candidiasis, conjunctivitis, cellulitis
	Ritka	nyelőcső-candidiasis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	neutropenia, thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	angiooedema
	Ritka	anaphylaxia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	hányinger
	Nem gyakori	gyulladásos bélbetegség
A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	urticaria, bőrkiütés, ekzema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Lásd az egyes kiválasztott mellékhatások leírásáról szóló részt

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók*

Az injekció beadásának helyén leggyakrabban megfigyelt reakciók az erythema és a fájdalom voltak. Ezek a reakciók túlnyomórészt enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és nem vezettek a Taltz-kezelés abbahagyásához.

Felnőttek részvételével plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakrabban fordultak elő a <60 kg testtömegű vizsgálati alanyoknál, mint a ≥60 kg testtömegűek csoportjánál (25% vs. 14% Q2W és Q4W kezelésű csoportok összesített adatai alapján). Az arthritis psoriaticában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakrabban fordultak elő a 100 kg alatti testtömegű vizsgálati alanyoknál, mint a ≥100 kg testtömegűek csoportjánál (24% vs. 13% a Q2W és Q4W kezelésű csoportok összesített adatai alapján). Az axiális spondyloarthritisben végzett vizsgálatokban az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók hasonlóak voltak a <100 kg és a ≥100 kg testtömegűek csoportjánál (14% vs. 9% a Q2W és Q4W kezelésű csoportok összesített adatai alapján). Az injekció beadásának helyén észlelt reakciók gyakoriságának növekedése az összesített Q2W és Q4W kezelésű csoportokban sem a plakkos psoriasisban, sem az arthritis psoriaticában, sem az axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél nem eredményezte a kezelés leállításának növekedését.

A fent leírt eredmények a Taltz eredeti gyógyszerformájának használatából származnak. Egy 45 egészséges vizsgálati alany bevonásával végzett egyszeres vak, randomizált, keresztezett vizsgálatban, amelyben az eredeti készítményt a módosított, citrátmentes készítménnyel hasonlították össze, statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb VAS fájdalomértéket kaptak a citrátmentes gyógyszerforma alkalmazásakor, mint az eredeti készítmény esetén az injekció beadása során (a VAS-pontszámok LS átlagának különbsége -21,69) és 10 perccel az injekció beadása után (a VAS-pontszámok LS átlagának különbsége -4,47).

### *Fertőzések*

Felnőttek részvételével plakkos psoriasisban végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatok placebokontrollos periódusában fertőzésekről számoltak be a Taltz-cal legfeljebb 12 héten át kezelt betegek 27,2%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 22,9%-ával.

A fertőzések többsége nem volt súlyos, és intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt, melyek többsége nem tette szükségessé a kezelés abbahagyását. Súlyos fertőzések a Taltz-cal kezelt betegek közül 13-nál (0,6%) és a placebóval kezelt betegek közül 3 betegnél (0,4%) fordultak elő (lásd 4.4 pont). A teljes kezelési időszak alatt fertőzéseket a Taltz-cal kezelt betegek 52,8%-ánál jelentettek (46,9/100 betegév). Súlyos fertőzéseket a Taltz-cal kezelt betegek 1,6%-ánál jelentettek (1,5/100 betegév).

Az arthritis psoriaticában és az axiális spondyloarthritisben végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt infekciók gyakorisága hasonló volt a plakkos psoriasis vizsgálata során megfigyelthez, kivéve az influenza és conjunctivitis mellékhatásokat, amelyek az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél gyakoriak voltak.

### *A neutropenia és thrombocytopenia laboratóriumi értékelése*

A plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban a Taltz-kezelésben részesülő betegek 9%-ánál alakult ki neutropenia. A legtöbb esetben a neutrophilszám a vérben  $\geq 1000$  sejt/mm<sup>3</sup> volt. A neutropenia ilyen szintjei lehetnek tartósak, ingadozhatnak, vagy lehetnek átmenetiek. A Taltz-cal kezelt betegek 0,1%-ánál alakult ki 1000 sejt/mm<sup>3</sup> alatti neutrophilszám. A neutropenia általában nem tette szükségessé a Taltz-kezelés abbahagyását.

A Taltz-cal kezelt betegek 3%-ánál toledott el a normál kiindulási thrombocytaszám 150 000-75 000 sejt/mm<sup>3</sup> alá. A thrombocytopenia lehet tartós, ingadozhat, vagy lehet átmeneti.

Az arthritis psoriaticában és az axiális spondyloarthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a neutropenia és thrombocytopenia gyakorisága hasonló volt a plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban megfigyelthez.

### *Immunogenitás*

Az ajánlott adagolási renddel végzett Taltz-kezelésben részesülő, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körülbelül 9–17%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és a kezelés 60. hetéig nem járt csökkent klinikai válasszal. A Taltz-cal kezelt betegek körülbelül 1%-ánál azonban igazoltak alacsony gyógyszerkoncentrációval és csökkent klinikai válaszreakcióval járó neutralizáló antitesteket.

Az ajánlott adagolási renddel legfeljebb 52 héten át Taltz-kezelésben részesülő, arthritis psoriaticában szenvedő betegek körülbelül 11%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és körülbelül 8%-ánál igazoltak neutralizáló antitesteket. Nem találtak összefüggést a neutralizáló antitestek jelenléte és a gyógyszerkoncentrációra vagy a hatásosságra kifejtett hatás között.

Az ajánlott adagolási renddel legfeljebb 12 héten át Taltz-kezelésben részesülő, gyermekkori psoriasisban szenvedő betegek közül 21 betegnél (18%) képződtek gyógyszerellenes antitestek, akiknek körülbelül a felénél az antitest-titer alacsony volt, és 5 betegnél (4%) igazoltak alacsony gyógyszerkoncentrációkkal kapcsolatba hozható neutralizáló antitesteket. Nem találtak összefüggést a klinikai válasszal vagy a nemkívánatos eseményekkel.

Az ajánlott adagolási rendnek megfelelően a legfeljebb 16 héten át Taltz-kezelésben részesülő, radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek 5,2%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és 1,5%-ánál (3 beteg) igazoltak neutralizáló antitesteket (neutralising antibodies, NAb). Ennél a 3 betegnél a NAb-pozitív mintáknak alacsony volt az ixekizumab koncentrációja, és egyik betegnél sem alakult ki ASAS40 válasz. Az ajánlott adagolási rendnek megfelelően legfeljebb 52 héten át Taltz-kezelésben részesülő, nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek 8,9%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, az antitest-titer minden esetben alacsony volt, egyik betegnél sem igazoltak neutralizáló



antitesteket, és a gyógyszerellenes antitestek, a gyógyszerkoncentráció, a hatásosság vagy a biztonságosság között nem lehetett nyilvánvaló kapcsolatot megfigyelni.

Az összes javallatot figyelembe véve az immunogenitás és a kezelés következtében kialakuló nemkívánatos események közötti kapcsolatot nem igazolták egyértelműen.

### Gyermekek és serdülők

A 4 hetente Taltz-cal kezelt, plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél megfigyelt biztonságossági profil összességében megfelelt a plakkos psoriasisban szenvedő felnőttekével, kivéve a conjunctivitis, influenza és az urticaria előfordulási gyakoriságát, amelyek gyakoriak voltak. A gyulladáscsökkentő bélbetegség is gyakoribb volt a gyermekeknél, de még így is a nem gyakori kategóriába tartozott. A gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatban a 12 hetes, placebokontrollos időszakban a Taltz-csoportban részt vevő betegek 0,9%-ánál fordult elő Crohn-betegség, míg a placebocsoportban ez az arány 0% volt. A Crohn-betegség összesen 4 Taltz-kezelésben részesült betegnél (2,0%) fordult elő a gyermekgyógyászati klinikai vizsgálat placebokontrollos és fenntartó időszakaiban.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 180 mg subcutan alkalmazott dózisokat adtak, amelyek nem jártak dóziskorlátozó toxicitással. A klinikai vizsgálatok során legfeljebb 240 mg egyszeri, subcutan beadott dózisban történt túladagolásokról számoltak be bármilyen súlyos mellékhatás előfordulása nélkül.

Túladagolás esetén a betegeknél a mellékhatások okozta bármely panasz és tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése javasolt.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, interleukin-gátlók, ATC kód: L04AC13

#### Hatásmechanizmus

Az ixekizumab egy IgG4 monoklonális antitest, amely nagy affinitással (<3 pM) és specificitással kötődik az interleukin-17A-hoz (mind az IL-17A-hoz, mind az IL-17A/F-hez). Az emelkedett IL-17A-koncentráció a keratinocyták proliferációjának és aktivációjának elősegítése révén szerepet játszik a psoriasis, valamint az arthritis psoriatica patogenezisében és az axiális spondyloarthritis patogenezisében azáltal, hogy fokozza a gyulladást, ami eróziós csontkárosodáshoz és patológiás új csontképződéshez vezet. Az ixekizumab az IL-17A neutralizációja révén gátolja ezeket a folyamatokat. Az ixekizumab nem kötődik az IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E vagy az IL-17F ligandokhoz.

*In vitro* kötődési vizsgálatok igazolták, hogy az ixekizumab nem kötődik a humán Fcγ I-, IIa- és IIIa-receptorokhoz vagy a komplement rendszer C1q komponenséhez.

## Farmakodinámiai hatások

Az ixekizumab megváltoztatja az IL-17A által kiváltott vagy szabályozott biológiai válaszreakciókat. Egy I. fázisú vizsgálatban végzett psoriasisos bőrbioopszia-vizsgálatok a vizsgálat megkezdésétől a 43. napig az epidermis vastagsága csökkenésének, a proliferáló keratinocyták, a T-sejtek és a dendritikus sejtek számának, valamint a lokális gyulladáshoz kapcsolódó markerek csökkenésének dóziszfüggő tendenciáját mutatták. Az ixekizumabbal végzett kezelés közvetlen következményeként csökken a plakkos psoriasis léziókban jelen levő erythema, induratio és desquamatio.

Kimutatták, hogy a Taltz (a kezelés megkezdésétől számított 1 héten belül) csökkenti a C-reaktív protein szintjét, amely egy gyulladáshoz kapcsolódó marker.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### Felnőttkori plakkos psoriasis

A Taltz hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték közepesen súlyostól súlyosig terjedő plakkos psoriasisban szenvedő, fototerápiára vagy szisztémás kezelésre szoruló felnőtt betegek (n = 3866) részvételével (UNCOVER-1, UNCOVER-2 és UNCOVER-3). A Taltz hatásosságát és biztonságosságát az etanercepttel szemben is vizsgálták (UNCOVER-2 és UNCOVER-3). A Taltz-kezelésre randomizált betegek közül azokat, akik a 12. héten elérték az sPGA (0,1) választ (static Physicians Global Assessment [statikus orvosi átfogó értékelés]), újra randomizálták további 48 hetes placebo- vagy Taltz-kezelésre (UNCOVER-1 és UNCOVER-2). Azok a Taltz-ra, placebo-ra vagy etanerceptre randomizált betegek, akiknél nem alakult ki az sPGA (0,1) válasz, legfeljebb 48 hétig tartó Taltz-kezelésben részesültek. Ezen túlmenően a hosszú távú hatásosságot és biztonságosságot mindhárom vizsgálatban összesen legfeljebb 5 évig értékelték a vizsgálatban mindvégig részt vevő betegeknél.

A betegek 64%-a részesült előzőleg más szisztémás kezelésben (biológiai, hagyományos szisztémás vagy pszoralén és ultraibolya A [PUVA]), 43,5%-a kapott előzőleg fototerápiát, 49,3%-a hagyományos szisztémás kezelést, 26,4%-a pedig biológiai terápiát. A betegek 14,9%-a kapott legalább egy TNF-alfa elleni szert, 8,7%-a pedig IL-12/IL-23 elleni szert. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 23,4%-ának az anamnézisében szerepelt arthritis psoriatica.

Mindhárom vizsgálat során az elsődleges társvégpont a PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index [Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index]) választ elérő, illetve a „0” („tisztá”) vagy 1 („minimális”) sPGA választ elérő betegek aránya volt a 12. héten a placebóval összehasonlítva. A PASI pontszám medián kiindulási értéke 17,4 és 18,3 között volt; a kiindulási sPGA érték a betegek 48,3%-51,2%-ánál volt súlyos vagy nagyon súlyos; a kiindulási viszketés átlagértéke a numerikus értékelő skálán (Itch Numeric Rating Scale, itch NRS) 6,3–7,1 volt.

### *Klinikai válasz a 12. héten*

Az UNCOVER-1 vizsgálatban 1296 beteget randomizáltak (1:1:1 arányban) 12 hétig tartó vagy placebo- vagy Taltz-kezelésre (egy 160 mg-os kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente vagy 4 hetente [Q2W vagy Q4W]).

**2. táblázat Hatásossági eredmények az UNCOVER-1 vizsgálatban a 12. héten**

Végpontok	A betegek száma (%)			A válaszarány eltérése a placebóhoz képest (95%-os CI)	
	Placebo (n = 431)	Taltz 80 mg Q4W (n = 432)	Taltz 80 mg Q2W (n = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
„0” (tisztá) vagy „1” (minimális) sPGA érték	14 (3,2)	330 (76,4) <sup>a</sup>	354 (81,8) <sup>a</sup>	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
„0” (tisztá) sPGA érték	0	149 (34,5) <sup>a</sup>	160 (37,0) <sup>a</sup>	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) <sup>a</sup>	386 (89,1) <sup>a</sup>	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) <sup>a</sup>	307 (70,9) <sup>a</sup>	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) <sup>a</sup>	153 (35,3) <sup>a</sup>	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
viszketés NRS érték csökkenése $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) <sup>a</sup>	336 (85,9) <sup>a</sup>	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat) csoportban

Megjegyzés: azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  placebóval összehasonlítva

<sup>b</sup> viszketés NRS érték  $\geq 4$  a kiinduláskor: placebo n = 374, Taltz 80 mg Q4W n = 379, Taltz 80 mg Q2W n = 391

Az UNCOVER-2 vizsgálatban 1224 beteget randomizáltak (1:2:2:2 arányban) 12 hétig tartó vagy placebo-, vagy Taltz-kezelésre (egy 160 mg-os kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente vagy 4 hetente [Q2W vagy Q4W]), vagy heti kétszer 50 mg etanerceptre.

**3. táblázat Hatásossági eredmények az UNCOVER-2 vizsgálatban a 12. héten**

Végpontok	A betegek száma (%)				A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)	
	Placebo (n = 168)	Taltz 80 mg Q4W (n = 347)	Taltz 80 mg Q2W (n = 351)	Etanercept 50 mg hetente kétszer (n = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
„0” (tisztá) vagy „1” (minimális) sPGA érték	4 (2,4)	253 (72,9) <sup>a,b</sup>	292 (83,2) <sup>a,b</sup>	129 (36,0) <sup>a</sup>	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
„0” (tisztá) sPGA érték	1 (0,6)	112 (32,3) <sup>a,b</sup>	147 (41,9) <sup>a,b</sup>	21 (5,9) <sup>c</sup>	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) <sup>a,b</sup>	315 (89,7) <sup>a,b</sup>	149 (41,6) <sup>a</sup>	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) <sup>a,b</sup>	248 (70,7) <sup>a,b</sup>	67 (18,7) <sup>a</sup>	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) <sup>a,b</sup>	142 (40,5) <sup>a,b</sup>	19 (5,3) <sup>c</sup>	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
viszketés NRS érték csökkenés $\geq 4^b$	19 (14,1)	225 (76,8) <sup>a,b</sup>	258 (85,1) <sup>a,b</sup>	177 (57,8) <sup>a</sup>	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat) csoportban

Megjegyzés: azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  placebóval összehasonlítva

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  etanercepttel összehasonlítva

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  placebóval összehasonlítva

<sup>d</sup> viszketés NRS érték  $\geq 4$  a kiinduláskor: placebo n = 135, Taltz 80 mg Q4W n = 293, Taltz 80 mg Q2W n = 303, etanercept n = 306

Az UNCOVER-3 vizsgálatban 1346 beteget randomizáltak (1:2:2:2 arányban) 12 hétig tartó vagy placebo- vagy Taltz-kezelésre (egy 160 mg-os kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente vagy 4 hetente [Q2W vagy Q4W]), vagy heti kétszer 50 mg etanerceptre.

**4. táblázat Hatásossági eredmények az UNCOVER-3 vizsgálatban a 12. héten**

Végpontok	A betegek száma (%)				A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)	
	Placebo (n = 193)	Taltz 80 mg Q4W (n = 386)	Taltz 80 mg Q2W (n = 385)	Etanercept 50 mg hetente kétszer (n = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
„0” (tiszt) vagy „1” (minimális) sPGA érték	13 (6,7)	291 (75,4) <sup>a,b</sup>	310 (80,5) <sup>a,b</sup>	159 (41,6) <sup>a</sup>	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
„0” (tiszt) sPGA érték	0	139 (36,0) <sup>a,b</sup>	155 (40,3) <sup>a,b</sup>	33 (8,6) <sup>a</sup>	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) <sup>a,b</sup>	336 (87,3) <sup>a,b</sup>	204 (53,4) <sup>a</sup>	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) <sup>a,b</sup>	262 (68,1) <sup>a,b</sup>	98 (25,7) <sup>a</sup>	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) <sup>a,b</sup>	145 (37,7) <sup>a,b</sup>	28 (7,3) <sup>a</sup>	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
viszketés NRS érték csökkenés $\geq 4^b$	33 (20,9)	250 (79,9) <sup>a,b</sup>	264 (82,5) <sup>a,b</sup>	200 (64,1) <sup>a</sup>	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat) csoportban

Megjegyzés: azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

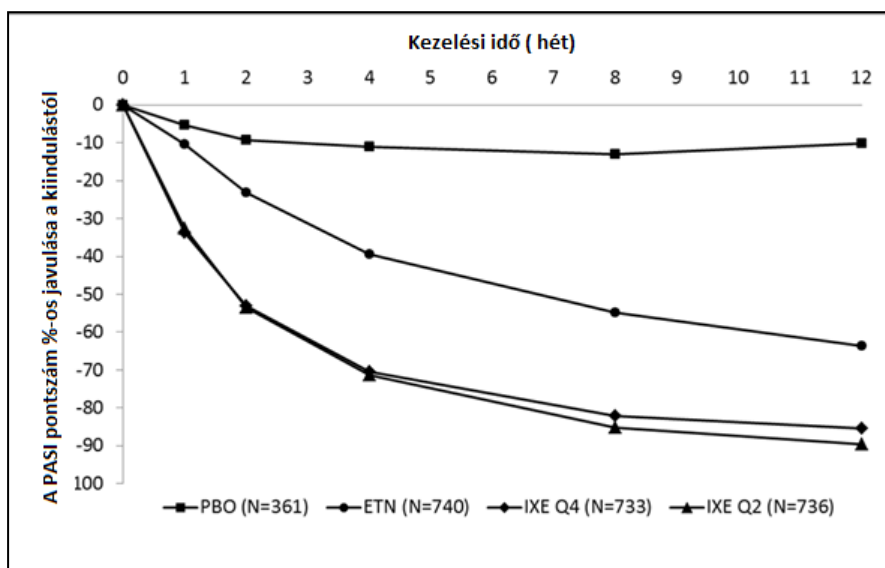
<sup>a</sup>  $p < 0,001$  placebóval összehasonlítva

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  etanercepttel összehasonlítva

<sup>c</sup> viszketés NRS érték  $\geq 4$  a kiinduláskor: placebo n = 158, Taltz 80 mg Q4W n = 313, Taltz 80 mg Q2W n = 320, etanercept n = 312

A Taltz a hatásosság gyors kialakulását eredményezte, az átlagos PASI érték 50%-ot meghaladóan csökkent a második hétre (1. ábra). A PASI 75 választ elérő betegek aránya már az első héten lényegesen magasabb volt a Taltz esetében a placebóval vagy az etanercepttel összehasonlítva. A Taltz-cal kezelt betegek körülbelül 25%-a érte el a  $< 5$  PASI pontszámot a második, és több mint 55% a negyedik hétre, majd ez az arány a 12. hétre 85%-ra nőtt (ugyanaz 3%, 14%, illetve 50% volt az etanercept esetében). A Taltz-cal kezelt betegeknél az első héten szignifikáns javulást tapasztaltak a viszketés súlyosságában is.

**1. ábra PASI pontszám, százalékos javulás minden kiindulás utáni vizsgálatkor (mBOCF) a beválasztás szerinti csoportban a bevezető adagolási szakaszban - UNCOVER-2 és UNCOVER-3 vizsgálatok**



A Taltz hatásosságát és biztonságosságát az életkortól, nemtől, rassztól, testtömegetől, a PASI pontszámmal mért kiindulási súlyosságtól, a plakkok elhelyezkedésétől, az arthritis psoriatica egyidejű meglététől, illetve a biológiai gyógyszerekkel való előzetes kezeléstől függetlenül igazolták. A Taltz hatásos volt a korábban szisztémás vagy biológiai kezelésben nem részesülő, illetve a korábban biológiai/TNF elleni kezelésben részesülő betegeknél, valamint azoknál, akiknél a biológiai/TNF elleni kezelés sikertelen volt.

Az UNCOVER-2 vizsgálat során a 12. héten az etanercepttel sPGA (0,1) értéket el nem érő betegek közül (n = 200), akiket 4 hét kiürülési időszak után 4 hetente 80 mg Taltz-kezelésre (Q4W) állítottak át, 12 hét Taltz-kezelés után 73% ért el sPGA (0,1) értéket, illetve 83,5% PASI 75 választ.

Az aktív komparátorral lefolytatott két klinikai vizsgálat (UNCOVER-2 és UNCOVER-3) során a súlyos nemkívánatos események aránya 1,9% volt mind az etanercept, mind a Taltz esetében. A nemkívánatos események miatt a kezeléseket 1,2 %-át kellett megszakítani az etanercept, és 2,0%-át a Taltz esetében. A fertőzések aránya 21,5% volt az etanerceptnél és 26,0% a Taltz-nál, a súlyos fertőzések aránya 0,4% volt az etanerceptnél, és 0,5% a Taltz-nál.

#### *A klinikai válasz fennmaradása a 60. héten és legfeljebb 5 évig*

Az UNCOVER-1 és UNCOVER-2 vizsgálatok során az eredetileg Taltz-ra randomizált, és arra a 12. hétig reagáló (vagyis az sPGA pontszámuk 0 vagy 1 volt) betegeket újra randomizálták további 48 hétig vagy placebo- vagy Taltz-kezelésre (80 mg 4 hetente vagy 12 hetente [Q4W vagy Q12W]).

Az sPGA (0,1) választ adó betegeknél, akiket a 12. héten a kezelés megszakítására (azaz placebo-ra) randomizáltak tovább, a relapszusig (sPGA  $\geq$  3) eltelt idő medián értéke 164 nap volt az összevont UNCOVER-1 és UNCOVER-2 vizsgálatokban. Ezek közül a betegek közül 71,5% ért el ismét egy legalább a (0,1) sPGA terápiás választ a Taltz 80 mg Q4W-kezelés újraindítását követő 12 héten belül.

**5. táblázat A terápiás válasz fennmaradása és a hatásosság a 60. héten (UNCOVER-1 és UNCOVER-2 vizsgálatok)**

Végpontok	A betegek száma (%)				A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)	
	80 mg Q4W (bevezetés) / Placebo (fenntartás) (n = 191)	80 mg Q2W (bevezetés) / Placebo (fenntartás) (n = 211)	80 mg Q4W (bevezetés) / 80 mg Q4W (fenntartás) (n = 195)	80 mg Q2W (bevezetés) / 80 mg Q4W (fenntartás) (n = 221)	80 mg Q4W (bevezetés) / 80 mg Q4W (fenntartás)	80 mg Q2W (bevezetés) / 80 mg Q4W (fenntartás)
Fenntartott „0” (tiszt) vagy „1” (minimális) sPGA	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) <sup>a</sup>	173 (78,3) <sup>a</sup>	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Fenntartott vagy elért „0” (tiszt) sPGA	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) <sup>a</sup>	130 (58,8) <sup>a</sup>	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Fenntartott vagy elért PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) <sup>a</sup>	184 (83,3) <sup>a</sup>	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Fenntartott vagy elért PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) <sup>a</sup>	169 (76,5) <sup>a</sup>	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Fenntartott vagy elért PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) <sup>a</sup>	127 (57,5) <sup>a</sup>	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Rövidítések: n = a betegek száma az értékelt csoportban

Megjegyzés: azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

<sup>a</sup>p < 0,001 placeboval összehasonlítva

A Taltz hatásos volt a terápiás válasz fenntartásában a korábban szisztémás vagy biológiai kezelésben nem részesülő, illetve a korábban biológiai/TNF elleni kezelésben részesülő betegeknél, valamint azoknál, akiknél a biológiai/TNF elleni kezelés sikertelen volt.

Lényegesen nagyobb javulást mutattak ki a placebohoz és az etanercepthez képest a kiindulástól számított 12. héten a körömpsoriasis esetében (melyet a Körömpsoriasis Súlyossági Indexszel [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI] mértek), a hajas fejbőr psoriasis esetében (melyet a Hajas Fejbőr Psoriasis Súlyossági Indexszel [Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI] mértek), illetve a tenyér-talp psoriasis esetében (melyet a Tenyér-talp Psoriasis Súlyossági Indexszel [Psoriasis Palmoplantar Severity Index, PPASI] mértek), és ez a 60. héten is fennmaradt azoknál a Taltz-cal kezelt betegeknél, akik a 12. héten sPGA (0,1) választ mutattak.

Az 591 vizsgálati alany közül, akik az UNCOVER-1, az UNCOVER-2 és az UNCOVER-3 vizsgálat bevezető szakaszában Q2W, majd ezt követően Q4W adagolású Taltz-kezelésben részesültek, 427 vizsgálati alany vett részt végig az 5 évig tartó Taltz-kezelésben, és közülük 101 betegnél volt szükség dózisemelésre. A 264. heti értékelésen részt vevő betegek (n=427) közül 295-nél (69%) sPGA (0,1), 289-nél (68%) PASI 90, 205-nél (48%) pedig PASI 100 választ figyeltek meg a 264. héten. Az UNCOVER-1 és az UNCOVER-2 vizsgálatban a bevezető szakaszt követően felvett DLQI adatok alapján 113 betegnél (66%) figyeltek meg DLQI (0,1) választ.

*Életminőség/Beteg-beszámoló alapuló betegség kimenetelek*

A 12. héten, minden vizsgálatban a Taltz-kezeléshez az egészséggel kapcsolatos életminőség statisztikailag szignifikáns javulása társult, melyet a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index, DLQI) kiindulási értékről mért átlagos csökkenésével mértek (Taltz 80 mg minden

2. héten -10,2 és -11,1 pont között, Taltz 80 mg minden 4. héten -9,4 és -10,7 pont között, etanercept -7,7 és -8,0 pont között, illetve placebo -1,0 és -2,0 között változott). A Taltz-cal kezelt betegek lényegesen nagyobb hányada ért el DLQI 0 vagy 1 pontot. A vizsgálatok során a Taltz-cal kezelt betegek lényegesen nagyobb hányada ért el a Viszketés Numerikus Értékelő Skálán  $\geq 4$  pont csökkenést a 12. héten (84,6% a Taltz-ot minden 2. héten alkalmazva, 79,2% a Taltz-ot minden 4. héten alkalmazva és 16,5% placebo esetében), és ez az előny fennmaradt a 60. hétig azoknál a Taltz-cal kezelt betegeknél, akik sPGA (0 vagy 1) választ értek el a 12. héten. A Taltz-cal történő kezelés 60. hetéig nem volt semmilyen jele a depresszió rosszabbodásának a Depressziós tünetegyüttes önértékelő gyorseszteszt (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report) mérőskálát alkalmazva.

#### Posztmarketing, közvetlen összehasonlító vizsgálatok

IXORA-S: Egy kettős vak vizsgálatban a Taltz az usztekinumabbal szemben szuperior volt az elsődleges vizsgálati végpont – a PASI 90 válaszarány a 12. héten – tekintetében (6. táblázat). A terápiás válasz kialakulása tekintetében PASI 75 szerint értékelve szuperior volt már a 2. héttől ( $p < 0,001$ ), PASI 90 és PASI 100 alapján pedig a 4. héttől ( $p < 0,001$ ). A Taltz usztekinumabbal szembeni szuperioritását igazolták a betegek testtömeg szerint stratifikált alcsoportjaiban is.

**6. táblázat Az ixekizumab és usztekinumab összehasonlító vizsgálatának PASI válaszarányai**

	12. hét		24. hét		52. hét	
	Taltz*	Usztekinumab*	Taltz*	Usztekinumab**	Taltz*	Usztekinumab**
Betegek (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%) <sup>§</sup>	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%)

\* 160 mg ixekizumab telítő adagot követően 80 mg a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten, majd 80 mg minden 4. héten [Q4W]

\*\* Testtömeg alapú adagolás: Az usztekinumabbal kezelt betegek 45 mg-ot vagy 90 mg-ot kaptak a 0. és a 4. héten, majd minden 12. héten az 52. hétig (testtömeg szerint adagolva a jóváhagyott adagolási rend szerint)

<sup>§</sup> $p < 0,001$  versus usztekinumab (a p-érték csak az elsődleges végpontra vonatkozik)

IXORA-R: A Taltz hatásosságát és biztonságosságát a guszelkumabbal összehasonlítva is tanulmányozták egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban, amely már a 4. héten a Taltz szuperioritását igazolta a teljesen tiszta bőr elérése és az elsődleges vizsgálati végpont tekintetében (PASI 100 a 12. héten), valamint a Taltz non-inferioritását mutatta ki a PASI 100 tekintetében a 24. héten (7. táblázat).

**7. táblázat Hatásossági válaszok az ixekizumab és guszelkumab összehasonlító vizsgálatában (beválasztás szerinti csoport)<sup>a</sup>**

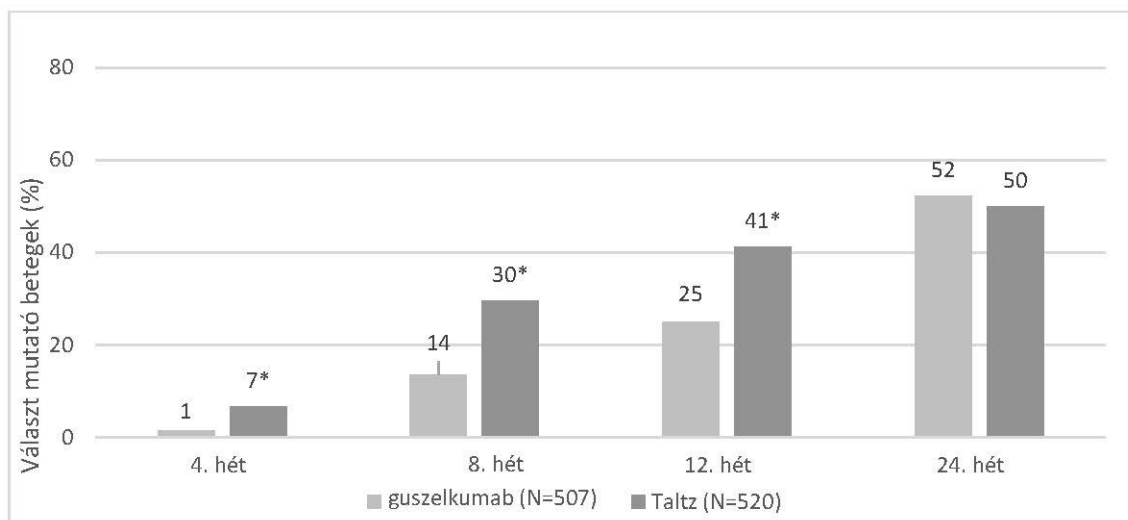
Végpont	Időpont	Guszelkumab (N=507) válasz, n (%)	Ixekizumab (N=520) válasz, n (%)	Különbség (IXE - GUS), % (CI)	p-érték
<b>Elsődleges végpont</b>					
PASI 100	12. hét	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
<b>Főbb másodlagos végpontok</b>					
PASI 75	2. hét	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	4. hét	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	4. hét	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	8. hét	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	12. hét	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	1. hét	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	8. hét	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	24. hét	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414



Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; GUS = guszelkumab; IXE = ixekizumab; N = a betegek száma a vizsgált csoportban; n = a betegek száma az adott kategóriában; PASI = psoriasis area and severity index (psoriasis területi és súlyossági index); sPGA = static physician global assessment (statikus orvosi átfogó értékelés).

<sup>a</sup> A végpontok kapuzása ebben a sorrendben történt.

## 2. ábra PASI 100 a 4., 8., 12. és 24. héten, NRI



\* $p < 0,001$  a guszelkumabhoz képest a 4., 8. és 12. héten

NRI = nem válaszolók adatainak figyelembe vételével (Non-Responder Imputation)

### Hatásosság genitális psoriasisban

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot (IXORA-Q) végeztek 149 olyan közepesen súlyos, illetve súlyos genitális psoriasisban (sPGA-G [genitális területek] pontszám  $\geq 3$ ) szenvedő felnőtt alanyánál (24% nő), akiknél a bőr érintettség a testfelszín (body surface area, BSA) legalább 1%-a volt (60,4% esetében az érintettség  $\geq 10\%$  BSA volt), valamint legalább egy korábbi, a genitális psoriasisra helyileg alkalmazott terápia sikertelennek bizonyult, vagy azzal szemben intoleranciát mutattak. A betegek legalább közepesen súlyos plakkos psoriasisban szenvedtek (a  $\geq 3$  sPGA pontszámmal mérve, valamint akiket fototerápiára és/vagy szisztémás kezelésre jelöltek ki) legalább 6 hónapon keresztül.

A Taltz-ra randomizált alanyok 160 mg-os kezdő dózist kaptak, melyet 2 hetente 80 mg követett 12 héten át. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik legalább „0” (tisztá) vagy „1” (minimális) sPGA-G (azaz sPGA-G 0/1) választ értek el. A 12. héten a Taltz csoport vizsgálati alanyai a placebo csoport alanyaihoz képest jelentősen nagyobb arányban értek el a kiindulási BSA-tól független sPGA-G 0/1, illetve sPGA 0/1 értéket (kiindulási BSA 1% -  $< 10\%$ , illetve  $\geq 10\%$ : sPGA-G „0” vagy „1” érték Taltz esetén 71%, illetve 75%, míg a placebo esetén 0%, illetve 13%). A Taltz-cal kezelt betegeknél jelentősen nagyobb arányban érték el a genitális fájdalom, a genitális viszketés súlyosságának, a genitális psoriasis szexuális aktivitásra gyakorolt hatásának csökkenését, valamint a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Quality of Life Index, DLQI) javulását a betegek által jelentett kimeneteli eredményekben (Patient Reported Outcomes, PRO).

**8. táblázat** Az IXORA-Q vizsgálat hatásossági eredményei genitális psoriasisban szenvedő felnőtteknél a 12. héten; NRI (Non-Responder Imputation)<sup>a</sup>

Végpontok	Taltz	Placebo	Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
<b>Randomizált betegek száma (n)</b>	<b>n = 75</b>	<b>n = 74</b>	
sPGA-G (genitális területek) „0” vagy „1”	73%	8%	65% (53% , 77%)
sPGA „0” vagy „1”	73%	3%	71% (60% , 81%)
DLQI 0,1 <sup>b</sup>	45%	3%	43% (31% , 55%)
<b>Azon betegek száma (n), akiknél a kiindulási GPSS viszketés NRS pontérték <math>\geq 3</math></b>	<b>n = 62</b>	<b>n = 60</b>	
GPSS genitális viszketés ( $\geq 3$ pontos javulás)	60%	8%	51% (37% , 65%)
<b>Azon betegek száma (n), akiknél a SFQ 2. tételének pontértéke <math>\geq 2</math> a kiinduláskor</b>	<b>n = 37</b>	<b>n = 42</b>	
SFQ 2. tétel, „0” (soha nem korlátoz) vagy „1” (ritkán korlátoz)	78%	21%	57% (39% , 75%)

<sup>a</sup> Rövidítések: NRI = A nem válaszolók adatainak figyelembe vételével (Non-Responder Imputation); sPGA = Statikus orvosi átfogó értékelés (static Physician Global Assessment), GPSS = Genitális Psoriasis Tüneteskála (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = Szexuális Gyakoriság Kérdőív (Sexual Frequency Questionnaire); DLQI = Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Quality of Life Index); <sup>b</sup> Ha a DLQI összpontszáma 0,1, akkor a bőrbetegség egyáltalán nem befolyásolja a beteg életét. Ha az sPGA érték „0” vagy „1”, akkor az teljes gyógyulásnak („tisztá”), illetve minimális érintettségnek („minimális”) felel meg; NRS = Numerikus Értékelő Skála (Numeric Rating Scale)

#### Gyermekkori plakkos psoriasis

Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatba (IXORA-Peds) 201, 6 éves vagy annál idősebb és 18 évesnél fiatalabb, közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő (definíció szerint  $\geq 3$  sPGA pontszámmal, a testfelszín  $\geq 10\%$ -ét érintve, és  $\geq 12$  PASI pontszámmal) gyermeket és serdülőt vontak be, akik vagy fototerápiára vagy szisztémás kezelésre szorultak, vagy akiknél a lokális kezelés nem volt megfelelő.

A betegeket placebo (n = 56), etanercept (n = 30) vagy testtömeg szerint stratifikált dózisú Taltz (n = 115) csoportba randomizálták:

- <25 kg: 40 mg a 0. héten, majd 4 hetente (Q4W) 20 mg (n = 4)
- 25–50 kg: 80 mg a 0. héten, majd 4 hetente (Q4W) 40 mg (n = 50)
- >50 kg: 160 mg a 0. héten, majd 4 hetente (Q4W) 80 mg (n = 147)

Az etanercept csoportba randomizált betegek (súlyos psoriasisban szenvedők) a 0. héttől a 11. hétig hetente 0,8 mg/kg adagot (adagonként legfeljebb 50 mg-ot) kaptak.

A terápiás választ 12 hét után értékelték, és ennek a definíciója a következő volt: azon betegek aránya, akik elsődleges társvégpontként sPGA „0” (tisztá) vagy „1” (minimális) pontszámot értek el (a kiinduláshoz képest legalább 2 pont javulással), és azon betegek aránya, akik a kiinduláshoz képest a PASI pontszám legalább 75 %-os javulását érték el (PASI 75).

A 12. héten értékelt többi végpont a következő volt: a PASI 90-et, PASI 100-at, a „0” sPGA-t elérő betegek aránya, valamint azon betegek aránya, akiknél legalább 4 pontos csökkenést mértek a viszketés intenzitásában a 11 pontos viszketés numerikus értékelőskálán (Numeric Rating Scale, NRS).

A PASI pontszám medián kiindulási értéke 17 volt, és a kiindulási pontszámok 12 és 49 között voltak. A kiindulási sPGA pontszám a betegek 49%-ánál súlyos vagy nagyon súlyos volt. Az összes beteg 22%-a részesült korábban fototerápiában, és 32%-a kapott korábban hagyományos szisztémás psoriasis kezelést.

A betegek 25%-a (n = 43) volt 12 év alatti (a betegek 14%-a [n = 24] volt 6–9 éves és 11%-a [n = 19] volt 10–11 éves), 75%-a (n = 128) pedig 12 éves vagy annál idősebb volt.

A klinikai válaszok adatai a 9. táblázatban láthatók.

**9. táblázat Hatásossági eredmények gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél, NRI**

Végpontok	Taltz <sup>a</sup> (n = 115) n (%)	Placebo (n = 56) n (%)	Különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)	Etanercept <sup>b</sup> (n = 30) n (%)	Különbség az etanercepthez képest (95%-os CI) <sup>b</sup>
„0” (tisztá) vagy „1” (minimális) sPGA érték <sup>c</sup>					
4. hét	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) <sup>f</sup>	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
12. hét <sup>c</sup>	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) <sup>f</sup>	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
„0” (tisztá) sPGA érték <sup>d</sup>	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) <sup>f</sup>	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
4. hét	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) <sup>f</sup>	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
12. hét <sup>c</sup>	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) <sup>f</sup>	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 <sup>d</sup>	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) <sup>f</sup>	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 <sup>d</sup>	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) <sup>f</sup>	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Viszketés NRS (≥4 pontos javulás) <sup>d, e</sup>	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) <sup>f</sup>	nincs értékelve	---

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat) csoportban;

NRI = a nem válaszolók adatainak figyelembe vételével (Non-Responder Imputation).

<sup>a</sup> A 0. héten a betegek testtömeg kategóriától függően 160, 80, vagy 40 mg Taltz-ot kaptak, majd 12 héten át négyhetente 80, 40, vagy 20 mg-ot.

<sup>b</sup> Az etanercepttel való összehasonlítás az Amerikai Egyesült Államokon és Kanadán kívüli, súlyos psoriasisos szubpopulációban történt (n = 38 a Taltz esetén).

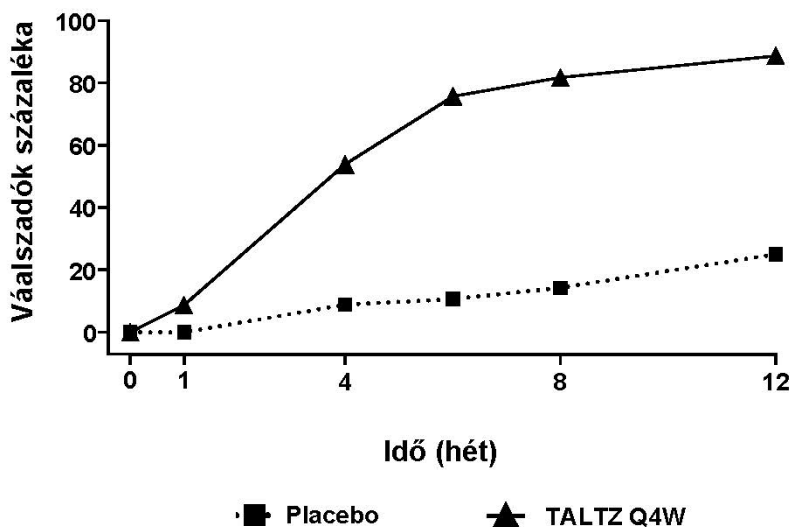
<sup>c</sup> Elsődleges társvégpontok.

<sup>d</sup> Eredmények a 12. héten.

<sup>e</sup> Viszketés NRS érték (≥4 javulás) azoknál a betegeknél, ahol a kiindulási viszketés NRS ≥4. A beválasztás szerinti (ITT) betegek száma, akiknél a kiindulási viszketés NRS pontértéke ≥4: Taltz, n = 83; PBO, n = 40.

<sup>f</sup> p<0,001

3. ábra A PASI 75 választ a kezelés 12. hetére elérő, gyermekkori psoriasisban szenvedő betegek aránya



Az ixekizumab kezelési csoport betegei a placebocsoporttal összehasonlítva klinikailag jelentősen magasabb CDLQI/DLQI (0,1) választ értek el a 12. héten (NRI). A kezelési csoportok közötti különbség már a 4. héten nyilvánvaló volt.

Nagyobb mértékű javulást találtak a placebohoz képest a 12. héten a körömpsoriasis esetén (melyet a Körömpsoriasis Súlyossági Indexszel [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI] mértek, [NAPSI = 0: Taltz 18% (6/34), placebo 0% (0/12)]), a hajás fejbőr psoriasis esetén (melyet a Hajás Fejbőr Psoriasis Súlyossági Indexszel [Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI] mértek [PSSI = 0: Taltz 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]), illetve a tenyér-talp psoriasis esetén (melyet a Tenyér-talp Psoriasis Súlyossági Index-szel [Psoriasis Palmoplantar Severity Index, PPASI] mértek, [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

### Arthritis psoriatica

A Taltz-ot két, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték 780, aktív arthritis psoriaticában szenvedő beteg bevonásával ( $\geq 3$  duzzadt és  $\geq 3$  érzékeny ízület). A betegeknél az arthritis psoriaticát (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] kritériumok) átlagosan 5,33 évvel korábban diagnosztizálták, és a betegeknél egyidejűleg plakkos psoriasisos bőrbetegsége (94,0%) vagy az anamnézisben dokumentált plakkos psoriasis volt, és a betegek 12,1%-ának volt a vizsgálat megkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis. A vizsgálat megkezdésekor az arthritis psoriaticában szenvedő betegek több mint 58,9%-ának volt enthesitise és több mint 22,3%-ának dactylitise. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban az American College of Rheumatology (ACR) 20 kritériumainak megfelelő válasz volt a 24. héten, amit a 24. héttől a 156. hétig (3 évig) terjedő hosszú távú kiterjesztett időszak követett.

A Psoriatic Arthritis Study 1-ben (SPIRIT-P1) a korábban biológiai terápiában nem részesült, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeket placebo, 2 hetente egyszeri 40 mg adalimumabra (aktív kontrollos referencia kar), 2 hetente (Q2W) egyszeri 80 mg Taltz-ra, vagy 4 hetente (Q4W) egyszeri 80 mg Taltz-ra randomizálták. Mindkét Taltz adagolási mód esetén 160 mg-os kezdődózt alkalmaztak. A vizsgálatba bevont betegek 85,3%-a kapott korábban  $\geq 1$  cDMARD-kezelést. A betegek 53%-ánál alkalmaztak egyidejűleg metotrexátot, átlagosan 15,8 mg-os heti dózisban. Az egyidejűleg metotrexáttal is kezelt betegek 67%-a kapott 15 mg-os vagy nagyobb dózist. Ha a betegeknél a 16. héten nem volt megfelelő válasz, mentőkezelést alkalmaztak (módosították a bázisterápiát). A Q2W vagy Q4W Taltz csoportban a betegeket az eredetileg meghatározott Taltz dózissal kezelték tovább. Az adalimumabbal vagy placebóval kezelt betegeket 1:1 arányban újra

randomizálták a kezelésre adott válasz alapján a 16. vagy 24. héten a Taltz Q2W vagy Q4W csoportok valamelyikébe. 243 beteg vett részt végig a 3 évig tartó, Taltz-kezelést nyújtó kiterjesztett időszakban.

A Psoriatic Arthritis Study 2-be (SPIRIT-P2) olyan betegeket vontak be, akiket korábban TNF elleni készítménnyel kezeltek, és akik a TNF elleni kezelést vagy a hatásosság hiánya vagy intolerancia (TNF elleni IR betegek) miatt szakították meg. A betegeket placebóra, 2 hetente (Q2W) egyszeri 80 mg Taltz-ra, vagy 4 hetente (Q4W) egyszeri 80 mg Taltz-ra randomizálták. Mindkét Taltz adagolási mód esetén 160 mg-os kezdődózist alkalmaztak. A betegek 56%-a nem reagált megfelelően egy, 35%-a pedig 2 TNF elleni szerre. A SPIRIT-P2-ben 363 beteget értékelték, közülük 41%-nál alkalmaztak egyidejűleg metotrexátot, átlagosan 16,1 mg-os heti dózisban. Az egyidejűleg metotrexáttal kezelt betegek 73,2%-a kapott 15 mg-os vagy nagyobb heti dózist. Ha a betegeknél a 16. héten nem volt megfelelő válasz, mentőkezelést alkalmaztak (módosították a bázisterápiát). A Q2W vagy Q4W Taltz csoportban a betegeket az eredetileg meghatározott Taltz dózissal kezelték tovább. A placebóval kezelt betegeket 1:1 arányban újra randomizálták a kezelésre adott válasz alapján a 16. vagy 24. héten a Taltz Q2W vagy Q4W csoportok valamelyikébe. 168 beteg vett részt végig a 3 évig tartó, Taltz-kezelést nyújtó kiterjesztett időszakban.

#### *Jelek és tünetek*

A Taltz-kezelés szignifikáns mértékben javította a betegség aktivitás mérésére szolgáló értékeket a placebóhoz viszonyítva a 24. héten (lásd 10. táblázat).

**10. táblázat Hatásossági eredmények a SPIRIT-P1 és SPIRIT-P2 vizsgálatokban a 24. héten**

Végpont	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	A válaszarány eltérése a placebóhoz képest (95%-os CI)		PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	A válaszarány eltérése a placebóhoz képest (95%-os CI)		
<b>ACR 20 válasz, n (%)</b>												
24. hét	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) <sup>c</sup>	31,9 (19,1; 44,8) <sup>c</sup>	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) <sup>c</sup>	28,5 (17,1; 39,8) <sup>c</sup>	
<b>ACR 50 válasz, n (%)</b>												
24. hét	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) <sup>c</sup>	31,5 (19,7; 43,3) <sup>c</sup>	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) <sup>c</sup>	28,3 (19,0; 37,5) <sup>c</sup>	
<b>ACR 70 válasz, n (%)</b>												
24. hét	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) <sup>c</sup>	28,3 (18,2; 38,5) <sup>c</sup>	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) <sup>c</sup>	12,2 (6,4; 18,0) <sup>c</sup>	

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
Végpont					A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)					A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os 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	
<b>Minimális betegség aktivitás (Minimal Disease Activity, MDA), n (%)</b>												
24. hét	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) <sup>a</sup>	25,7 (14,0; 37,4) <sup>c</sup>	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) <sup>c</sup>	20,2 (12,0; 28,4) <sup>c</sup>	
<b>ACR 50 és PASI 100 azoknál a betegeknek, akiknél a kiinduláskor a psoriasis bőrintettség <math>\geq 3\%</math> BSA, n (%)</b>												
24. hét	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) <sup>c</sup>	30,7 (18,4; 43,0) <sup>b</sup>	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) <sup>c</sup>	14,7 (6,3; 23,1) <sup>c</sup>	

Rövidítések: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology szerinti 20%/50%/70%-os válaszarány; ADA = adalimumab; BSA = testfelszín; CI = konfidencia intervallum; Q4W = Taltz 80 mg 4 hetente; Q2W = Taltz 80 mg 2 hetente; N = a betegek száma a vizsgált csoportban; n = a betegek száma az adott kategóriában; NRI = a nem válaszolók adatainak figyelembe vételével (non-responder imputation); PASI 100 = psoriasis area and severity index (psoriasis területi és súlyossági index) 100%-os javulása; PBO = placebo.

Megjegyzés: azoknak a betegeknek az adatait, akik a 16. héten mentőkezelést kaptak vagy a vizsgálatot abbahagyták, vagy adataik hiányosak voltak, nem reagálóként vették figyelembe a 24. heti elemzésben. Az egyidejűleg szedett cDMARD-ok közé tartozik a metotrexát (MTX), leflunomid és szulfaszalazin.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  a placebohoz képest.

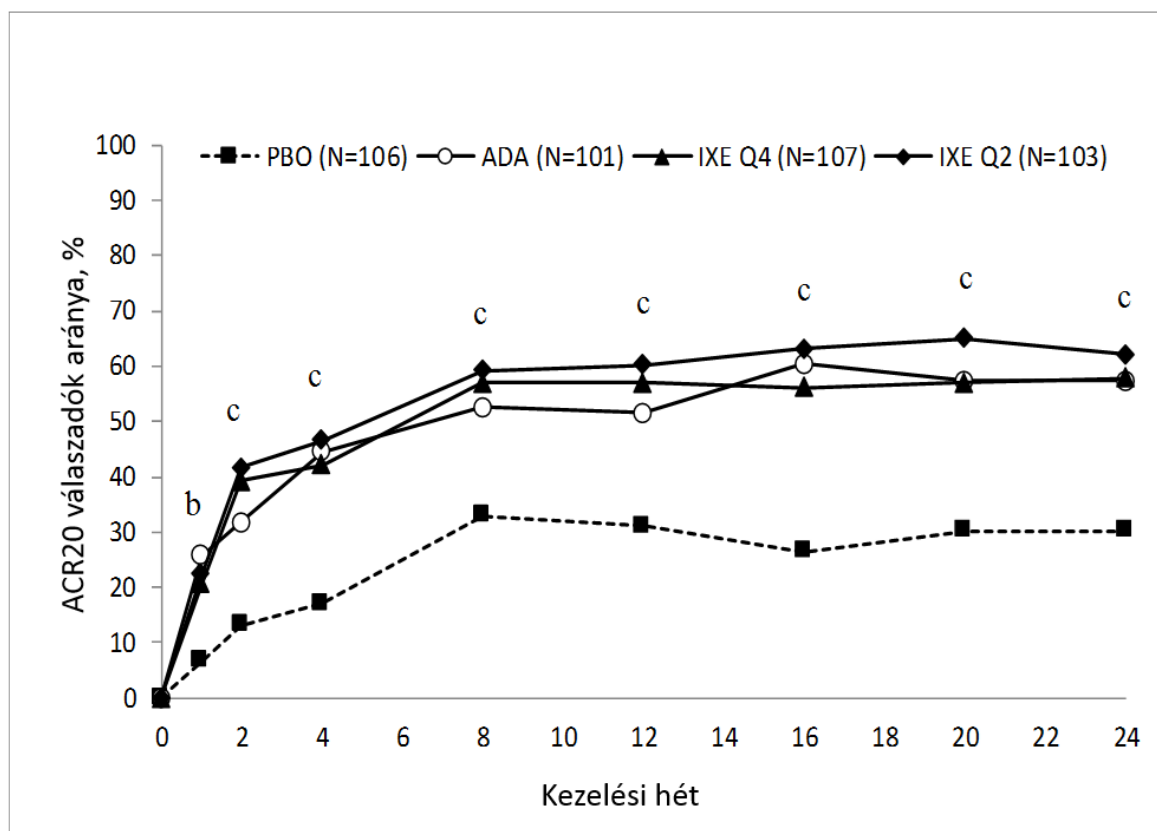
Korábban már meglevő dactylitisben vagy enthesitisben szenvedő betegeknek a Taltz Q4W a 24. hétre a placebohoz képest a dactylitis és enthesitis javulását eredményezte (gyógyulás: 78% vs. 24%,  $p < 0,001$ , illetve 39% vs. 21%;  $p < 0,01$ ).

Azoknál a betegeknek, akiknél a BSA  $\geq 3\%$ , a 12. héten a psoriasis területi és súlyossági index 75%-os javulásával (PASI 75) mért bőrtisztulás 67% (94/141) volt a Q4W adagolási csoportban, és 9% (12/134) azoknál, akiket placeboval kezeltek ( $p < 0,001$ ). A PASI 75, a PASI90 és a PASI 100 választ elérő betegek aránya a 24. héten nagyobb volt a Taltz Q4W csoportban a placeboval összehasonlítva ( $p < 0,001$ ). Az egyidejűleg közepesen súlyos vagy súlyos psoriasisban és arthritis psoriaticában is szenvedő betegeknek a Taltz Q2W adagolási mód szignifikánsan nagyobb válaszarányt mutatott a PASI 75, PASI 90 és PASI 100 értékekben, a placebohoz viszonyítva ( $p < 0,001$ ), és klinikailag jelentősen előnyösebbnek bizonyult a Q4W adagolási módhoz képest.

A Taltz-cal kezelt betegeknek a kezelésre adott válasz szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebo csoportban már az első héten az ACR 20 vonatkozásában, a 4. héten az ACR 50 és a 8. héten az ACR 70 értékében, és a hatás a 24. hétre is fennmaradt; a hatás 3 évig fennmaradt azoknál, akik folytatták a vizsgálatot.

4. ábra

## ACR 20 válasz a SPIRIT-P1 vizsgálatban a 24. hétig



A Taltz Q2W és Q4W esetében is: *b*  $p < 0,01$  és *c*  $p < 0,001$  a placebóval összehasonlítva.

A SPIRIT-P1 és SPIRIT-P2 vizsgálatokban hasonló ACR 20/50/70 válaszokat tapasztaltak az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél, függetlenül attól, hogy kaptak-e egyidejűleg cDMARD gyógyszert, köztük metotrexátot, vagy sem.

A SPIRIT-P1 és SPIRIT-P2 vizsgálat is az ACR pontszámok összes komponensének javulását mutatta, beleértve a beteg által értékelt fájdalmat is. A 24. héten a Taltz kezelési csoportban a betegek nagyobb arányban érték el a módosított Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) szerinti választ, mint a placebo csoportban.

A SPIRIT-P1 vizsgálatban a hatásosság az 52. hétig megmaradt az ACR 20/50/70, MDA, enthesitis gyöngyülés, dactylitis gyöngyülés, és PASI 75/90/100 válaszarányok alapján.

A Taltz hatásosságát és biztonságosságát igazolták az életkortól, nemtől, rassztól, betegség fennállásának időtartamától, kiindulási testtömegtől, a psoriasis kiindulási kiterjedésétől, kiindulási CRP-től, kiindulási DAS28-CRP értéktől, egyidejű kortikoszteroid-alkalmazástól, és korábbi biológiai terápiától függetlenül. A Taltz hatékony volt a korábban biológiai kezelésben nem részesült és a biológiai terápiában már részesült betegeknél, illetve azoknál is, akiknél a korábbi biológiai terápia sikertelen volt.

A SPIRIT-P1 vizsgálatban 63 beteg vett részt végig 3 éven keresztül a Q4W adagolású ixekizumab-kezelésben. A 107 beteg közül, akit Q4W adagolású ixekizumab-kezelésre randomizáltak (NRI elemzés az ITT csoportban), 54-nél (50%) ACR20, 41-nél (38%) ACR50, 29-nél (27%) ACR70, 36-nál (34%) pedig MDA választ figyeltek meg a 156. héten.

A SPIRIT-P2 vizsgálatban 70 beteg részesült 3 éven keresztül a Q4W adagolású ixekizumab-kezelésben. A 122 beteg közül, akit Q4W adagolású ixekizumab-kezelésre randomizáltak (NRI elemzés az ITT csoportban), 56-nál (46%) ACR20, 39-nél (32%) ACR50, 24-nél (20%) ACR70, 33-nál (27%) pedig MDA választ figyeltek meg a 156. héten.

### Radiológiai válasz

A SPIRIT-P1 vizsgálatban a strukturális károsodás progressziójának gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a módosított Total Sharp Score (mTSS), illetve a komponenseinek, az Erosion Score (ES) és a Joint Space Narrowing score (JSN) változásával fejezték ki, a 24. és az 52. héten a kiindulási értékekhez képest. A 24. heti adatokat a 11. táblázat mutatja.

**11. táblázat A módosított Total Sharp Score változása a SPIRIT-P1 vizsgálatban**

					Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	
	PBO (n = 106)	Taltz Q4W (n = 107)	Taltz Q2W (n = 103)	ADA (n = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Átlagos pontszám kiinduláskor (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Változás a kiinduláshoz képest a 24. héten, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57; 0,09) <sup>b</sup>	-0,42 (-0,66; 0,19) <sup>c</sup>

Rövidítések: ADA = adalimumab; CI = konfidencia intervallum; Q4W = Taltz 80 mg 4 hetente; Q2W = Taltz 80 mg 2 hetente; LSM = legkisebb négyzetek átlaga; n = a betegek száma a vizsgált csoportban; PBO = placebo; SE = standard hiba; SD = szórás.

<sup>b</sup> p<0,01; <sup>c</sup> p<0,001 a placeboval összehasonlítva.

A Taltz gátolta az ízületi károsodás radiológiailag kimutatható progresszióját a 24. héten (11. táblázat). Azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a randomizálást követően a 24. hétig nem észlelték az ízületi károsodás radiológiailag kimutatható progresszióját (az mTSS  $\leq 0,5$  változásával mérve a kiindulási értékhez képest) 94,8% volt a Taltz Q2W (p<0,001), 89,0% a Taltz Q4W (p = 0,026), 95,8% az adalimumab (p<0,001) esetén, és mindezekkel összehasonlítva 77,4% volt a placebo esetén. Az 52. héten az mTSS átlagos változása a kiindulási értékhez képest placebo/Taltz Q4W esetén 0,27, Taltz Q4W/Taltz Q4W esetén 0,54 és adalimumab/Taltz Q4W esetén 0,32 volt. Azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a randomizálást követően az 52. hétig nem észlelték az ízületi károsodás radiológiailag kimutatható progresszióját 90,9% volt a placebo/Taltz Q4W, 85,6 volt a Taltz Q4W/Taltz Q4W és 89,4 volt az adalimumab/Taltz Q4W esetén. Az egyes kezelési karokon nem jelentkezett strukturális progresszió a kiindulási állapothoz képest (a progresszió elmaradásának meghatározása: mTSS $\leq 0,5$ ): placebo/Taltz Q4W 81,5% (n=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6% (n=53/72), illetve adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (n=30/34).

#### Fizikális funkció és egészséggel kapcsolatos életminőség

A SPIRIT-P1 és SPIRIT-P2 vizsgálatban is szignifikáns javulást mutatott a Taltz Q2W (p<0,001) és Q4W (p<0,001) kezelésben részesülő betegek fizikális funkciója a placebohoz képest a Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) (Egészségfelmérő Kérdőív – rokkantsági index) alapján a 24. héten, és ez fennmaradt az 52. hétre is a SPIRIT-P1 vizsgálatban.

A Taltz-cal kezelt betegek az egészséggel összefüggő életminőség javulásáról számoltak be, amit a Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) pontszámmal mértek (p<0,001). Javulást mutattak ki a fáradtság mértékében is, amit a Fatigue severity NRS pontszámmal mértek (p<0,001).

#### A forgalomba hozatalt követő, IV. fázisú, közvetlen összehasonlító vizsgálat

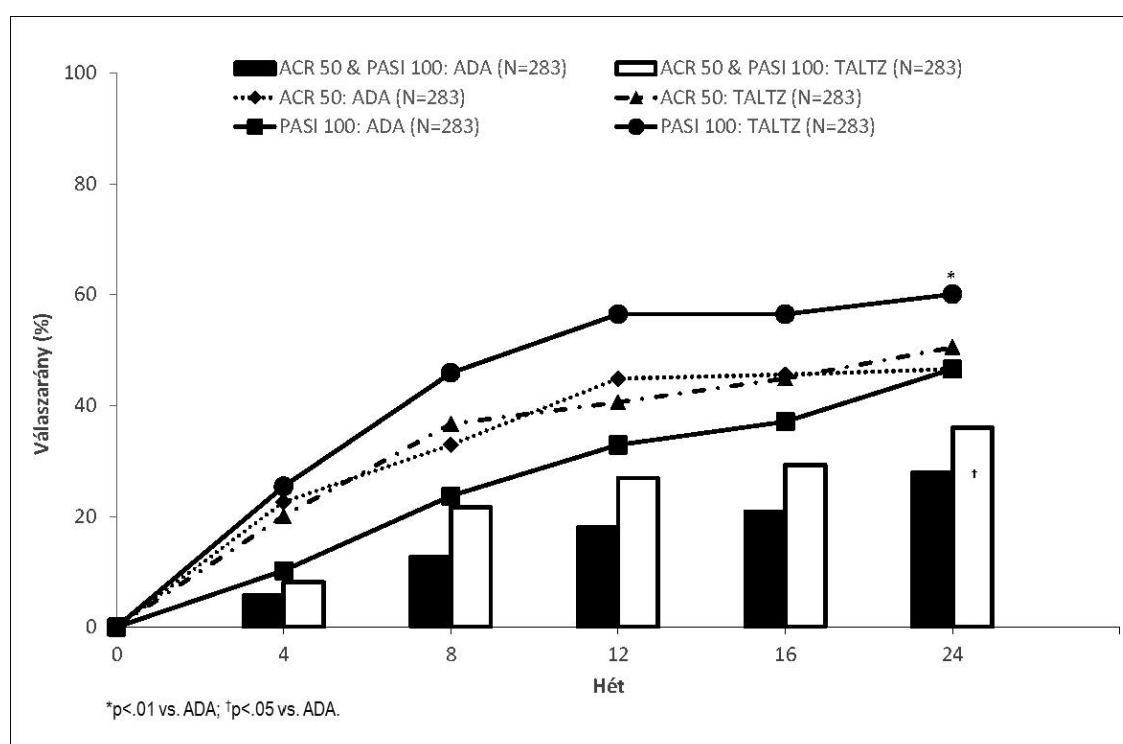
A Taltz hatásosságát és biztonságosságát az adalimumabbal (ADA) összevetve tanulmányozták egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, a vizsgálatot értékelők számára vakosított, párhuzamos csoportos vizsgálatban (SPIRIT-H2H), amelyben 566 olyan, arthritis psoriaticában szenvedő beteg vett részt, akit korábban nem kezeltek biológiai betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerrel (biologic disease-modifying anti-rheumatic drug, bDMARD). A betegeket a kiinduláskor egyidejűleg alkalmazott cDMARD-kezelés és közepesen súlyos vagy súlyos psoriasis fennállása (PASI $\geq 12$ , BSA $\geq 10$  és sPGA $\geq 3$ ) szerint stratifikálták.

A Taltz az adalimumabbal szemben superior volt az elsődleges vizsgálati végpont, azaz a 24. héten



egyidejűleg elért ACR 50 és PASI 100 válasz tekintetében (Taltz 36,0% vs. ADA 27,9%;  $p = 0,036$ ; 95%-os konfidencia intervallum [0,5%; 15,8%]). Ezen felül a Taltz non-inferiornak bizonyult (az előre meghatározott küszöb: -12% alapján) az adalimumabbal szemben az ACR 50 tekintetében (ITT szerinti elemzés: Taltz 50,5% vs. ADA 46,6%; 3,9% különbség vs. ADA; 95%-os konfidencia intervallum [-4,3%; 12,1%]; PPS szerinti elemzés: Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, különbség: -0,8% [CI:-10,3; 8,7%]), illetve superior volt a 24. heti PASI 100 tekintetében (Taltz: 60,1% vs. ADA: 46,6%;  $p = 0,001$ ), amelyek a vizsgálat fő másodlagos végpontjait jelentették. Az 52. héten az ADA-kezelésben részesülőkhöz képest a Taltz-kezelésben részesült betegek nagyobb hányada érte el az egyidejű ACR50 és PASI 100 választ (39% [111/283] szemben a 26%-kal [74/283]), illetve a PASI 100 választ (64% [182/283] szemben a 41%-kal [117/283]). A Taltz- és az ADA-kezelésre kialakuló ACR50 válasz hasonló volt (49,8% [141/283] szemben a 49,8%-kal [141/283]). A Taltz-kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak monoterápiá, illetve metotrexáttal együtt történő alkalmazás esetén.

**5. ábra** Az elsődleges végpont (egyidejű ACR 50 és PASI 100) és a főbb másodlagos végpontok (ACR 50; PASI 100) válaszarányai a 0 – 24. héten [kezelni szándékozott (ITT) csoport, NRI]\*\*



\*\* Taltz 160 mg a 0. héten, majd 80 mg 2 hetente a 12. hétig, majd ezt követően 4 hetente közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél; illetve 160 mg a 0. héten, majd 80 mg 4 hetente a többi beteg esetében; ADA 80 mg a 0. héten, majd 40 mg 2 hetente az 1. héttől közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél, illetve 40 mg a 0. héten, majd 40 mg 2 hetente a többi beteg esetében.

A szignifikancia szint csak az előre meghatározott végpontra vonatkozik, amelyet teszteltek a multiplicitás szempontjából is.

#### Axiális spondyloarthritis

A Taltz-ot összesen 960 axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegnél, három randomizált, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (kettő radiológiai, és egy nem radiológiai axiális spondyloarthritis vizsgálatban).

## Radiológiai axiális spondyloarthritis

A Taltz-ot összesen 657 felnőtt betegnél, két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (COAST-V és COAST-W) értékelték, akiknek a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID-ok) történő kezelés ellenére a Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) értéke  $\geq 4$  volt, a teljes hátfájdalom pedig  $\geq 4$  a numerikus értékelőskálán. Mindkét vizsgálatban kiindulási értéként a betegeknek átlagosan 17 éve álltak fenn a tünetek (a medián 16 év volt). A kiinduláskor a betegek körülbelül 32%-a kapott egyidejűleg alkalmazott cDMARD-kezelést.

A COAST-V 341, korábban biológiai kezelésben nem részesült beteget értékelt, akik 80 mg, vagy 160 mg Taltz-ot kaptak a 0. héten, majd 80 mg-ot 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W], vagy 40 mg adalimumabot kaptak kéthetente vagy placebót. A placebóval kezelt betegeket a 16. héten újrarandomizálták, hogy megkapják a Taltz-kezelést (160 mg kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W]). Az adalimumabbal kezelt betegeket a 16. héten újrarandomizálták, hogy Taltz-kezelést kapjanak (80 mg Q2W vagy Q4W).

A COAST-W 316 olyan beteget értékelt, akiket korábban már kezelték 1 vagy 2 TNF-gátlóval (90%-uk nem megfelelően reagált, és 10%-uk intoleráns volt a TNF-gátlókra). A betegek 80 mg, vagy 160 mg Taltz-ot kaptak a 0. héten, majd 80 mg-ot 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W], vagy placebót. A placebóval kezelt betegeket a 16. héten újrarandomizálták, hogy megkapják a Taltz-kezelést (160 mg kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W]).

Az elsődleges végpont mindkét vizsgálat esetén az ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society, a Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelése) választ elérő betegek aránya volt a 16. héten.

### *Klinikai válasz*

Mindkét vizsgálatban a 80 mg Taltz-cal 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W] kezelt betegek nagyobb javulást mutattak az ASAS40 és ASAS20 válasz tekintetében a 16. héten a placebo-csoporthoz képest (12. táblázat). A betegek válaszai az egyidejűleg alkalmazott kezelési módoktól függetlenül hasonlóak voltak. A COAST-W-ben a korábban alkalmazott TNF-gátlók számától függetlenül látható volt a válaszreakció.

**12. táblázat Hatásossági eredmények a COAST-V és a COAST-W vizsgálatban a 16. héten**

	COAST-V korábban biológiai kezelésben nem részesült				COAST-W korábban TNF-gátlókkal kezelt		
	Taltz 80 mg Q4W <sup>a</sup> (n = 81)	Placebo (n = 87)	Különbség a placebóhoz képest <sup>g</sup>	Adalimumab 40 mg Q2W (n = 90)	Taltz 80 mg Q4W <sup>c</sup> (n = 114)	Placebo (n = 104)	Különbség a placebóhoz képest <sup>g</sup>
ASAS20 válasz <sup>b</sup> , 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 válasz <sup>b,c</sup> , 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							
Változás a kiinduláshoz képest	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3; -0,8)***
Kiindulás	3,7	3,9		3,7	4,2	4,1	
BASDAI pontszám							
Változás a kiinduláshoz képest	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1, -0,9) ***	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8, -0,7)***
Kiindulás	6,8 <sup>i</sup>	6,8 <sup>i</sup>		6,7 <sup>i</sup>	7,5	7,3	
MR gerinc SPARCC <sup>d</sup>							
Változás a kiinduláshoz képest	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6, -6,4)***	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0; -2,5)**
Kiindulás	14,5	15,8		20,0	8,3	6,4	
BASDAI50 <sup>e</sup> n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1)***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) <sup>i</sup>	10 (9,6%) <sup>i</sup>	12,3 (2,8; 21,8)*

	COAST-V korábban biológiai kezelésben nem részesült				COAST-W korábban TFN-gátlókkal kezelt		
	Taltz 80 mg Q4W <sup>a</sup> (n = 81)	Placebo (n = 87)	Különbség a placebóhoz képest <sup>g</sup>	Adalimumab 40 mg Q2W (n = 90)	Taltz 80 mg Q4W <sup>c</sup> (n = 114)	Placebo (n = 104)	Különbség a placebóhoz képest <sup>g</sup>
ASDAS <2,1; n (%) (alacsony betegségaktivitás), NRI	35 (43,2%) <sup>h</sup>	11 (12,6%) <sup>h</sup>	30,6 (17,7; 43,4)***	34 (37,8%)*** <sup>h</sup>	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS <1,3; n (%) (inaktív betegség), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3)**	14 (15,6%)**	4 (3,5%)	1 (1,0%) <sup>i</sup>	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI <sup>f</sup> Változás a kiinduláshoz képest	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0, -0,3)*	-2,3*	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9, -0,1) *
Kiindulás	7,5	8,1		8,2	10,0	9,0	
SF-36 PCS Változás a kiinduláshoz képest	7,7	3,6	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0; 7,4) ***
Kiindulás	34,0	32,0		33,5	27,5	30,6	

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) csoportban; NRI = nem válaszoló adatoknak figyelembe vételével; azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (A Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelésének egészségmutatója); ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás érték); BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás index); CFB = a legkisebb négyzetek átlagának változása a kiindulási érték és a 16. hét között; MR gerinc SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium mágneses rezonanciavizsgálaton alapuló gerincértékelési pontszáma (23 diszkovertebrális egység értéke)

<sup>a</sup> A 0. héten a betegek 80 mg vagy 160 mg Taltz-ot kaptak.

<sup>b</sup> Az ASAS20 választ úgy határozták meg, mint  $\geq 20\%$  javulás és a 4 doménből (a beteg általános állapota, gerincfájdalom, funkció, gyulladás) a kiindulási értékhez képest  $\geq 1$  egység abszolút javulás (tartomány 0-tól 10-ig)  $\geq 3$  esetben, amennyiben a maradék doménben nincsen  $\geq 20\%$  és  $\geq 1$  egység (tartomány 0-tól 10-ig) mértékű súlyosbodás. Az ASAS40 választ úgy határozták meg, mint  $\geq 40\%$  javulás és a 4 doménből a kiindulási értékhez képest  $\geq 2$  egység abszolút javulás  $\geq 3$  esetben, amennyiben a maradék doménben nincsen súlyosbodás.

<sup>c</sup> Elsődleges végpont

<sup>d</sup> Az MR adattal rendelkező ITT betegek száma a kiinduláskor: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n = 85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.

<sup>e</sup> A BASDAI50 választ úgy határozták meg, hogy  $\geq 50\%$ -os BASDAI pontszám-növekedés a kiinduláshoz képest.

<sup>f</sup> ASAS HI: A Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelésének egészségmutatója (ASAS HI) az összes domén esetében.

<sup>g</sup> A jelentett értékek kategorikus változók esetében a különbség %-ban (95%-os CI), míg a folyamatos változók esetében a különbség a legkisebb négyzetek módszere szerint (95%-os CI).

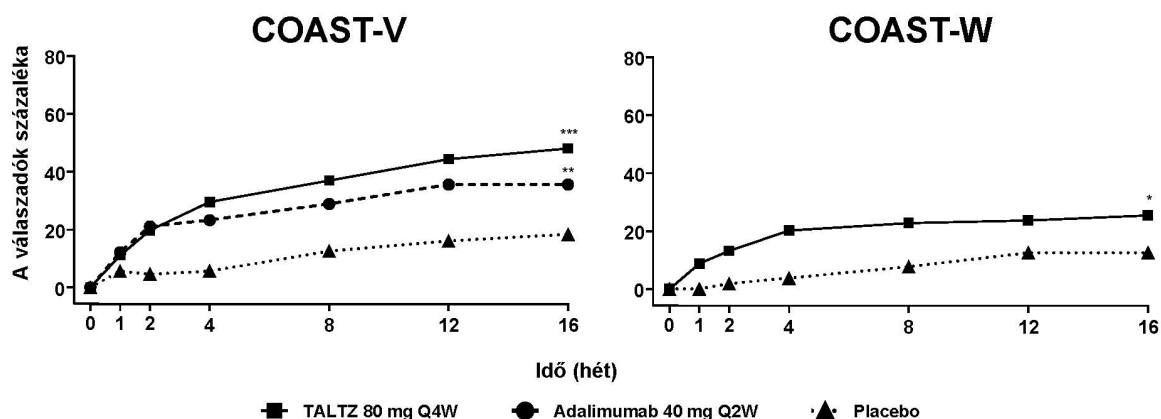
<sup>h</sup> post hoc analízis, nem korrigálva a multiplicitás szempontjából

<sup>i</sup> előre meghatározott, de multiplicitás szempontjából nem kapuzott

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  a placebóval összehasonlítva.

Az ASAS40 válaszkritériumainak főbb komponenseiben (gerincfájdalom, BASFI, a betegek általános felmérése, merevség), és a betegségaktivitás más mérőszámaiban, például a CRP-ben javulást tapasztaltak a 16. héten.

6. ábra ASAS40 válaszokat elérő betegek aránya a COAST-V és a COAST-W vizsgálatokban a 16. hétig, NRI<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták  
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  a placebóval összehasonlítva.

A kiindulási CRP értékektől, a kiindulási ASDAS pontoktól, és az MR gerinc SPARCC pontoktól függetlenül hasonló ASAS40 választ tapasztaltak a betegeknél. Az ASAS40 választ igazolták az életkortól, nemtől, rassztól, a betegség fennállásának időtartamától, a kiindulási testtömegetől, a kiindulási BASDAI pontszámoktól, és a korábbi biológiai terápiától függetlenül.

A COAST-V és a COAST-W vizsgálatokban a hatásosság az 52. hétig megmaradt a 12. táblázatban bemutatott végpontok alapján, beleértve az ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI, és az ASAS HI válaszarányokat.

#### Egészséggel kapcsolatos eredmények

A gerincfájdalomban a placebohoz képes legkorábban már az 1. héten is javulás mutatkozott, és ez fennmaradt a 16. hétig. [Taltz vs. placebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]; a placebóval szemben a fáradékonyság és a gerincmobilitás javulást mutatott a 16. héten. A javulás a gerincfájdalomban, fáradékonyságban és gerincmobilitásban fennmaradt az 52. hétig.

#### Nem radiológiai axiális spondyloarthritis

A Taltz-ot egy randomizált, kettős vak, 52 hetes placebokontrollos periódusban (COAST-X) értékelték, 303 felnőtt beteg részvételével, akiknek legalább 3 hónapja aktív axiális spondyloarthritis volt. A betegeknél a gyulladást objektíven jeleznie kellett a megemelkedett C-reaktív protein (CRP) szintnek és/vagy a mágneses rezonancia vizsgálattal (MR) kimutatható sacroiliitisnek, a sacroiliacalis ízület strukturális sérülésének biztos radiológiai bizonyítéka nélkül. A betegeknél a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID-ok) történő kezelés ellenére a Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) értéke  $\geq 4$  volt, a gerincfájdalom pedig  $\geq 4$  a 0-tól 10-ig terjedő numerikus értékelőskálán (Numerical Rating Scale, NRS). A betegek 80 mg, vagy 160 mg Taltz-ot kaptak a 0. héten, majd 80 mg-ot 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W], vagy placebo. A 16. héten meg volt engedve a dózismódosítás és/vagy az egyidejűleg alkalmazott kezelések (NSAID-ok, cDMARD-ok, kortikoszteroidok, fájdalomcsillapítók) megkezdése.

A kiinduláskor a betegek átlagosan 11 éve mutatták a nem radioológiai AxSpA tüneteit és körülbelül 39%-a kapott egyidejűleg alkalmazott cDMARD-kezelést.

Az elsődleges végpont az ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society, a Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelése) választ elérő betegek aránya volt a 16. héten.

### Klinikai válasz

A 80 mg Taltz-cal 4 hetente [Q4W] kezelt betegek nagyobb arányban érték el az ASAS40 választ a 16. héten a placebocsoporthoz képest (13. táblázat). A válaszok az egyidejűleg alkalmazott kezelési módoktól függetlenül hasonlóak voltak.

**13. táblázat Hatásossági eredmények a COAST-X vizsgálatában a 16. héten, NRI<sup>a,b</sup>**

	<b>Taltz 80 mg Q4W<sup>c</sup></b> <b>(n = 96)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 105)</b>	<b>Különbség a</b> <b>placebóhoz képest<sup>h</sup></b>
ASAS20 válasz <sup>d</sup> , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
ASAS40 válasz <sup>d,e</sup> , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
<b>ASDAS</b>			
Változás a kiinduláshoz képest	-1,1	-0,6	-0,5
Kiindulás	3,8	3,8	(-0,8; -0,3) ***
<b>BASDAI pontszám</b>			
Változás a kiinduláshoz képest	-2,2	-1,5	-0,7
Kiindulás	7,0	7,2	(-1,3; -0,1) *
<b>MR SIJ SPARCC<sup>f</sup></b>			
Változás a kiinduláshoz képest	-3,4	-0,3	-3,1
Kiindulás	5,1	6,3	(-4,6; -1,6) ***
ASDAS <2,1; n (%) (alacsony betegségaktivitás), NRI <sup>g</sup>	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
<b>SF-36 PCS</b>			
Változás a kiinduláshoz képest	8,1	5,2	2,9
Kiindulás	33,5	32,6	(0,6; 5,1) *

<sup>a</sup> Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) csoportban; NRI = nem válaszolók adatainak figyelembe vételével. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás érték); BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás index); Változás a kiinduláshoz képest = legkisebb négyzetek átlagának változása a kiindulási érték és a 16. hét között; MR SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint (Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium mágneses rezonanciavizsgálata alapján a sacroiliacalis ízület értékelési pontszáma)

<sup>b</sup> Azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

<sup>c</sup> A 0. héten a betegek 80 mg vagy 160 mg Taltz-ot kaptak.

<sup>d</sup> Az ASAS20 választ úgy határozták meg, mint  $\geq 20\%$  javulás és a 4 doménből (a beteg általános állapota, gerincfájdalom, funkció, gyulladás) a kiindulási értékhez képest  $\geq 1$  egység abszolút javulás (tartomány 0-tól 10-ig)  $\geq 3$  esetben, amennyiben a maradék doménben nincsen  $\geq 20\%$  és  $\geq 1$  egység (tartomány 0-tól 10-ig) mértékű súlyosbodás. Az ASAS40 választ úgy határozták meg, mint  $\geq 40\%$  javulás és a 4 doménből a kiindulási értékhez képest  $\geq 2$  egység abszolút javulás  $\geq 3$  esetben, amennyiben a maradék doménben nincsen súlyosbodás.

<sup>e</sup> Elsődleges végpont a 16. héten.

<sup>f</sup> Az MR-adattal rendelkező ITT betegek száma a kiinduláskor és a 16. héten: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.

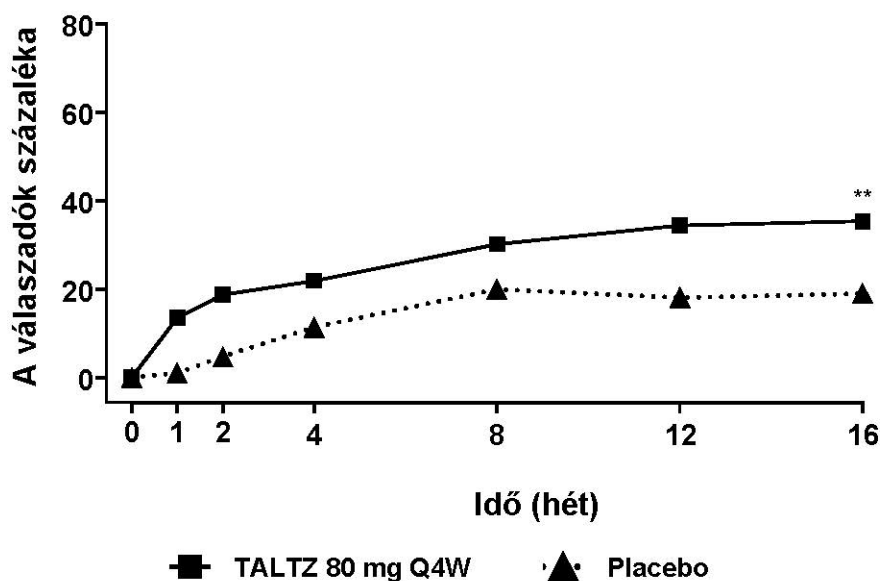
<sup>g</sup> Azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták. A százalékos adatok az ITT csoporton belül ASDAS  $\geq 2,1$  kiindulási értékkel rendelkező betegek számán alapulnak.

<sup>h</sup> A jelentett értékek kategorikus változók esetében a különbség %-ban (95%-os CI), míg a folyamatos változók esetében a különbség a legkisebb négyzetek módszere szerint (95%-os CI).

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  a placebóval összehasonlítva.

Az ASAS40 válaszkritériumainak főbb komponenseiben (gerincfájdalom, BASFI, a betegek általános felmérése, merevség), és a betegségaktivitás más mérőszámaiban szignifikáns klinikai javulást tapasztaltak a 16. héten.

7. ábra ASAS40 válaszokat elérő betegek aránya a COAST-X vizsgálatban a 16. hétig, NRI<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták  
 \*\*  $p < 0,01$  a placebóval összehasonlítva.

A hatásosság az 52. hétig megmaradt a 13. táblázatban bemutatott végpontok alapján.

#### Egészséggel kapcsolatos eredmények

A gerincfájdalomban a placebohoz képes legkorábban már az 1. héten is javulás mutatkozott, és ez fennmaradt a 16. hétig. [Taltz vs. placebo: COAST-X: -2,4 vs. -1,5]. Ezen felül a 16. és az 52. hétre a placebóval kezelt betegekhez képest több Taltz-cal kezelt érte el a jó egészségügyi állapotot (ASAS HI  $\leq 5$ ).

#### Az axiális spondyloarthritis kezelésének hosszú távú kimenetele

A COAST-V/W/X (52 hét), három pivotális vizsgálat bármelyikét befejező betegeknek felajánlották a részvételt egy hosszú távú kiterjesztéses és randomizált kezelés-leállítási vizsgálatban (COAST-Y, a négyhetente [Q4W] adott Taltz csoportba 350, a kéthetente [Q2W] adott Taltz csoportba 423 beteget vontak be). A 157/773 (20,3%) remissziót (ASDAS [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás érték] legalább egyszer  $< 1,3$ , és nem volt  $\geq 2,1$  ASDAS értékük a 16. és a 20. héten) elérő beteg közül a Taltz-kezelésben legfeljebb 76 hétig részesülő 155 beteget randomizáltak a COAST-Y vizsgálatba a 24. héten (placebo,  $n=53$ ; Taltz Q4W,  $n=48$  és Taltz Q2W,  $n=54$ ); akik közül 148 beteg (95,5%) vett részt a 64. heti viziten (placebo,  $n=50$ ; Taltz Q4W,  $n=47$ ; Taltz Q2W,  $n=51$ ). Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt a randomizált kezelés-leállítási populációban, akiknél a 24-64. héten nem alakult ki fellángolás (Taltz Q2W és Taltz Q4W összevont csoportok szemben a placebóval). Az összevont Taltz csoportban (83,3% [85/102],  $p < 0,001$ ) és a Taltz Q4W csoportban (83,3% [40/48],  $p = 0,003$ ) a betegek szignifikánsan nagyobb hányadánál (NRI) nem volt fellángolás a 24-64. hét során, mint azoknál, akiket Taltz-ról placebóra átállítottak (54,7% [29/53]). A Taltz (mind az összevont Taltz, mind a Taltz Q4W csoportban) szignifikánsan késleltette a fellángolásig eltelt időt (lograng-próba  $p < 0,001$ , valamint  $p < 0,01$ ) a placebóhoz képest.

A folyamatos Q4W Taltz-kezelésben részesülő betegeknél ( $n=157$ ) az ASAS40, ASDAS  $< 2,1$  és BASDAI50 válasz a 116. hétig fennmaradt.

#### Immunizációk

Egy egészséges önkéntesek bevonásával történt vizsgálatban nem merült fel a biztonságosságra vonatkozó kétség a két inaktívált vakcinával (tetanus és pneumococcus) kapcsolatban, melyeket

ixekizumab két adagját követően (160 mg, majd két héttel később egy 80 mg-os második adag) adtak be. Mindazonáltal az immunizációra vonatkozó adatok nem voltak elégségesek ahhoz a következtetéshez, hogy Taltz alkalmazását követően megfelelő immunválasz várható ezekre a vakcinákra.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Taltz vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően plakkos psoriasis és arthritis psoriatica/axiális spondyloarthritis kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Psoriasisos betegeknél az 5–160 mg dózistartományban adott egyszeri subcutan ixekizumab alkalmazását követően az átlagos csúcskoncentráció 4–7 napon belül jelentkezett. Az átlagos (standard eltérés, SD) maximális ixekizumab plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ) a 160 mg-os kezdő adagot követően 19,9 (8,15)  $\mu\text{g/ml}$  volt.

Az ixekizumab a 160 mg-os kezdő adagot követően a dinamikus egyensúlyi koncentrációt a 8. hétre érte el a 2 hetente adott 80 mg-os (Q2W) adagolási rendben. Az átlagos (SD)  $C_{max, ss}$  és  $C_{trough, ss}$  becült értéke 21,5 (9,16)  $\mu\text{g/ml}$  és 5,23 (3,19)  $\mu\text{g/ml}$ .

A 80 mg Q2W adagolási rendről a 12. héten a 80 mg Q4W adagolási rendre átállított betegeknél az egyensúlyi állapot körülbelül 10 hét után állna be. Az átlagos (SD)  $C_{max, ss}$  és  $C_{trough, ss}$  becült értéke 14,6 (6,04)  $\mu\text{g/ml}$  és 1,87 (1,30)  $\mu\text{g/ml}$ .

A vizsgálatok során az ixekizumab átlagos biohasznosulása a subcutan beadást követően 54%–90% volt.

### Eloszlás

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok során egyensúlyi állapotban az átlagos eloszlási összterfogat 7,11 l volt.

### Biotranszformáció

Az ixekizumab egy monoklonális antitest, mely katabolikus útvonalakon kis méretű peptidekre és aminosavakra bomlik, ugyanúgy, mint az endogén immunglobulinok.

### Elimináció

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok során az átlagos szérum clearance 0,0161 l/óra volt. A clearance a dózistól független. Plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai vizsgálat alapján becült átlagos eliminációs felezési idő 13 nap.

### Linearitás/nonlinearitás

Subcutan injekcióként beadva az expozíció (AUC) arányosan növekedett az 5–160 mg dózistartományban.

## Farmakokinetikai tulajdonságok a különböző javallatok esetén

A Taltz farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak a plakkos psoriasis, arthritis psoriatica, radiológiai axiális spondyloarthritis és a nem radiológiai axiális spondyloarthritis javallatok esetén.

### Idősek

A klinikai vizsgálatok során Taltz-cal kezelt 4204 plakkos psoriasisban szenvedő beteg közül összesen 301 volt 65 éves vagy idősebb, és 36 volt 75 éves vagy idősebb. A klinikai vizsgálatok során Taltz-cal kezelt 1118 arthritis psoriaticában szenvedő beteg közül összesen 122 volt 65 éves vagy idősebb, 6 beteg volt 75 éves vagy idősebb.

A korlátozott számú (életkor  $\geq 65$  év:  $n = 94$ , életkor  $\geq 75$  év:  $n = 12$ ) idős beteggel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok alapján az idős betegekénél a clearance hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabbak esetében.

### Vese- vagy májkárosodás

A vese- vagy májkárosodásnak az ixekizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelő külön klinikai farmakológiai vizsgálatot nem végeztek. Az IgG monoklonális antitestek közé tartozó intakt ixekizumab renális eliminációja várhatóan alacsony és kis jelentőségű. Mivel az IgG monoklonális antitestek főleg intracelluláris katabolizmus útján eliminálódnak, a májkárosodás várhatóan hasonlóképpen nem befolyásolja az ixekizumab clearance-ét.

### Gyermekek és serdülők

Plakkos psoriasisban szenvedő (6 éves és annál idősebb és 18 évesnél fiatalabb) gyermekek és serdülők az ajánlott gyermekgyógyászati adagolási rendnek megfelelően 12 héten át ixekizumab-kezelést kaptak. A 12. héten az 50 kg-nál nagyobb és a 25 és 50 kg közötti testtömegű betegekénél a legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi koncentráció átlaga és  $\pm$  szórása (SD) sorrendben  $3,8 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  és  $3,9 \pm 2,4$   $\mu\text{g/ml}$  volt.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az ismételt adagolású dózistoxicitási, farmakológiai biztonságossági, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Cynomolgus majmoknak 39 héten át legfeljebb 50 mg/kg heti dózisban subcutan adott ixekizumab nem okozott szervi toxicitást vagy az immunműködésre kifejtett nemkívánatos hatásokat (pl. T-sejt-függő antitestválaszt, vagy a természetes ölüsejtek aktivitását). A majmoknak subcutan adott heti 50 mg/kg dózis körülbelül 19-szerese a Taltz 160 mg-os kezdő adagjának, és a javasolt adagolási rend szerint kezelt embereknél várható egyensúlyi állapotú átlagos expozíciónál legalább 61-szer nagyobb expozíciót (AUC) okoz a majmokban.

Az ixekizumab karcinogén vagy mutagén potenciálját értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

13 héten át heti 50 mg/kg, subcutan adott adaggal kezelt ivarérett cynomolgus majmoknál a reproduktív szervekre, a menstruációs ciklusra vagy a spermára vonatkozó hatásokat nem figyeltek meg.

Fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatok során kimutatták, hogy az ixekizumab átjutott a placentán, és jelen volt az utód vérében, annak legfeljebb 6 hónapos koráig. A postnatalis mortalitás magasabb előfordulási arányát figyelték meg az ixekizumabbal kezelt majmok utódainál, mint az egyidejű kontroll-csoportnál. Ez elsődlegesen koraszüléssel vagy az utódnak a szülő általi elhanyagolásával állt összefüggésben, mely gyakran megfigyelhető a nem humán főemlős-vizsgálatok során, és klinikailag lényegtelennek tartják.



## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

szacharóz  
poliszorbát 80  
injekcióhoz való víz  
nátrium-hidroxidot használhatnak a pH beállításához

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.  
Nem fagyasztható!  
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Taltz hűtés nélkül legfeljebb 30 °C hőmérsékleten legfeljebb 5 napig tárolható.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

1 ml oldat I-es típusú, átlátszó üveg fecskendőben.  
1, 2 vagy 3 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A fecskendő használatára vonatkozó, a betegtájékoztatóban található utasításokat gondosan be kell tartani.

Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

A Taltz nem alkalmazható, ha részecskék jelennek meg benne, vagy ha az oldat zavaros és/vagy határozottan barna színű.

A Taltz-ot tilos alkalmazni, ha le volt fagyasztva.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

#### **40 mg ixekizumab előkészítése 25–50 kg testtömegű gyermekek részére**

A 40 mg-os ixekizumab dózisokat szakképzett egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia. Csak a Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény használható a felírt 40 mg-os gyermekgyógyászati adag előkészítéséhez.

1. Ürítse ki az előretöltött fecskendő teljes tartalmát egy steril, tiszta injekciós üvegbe. NE

- rázza fel!
2. Egy 0,5 ml-es vagy 1 ml-es eldobható fecskendő és steril tű segítségével szívja fel az injekciós üvegből a felírt dózist (40 mg-hoz 0,5 ml-t).
  3. Cserélje ki a tűt és egy 27G-s, steril tűvel adja be a gyógyszert a betegnek. A injekciós üvegben maradt, fel nem használt ixekizumabot meg kell semmisíteni.

A szobahőmérsékleten előkészített ixekizumabot a steril injekciós üveg átlyukasztásától számított 4 órán belül be kell adni.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. április 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. december 17.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Előretöltött injekciós tollanként 80 mg ixekizumabot tartalmaz milliliterenként.

Az ixekizumab előállítása CHO (chinese hamster ovary, kínai hörcsög ovarium) sejtekben rekombináns DNS technológiával történik.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Plakkos psoriasis

A Taltz közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott szisztémás kezelésre szoruló felnőtteknél.

#### Gyermekekori plakkos psoriasis

A Taltz közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott szisztémás kezelésre szoruló, 6 éves vagy annál idősebb és legalább 25 kg testtömegű gyermekeknél, és serdülőknél.

#### Arthritis psoriatica

A Taltz az aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott önmagában vagy metotrexáttal kombinálva azoknál a felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerrel (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) végzett kezelésre (lásd 5.1 pont).

#### Axiális spondyloarthritis

##### *Spondylitis ankylopoetica (radiológiai axiális spondyloarthritis)*

A Taltz az aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott azoknál a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

##### *Nem radiológiai axiális spondyloarthritis*

A Taltz az aktív nem radiológiai axiális spondyloarthritis kezelésére javallott azoknál a felnőtt betegeknek, akiknél a megemelkedett C-reaktív protein (CRP) és/vagy a mágneses rezonancia vizsgálat (MR) objektíven jelzi a gyulladás jelenlétét, és nem reagáltak megfelelően a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID-ok).

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A gyógyszer alkalmazása az indikációkban szereplő betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos vezetése és felügyelete alatt kell történnjen.

### Adagolás

#### *Plakkos psoriasis felnőtteknél*

Az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg (egy injekció) a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten, ezután 80 mg-os fenntartó adag (egy injekció) minden 4. héten (Q4W).

#### *Gyermekkori plakkos psoriasis (6 éves vagy annál idősebb életkor)*

6 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre hatásossági és biztonságossági adatok (lásd 5.1 pont). A rendelkezésre álló adatok nem támogatják a 25 kg testtömeg alatti adagolást.

Gyermekek esetén a subcutan injekciók javasolt dózisa az alábbi testtömeg-kategóriákon alapulnak:

A gyermek testtömege	Javasolt kezdő dózis (0. hét)	Javasolt adag ezt követően négyhetente (Q4W)
50 kg felett	160 mg (két 80 mg-os injekció)	80 mg
25–50 kg	80 mg	40 mg

A 40 mg-os ixekizumab dózisokat szakképzett egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia a kereskedelemben kapható Taltz 80 mg/1 ml-es előretöltött fecskendő felhasználásával.

A Taltz 80 mg előretöltött injekciós toll csak azoknál a gyermekeknél használható, akiknek 80 mg-os adagra van szükségük a dózis előkészítése nélkül.

A Taltz alkalmazása nem javasolt 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél. A gyermekek testtömegét fel kell jegyezni, és a kezelések előtt rendszeresen ellenőrizni kell.

#### *Arthritis psoriatica*

Az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg (egy injekció) minden 4. héten. Arthritis psoriatica mellett közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban is szenvedő betegeknél a plakkos psoriasisra vonatkozó adagolási rend javasolt.

#### *Axiális spondyloarthritis (radiológiai és nem radiológiai)*

Az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg minden 4. héten (további információkért lásd az 5.1 pontot).

Az összes javallat esetén (plakkos psoriasis felnőtteknél és gyermekeknél, arthritis psoriatica, axiális spondyloarthritis) a kezelés abbahagyása mérlegelendő azoknál a betegeknél, akik 16-20 hetes kezelés után nem mutatnak terápiás választ. A kezdetben részleges válaszreakciót mutató egyes betegek a kezelés 20. hét utáni folytatásakor további javulást mutathatnak.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek (≥ 65 évesek)*

Nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

75 éves vagy annál idősebbek esetén korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

#### *Vese- vagy májkárosodás*

Nem végeztek vizsgálatokat a Taltz-cal ezeknél a betegcsoportoknál. Az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

## Gyermekek és serdülők

### *Gyermekkori plakkos psoriasis (25 kg testtömeg és 6 éves életkor alatt)*

A Taltz-nak 25 kg alatti testtömegű és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelés esetén nincs releváns alkalmazása.

### *Gyermekkori arthritis psoriatica*

A Taltz biztonságosságát és hatásosságát 2–<18 éves, arthritis psoriaticában (a juvenilis idiopathias arthritis egy típusában) szenvedő gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A Taltz-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél arthritis psoriatica indikáció esetén nincs releváns alkalmazása.

## Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.

A Taltz-ot subcutan injekcióként kell beadni. Az injekció beadásának helye változtatható. Ha lehetséges, az injekció beadásának helyeként a psoriasisos bőrterületeket kerülni kell. Az oldatot/injekciós tollat tilos felrázni.

Amennyiben az egészségügyi szakember alkalmasnak találja, a subcutan injekciós technika megfelelő elsajátítása után a betegek maguknak is beadhatják a Taltz-ot, azonban a kezelőorvosnak a betegek megfelelő követéséről gondoskodnia kell. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban és a használati útmutatóban található.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

Klinikailag jelentős aktív fertőzések (pl. aktív tuberculosis, lásd 4.4 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

### Fertőzések

A Taltz-kezeléshez a fertőzések, mint pl. felső légúti fertőzés, orális candidiasis, conjunctivitis és gombás bőrfertőzések (lásd 4.8 pont) fokozott gyakorisága társul.

Óvatosan kell alkalmazni a Taltz-ot klinikailag jelentős krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél vagy azoknál, akiknél a kórtörténetben visszatérő fertőzés szerepelt. A betegeket tájékoztatni kell, hogy ha fertőzésre utaló jeleket vagy tüneteket észlelnek, forduljanak orvoshoz. Ha egy fertőzés kialakul, a beteget szorosan monitorozni kell, és ha a beteg a szokásos kezelésre nem mutat terápiás választ, vagy a fertőzés súlyossá válik, a Taltz-kezelést abba kell hagyni. A fertőzés megszűnéséig a Taltz-kezelés nem kezdhető újra.

Aktív tuberculosisban (tbc) szenvedő betegeknél nem szabad Taltz-ot adni. Látens tbc-ben szenvedő betegeknél a Taltz-kezelés elkezdése előtt mérlegelendő a tuberculosis-ellenes kezelés.

## Túlérzékenység

Súlyos túlérzékenységi reakciókat, így például anaphylaxiát, angioedemát, urticariát és ritkán késői (az injekció beadása után 10-14 nappal jelentkező) súlyos túlérzékenységi reakciókat (beleértve a kiterjedt urticariát, a dyspnoét és a magas antitest-titereket is) jelentettek. Ha súlyos túlérzékenységi reakció alakul ki, a Taltz adagolását azonnal fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell elkezdeni.

## Gyulladásos bélbetegségek (ideértve a Crohn-betegséget és a colitis ulcerosát)

Gyulladásos bélbetegségek új eseteinek kialakulásáról vagy exacerbációjáról számoltak be az ixekizumabmal kapcsolatban (lásd 4.8 pont). Az ixekizumab alkalmazása nem ajánlott gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél. Ha a betegnél gyulladásos bélbetegség jelei és tünetei alakulnak ki, vagy a már meglévő gyulladásos bélbetegség exacerbációját tapasztalják, az ixekizumab-kezelést abba kell hagyni, és megfelelő orvosi kezelést kell elkezdeni.

## Immunizáció

A Taltz élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal nem alkalmazható. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinákra adott válaszreakcióra vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok, inaktív vakcinákra adott válaszreakciókra kevés adat van (lásd 5.1 pont).

## Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 80 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Taltz biztonságosságát plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban egyéb immunmodulánsokkal vagy fototerápiával végzett kombinált kezelésben nem értékelték.

A populációs farmakokinetikai elemzésekben az ixekizumab clearance-ére nem voltak hatással az egyidejűleg alkalmazott orális kortikoszteroidok, NSAID-ok, szulfaszalazin vagy a metotrexát.

## Citokróm P450-szubsztrátok

A gyógyszerkölsönhatásokat közepesen súlyos vagy súlyos psoriasisban szenvedő betegeknél tanulmányozó vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy nem lép fel klinikailag jelentős hatás a gyógyszerek farmakokinetikája tekintetében, amikor az ixekizumabot 12 héten át az alábbiakkal együtt adják: CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok (mint a midazolám), CYP2C9 által metabolizált hatóanyagok (mint a warfarin), CYP2C19 által metabolizált hatóanyagok (mint az omeprazol), CYP1A2 által metabolizált hatóanyagok (mint a koffein), illetve CYP2D6 által metabolizált hatóanyagok (mint a dextrometorfán).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és a kezelés után legalább 10 hétig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

### Terhesség

Az ixekizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a vajúdás vagy a posztnatális fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból a Taltz alkalmazását terhesség alatt ajánlatos kerülni.

## Szoptatás

Nem ismert, hogy az ixekizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe, illetve, hogy a lenyelést követően felszívódik-e szisztémásan. Az ixekizumab azonban kis mennyiségben kiválasztódik a cynomolgus majmok tejébe. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy a Taltz-kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

## Termékenység

Az ixekizumab humán termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Taltz nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók (15,5%) és a felső légúti fertőzések (16,4%) (leggyakrabban nasopharyngitis) voltak.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő bejelentésekből származó mellékhatások (1. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, első helyen a leggyakoribb reakcióval. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Ezenkívül minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megállapodás szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

Összesen 8956 beteget kezeltek Taltz-cal plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, axiális spondyloarthritisben és más autoimmun betegségekben szenvedő betegeknél végzett vak és nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatokban. Közülük 6385 beteg kapott legalább egy évig Taltz-ot, ami összességében 19 833 betegévnyi expozíciót jelent felnőtteknél, emellett 196 gyermek kapott legalább egy évig Taltz-ot, ami összességében 207 betegévnyi expozíciót jelent.

**1. táblázat A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő bejelentésekből származó mellékhatások felsorolása**

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	felső légúti fertőzések
	Gyakori	gombás bőrfertőzések, herpes simplex (mucocutan)
	Nem gyakori	influenza, rhinitis, szájüregi candidiasis, conjunctivitis, cellulitis
	Ritka	nyelöcső-candidiasis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	neutropenia, thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	angiooedema
	Ritka	anaphylaxia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	hányinger
	Nem gyakori	gyulladásos bélbetegség
A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	urticaria, bőrküítés, ekzema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Lásd az egyes kiválasztott mellékhatások leírásáról szóló részt

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók*

Az injekció beadásának helyén leggyakrabban megfigyelt reakciók az erythema és a fájdalom voltak. Ezek a reakciók túlnyomórészt enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és nem vezettek a Taltz-kezelés abbahagyásához.

Felnőttek részvételével plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakrabban fordultak elő a <60 kg testtömegű vizsgálati alanyoknál, mint a ≥60 kg testtömegűek csoportjánál (25% vs. 14% Q2W és Q4W kezelésű csoportok összesített adatai alapján). Az arthritis psoriaticában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakrabban fordultak elő a 100 kg alatti testtömegű vizsgálati alanyoknál, mint a ≥100 kg testtömegűek csoportjánál (24% vs. 13% a Q2W és Q4W kezelésű csoportok összesített adatai alapján). Az axiális spondyloarthritisben végzett vizsgálatokban az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók hasonlóak voltak a <100 kg és a ≥100 kg testtömegűek csoportjánál (14% vs. 9% a Q2W és Q4W kezelésű csoportok összesített adatai alapján). Az injekció beadásának helyén észlelt reakciók gyakoriságának növekedése az összesített Q2W és Q4W kezelésű csoportokban sem a plakkos psoriasisban, sem az arthritis psoriaticában, sem az axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél nem eredményezte a kezelés leállításának növekedését.

A fent leírt eredmények a Taltz eredeti gyógyszerformájának használatából származnak. Egy 45 egészséges vizsgálati alany bevonásával végzett egyszeres vak, randomizált, keresztezett vizsgálatban, amelyben az eredeti készítményt a módosított, citrátmentes készítménnyel hasonlították össze, statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb VAS fájdalomértéket kaptak a citrátmentes gyógyszerforma alkalmazásakor, mint az eredeti készítmény esetén az injekció beadása során (a VAS-pontszámok LS átlagának különbsége -21,69) és 10 perccel az injekció beadása után (a VAS-pontszámok LS átlagának különbsége -4,47).



### *Fertőzések*

Felnőttek részvételével plakkos psoriasisban végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatok placebokontrollos periódusában fertőzésekről számoltak be a Taltz-cal legfeljebb 12 héten át kezelt betegek 27,2%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 22,9%-ával.

A fertőzések többsége nem volt súlyos, és intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt, melyek többsége nem tette szükségessé a kezelés abbahagyását. Súlyos fertőzések a Taltz-cal kezelt betegek közül 13-nál (0,6%) és a placebóval kezelt betegek közül 3 betegnél (0,4%) fordultak elő (lásd 4.4 pont). A teljes kezelési időszak alatt fertőzéseket a Taltz-cal kezelt betegek 52,8%-ánál jelentettek (46,9/100 betegév). Súlyos fertőzéseket a Taltz-cal kezelt betegek 1,6%-ánál jelentettek (1,5/100 betegév).

Az arthritis psoriaticában és az axiális spondyloarthritisben végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt infekciók gyakorisága hasonló volt a plakkos psoriasis vizsgálata során megfigyelthez, kivéve az influenza és conjunctivitis mellékhatásokat, amelyek az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél gyakoriak voltak.

### *A neutropenia és thrombocytopenia laboratóriumi értékelése*

A plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban a Taltz-kezelésben részesülő betegek 9%-ánál alakult ki neutropenia. A legtöbb esetben a neutrophilszám a vérben  $\geq 1000$  sejt/mm<sup>3</sup> volt. A neutropenia ilyen szintjei lehetnek tartósak, ingadozhatnak, vagy lehetnek átmenetiek. A Taltz-cal kezelt betegek 0,1%-ánál alakult ki 1000 sejt/mm<sup>3</sup> alatti neutrophilszám. A neutropenia általában nem tette szükségessé a Taltz-kezelés abbahagyását.

A Taltz-cal kezelt betegek 3%-ánál tolódott el a normál kiindulási thrombocytaszám 150 000-75 000 sejt/mm<sup>3</sup> alá. A thrombocytopenia lehet tartós, ingadozhat, vagy lehet átmeneti.

Az arthritis psoriaticában és az axiális spondyloarthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a neutropenia és thrombocytopenia gyakorisága hasonló volt a plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban megfigyelthez.

### *Immunogenitás*

Az ajánlott adagolási renddel végzett Taltz-kezelésben részesülő, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körülbelül 9–17%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és a kezelés 60. hetéig nem járt csökkent klinikai válasszal. A Taltz-cal kezelt betegek körülbelül 1%-ánál azonban igazoltak alacsony gyógyszerkoncentrációval és csökkent klinikai válaszreakcióval járó neutralizáló antitesteket.

Az ajánlott adagolási renddel legfeljebb 52 héten át Taltz-kezelésben részesülő, arthritis psoriaticában szenvedő betegek körülbelül 11%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és körülbelül 8%-ánál igazoltak neutralizáló antitesteket. Nem találtak összefüggést a neutralizáló antitestek jelenléte és a gyógyszerkoncentrációra vagy a hatásosságra kifejtett hatás között.

Az ajánlott adagolási renddel legfeljebb 12 héten át Taltz-kezelésben részesülő, gyermekkori psoriasisban szenvedő betegek közül 21 betegnél (18%) képződtek gyógyszerellenes antitestek, akiknek körülbelül a felénél az antitest-titer alacsony volt, és 5 betegnél (4%) igazoltak alacsony gyógyszerkoncentrációkkal kapcsolatba hozható neutralizáló antitesteket. Nem találtak összefüggést a klinikai válasszal vagy a nemkívánatos eseményekkel.

Az ajánlott adagolási rendnek megfelelően a legfeljebb 16 héten át Taltz-kezelésben részesülő, radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek 5,2%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és 1,5%-ánál (3 beteg) igazoltak neutralizáló antitesteket (neutralising antibodies, NAb). Ennél a 3 betegnél a NAb-pozitív mintáknak alacsony volt az ixekizumab koncentrációja, és egyik betegnél sem alakult ki ASAS40 válasz. Az ajánlott adagolási rendnek megfelelően legfeljebb 52 héten át Taltz-kezelésben részesülő, nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek 8,9%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, az antitest-titer minden esetben alacsony volt, egyik betegnél sem igazoltak neutralizáló

antitesteket, és a gyógyszerellenes antitestek, a gyógyszerkoncentráció, a hatásosság vagy a biztonságosság között nem lehetett nyilvánvaló kapcsolatot megfigyelni.

Az összes javallatot figyelembe véve az immunogenitás és a kezelés következtében kialakuló nemkívánatos események közötti kapcsolatot nem igazolták egyértelműen.

### Gyermekek és serdülők

A 4 hetente Taltz-cal kezelt, plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél megfigyelt biztonságossági profil összességében megfelelt a plakkos psoriasisban szenvedő felnőttekével, kivéve a conjunctivitis, influenza és az urticaria előfordulási gyakoriságát, amelyek gyakoriak voltak. A gyulladással járó bélbetegség is gyakoribb volt a gyermekeknél, de még így is a nem gyakori kategóriába tartozott. A gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatban a 12 hetes, placebokontrollos időszakban a Taltz-csoportban részt vevő betegek 0,9%-ánál fordult elő Crohn-betegség, míg a placebocsoportban ez az arány 0% volt. A Crohn-betegség összesen 4 Taltz-kezelésben részesült betegnél (2,0%) fordult elő a gyermekgyógyászati klinikai vizsgálat placebokontrollos és fenntartó időszakában.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 180 mg subcutan alkalmazott dózisokat adtak, amelyek nem jártak dóziskorlátozó toxicitással. A klinikai vizsgálatok során legfeljebb 240 mg egyszeri, subcutan beadott dózisban történt túladagolásokról számoltak be bármilyen súlyos mellékhatás előfordulása nélkül.

Túladagolás esetén a betegeknél a mellékhatások okozta bármely panasz és tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése javasolt.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, interleukin-gátlók, ATC kód: L04AC13

#### Hatásmechanizmus

Az ixekizumab egy IgG4 monoklonális antitest, amely nagy affinitással (<3 pM) és specificitással kötődik az interleukin-17A-hoz (mind az IL-17A-hoz, mind az IL-17A/F-hez). Az emelkedett IL-17A-koncentráció a keratinocyták proliferációjának és aktivációjának elősegítése révén szerepet játszik a psoriasis, valamint az arthritis psoriatica patogenezisében és az axiális spondyloarthritis patogenezisében azáltal, hogy fokozza a gyulladást, ami eróziós csontkárosodáshoz és patológiás új csontképződéshez vezet. Az ixekizumab az IL-17A neutralizációja révén gátolja ezeket a folyamatokat. Az ixekizumab nem kötődik az IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E vagy az IL-17F ligandokhoz.

*In vitro* kötődési vizsgálatok igazolták, hogy az ixekizumab nem kötődik a humán Fcγ I-, IIa- és IIIa-receptorokhoz vagy a komplement rendszer C1q komponenséhez.

## Farmakodinámiai hatások

Az ixekizumab megváltoztatja az IL-17A által kiváltott vagy szabályozott biológiai válaszreakciókat. Egy I. fázisú vizsgálatban végzett psoriasisos bőrbioopszia-vizsgálatok a vizsgálat megkezdésétől a 43. napig az epidermis vastagsága csökkenésének, a proliferáló keratinocyták, a T-sejtek és a dendritikus sejtek számának, valamint a lokális gyulladáshoz kapcsolódó markerek csökkenésének dóziszfüggő tendenciáját mutatták. Az ixekizumabmal végzett kezelés közvetlen következményeként csökken a plakkos psoriasis léziókban jelen levő erythema, induratio és desquamatio.

Kimutatták, hogy a Taltz (a kezelés megkezdésétől számított 1 héten belül) csökkenti a C-reaktív protein szintjét, amely egy gyulladáshoz kapcsolódó marker.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### Felnőttkori plakkos psoriasis

A Taltz hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték közepesen súlyostól súlyosig terjedő plakkos psoriasisban szenvedő, fototerápiára vagy szisztémás kezelésre szoruló felnőtt betegek (n = 3866) részvételével (UNCOVER-1, UNCOVER-2 és UNCOVER-3). A Taltz hatásosságát és biztonságosságát az etanercepttel szemben is vizsgálták (UNCOVER-2 és UNCOVER-3). A Taltz-kezelésre randomizált betegek közül azokat, akik a 12. héten elérték az sPGA (0,1) választ (static Physicians Global Assessment [statikus orvosi átfogó értékelés]), újra randomizálták további 48 hetes placebo- vagy Taltz-kezelésre (UNCOVER-1 és UNCOVER-2). Azok a Taltz-ra, placebo-ra vagy etanerceptre randomizált betegek, akiknél nem alakult ki az sPGA (0,1) válasz, legfeljebb 48 hétig tartó Taltz-kezelésben részesültek. Ezen túlmenően a hosszú távú hatásosságot és biztonságosságot mindhárom vizsgálatban összesen legfeljebb 5 évig értékelték a vizsgálatban mindvégig részt vevő betegeknél.

A betegek 64%-a részesült előzőleg más szisztémás kezelésben (biológiai, hagyományos szisztémás vagy pszoralén és ultraibolya A [PUVA]), 43,5%-a kapott előzőleg fototerápiát, 49,3%-a hagyományos szisztémás kezelést, 26,4%-a pedig biológiai terápiát. A betegek 14,9%-a kapott legalább egy TNF-alfa elleni szert, 8,7%-a pedig IL-12/IL-23 elleni szert. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 23,4%-ának az anamnézisében szerepelt arthritis psoriatica.

Mindhárom vizsgálat során az elsődleges társvégpont a PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index [Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index]) választ elérő, illetve a „0” („tisztá”) vagy 1 („minimális”) sPGA választ elérő betegek aránya volt a 12. héten a placebóval összehasonlítva. A PASI pontszám medián kiindulási értéke 17,4 és 18,3 között volt; a kiindulási sPGA érték a betegek 48,3%-51,2%-ánál volt súlyos vagy nagyon súlyos; a kiindulási viszketés átlagértéke a numerikus értékelő skálán (Itch Numeric Rating Scale, itch NRS) 6,3–7,1 volt.

### *Klinikai válasz a 12. héten*

Az UNCOVER-1 vizsgálatban 1296 beteget randomizáltak (1:1:1 arányban) 12 hétig tartó vagy placebo- vagy Taltz-kezelésre (egy 160 mg-os kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente vagy 4 hetente [Q2W vagy Q4W]).

## **2. táblázat Hatásossági eredmények az UNCOVER-1 vizsgálatban a 12. héten**

Végpontok	A betegek száma (%)			A válaszarány eltérése a placebóhoz képest (95%-os CI)	
	Placebo (n = 431)	Taltz 80 mg Q4W (n = 432)	Taltz 80 mg Q2W (n = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
„0” (tisztá) vagy „1” (minimális) sPGA érték	14 (3,2)	330 (76,4) <sup>a</sup>	354 (81,8) <sup>a</sup>	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)

Végpontok	A betegek száma (%)			A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)	
	Placebo (n = 431)	Taltz 80 mg Q4W (n = 432)	Taltz 80 mg Q2W (n = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
„0” (tisztá) sPGA érték	0	149 (34,5) <sup>a</sup>	160 (37,0) <sup>a</sup>	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) <sup>a</sup>	386 (89,1) <sup>a</sup>	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) <sup>a</sup>	307 (70,9) <sup>a</sup>	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) <sup>a</sup>	153 (35,3) <sup>a</sup>	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
viszketés NRS érték csökkenése $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) <sup>a</sup>	336 (85,9) <sup>a</sup>	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat) csoportban

Megjegyzés: azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  placebóval összehasonlítva

<sup>b</sup> viszketés NRS érték  $\geq 4$  a kiinduláskor: placebo n = 374, Taltz 80 mg Q4W n = 379, Taltz 80 mg Q2W n = 391

Az UNCOVER-2 vizsgálatban 1224 beteget randomizáltak (1:2:2:2 arányban) 12 hétig tartó vagy placebo-, vagy Taltz-kezelésre (egy 160 mg-os kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente vagy 4 hetente [Q2W vagy Q4W]), vagy heti kétszer 50 mg etanerceptre.

**3. táblázat Hatásossági eredmények az UNCOVER-2 vizsgálatban a 12. héten**

Végpontok	A betegek száma (%)				A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)	
	Placebo (n = 168)	Taltz 80 mg Q4W (n = 347)	Taltz 80 mg Q2W (n = 351)	Etanercept 50 mg hetente kétszer (n = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
„0” (tisztá) vagy „1” (minimális) sPGA érték	4 (2,4)	253 (72,9) <sup>a,b</sup>	292 (83,2) <sup>a,b</sup>	129 (36,0) <sup>a</sup>	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
„0” (tisztá) sPGA érték	1 (0,6)	112 (32,3) <sup>a,b</sup>	147 (41,9) <sup>a,b</sup>	21 (5,9) <sup>c</sup>	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) <sup>a,b</sup>	315 (89,7) <sup>a,b</sup>	149 (41,6) <sup>a</sup>	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) <sup>a,b</sup>	248 (70,7) <sup>a,b</sup>	67 (18,7) <sup>a</sup>	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) <sup>a,b</sup>	142 (40,5) <sup>a,b</sup>	19 (5,3) <sup>c</sup>	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
viszketés NRS érték csökkenés $\geq 4^b$	19 (14,1)	225 (76,8) <sup>a,b</sup>	258 (85,1) <sup>a,b</sup>	177 (57,8) <sup>a</sup>	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat) csoportban.

Megjegyzés: azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  placebóval összehasonlítva

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  etanercepttel összehasonlítva

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  placebóval összehasonlítva

<sup>d</sup> viszketés NRS érték  $\geq 4$  a kiinduláskor: placebo n = 135, Taltz 80 mg Q4W n = 293, Taltz 80 mg Q2W n = 303, etanercept n = 306

Az UNCOVER-3 vizsgálatban 1346 beteget randomizáltak (1:2:2:2 arányban) 12 hétig tartó vagy placebo- vagy Taltz-kezelésre (egy 160 mg-os kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente vagy 4 hetente [Q2W vagy Q4W]), vagy heti kétszer 50 mg etanerceptre.

**4. táblázat Hatásossági eredmények az UNCOVER-3 vizsgálatban a 12. héten**

Végpontok	A betegek száma (%)				A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)	
	Placebo (n = 193)	Taltz 80 mg Q4W (n = 386)	Taltz 80 mg Q2W (n = 385)	Etanercept 50 mg hetente kétszer (n = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
„0” (tiszt) vagy „1” (minimális) sPGA érték	13 (6,7)	291 (75,4) <sup>a,b</sup>	310 (80,5) <sup>a,b</sup>	159 (41,6) <sup>a</sup>	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
„0” (tiszt) sPGA érték	0	139 (36,0) <sup>a,b</sup>	155 (40,3) <sup>a,b</sup>	33 (8,6) <sup>a</sup>	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) <sup>a,b</sup>	336 (87,3) <sup>a,b</sup>	204 (53,4) <sup>a</sup>	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) <sup>a,b</sup>	262 (68,1) <sup>a,b</sup>	98 (25,7) <sup>a</sup>	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) <sup>a,b</sup>	145 (37,7) <sup>a,b</sup>	28 (7,3) <sup>a</sup>	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
viszketés NRS érték csökkenés $\geq 4^b$	33 (20,9)	250 (79,9) <sup>a,b</sup>	264 (82,5) <sup>a,b</sup>	200 (64,1) <sup>a</sup>	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat) csoportban.

Megjegyzés: azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

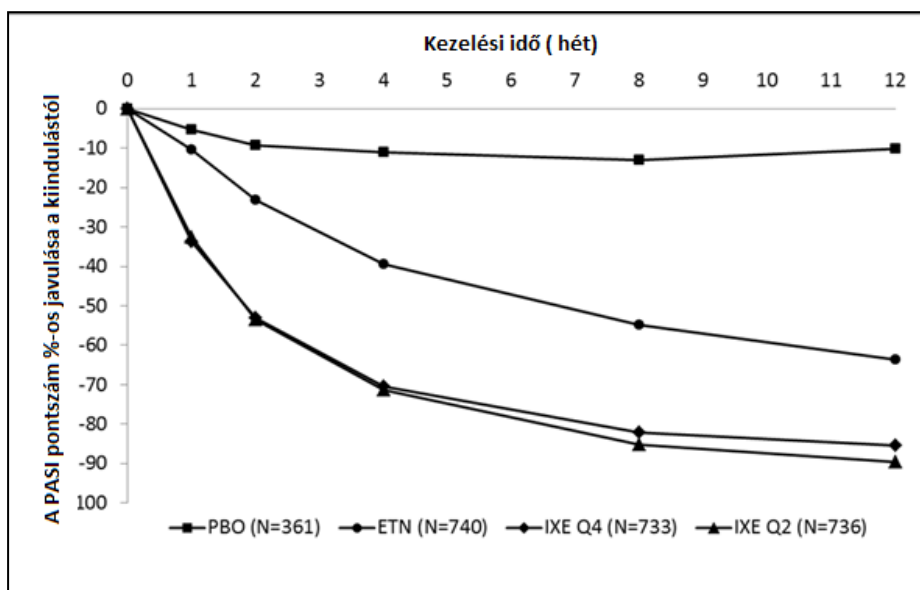
<sup>a</sup>  $p < 0,001$  placebóval összehasonlítva

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  etanercepttel összehasonlítva

<sup>c</sup> viszketés NRS érték  $\geq 4$  a kiinduláskor: placebo n = 158, Taltz 80 mg Q4W n = 313, Taltz 80 mg Q2W n = 320, etanercept n = 312

A Taltz a hatásosság gyors kialakulását eredményezte, az átlagos PASI érték 50%-ot meghaladóan csökkent a második hétre (1. ábra). A PASI 75 választ elérő betegek aránya már az első héten lényegesen magasabb volt a Taltz esetében a placebóval vagy az etanercepttel összehasonlítva. A Taltz-cal kezelt betegek körülbelül 25%-a érte el a  $< 5$  PASI pontszámot a második, és több mint 55% a negyedik hétre, majd ez az arány a 12. hétre 85%-ra nőtt (ugyanaz 3%, 14%, illetve 50% volt az etanercept esetében). A Taltz-cal kezelt betegeknél az első héten szignifikáns javulást tapasztaltak a viszketés súlyosságában is.

**1. ábra PASI pontszám, százalékos javulás minden kiindulás utáni vizsgálatkor (mBOCF) a bevélasztás szerinti csoportban a bevezető adagolási szakaszban - UNCOVER-2 és UNCOVER-3 vizsgálatok**



A Taltz hatásosságát és biztonságosságát az életkortól, nemtől, rassztól, testtömegetől, a PASI pontszámmal mért kiindulási súlyosságtól, a plakkok elhelyezkedésétől, az arthritis psoriatica egyidejű meglététől, illetve a biológiai gyógyszerekkel való előzetes kezeléstől függetlenül igazolták. A Taltz hatásos volt a korábban szisztémás vagy biológiai kezelésben nem részesülő, illetve a korábban biológiai/TNF elleni kezelésben részesülő betegeknél, valamint azoknál, akiknél a biológiai/TNF elleni kezelés sikertelen volt.

Az UNCOVER-2 vizsgálat során a 12. héten az etanercepttel sPGA (0,1) értéket el nem érő betegek közül (n = 200), akiket 4 hét kiürülési időszak után 4 hetente 80 mg Taltz-kezelésre (Q4W) állítottak át, 12 hét Taltz-kezelés után 73% ért el sPGA (0,1) értéket, illetve 83,5% PASI 75 választ.

Az aktív komparátorral lefolytatott két klinikai vizsgálat (UNCOVER-2 és UNCOVER-3) során a súlyos nemkívánatos események aránya 1,9% volt mind az etanercept, mind a Taltz esetében. A nemkívánatos események miatt a kezeléseket 1,2 %-át kellett megszakítani az etanercept, és 2,0%-át a Taltz esetében. A fertőzések aránya 21,5% volt az etanerceptnél és 26,0% a Taltz-nál, a súlyos fertőzések aránya 0,4% volt az etanerceptnél, és 0,5% a Taltz-nál.

#### *A klinikai válasz fennmaradása a 60. héten és legfeljebb 5 évig*

Az UNCOVER-1 és UNCOVER-2 vizsgálatok során az eredetileg Taltz-ra randomizált, és arra a 12. hétig reagáló (vagyis az sPGA pontszámuk 0 vagy 1 volt) betegeket újra randomizálták további 48 hétig vagy placebo- vagy Taltz-kezelésre (80 mg 4 hetente vagy 12 hetente [Q4W vagy Q12W]).

Az sPGA (0,1) választ adó betegeknél, akiket a 12. héten a kezelés megszakítására (azaz placebo-ra) randomizáltak tovább, a relapszusig (sPGA  $\geq$  3) eltelt idő medián értéke 164 nap volt az összevont UNCOVER-1 és UNCOVER-2 vizsgálatokban. Ezek közül a betegek közül 71,5% ért el ismét egy legalább a (0,1) sPGA terápiás választ a Taltz 80 mg Q4W-kezelés újraindítását követő 12 héten belül.

**5. táblázat A terápiás válasz fennmaradása és a hatékonyság a 60. héten (UNCOVER-1 és UNCOVER-2 vizsgálatok)**

Végpontok	A betegek száma (%)				A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)	
	80 mg Q4W (bevezetés) / Placebo (fenntartás) (n = 191)	80 mg Q2W (bevezetés) / Placebo (fenntartás) (n = 211)	80 mg Q4W (bevezetés) / 80 mg Q4W (fenntartás) (n = 195)	80 mg Q2W (bevezetés) / 80 mg Q4W (fenntartás) (n = 221)	80 mg Q4W (bevezetés) / 80 mg Q4W (fenntartás)	80 mg Q2W (bevezetés) / 80 mg Q4W (fenntartás)
Fenntartott „0” (tiszt) vagy „1” (minimális) sPGA	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) <sup>a</sup>	173 (78,3) <sup>a</sup>	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Fenntartott vagy elért „0” (tiszt) sPGA	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) <sup>a</sup>	130 (58,8) <sup>a</sup>	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Fenntartott vagy elért PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) <sup>a</sup>	184 (83,3) <sup>a</sup>	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Fenntartott vagy elért PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) <sup>a</sup>	169 (76,5) <sup>a</sup>	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Fenntartott vagy elért PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) <sup>a</sup>	127 (57,5) <sup>a</sup>	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Rövidítések: n = a betegek száma az értékelt csoportban

Megjegyzés: azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

<sup>a</sup>p < 0,001 placeboval összehasonlítva

A Taltz hatásos volt a terápiás válasz fenntartásában a korábban szisztémás vagy biológiai kezelésben nem részesülő, illetve a korábban biológiai/TNF elleni kezelésben részesülő betegeknél, valamint azoknál, akiknél a biológiai/TNF elleni kezelés sikertelen volt.

Lényegesen nagyobb javulást mutattak ki a placebohoz és az etanercepthez képest a kiindulástól számított 12. héten a körömpsoriasis esetében (melyet a Körömpsoriasis Súlyossági Indexszel [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI] mértek), a hajás fejbőr psoriasis esetében (melyet a Hajás Fejbőr Psoriasis Súlyossági Indexszel [Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI] mértek), illetve a tenyér-talp psoriasis esetében (melyet a Tenyér-talp Psoriasis Súlyossági Indexszel [Psoriasis Palmoplantar Severity Index, PPASI] mértek), és ez a 60. héten is fennmaradt azoknál a Taltz-cal kezelt betegeknél, akik a 12. héten sPGA (0,1) választ mutattak.

Az 591 vizsgálati alany közül, akik az UNCOVER-1, az UNCOVER-2 és az UNCOVER-3 vizsgálat bevezető szakaszában Q2W, majd ezt követően Q4W adagolású Taltz-kezelésben részesültek, 427 vizsgálati alany vett részt végig az 5 évig tartó Taltz-kezelésben, és közülük 101 betegnél volt szükség dózisemelésre. A 264. heti értékelésen részt vevő betegek (n=427) közül 295-nél (69%) sPGA (0,1), 289-nél (68%) PASI 90, 205-nél (48%) pedig PASI 100 választ figyeltek meg a 264. héten. Az UNCOVER-1 és az UNCOVER-2 vizsgálatban a bevezető szakaszt követően felvett DLQI adatok alapján 113 betegnél (66%) figyeltek meg DLQI (0,1) választ.

*Életminőség/Beteg-beszámoló alapuló betegség kimenetelek*

A 12. héten, minden vizsgálatban a Taltz-kezeléshez az egészséggel kapcsolatos életminőség statisztikailag szignifikáns javulása társult, melyet a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index, DLQI) kiindulási értékről mért átlagos csökkenésével mértek (Taltz 80 mg minden



2. héten -10,2 és -11,1 pont között, Taltz 80 mg minden 4. héten -9,4 és -10,7 pont között, etanercept -7,7 és -8,0 pont között, illetve placebo -1,0 és -2,0 között változott). A Taltz-cal kezelt betegek lényegesen nagyobb hányada ért el DLQI 0 vagy 1 pontot. A vizsgálatok során a Taltz-cal kezelt betegek lényegesen nagyobb hányada ért el a Viszketés Numerikus Értékelő Skálán  $\geq 4$  pont csökkenést a 12. héten (84,6% a Taltz-ot minden 2. héten alkalmazva, 79,2% a Taltz-ot minden 4. héten alkalmazva és 16,5% placebo esetében), és ez az előny fennmaradt a 60. hétig azoknál a Taltz-cal kezelt betegeknél, akik sPGA (0 vagy 1) választ értek el a 12. héten. A Taltz-cal történő kezelés 60. hetéig nem volt semmilyen jele a depresszió rosszabbodásának a Depressziós tünetegyüttes önértékelő gyorseszteszt (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report) mérőskálát alkalmazva.

#### Posztmarketing, közvetlen összehasonlító vizsgálatok

IXORA-S: Egy kettős vak vizsgálatban a Taltz az usztekinumabbal szemben szuperior volt az elsődleges vizsgálati végpont – a PASI 90 válaszarány a 12. héten – tekintetében (6. táblázat). A terápiás válasz kialakulása tekintetében PASI 75 szerint értékelve szuperior volt már a 2. héttől ( $p < 0,001$ ), PASI 90 és PASI 100 alapján pedig a 4. héttől ( $p < 0,001$ ). A Taltz usztekinumabbal szembeni szuperioritását igazolták a betegek testtömeg szerint stratifikált alcsoportjaiban is.

**6. táblázat Az ixekizumab és usztekinumab összehasonlító vizsgálatának PASI válaszarányai**

	12. hét		24. hét		52. hét	
	Taltz*	Usztekinumab*	Taltz*	Usztekinumab**	Taltz*	Usztekinumab**
Betegek (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%) <sup>§</sup>	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%)

\* 160 mg ixekizumab telítő adagot követően 80 mg a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten, majd 80 mg minden 4. héten [Q4W]

\*\* Testtömeg alapú adagolás: Az usztekinumabbal kezelt betegek 45 mg-ot vagy 90 mg-ot kaptak a 0. és a 4. héten, majd minden 12. héten az 52. hétig (testtömeg szerint adagolva a jóváhagyott adagolási rend szerint)

<sup>§</sup> $p < 0,001$  versus usztekinumab (a  $p$ -érték csak az elsődleges végpontra vonatkozik)

IXORA-R: A Taltz hatásosságát és biztonságosságát a guszekumabbal összehasonlítva is tanulmányozták egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban, amely már a 4. héten a Taltz szuperioritását igazolta a teljesen tiszta bőr elérése és az elsődleges vizsgálati végpont tekintetében (PASI 100 a 12. héten), valamint a Taltz non-inferioritását mutatta ki a PASI 100 tekintetében a 24. héten (7. táblázat).

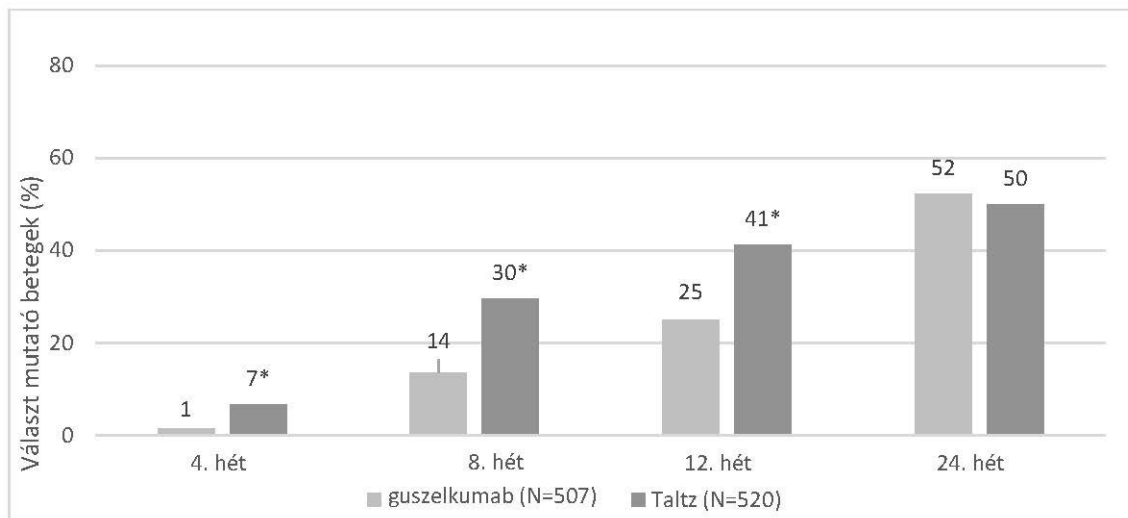
**7. táblázat Hatásossági válaszok az ixekizumab és guszekumab összehasonlító vizsgálatában (beválasztás szerinti csoport)<sup>a</sup>**

Végpont	Időpont	Guszekumab (n=507) válasz, n (%)	Ixekizumab (n=520) válasz, n (%)	Különbség (IXE - GUS), % (CI)	p-érték
<b>Elsődleges végpont</b>					
PASI 100	12. hét	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
<b>Főbb másodlagos végpontok</b>					
PASI 75	2. hét	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	4. hét	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	4. hét	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	8. hét	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	12. hét	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	1. hét	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	8. hét	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	24. hét	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; GUS = guszelkumab; IXE = ixekizumab; N = a betegek száma a vizsgált csoportban; n = a betegek száma az adott kategóriában; PASI = psoriasis area and severity index (psoriasis területi és súlyossági index); sPGA = static physician global assessment (statikus orvosi átfogó értékelés).

<sup>a</sup> A végpontok kapuzása ebben a sorrendben történt.

## 2. ábra PASI 100 a 4., 8., 12. és 24. héten, NRI



\* $p < 0,001$  a guszelkumabhoz képest a 4., 8. és 12. héten

NRI = nem válaszolók adatainak figyelembe vételével (Non-Responder Imputation)

### Hatásosság genitális psoriasisban

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot (IXORA-Q) végeztek 149 olyan közepesen súlyos, illetve súlyos genitális psoriasisban (sPGA-G [genitális területek] pontszám  $\geq 3$ ) szenvedő felnőtt alanyánál (24% nő), akiknél a bőr érintettség a testfelszín (body surface area, BSA) legalább 1%-a volt (60,4% esetében az érintettség  $\geq 10\%$  BSA volt), valamint legalább egy korábbi, a genitális psoriasisra helyileg alkalmazott terápia sikertelennek bizonyult, vagy azzal szemben intoleranciát mutattak. A betegek legalább közepesen súlyos plakkos psoriasisban szenvedtek (a  $\geq 3$  sPGA pontszámmal mérve, valamint akiket fototerápiára és/vagy szisztémás kezelésre jelöltek ki) legalább 6 hónapon keresztül.

A Taltz-ra randomizált alanyok 160 mg-os kezdő dózist kaptak, melyet 2 hetente 80 mg követett 12 héten át. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik legalább „0” (tisztá) vagy „1” (minimális) sPGA-G (azaz sPGA-G 0/1) választ értek el. A 12. héten a Taltz csoport vizsgálati alanyai a placebo csoport alanyaihoz képest jelentősen nagyobb arányban értek el a kiindulási BSA-tól független sPGA-G 0/1, illetve sPGA 0/1 értéket (kiindulási BSA 1% -  $< 10\%$ , illetve  $\geq 10\%$ : sPGA-G „0” vagy „1” érték Taltz esetén 71%, illetve 75%, míg a placebo esetén 0%, illetve 13%). A Taltz-cal kezelt betegeknél jelentősen nagyobb arányban érték el a genitális fájdalom, a genitális viszketés súlyosságának, a genitális psoriasis szexuális aktivitásra gyakorolt hatásának csökkenését, valamint a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Quality of Life Index, DLQI) javulását a betegek által jelentett kimeneteli eredményekben (Patient Reported Outcomes, PRO).

**8. táblázat** Az IXORA-Q vizsgálat hatásossági eredményei genitális psoriasisban szenvedő felnőtteknél a 12. héten; NRI (Non-Responder Imputation)<sup>a</sup>

Végpontok	Taltz	Placebo	Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)
<b>Randomizált betegek száma (n)</b>	<b>n = 75</b>	<b>n = 74</b>	
sPGA-G (genitális területek) „0” vagy „1”	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA „0” vagy „1”	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 <sup>b</sup>	45%	3%	43% (31%, 55%)
<b>Azon betegek száma (n), akiknél a kiindulási GPSS viszketés NRS pontérték <math>\geq 3</math></b>	<b>n = 62</b>	<b>n = 60</b>	
GPSS genitális viszketés ( $\geq 3$ pontos javulás)	60%	8%	51% (37%, 65%)
<b>Azon betegek száma (n), akiknél a SFQ 2. tételének pontértéke <math>\geq 2</math> a kiinduláskor</b>	<b>n = 37</b>	<b>n = 42</b>	
SFQ 2. tétel, „0” (soha nem korlátoz) vagy „1” (ritkán korlátoz)	78%	21%	57% (39%, 75%)

<sup>a</sup> Rövidítések: NRI = A nem válaszolók adatainak figyelembe vételével (Non-Responder Imputation); sPGA = Statikus orvosi átfogó értékelés (static Physician Global Assessment), GPSS = Genitális Psoriasis Tüneteskála (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = Szexuális Gyakoriság Kérdőív (Sexual Frequency Questionnaire); DLQI = Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Quality of Life Index); <sup>b</sup> Ha a DLQI összpontszáma 0,1, akkor a bőrbetegség egyáltalán nem befolyásolja a beteg életét. Ha az sPGA érték „0” vagy „1”, akkor az teljes gyógyulásnak („tisztá”), illetve minimális érintettségnek („minimális”) felel meg; NRS = Numerikus Értékelő Skála (Numeric Rating Scale)

#### Gyermekkori plakkos psoriasis

Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatba (IXORA-Peds) 201, 6 éves vagy annál idősebb és 18 évesnél fiatalabb, közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő (definíció szerint  $\geq 3$  sPGA pontszámmal, a testfelszín  $\geq 10\%$ -ét érintve, és  $\geq 12$  PASI pontszámmal) gyermeket és serdülőt vontak be, akik vagy fototerápiára vagy szisztémás kezelésre szorultak, vagy akiknél a lokális kezelés nem volt megfelelő.

A betegeket placebo (n = 56), etanercept (n = 30) vagy testtömeg szerint stratifikált dózisú Taltz (n = 115) csoportba randomizálták:

- <25 kg: 40 mg a 0. héten, majd 4 hetente (Q4W) 20 mg (n = 4)
- 25–50 kg: 80 mg a 0. héten, majd 4 hetente (Q4W) 40 mg (n = 50)
- >50 kg: 160 mg a 0. héten, majd 4 hetente (Q4W) 80 mg (n = 147)

Az etanercept csoportba randomizált betegek (súlyos psoriasisban szenvedők) a 0. héttől a 11. hétig hetente 0,8 mg/kg adagot (adagonként legfeljebb 50 mg-ot) kaptak.

A terápiás választ 12 hét után értékelték, és ennek a definíciója a következő volt: azon betegek aránya, akik elsődleges társvégpontként sPGA „0” (tisztá) vagy „1” (minimális) pontszámot értek el (a kiinduláshoz képest legalább 2 pont javulással), és azon betegek aránya, akik a kiinduláshoz képest a PASI pontszám legalább 75 %-os javulását érték el (PASI 75).

A 12. héten értékelt többi végpont a következő volt: a PASI 90-et, PASI 100-at, a „0” sPGA-t elérő betegek aránya, valamint azon betegek aránya, akiknél legalább 4 pontos csökkenést mértek a viszketés intenzitásában a 11 pontos viszketés numerikus értékelőskálán (Numeric Rating Scale, NRS).

A PASI pontszám medián kiindulási értéke 17 volt, és a kiindulási pontszámok 12 és 49 között voltak. A kiindulási sPGA pontszám a betegek 49%-ánál súlyos vagy nagyon súlyos volt. Az összes beteg 22%-a részesült korábban fototerápiában, és 32%-a kapott korábban hagyományos szisztémás psoriasis kezelést.

A betegek 25%-a (n = 43) volt 12 év alatti (a betegek 14%-a [n = 24] volt 6–9 éves és 11%-a [n = 19] volt 10–11 éves), 75%-a (n = 128) pedig 12 éves vagy annál idősebb volt.

A klinikai válaszok adatai a 9. táblázatban láthatók.

**9. táblázat Hatásossági eredmények gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél, NRI**

Végpontok	Taltz <sup>a</sup> (n = 115) n (%)	Placebo (n = 56) n (%)	Különbség a placebóhoz képest (95%-os CI)	Etanercept <sup>b</sup> (n = 30) n (%)	Különbség az etanercepthez képest (95%-os CI) <sup>b</sup>
„0” (tisztá) vagy „1” (minimális) sPGA érték <sup>c</sup>					
4. hét	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) <sup>f</sup>	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
12. hét <sup>c</sup>	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) <sup>f</sup>	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
„0” (tisztá) sPGA érték <sup>d</sup>	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) <sup>f</sup>	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
4. hét	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) <sup>f</sup>	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
12. hét <sup>c</sup>	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) <sup>f</sup>	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 <sup>d</sup>	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) <sup>f</sup>	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 <sup>d</sup>	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) <sup>f</sup>	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Viszketés NRS (≥4 pontos javulás) <sup>d, e</sup>	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) <sup>f</sup>	nincs értékelve	---

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat) csoportban;

NRI = a nem válaszolók adatainak figyelembe vételével (Non-Responder Imputation).

<sup>a</sup> A 0. héten a betegek testtömeg kategóriától függően 160, 80, vagy 40 mg Taltz-ot kaptak, majd 12 héten át négyhetente 80, 40, vagy 20 mg-ot.

<sup>b</sup> Az etanercepttel való összehasonlítás az Amerikai Egyesült Államokon és Kanadán kívüli, súlyos psoriasisos szubpopulációban történt (n = 38 a Taltz esetén).

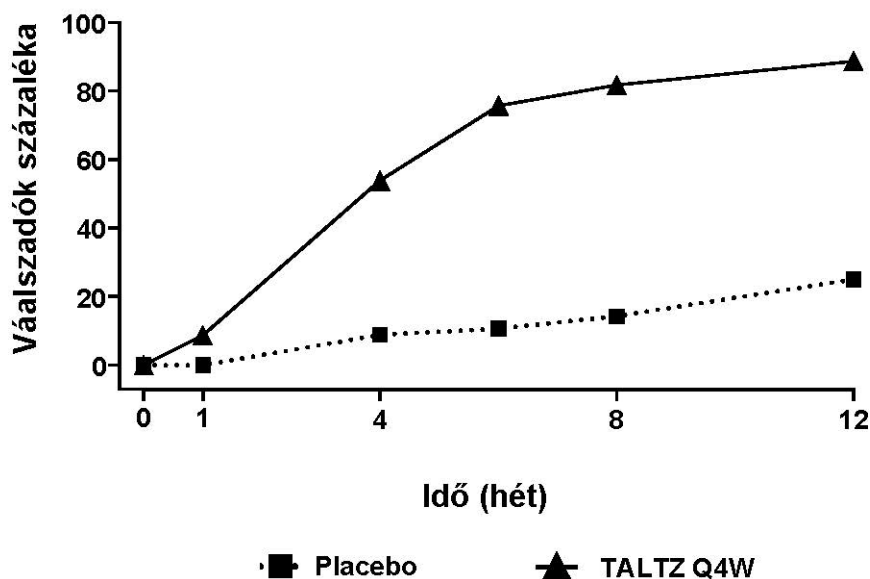
<sup>c</sup> Elsődleges társvégpontok.

<sup>d</sup> Eredmények a 12. héten.

<sup>e</sup> Viszketés NRS érték (≥4 javulás) azoknál a betegeknél, ahol a kiindulási viszketés NRS ≥4. A beválasztás szerinti (ITT) betegek száma, akiknél a kiindulási viszketés NRS pontértéke ≥4: Taltz, n = 83; PBO, n = 40.

<sup>f</sup> p<0,001

3. ábra A PASI 75 választ a kezelés 12. hetére elérő, gyermekkori psoriasisban szenvedő betegek aránya



Az ixekizumab kezelési csoport betegei a placebocsoporttal összehasonlítva klinikailag jelentősen magasabb CDLQI/DLQI (0,1) választ értek el a 12. héten (NRI). A kezelési csoportok közötti különbség már a 4. héten nyilvánvaló volt.

Nagyobb mértékű javulást találtak a placebohoz képest a 12. héten a körömpsoriasis esetén (melyet a Körömpsoriasis Súlyossági Indexszel [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI] mértek, [NAPSI = 0: Taltz 18% (6/34), placebo 0% (0/12)]), a hajás fejbőr psoriasis esetén (melyet a Hajás Fejbőr Psoriasis Súlyossági Indexszel [Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI] mértek [PSSI = 0: Taltz 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]), illetve a tenyér-talp psoriasis esetén (melyet a Tenyér-talp Psoriasis Súlyossági Index-szel [Psoriasis Palmoplantar Severity Index, PPASI] mértek, [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), placebo 11% (1/9)]).

#### Arthritis psoriatica

A Taltz-ot két, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték 780, aktív arthritis psoriaticában szenvedő beteg bevonásával ( $\geq 3$  duzzadt és  $\geq 3$  érzékeny ízület). A betegeknél az arthritis psoriaticát (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] kritériumok) átlagosan 5,33 évvel korábban diagnosztizálták, és a betegeknél egyidejűleg plakkos psoriasisos bőrbetegsége (94,0%) vagy az anamnézisben dokumentált plakkos psoriasis volt, és a betegek 12,1%-ának volt a vizsgálat megkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis. A vizsgálat megkezdésekor az arthritis psoriaticában szenvedő betegek több mint 58,9%-ának volt enthesitise és több mint 22,3%-ának dactylitise. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban az American College of Rheumatology (ACR) 20 kritériumainak megfelelő válasz volt a 24. héten, amit a 24. héttől a 156. hétig (3 évig) terjedő hosszú távú kiterjesztett időszak követett.

A Psoriatic Arthritis Study 1-ben (SPIRIT-P1) a korábban biológiai terápiában nem részesült, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeket placebo, 2 hetente egyszeri 40 mg adalimumabra (aktív kontrollos referencia kar), 2 hetente (Q2W) egyszeri 80 mg Taltz-ra, vagy 4 hetente (Q4W) egyszeri 80 mg Taltz-ra randomizálták. Mindkét Taltz adagolási mód esetén 160 mg-os kezdődózt alkalmaztak. A vizsgálatba bevont betegek 85,3%-a kapott korábban  $\geq 1$  cDMARD-kezelést. A betegek 53%-ánál alkalmaztak egyidejűleg metotrexátot, átlagosan 15,8 mg-os heti dózisban. Az egyidejűleg metotrexáttal is kezelt betegek 67%-a kapott 15 mg-os vagy nagyobb dózist. Ha a betegeknél a 16. héten nem volt megfelelő válasz, mentőkezelést alkalmaztak (módosították a

bázisterápiát). A Q2W vagy Q4W Taltz csoportban a betegeket az eredetileg meghatározott Taltz dózissal kezelték tovább. Az adalimumabbal vagy placebóval kezelt betegeket 1:1 arányban újra randomizálták a kezelésre adott válasz alapján a 16. vagy 24. héten a Taltz Q2W vagy Q4W csoportok valamelyikébe. 243 beteg vett részt végig a 3 évig tartó, Taltz-kezelést nyújtó kiterjesztett időszakban.

A Psoriatic Arthritis Study 2-be (SPIRIT-P2) olyan betegeket vontak be, akiket korábban TNF elleni készítménnyel kezeltek, és akik a TNF elleni kezelést vagy a hatásosság hiánya vagy intolerancia (TNF elleni IR betegek) miatt szakították meg. A betegeket placebóra, 2 hetente (Q2W) egyszeri 80 mg Taltz-ra, vagy 4 hetente (Q4W) egyszeri 80 mg Taltz-ra randomizálták. Mindkét Taltz adagolási mód esetén 160 mg-os kezdődózist alkalmaztak. A betegek 56%-a nem reagált megfelelően egy, 35%-a pedig 2 TNF elleni szerre. A SPIRIT-P2-ben 363 beteget értékelték, közülük 41%-nál alkalmaztak egyidejűleg metotrexátot, átlagosan 16,1 mg-os heti dózisban. Az egyidejűleg metotrexáttal kezelt betegek 73,2%-a kapott 15 mg-os vagy nagyobb heti dózist. Ha a betegeknél a 16. héten nem volt megfelelő válasz, mentőkezelést alkalmaztak (módosították a bázisterápiát). A Q2W vagy Q4W Taltz csoportban a betegeket az eredetileg meghatározott Taltz dózissal kezelték tovább. A placebóval kezelt betegeket 1:1 arányban újra randomizálták a kezelésre adott válasz alapján a 16. vagy 24. héten a Taltz Q2W vagy Q4W csoportok valamelyikébe. 168 beteg vett részt végig a 3 évig tartó, Taltz-kezelést nyújtó kiterjesztett időszakban.

#### *Jelek és tünetek*

A Taltz-kezelés szignifikáns mértékben javította a betegség aktivitás mérésére szolgáló értékeket a placebóhoz viszonyítva a 24. héten (lásd 10. táblázat).

**10. táblázat Hatásossági eredmények a SPIRIT-P1 és SPIRIT-P2 vizsgálatokban a 24. héten**

Végpont	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	A válaszarány eltérése a placebóhoz képest (95%-os CI)		PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	A válaszarány eltérése a placebóhoz képest (95%-os CI)		
					Taltz Q4W	Taltz Q2W				Taltz Q4W	Taltz Q2W	
<b>ACR 20 válasz, n (%)</b>												
24. hét	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) <sup>c</sup>	31,9 (19,1; 44,8) <sup>c</sup>	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) <sup>c</sup>	28,5 (17,1; 39,8) <sup>c</sup>	
<b>ACR 50 válasz, n (%)</b>												
24. hét	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) <sup>c</sup>	31,5 (19,7; 43,3) <sup>c</sup>	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) <sup>c</sup>	28,3 (19,0; 37,5) <sup>c</sup>	
<b>ACR 70 válasz, n (%)</b>												
24. hét	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) <sup>c</sup>	28,3 (18,2; 38,5) <sup>c</sup>	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) <sup>c</sup>	12,2 (6,4; 18,0) <sup>c</sup>	
<b>Minimális betegség aktivitás (Minimal Disease Activity, MDA), n (%)</b>												
24. hét	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) <sup>a</sup>	25,7 (14,0; 37,4) <sup>c</sup>	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) <sup>c</sup>	20,2 (12,0; 28,4) <sup>c</sup>	

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Végpont					A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os CI)					A válaszarány eltérése a placebohoz képest (95%-os 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
<b>ACR 50 és PASI 100 azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor a psoriasis bőrintettsége <math>\geq 3\%</math> BSA, n (%)</b>											
24. hét	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) <sup>c</sup>	30,7 (18,4; 43,0) <sup>b</sup>	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) <sup>c</sup>	14,7 (6,3; 23,1) <sup>c</sup>

Rövidítések: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology szerinti 20%/50%/70%-os válaszarány; ADA = adalimumab; BSA = testfelszín; CI = konfidencia intervallum; Q4W = Taltz 80 mg 4 hetente; Q2W = Taltz 80 mg 2 hetente; N = a betegek száma a vizsgált csoportban; n = a betegek száma az adott kategóriában; NRI = a nem válaszolók adatainak figyelembe vételével (non-responder imputation); PASI 100 = psoriasis area and severity index (psoriasis területi és súlyossági index) 100%-os javulása; PBO = placebo.

Megjegyzés: azoknak a betegeknél az adatait, akik a 16. héten mentőkezelést kaptak vagy a vizsgálatot abbahagyták, vagy adataik hiányosak voltak, nem reagálóként vették figyelembe a 24. heti elemzésben. Az egyidejűleg szedett cDMARD-ok közé tartozik a metotrexát (MTX), leflunomid és szulfaszalazin.  $a p < 0,05$ ;  $b p < 0,01$ ;  $c p < 0,001$  a placebohoz képest.

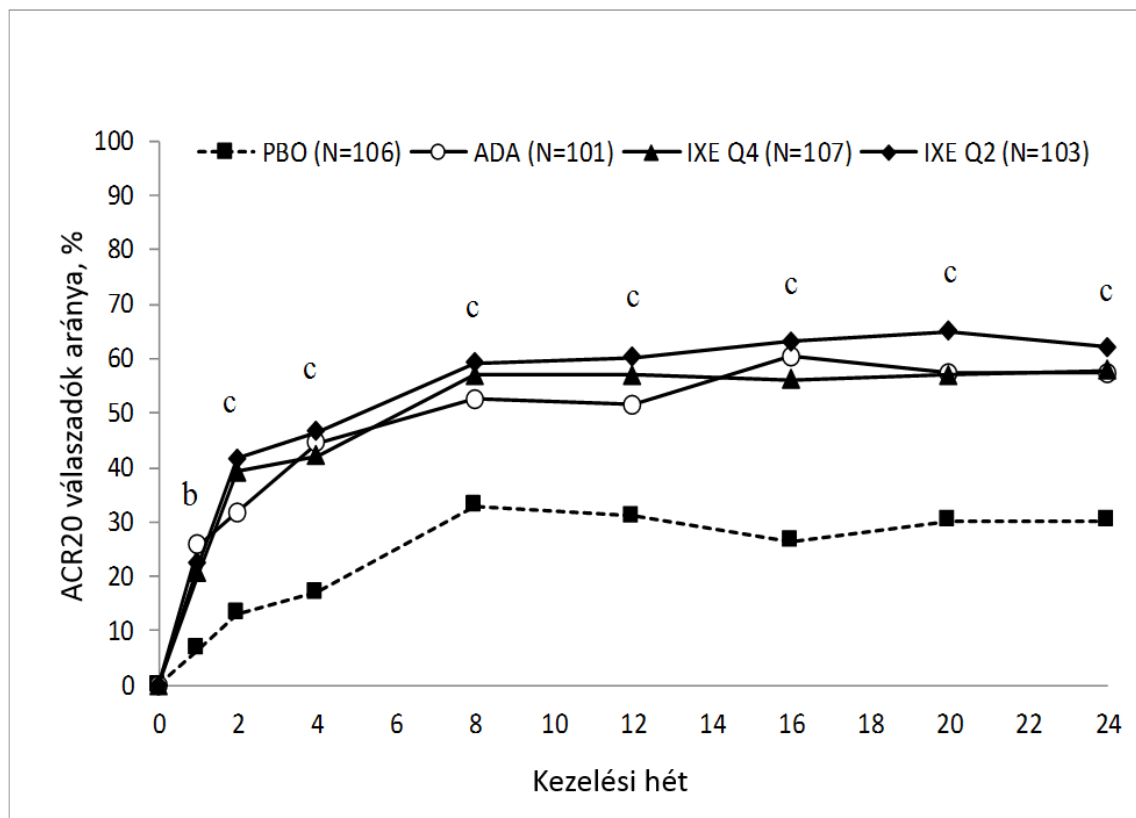
Korábban már meglevő dactylitisben vagy enthesitisben szenvedő betegeknél a Taltz Q4W a 24. hétre a placebohoz képest a dactylitis és enthesitis javulását eredményezte (gyógyulás: 78% vs. 24%,  $p < 0,001$ , illetve 39% vs. 21%;  $p < 0,01$ ).

Azoknál a betegeknél, akiknél a BSA  $\geq 3\%$ , a 12. héten a psoriasis területi és súlyossági index 75%-os javulásával (PASI 75) mért bőrtisztulás 67% (94/141) volt a Q4W adagolási csoportban, és 9% (12/134) azoknál, akiket placeboval kezeltek ( $p < 0,001$ ). A PASI 75, a PASI90 és a PASI 100 választ elérő betegek aránya a 24. héten nagyobb volt a Taltz Q4W csoportban a placeboval összehasonlítva ( $p < 0,001$ ). Az egyidejűleg közepesen súlyos vagy súlyos psoriasisban és arthritis psoriaticában is szenvedő betegeknél a Taltz Q2W adagolási mód szignifikánsan nagyobb válaszarányt mutatott a PASI 75, PASI 90 és PASI 100 értékekben, a placebohoz viszonyítva ( $p < 0,001$ ), és klinikailag jelentősen előnyösebbnek bizonyult a Q4W adagolási módhoz képest.

A Taltz-cal kezelt betegeknél a kezelésre adott válasz szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebo csoportban már az első héten az ACR 20 vonatkozásában, a 4. héten az ACR 50 és a 8. héten az ACR 70 értékében, és a hatás a 24. hétre is fennmaradt; a hatás 3 évig fennmaradt azoknál, akik folytatták a vizsgálatot.

4. ábra

## ACR 20 válasz a SPIRIT-P1 vizsgálatban a 24. hétig



A Taltz Q2W és Q4W esetében is: *b*  $p < 0,01$  és *c*  $p < 0,001$  a placebóval összehasonlítva.

A SPIRIT-P1 és SPIRIT-P2 vizsgálatokban hasonló ACR 20/50/70 válaszokat tapasztaltak az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél, függetlenül attól, hogy kaptak-e egyidejűleg cDMARD gyógyszert, köztük metotrexátot, vagy sem.

A SPIRIT-P1 és SPIRIT-P2 vizsgálat is az ACR pontszámok összes komponensének javulását mutatta, beleértve a beteg által érzékelt fájdalmat is. A 24. héten a Taltz kezelési csoportban a betegek nagyobb arányban érték el a módosított Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) szerinti választ, mint a placebo csoportban.

A SPIRIT-P1 vizsgálatban a hatásosság az 52. hétig megmaradt az ACR 20/50/70, MDA, enthesitis gyögyulás, dactylitis gyögyulás, és PASI 75/90/100 válaszarányok alapján.

A Taltz hatásosságát és biztonságosságát igazolták az életkortól, nemtől, rassztól, betegség fennállásának időtartamától, kiindulási testtömegetől, a psoriasis kiindulási kiterjedésétől, kiindulási CRP-től, kiindulási DAS28-CRP értéktől, egyidejű kortikoszteroid-alkalmazástól, és korábbi biológiai terápiától függetlenül. A Taltz hatékony volt a korábban biológiai kezelésben nem részesült és a biológiai terápiában már részesült betegeknél, illetve azoknál is, akiknél a korábbi biológiai terápia sikertelen volt.

A SPIRIT-P1 vizsgálatban 63 beteg vett részt végig 3 éven keresztül a Q4W adagolású ixekizumab-kezelésben. A 107 beteg közül, akit Q4W adagolású ixekizumab-kezelésre randomizáltak (NRI elemzés az ITT csoportban), 54-nél (50%) ACR20, 41-nél (38%) ACR50, 29-nél (27%) ACR70, 36-nál (34%) pedig MDA választ figyeltek meg a 156. héten.

A SPIRIT-P2 vizsgálatban 70 beteg részesült 3 éven keresztül a Q4W adagolású ixekizumab-kezelésben. A 122 beteg közül, akit Q4W adagolású ixekizumab-kezelésre randomizáltak (NRI elemzés az ITT csoportban), 56-nál (46%) ACR20, 39-nél (32%) ACR50, 24-nél (20%) ACR70, 33-nál (27%) pedig MDA választ figyeltek meg a 156. héten.



### Radiológiai válasz

A SPIRIT-P1 vizsgálatban a strukturális károsodás progressziójának gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a módosított Total Sharp Score (mTSS), illetve a komponenseinek, az Erosion Score (ES) és a Joint Space Narrowing score (JSN) változásával fejezték ki, a 24. és az 52. héten a kiindulási értékekhez képest. A 24. heti adatokat a 11. táblázat mutatja.

**11. táblázat A módosított Total Sharp Score változása a SPIRIT-P1 vizsgálatban**

					Különbség a placebohoz képest (95%-os CI)	
	PBO (n = 106)	Taltz Q4W (n = 107)	Taltz Q2W (n = 103)	ADA (n = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Átlagos pontszám kiinduláskor (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Változás a kiinduláshoz képest a 24. héten, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57; 0,09) <sup>b</sup>	-0,42 (-0,66; 0,19) <sup>c</sup>

Rövidítések: ADA = adalimumab; CI = konfidencia intervallum; Q4W = Taltz 80 mg 4 hetente; Q2W = Taltz 80 mg 2 hetente; LSM = legkisebb négyzetek átlaga; n = a betegek száma a vizsgált csoportban; PBO = placebo; SE = standard hiba; SD = szórás.

<sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  a placeboval összehasonlítva.

A Taltz gátolta az ízületi károsodás radiológiailag kimutatható progresszióját a 24. héten (11. táblázat). Azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a randomizálást követően a 24. hétig nem észlelték az ízületi károsodás radiológiailag kimutatható progresszióját (az mTSS  $\leq 0,5$  változásával mérve a kiindulási értékhez képest) 94,8% volt a Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ), 89,0% a Taltz Q4W ( $p = 0,026$ ), 95,8% az adalimumab ( $p < 0,001$ ) esetén, és mindezekkel összehasonlítva 77,4% volt a placebo esetén. Az 52. héten az mTSS átlagos változása a kiindulási értékhez képest placebo/Taltz Q4W esetén 0,27, Taltz Q4W/Taltz Q4W esetén 0,54 és adalimumab/Taltz Q4W esetén 0,32 volt. Azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a randomizálást követően az 52. hétig nem észlelték az ízületi károsodás radiológiailag kimutatható progresszióját 90,9% volt a placebo/Taltz Q4W, 85,6 volt a Taltz Q4W/Taltz Q4W és 89,4 volt az adalimumab/Taltz Q4W esetén. Az egyes kezelési karokon a következő arányban nem jelentkezett strukturális progresszió a kiindulási állapothoz képest (a progresszió elmaradásának meghatározása: mTSS  $\leq 0,5$ ): placebo/Taltz Q4W 81,5% (n=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6% (n=53/72), illetve adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (n=30/34).

### Fizikális funkció és egészséggel kapcsolatos életminőség

A SPIRIT-P1 és SPIRIT-P2 vizsgálatban is szignifikáns javulást mutatott a Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ) és Q4W ( $p < 0,001$ ) kezelésben részesülő betegek fizikális funkciója a placebohoz képest a Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) (Egészségfelmérő Kérdőív – rokkantsági index) alapján a 24. héten, és ez fennmaradt az 52. hétre is a SPIRIT-P1 vizsgálatban.

A Taltz-cal kezelt betegek az egészséggel összefüggő életminőség javulásáról számoltak be, amit a Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) pontszámmal mértek ( $p < 0,001$ ). Javulást mutattak ki a fáradtság mértékében is, amit a Fatigue severity NRS pontszámmal mértek ( $p < 0,001$ ).

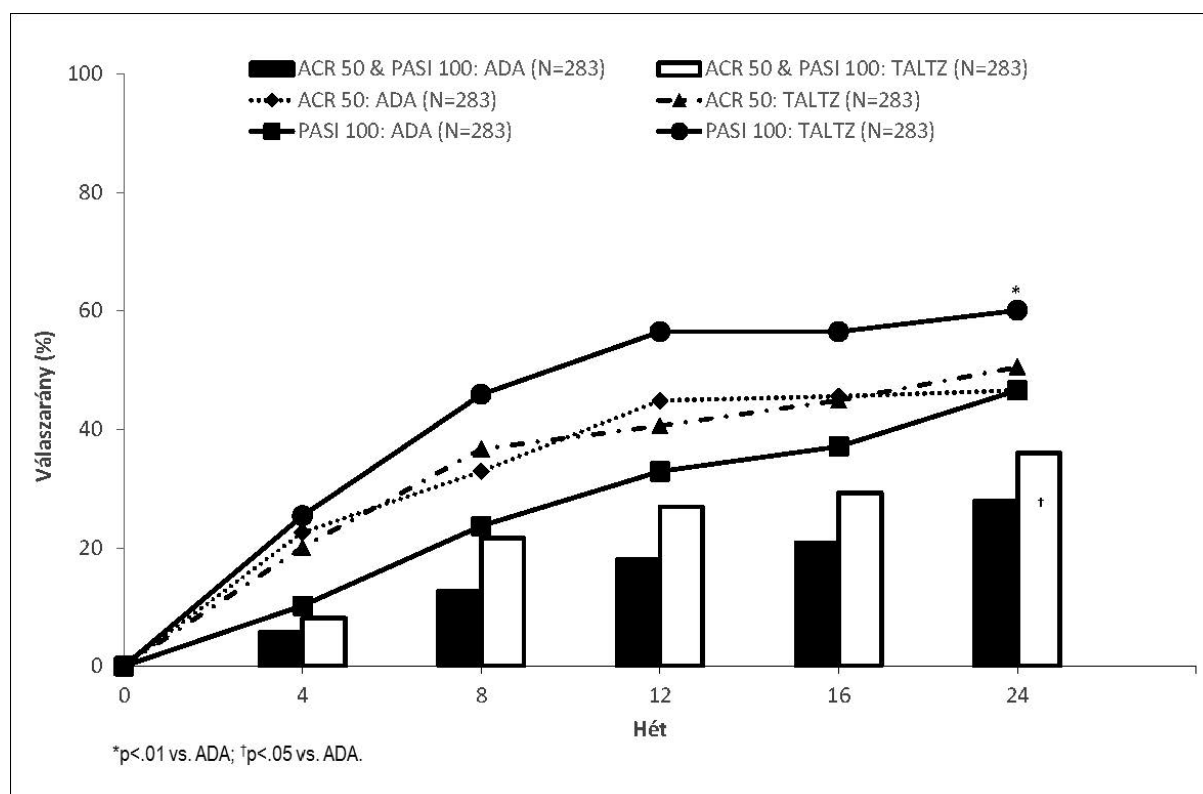
### A forgalomba hozatalt követő, IV. fázisú, közvetlen összehasonlító vizsgálat

A Taltz hatásosságát és biztonságosságát az adalimumabbal (ADA) összevetve tanulmányozták egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, a vizsgálatot értékelők számára vakosított, párhuzamos csoportos vizsgálatban (SPIRIT-H2H), amelyben 566 olyan, arthritis psoriaticában szenvedő beteg vett részt, akit korábban nem kezeltek biológiai betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerrel (biologic disease-modifying anti-rheumatic drug, bDMARD). A betegeket a kiinduláskor egyidejűleg

alkalmazott cDMARD-kezelés és közepesen súlyos vagy súlyos psoriasis fennállása (PASI $\geq$ 12, BSA $\geq$ 10 és sPGA $\geq$ 3) szerint stratifikálták.

A Taltz az adalimumabbal szemben szuperior volt az elsődleges vizsgálati végpont, azaz a 24. héten egyidejűleg elért ACR 50 és PASI 100 válasz tekintetében (Taltz 36,0% vs. ADA 27,9%;  $p = 0,036$ ; 95%-os konfidencia intervallum [0,5%; 15,8%]). Ezen felül a Taltz non-inferiornak bizonyult (az előre meghatározott küszöb: -12% alapján) az adalimumabbal szemben az ACR 50 tekintetében (ITT szerinti elemzés: Taltz 50,5% vs. ADA 46,6%; 3,9% különbség vs. ADA; 95%-os konfidencia intervallum [-4,3%; 12,1%]; PPS szerinti elemzés: Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, különbség: -0,8% [CI:-10,3; 8,7%]), illetve szuperior volt a 24. heti PASI 100 tekintetében (Taltz: 60,1% vs. ADA: 46,6%;  $p = 0,001$ ), amelyek a vizsgálat fő másodlagos végpontjait jelentették. Az 52. héten az ADA-kezelésben részesülőkhöz képest a Taltz-kezelésben részesült betegek nagyobb hányada érte el az egyidejű ACR50 és PASI 100 választ (39% [111/283] szemben a 26%-kal [74/283]), illetve a PASI 100 választ (64% [182/283] szemben a 41%-kal [117/283]). A Taltz- és az ADA-kezelésre kialakuló ACR50 válasz hasonló volt (49,8% [141/283] szemben a 49,8%-kal [141/283]). A Taltz-kezelésre adott válaszok hasonlóak voltak monoterápia, illetve metotrexáttal együtt történő alkalmazás esetén.

**5. ábra** Az elsődleges végpont (egyidejű ACR 50 és PASI 100) és a főbb másodlagos végpontok (ACR 50; PASI 100) válaszarányai a 0 – 24. héten [kezelni szándékozott (ITT) csoport, NRI]\*\*



\*\* Taltz 160 mg a 0. héten, majd 80 mg 2 hetente a 12. hétig, majd ezt követően 4 hetente közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél; illetve 160 mg a 0. héten, majd 80 mg 4 hetente a többi beteg esetében; ADA 80 mg a 0. héten, majd 40 mg 2 hetente az 1. héttől közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél, illetve 40 mg a 0. héten, majd 40 mg 2 hetente a többi beteg esetében.

A szignifikancia szint csak az előre meghatározott végpontra vonatkozik, amelyet teszteltek a multiplicitás szempontjából is.

### Axiális spondyloarthritis

A Taltz-ot összesen 960 axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegnél, három randomizált, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (kettő radiológiai, és egy nem radiológiai axiális spondyloarthritis vizsgálatban).

### Radiológiai axiális spondyloarthritis

A Taltz-ot összesen 657 felnőtt betegnél, két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (COAST-V és COAST-W) értékelték, akiknek a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID-ok) történő kezelés ellenére a Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) értéke  $\geq 4$  volt, a teljes hátfájdalom pedig  $\geq 4$  a numerikus értékelőskálán. Mindkét vizsgálatban kiindulási értéként a betegeknek átlagosan 17 éve álltak fenn a tünetek (a medián 16 év volt). A kiinduláskor a betegek körülbelül 32%-a kapott egyidejűleg alkalmazott cDMARD-kezelést.

A COAST-V 341, korábban biológiai kezelésben nem részesült beteget értékelt, akik 80 mg, vagy 160 mg Taltz-ot kaptak a 0. héten, majd 80 mg-ot 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W], vagy 40 mg adalimumabot kaptak kéthetente vagy placebo. A placebóval kezelt betegeket a 16. héten újrarandomizálták, hogy megkapják a Taltz-kezelést (160 mg kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W]). Az adalimumabbal kezelt betegeket a 16. héten újrarandomizálták, hogy Taltz-kezelést kapjanak (80 mg Q2W vagy Q4W).

A COAST-W 316 olyan beteget értékelt, akiket korábban már kezelték 1 vagy 2 TNF-gátlóval (90%-uk nem megfelelően reagált, és 10%-uk intoleráns volt a TNF-gátlókra). A betegek 80 mg, vagy 160 mg Taltz-ot kaptak a 0. héten, majd 80 mg-ot 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W], vagy placebo. A placebóval kezelt betegeket a 16. héten újrarandomizálták, hogy megkapják a Taltz-kezelést (160 mg kezdő dózist követően 80 mg 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W]).

Az elsődleges végpont mindkét vizsgálat esetén az ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society, a Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelése) választ elérő betegek aránya volt a 16. héten.

### *Klinikai válasz*

Mindkét vizsgálatban a 80 mg Taltz-cal 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W] kezelt betegek nagyobb javulást mutattak az ASAS40 és ASAS20 válasz tekintetében a 16. héten a placebo-csoporthoz képest (12. táblázat). A betegek válaszai az egyidejűleg alkalmazott kezelési módoktól függetlenül hasonlóak voltak. A COAST-W-ben a korábban alkalmazott TNF-gátlók számától függetlenül látható volt a válaszreakció.

### **12. táblázat Hatásossági eredmények a COAST-V és a COAST-W vizsgálatban a 16. héten**

	COAST-V korábban biológiai kezelésben nem részesült				COAST-W korábban TNF-gátlókkal kezelt		
	Taltz 80 mg Q4W <sup>a</sup> (n = 81)	Placebo (n = 87)	Különbség a placebóhoz képest <sup>g</sup>	Adalimuma b 40 mg Q2W (n = 90)	Taltz 80 mg Q4W <sup>c</sup> (n = 114)	Placebo (n = 104)	Különbség a placebóhoz képest <sup>g</sup>
ASAS20 válasz <sup>b</sup> , 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 válasz <sup>b,c</sup> , 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							
Változás a kiinduláshoz képest	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3; -0,8)
Kiindulás	3,7	3,9		3,7	4,2	4,1	***
BASDAI pontszám							
Változás a kiinduláshoz képest	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1, -0,9) ***	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8, -0,7) ***

	COAST-V korábban biológiai kezelésben nem részesült				COAST-W korábban TFN-gátlókkal kezelt		
	Taltz 80 mg Q4W <sup>a</sup> (n = 81)	Placebo (n = 87)	Különbség a placebóhoz képest <sup>g</sup>	Adalimuma b 40 mg Q2W (n = 90)	Taltz 80 mg Q4W <sup>c</sup> (n = 114)	Placebo (n = 104)	Különbség a placebóhoz képest <sup>g</sup>
Kiindulás	6,8 <sup>i</sup>	6,8 <sup>i</sup>		6,7 <sup>i</sup>	7,5	7,3	
MR-gerinc SPARCC <sup>d</sup>							
Változás a kiinduláshoz képest	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6, -6,4)***	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0; -2,5) **
Kiindulás	14,5	15,8		20,0	8,3	6,4	
BASDAI50 <sup>e</sup> n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1)***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) <sup>i</sup>	10 (9,6%) <sup>i</sup>	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS <2,1; n (%) (alacsony betegségaktivitás), NRI	35 (43,2%) <sup>h</sup>	11 (12,6%) <sup>h</sup>	30,6 (17,7; 43,4)***	34 (37,8%)*** <sup>h</sup>	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS <1,3; n (%) (inaktív betegség), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3)**	14 (15,6%)**	4 (3,5%)	1 (1,0%) <sup>i</sup>	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI <sup>f</sup>							
Változás a kiinduláshoz képest	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0, -0,3)*	-2,3*	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9, -0,1) *
Kiindulás	7,5	8,1		8,2	10,0	9,0	
SF-36 PCS							
Változás a kiinduláshoz képest	7,7	3,6	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0; 7,4) ***
Kiindulás	34,0	32,0		33,5	27,5	30,6	

Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) csoportban; NRI = nem válaszolók adatainak figyelembe vételével; azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (A Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelésének egészségmutatója); ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás érték); BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás index); CFB = a legkisebb négyzetek átlagának változása a kiindulási érték és a 16. hét között; MR gerinc SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium mágneses rezonanciavizsgálaton alapuló gerincértékelési pontszáma (23 diszkovertibrális egység értéke)

<sup>a</sup> A 0. héten a betegek 80 mg vagy 160 mg Taltz-ot kaptak.

<sup>b</sup> Az ASAS20 választ úgy határozták meg, mint  $\geq 20\%$  javulás és a 4 doménből (a beteg általános állapota, gerincfájdalom, funkció, gyulladás) a kiindulási értékhez képest  $\geq 1$  egység abszolút javulás (tartomány 0-tól 10-ig)  $\geq 3$  esetben, amennyiben a maradék doménben nincsen  $\geq 20\%$  és  $\geq 1$  egység (tartomány 0-tól 10-ig) mértékű súlyosbodás. Az ASAS40 választ úgy határozták meg, mint  $\geq 40\%$  javulás és a 4 doménből a kiindulási értékhez képest  $\geq 2$  egység abszolút javulás  $\geq 3$  esetben, amennyiben a maradék doménben nincsen súlyosbodás.

<sup>c</sup> Elsődleges végpont

<sup>d</sup> Az MR-adattal rendelkező ITT betegek száma a kiinduláskor: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n = 85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.

<sup>e</sup> A BASDAI50 választ úgy határozták meg, hogy  $\geq 50\%$ -os BASDAI pontszám-növekedés a kiinduláshoz képest.

<sup>f</sup> ASAS HI: A Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelésének egészségmutatója (ASAS HI) az összes domén esetében.

<sup>g</sup> A jelentett értékek kategorikus változók esetében a különbség %-ban (95%-os CI), míg a folyamatos változók esetében a különbség a legkisebb négyzetek módszere szerint (95%-os CI).

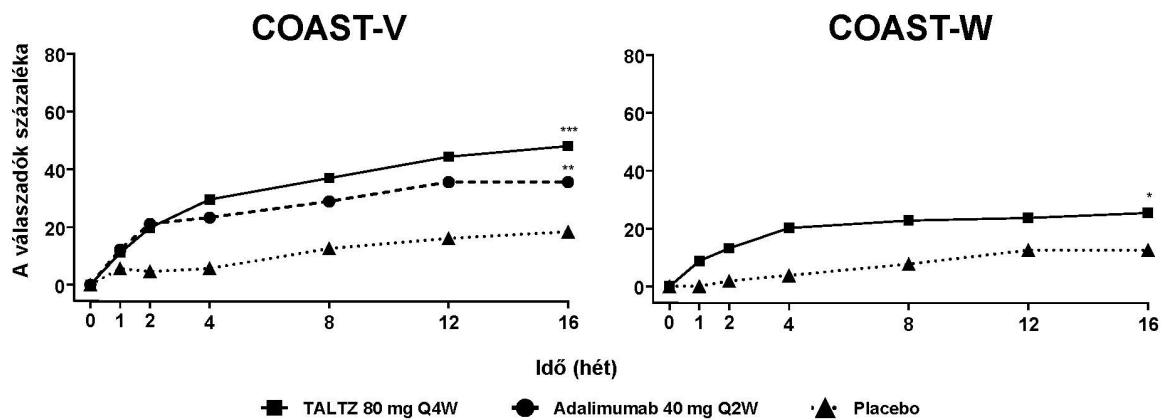
<sup>h</sup> post hoc analízis, nem korrigálva a multiplicitás szempontjából

<sup>i</sup> előre meghatározott, de multiplicitás szempontjából nem kapuzott

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  a placebóval összehasonlítva.

Az ASAS40 válaszkritériumainak főbb komponenseiben (gerincfájdalom, BASFI, a betegek általános felmérése, merevség), és a betegségaktivitás más mérőszámaiban, például a CRP-ben javulást tapasztaltak a 16. héten.

6. ábra ASAS40 válaszokat elérő betegek aránya a COAST-V és a COAST-W vizsgálatokban a 16. hétig, NRI<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták  
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  a placebóval összehasonlítva.

A kiindulási CRP értékektől, a kiindulási ASDAS pontoktól, és az MR gerinc SPARCC pontoktól függetlenül hasonló ASAS40 választ tapasztaltak a betegeknél. Az ASAS40 választ igazolták az életkortól, nemtől, rassztól, a betegség fennállásának időtartamától, a kiindulási testtömegetől, a kiindulási BASDAI pontszámoktól, és a korábbi biológiai terápiától függetlenül.

A COAST-V és a COAST-W vizsgálatokban a hatásosság az 52. hétig megmaradt a 12. táblázatban bemutatott végpontok alapján, beleértve az ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI, és az ASAS HI válaszarányokat.

#### *Egészséggel kapcsolatos eredmények*

A gerincfájdalomban a placebohoz képes legkorábban már az 1. héten is javulás mutatkozott, és ez fennmaradt a 16. hétig. [Taltz vs. placebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]; a placebóval szemben a fáradékonyság és a gerincmobilitás javulást mutatott a 16. héten. A javulás a gerincfájdalomban, fáradékonyságban és gerincmobilitásban fennmaradt az 52. hétig.

#### *Nem radiológiai axiális spondyloarthritis*

A Taltz-ot egy randomizált, kettős vak, 52 hetes placebokontrollos periódusban (COAST-X) értékelték, 303 felnőtt beteg részvételével, akiknek legalább 3 hónapja aktív axiális spondyloarthritis volt. A betegeknél a gyulladást objektíven jeleznie kellett a megemelkedett C-reaktív protein (CRP) szintnek és/vagy a mágneses rezonancia vizsgálattal (MR) kimutatható sacroiliitisnek, a sacroiliacalis ízület strukturális sérülésének biztos radiológiai bizonyítéka nélkül. A betegeknél a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID-ok) történő kezelés ellenére a Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) értéke  $\geq 4$  volt, a gerincfájdalom pedig  $\geq 4$  a 0-tól 10-ig terjedő numerikus értékelőskálán (Numerical Rating Scale, NRS). A betegek 80 mg, vagy 160 mg Taltz-ot kaptak a 0. héten, majd 80 mg-ot 2 hetente [Q2W] vagy 4 hetente [Q4W], vagy placebót. A 16. héten meg volt engedve a dózismódosítás és/vagy az egyidejűleg alkalmazott kezelések (NSAID-ok, cDMARD-ok, kortikoszteroidok, fájdalomcsillapítók) megkezdése.

A kiinduláskor a betegek átlagosan 11 éve mutatták a nem radioológiai AxSpA tüneteit és körülbelül 39%-a kapott egyidejűleg alkalmazott cDMARD-kezelést.

Az elsődleges végpont az ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society, a Nemzetközi Spondyloarthritis Társaság értékelése) választ elérő betegek aránya volt a 16. héten.

### Klinikai válasz

A 80 mg Taltz-cal 4 hetente [Q4W] kezelt betegek nagyobb arányban érték el az ASAS40 választ a 16. héten a placebocsoporthoz képest (13. táblázat). A válaszok az egyidejűleg alkalmazott kezelési módoktól függetlenül hasonlóak voltak.

**13. táblázat Hatásossági eredmények a COAST-X vizsgálatában a 16. héten, NRI<sup>a,b</sup>**

	<b>Taltz 80 mg Q4W<sup>c</sup></b> <b>(n = 96)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 105)</b>	<b>Különbség a</b> <b>placebóhoz képest<sup>h</sup></b>
ASAS20 válasz <sup>d</sup> , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
ASAS40 válasz <sup>d,e</sup> , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
<b>ASDAS</b>			
Változás a kiinduláshoz képest	-1,1	-0,6	-0,5
Kiindulás	3,8	3,8	(-0,8; -0,3) ***
<b>BASDAI pontszám</b>			
Változás a kiinduláshoz képest	-2,2	-1,5	-0,7
Kiindulás	7,0	7,2	(-1,3; -0,1) *
<b>MR SIJ SPARCC<sup>f</sup></b>			
Változás a kiinduláshoz képest	-3,4	-0,3	-3,1
Kiindulás	5,1	6,3	(-4,6; -1,6) ***
ASDAS <2,1; n (%) (alacsony betegségaktivitás), NRI <sup>g</sup>	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
<b>SF-36 PCS</b>			
Változás a kiinduláshoz képest	8,1	5,2	2,9
Kiindulás	33,5	32,6	(0,6; 5,1) *

<sup>a</sup> Rövidítések: n = a betegek száma a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) csoportban; NRI = nem válaszolók adatainak figyelembe vételével. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás érték); BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás index); Változás a kiinduláshoz képest = legkisebb négyzetek átlagának változása a kiindulási érték és a 16. hét között; MR SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint (Kanadai Spondyloarthritis Kutató Konzorcium mágneses rezonanciavizsgálaton alapuló sacroiliacalis ízület értékelési pontszáma)

<sup>b</sup> Azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták

<sup>c</sup> A 0. héten a betegek 80 mg vagy 160 mg Taltz-ot kaptak.

<sup>d</sup> Az ASAS20 választ úgy határozták meg, mint  $\geq 20\%$  javulás és a 4 doménből (a beteg általános állapota, gerincfájdalom, funkció, gyulladás) a kiindulási értékhez képest  $\geq 1$  egység abszolút javulás (tartomány 0-tól 10-ig)  $\geq 3$  esetben, amennyiben a maradék doménben nincsen  $\geq 20\%$  és  $\geq 1$  egység (tartomány 0-tól 10-ig) mértékű súlyosbodás. Az ASAS40 választ úgy határozták meg, mint  $\geq 40\%$  javulás és a 4 doménből a kiindulási értékhez képest  $\geq 2$  egység abszolút javulás  $\geq 3$  esetben, amennyiben a maradék doménben nincsen súlyosbodás.

<sup>e</sup> Elsődleges végpont a 16. héten.

<sup>f</sup> Az MR adattal rendelkező ITT betegek száma a kiinduláskor és a 16. héten: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.

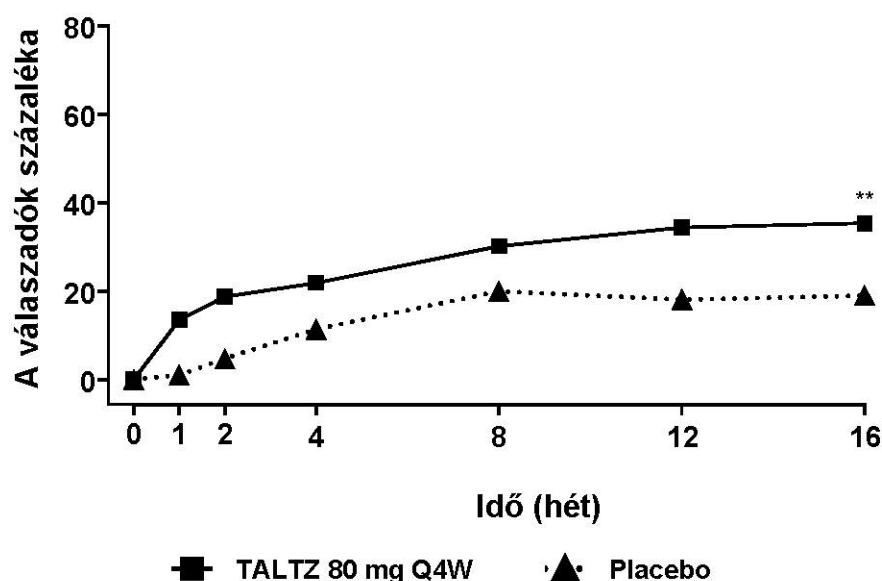
<sup>g</sup> Azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták. A százalékos adatok az ITT csoporton belül ASDAS  $\geq 2,1$  kiindulási értékkel rendelkező betegek számán alapulnak.

<sup>h</sup> A jelentett értékek kategorikus változók esetében a különbség %-ban (95%-os CI), míg a folyamatos változók esetében a különbség a legkisebb négyzetek módszere szerint (95%-os CI).

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  a placebóval összehasonlítva.

Az ASAS40 válaszkritériumainak főbb komponenseiben (gerincfájdalom, BASFI, a betegek általános felmérése, merevség), és a betegségaktivitás más mérőszámaiban szignifikáns klinikai javulást tapasztaltak a 16. héten.

7. ábra ASAS40 válaszokat elérő betegek aránya a COAST-X vizsgálatban a 16. hétig, NRI<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre adat, a kezelésre nem reagálók közé sorolták  
 \*\*  $p < 0,01$  a placebóval összehasonlítva.

A hatásosság az 52. hétig megmaradt a 13. táblázatban bemutatott végpontok alapján.

#### Egészséggel kapcsolatos eredmények

A gerincfájdalomban a placebohoz képes legkorábban már az 1. héten is javulás mutatkozott, és ez fennmaradt a 16. hétig. [Taltz vs. placebo: COAST-X: -2,4 vs. -1,5]. Ezen felül a 16. és az 52. hétre a placebóval kezelt betegekhez képest több Taltz-cal kezelt érte el a jó egészségügyi állapotot (ASAS HI  $\leq 5$ ).

#### Az axiális spondyloarthritis kezelésének hosszú távú kimenetele

A COAST-V/W/X (52 hét), három pivotális vizsgálat bármelyikét befejező betegeknek felajánlották a részvételt egy hosszú távú kiterjesztéses és randomizált kezelés-leállítási vizsgálatban (COAST-Y, a négyhetente [Q4W] adott Taltz csoportba 350, a kéthetente [Q2W] adott Taltz csoportba 423 beteget vontak be). A 157/773 (20,3%) remissziót (ASDAS [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, spondylitis ankylopoetica betegségaktivitás érték] legalább egyszer  $< 1,3$ , és nem volt  $\geq 2,1$  ASDAS értékük a 16. és a 20. héten) elérő beteg közül a Taltz-kezelésben legfeljebb 76 hétig részesülő 155 beteget randomizáltak a COAST-Y vizsgálatba a 24. héten (placebo,  $n=53$ ; Taltz Q4W,  $n=48$  és Taltz Q2W,  $n=54$ ); akik közül 148 beteg (95,5%) vett részt a 64. heti viziten (placebo,  $n=50$ ; Taltz Q4W,  $n=47$ ; Taltz Q2W,  $n=51$ ). Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt a randomizált kezelés-leállítási populációban, akiknél a 24-64. héten nem alakult ki fellángolás (Taltz Q2W és Taltz Q4W összevont csoportok szemben a placebóval). Az összevont Taltz csoportban (83,3% [85/102],  $p < 0,001$ ) és a Taltz Q4W csoportban (83,3% [40/48],  $p = 0,003$ ) a betegek szignifikánsan nagyobb hányadánál (NRI) nem volt fellángolás a 24-64. hét során, mint azoknál, akiket Taltz-ról placebóra átállítottak (54,7% [29/53]). A Taltz (mind az összevont Taltz, mind a Taltz Q4W csoportban) szignifikánsan késleltette a fellángolásig eltelt időt (lograng-próba  $p < 0,001$ , valamint  $p < 0,01$ ) a placebóhoz képest.

A folyamatos Q4W Taltz-kezelésben részesülő betegeknél ( $n=157$ ) az ASAS40, ASDAS  $< 2,1$  és BASDAI50 válasz a 116. hétig fennmaradt.

#### Immunizációk

Egy egészséges önkéntesek bevonásával történt vizsgálatban nem merült fel a biztonságosságra vonatkozó kétség a két inaktivált vakcinával (tetanus és pneumococcus) kapcsolatban, melyeket

ixekizumab két adagját követően (160 mg, majd két héttel később egy 80 mg-os második adag) adtak be. Mindazonáltal az immunizációra vonatkozó adatok nem voltak elégségesek ahhoz a következtetéshez, hogy Taltz alkalmazását követően megfelelő immunválasz várható ezekre a vakcinákra.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Taltz vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően plakkos psoriasis és arthritis psoriatica/axiális spondyloarthritis kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Psoriasisos betegeknél az 5–160 mg dózistartományban adott egyszeri subcutan ixekizumab alkalmazását követően az átlagos csúcskoncentráció 4–7 napon belül jelentkezett. Az átlagos (standard eltérés, SD) maximális ixekizumab plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ) a 160 mg-os kezdő adagot követően 19,9 (8,15)  $\mu\text{g/ml}$  volt.

Az ixekizumab a 160 mg-os kezdő adagot követően a dinamikus egyensúlyi koncentrációt a 8. hétre érte el a 2 hetente adott 80 mg-os (Q2W) adagolási rendben. Az átlagos (SD)  $C_{max, ss}$  és  $C_{trough, ss}$  becült értéke 21,5 (9,16)  $\mu\text{g/ml}$  és 5,23 (3,19)  $\mu\text{g/ml}$ .

A 80 mg Q2W adagolási rendről a 12. héten a 80 mg Q4W adagolási rendre átállított betegeknél az egyensúlyi állapot körülbelül 10 hét után állna be. Az átlagos (SD)  $C_{max, ss}$  és  $C_{trough, ss}$  becült értéke 14,6 (6,04)  $\mu\text{g/ml}$  és 1,87 (1,30)  $\mu\text{g/ml}$ .

A vizsgálatok során az ixekizumab átlagos biohasznosulása a subcutan beadást követően 54%–90% volt.

### Eloszlás

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok során egyensúlyi állapotban az átlagos eloszlási összterfogat 7,11 l volt.

### Biotranszformáció

Az ixekizumab egy monoklonális antitest, mely katabolikus útvonalakon kis méretű peptidekre és aminosavakra bomlik, ugyanúgy, mint az endogén immunglobulinok.

### Elimináció

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok során az átlagos szérum clearance 0,0161 l/óra volt. A clearance a dózistól független. Plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai vizsgálat alapján becült átlagos eliminációs felezési idő 13 nap.

### Linearitás/nonlinearitás

Subcutan injekcióként beadva az expozíció (AUC) arányosan növekedett az 5–160 mg dózistartományban.



## Farmakokinetikai tulajdonságok a különböző javallatok esetén

A Taltz farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak a plakkos psoriasis, arthritis psoriatica, radiológiai axiális spondyloarthritis és a nem radiológiai axiális spondyloarthritis javallatok esetén.

### Idősek

A klinikai vizsgálatok során Taltz-cal kezelt 4204 plakkos psoriasisban szenvedő beteg közül összesen 301 volt 65 éves vagy idősebb, és 36 volt 75 éves vagy idősebb. A klinikai vizsgálatok során Taltz-cal kezelt 1118 arthritis psoriaticában szenvedő beteg közül összesen 122 volt 65 éves vagy idősebb, 6 beteg volt 75 éves vagy idősebb.

A korlátozott számú (életkor  $\geq 65$  év:  $n = 94$ , életkor  $\geq 75$  év:  $n = 12$ ) idős beteggel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok alapján az idős betegekénél a clearance hasonló volt, mint a 65 évesnél fiatalabbak esetében.

### Vese- vagy májkárosodás

A vese- vagy májkárosodásnak az ixekizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelő külön klinikai farmakológiai vizsgálatot nem végeztek. Az IgG monoklonális antitestek közé tartozó intakt ixekizumab renális eliminációja várhatóan alacsony és kis jelentőségű. Mivel az IgG monoklonális antitestek főleg intracellularis katabolizmus útján eliminálódnak, a májkárosodás várhatóan hasonlóképpen nem befolyásolja az ixekizumab clearance-ét.

### Gyermekek és serdülők

Plakkos psoriasisban szenvedő (6 éves és annál idősebb és 18 évesnél fiatalabb) gyermekek és serdülők az ajánlott gyermekgyógyászati adagolási rendnek megfelelően 12 héten át ixekizumab-kezelést kaptak. A 12. héten az 50 kg-nál nagyobb és a 25 és 50 kg közötti testtömegű betegekénél a legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi koncentráció átlaga és  $\pm$  szórása (SD) sorrendben  $3,8 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  és  $3,9 \pm 2,4$   $\mu\text{g/ml}$  volt.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az ismételt adagolású dózistoxicitási, farmakológiai biztonságossági, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Cynomolgus majmoknak 39 héten át legfeljebb 50 mg/kg heti dózisban subcutan adott ixekizumab nem okozott szervi toxicitást vagy az immunműködésre kifejtett nemkívánatos hatásokat (pl. T-sejt-függő antitestválaszt, vagy a természetes ölüsejtek aktivitását). A majmoknak subcutan adott heti 50 mg/kg dózis körülbelül 19-szerese a Taltz 160 mg-os kezdő adagjának, és a javasolt adagolási rend szerint kezelt embereknél várható egyensúlyi állapotú átlagos expozíciónál legalább 61-szer nagyobb expozíciót (AUC) okoz a majmokban.

Az ixekizumab karcinogén vagy mutagén potenciálját értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

13 héten át heti 50 mg/kg, subcutan adott adaggal kezelt ivarérett cynomolgus majmoknál a reproduktív szervekre, a menstruációs ciklusra vagy a spermára vonatkozó hatásokat nem figyelték meg.

Fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatok során kimutatták, hogy az ixekizumab átjutott a placentán, és jelen volt az utód vérében, annak legfeljebb 6 hónapos koráig. A postnatalis mortalitás magasabb előfordulási arányát figyelték meg az ixekizumabbal kezelt majmok utódainál, mint az egyidejű kontroll-csoportnál. Ez elsődlegesen koraszüléssel vagy az utódnak a szülő általi elhanyagolásával állt összefüggésben, mely gyakran megfigyelhető a nem humán főemlős-vizsgálatok során, és klinikailag lényegtelennek tartják.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

szacharóz  
poliszorbát 80  
injekcióhoz való víz  
nátrium-hidroxidot használhatnak a pH beállításához

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.  
Nem fagyasztható!  
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Taltz hűtés nélkül legfeljebb 30°C hőmérsékleten legfeljebb 5 napig tárolható.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

1 ml oldat I-es típusú, átlátszó üveg fecskendőben.  
A fecskendő egy eldobható, egyadagos injekciós tollban van elhelyezve.  
1, 2 vagy 3 előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az injekciós toll használatára vonatkozó, a betegtájékoztatóban található utasításokat gondosan be kell tartani.

Az előretöltött injekciós toll kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

A Taltz nem alkalmazható, ha részecskék jelennek meg benne, vagy ha az oldat zavaros és/vagy határozottan barna színű.

A Taltz-ot tilos alkalmazni, ha le volt fagyasztva.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. április 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. december 17.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Eli Lilly Kinsale Limited  
Dunderrow  
Kinsale  
Co. Cork  
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ - ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
ixekizumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 80 mg ixekizumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz; poliszorbát 80; injekcióhoz való víz. Ezenkívül nátrium-hidroxidot adhattak hozzá a pH beállításához. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

2 db 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

3 db 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendő

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ha a lezárást az első alkalmazás előtt sérültnek találja, ne alkalmazza.

Ne rázza fel!

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1085/004 1 db előretöltött fecskendő

EU/1/15/1085/005 2 db előretöltött fecskendő

EU/1/15/1085/006 3 db előretöltött fecskendő

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Taltz

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Taltz 80 mg injekció  
ixekizumab  
Bőr alá történő beadásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ - ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban  
ixekizumab

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Előretöltött injekciós tollanként 80 mg ixekizumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: szacharóz; poliszorbát 80; injekcióhoz való víz. Ezenkívül nátrium-hidroxidot adhattak hozzá a pH beállításához. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció.

1 db 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll  
2 db 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll  
3 db 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ha a lezárást az első alkalmazás előtt sérültnek találja, ne alkalmazza.  
Ne rázza fel!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1085/001 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/15/1085/002 2 db előretöltött injekciós toll

EU/1/15/1085/003 3 db előretöltött injekciós toll

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Taltz

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Taltz 80 mg oldatos injekció  
ixekizumab  
Bőr alá történő beadásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben ixekizumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Taltz és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Taltz alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Taltz-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Taltz-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Taltz és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Taltz hatóanyaga az ixekizumab.

A Taltz az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható:

- plakkos pszoriázis felnőtteknél
- plakkos psoriasis gyermekeknél 6 éves kortól és legalább 25 kg testsúlytól, valamint serdülőknél
- pszoriázisos ízületi gyulladás felnőtteknél
- radiológiai axiális spondiloarthritisz felnőtteknél
- nem radiológiai axiális spondiloarthritisz felnőtteknél

Az ixekizumab az úgynevezett interleukin (IL)-gátlók csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer úgy fejt ki a hatását, hogy blokkolja a pszoriázis (pikkelysömör), valamint az ízületek és a gerinc gyulladásos betegségek kialakulását elősegítő, IL-17A nevű fehérje aktivitását.

#### Plakkos pszoriázis

A Taltz-ot felnőtteknél és 6 éves vagy annál idősebb, illetve legalább 25 kg testsúlyú gyermekeknél, valamint serdülőknél a közepesen súlyos vagy súlyos, „plakkos pszoriázis” nevű bőrbetegség kezelésére alkalmazzák. A Taltz csökkenti a betegség okozta panaszokat és tüneteket.

A Taltz alkalmazása segíti a bőr tisztulását, és csökkenti a tüneteket, mint például a hámlást, a viszketést és a fájdalmat.

#### Pszoriázisos ízületi gyulladás

A Taltz-ot felnőtteknél az úgynevezett „pszoriázisos ízületi gyulladás” nevű betegség kezelésére alkalmazzák, ami az ízületek gyulladásos betegsége, és amit gyakran kísér pszoriázis. Ha Önnek pszoriázisos ízületi gyulladása van, először más típusú gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál elég jól vagy intolerancia esetén Taltz-ot kap a betegség okozta panaszok és

tünetek enyhítésére. A Taltz alkalmazható önmagában vagy egy másik, metotrexát nevű gyógyszerrel együtt is.

A Taltz alkalmazása csökkenti Önnél a betegség okozta panaszokat és tüneteket, javítja a fizikális funkciót (a normál napi tevékenység végzésének képességét), és lassítja az ízületi károsodás kialakulását.

#### Axiális spondiloarthritisz

A Taltz-ot felnőtteknél az úgynevezett „axiális spondiloarthritisz” nevű betegség kezelésére alkalmazzák. Ez egy gyulladásos betegség, ami elsősorban a gerincet érinti, és a gerincízületek gyulladását okozza. Amennyiben az elváltozás látható röntgenképen, úgy „radiológiai axiális spondiloarthritisz”-nek nevezzük; ha olyan betegeknél jelentkezik, ahol röntgenképen nem látszik, akkor „nem radiológiai axiális spondiloarthritisz”-nek nevezzük. Ha Önnek axiális spondiloarthritisze van, először más típusú gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, Taltz-ot kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítésére, a gyulladás csökkentésére és a fizikális funkciói javítására.

## **2. Tudnivalók a Taltz alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza a Taltz-ot:**

- ha allergiás az ixekizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet a fentiekre, a Taltz alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha olyan fertőzése van, amelyről kezelőorvosa azt gondolja, hogy fontos (például aktív tuberkulózis).

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Taltz alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha éppen fertőzése van, illetve hosszan tartó vagy visszatérő fertőzése van.
- ha Crohn-betegségnek nevezett gyulladásos bélbetegsége van.
- ha kolitisz ulcerózának nevezett gyulladásos vastagbélbetegsége van.
- ha bármilyen más kezelést kap a pszoriázis vagy pszoriázisos ízületi gyulladás ellen (például immunszuppresszánsokat vagy ultraibolya fénnel végzett fototerápiát).

#### Gyulladásos bélbetegség (Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza)

Hagyja abba a Taltz alkalmazását, és azonnal szóljon kezelőorvosának vagy kérjen orvosi segítséget, ha hasi görcsöt és hasi fájdalmat, hasmenést, fogyást vagy a székletben vért (bélbetegség jelei) észlel.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike érvényes-e Önre, a Taltz alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **A fertőzések és az allergiás reakciók figyelemmel kísérése**

A Taltz súlyos mellékhatásokat, mint pl. fertőzéseket és allergiás reakciókat okozhat. A Taltz alkalmazása alatt figyelnie kell ezen betegségek tüneteit.

Hagyja abba Taltz alkalmazását, és azonnal szóljon kezelőorvosának vagy kérjen orvosi segítséget, ha egy súlyos fertőzés vagy egy allergiás reakció bármely tünetét észleli. Ezek a tünetek a 4. „Súlyos mellékhatások” pontban vannak felsorolva.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 6 évesnél fiatalabb gyermekek plakkos pszoriázisának kezelésére, mert a gyógyszert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők pszoriázisos ízületi gyulladásának kezelésére, mert a gyógyszert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és a Taltz**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha a közelmúltban védőoltást kapott, vagy ha Önnél védőoltás adása esedékes. A Taltz alkalmazása alatt bizonyos típusú védőoltásokat nem kaphat.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Taltz alkalmazása terhesség alatt lehetőség szerint kerülendő. A gyógyszer terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, ajánlott elkerülni a teherbeesést, és a Taltz alkalmazásának ideje alatt, illetve a Taltz utolsó adagját követően legalább 10 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Önnek és kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy szoptathat-e vagy alkalmazza a Taltz-ot. Mindkettőt nem teheti egyidejűleg.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a Taltz befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Taltz nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 80 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Taltz-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A Taltz-ot a bőr alá (szubkután injekcióként) kell beadni. Önnek és kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek együtt kell eldönteniük, hogy Ön beadhatja-e saját magának a Taltz-ot.

A 25–50 kg testsúlyú gyermekek részére a 40 mg-os ixekizumab dózisokat szakképzett egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia.

Fontos, hogy ne próbálja meg injekciózni magát, amíg a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember nem tanította meg erre. Más is beadhatja Önnek a Taltz-ot, ha erre megfelelően kiképzik.

Alkalmazzon valamilyen emlékeztetőt, pl. egy feljegyzést a naptárában, a határidőnaplójában, ami figyelmezteti a következő adag időpontjára, és így elkerülheti, hogy kihagyjon vagy megismételjen egy adagot.

A Taltz-kezelés hosszú távra szól. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember rendszeresen vizsgálja fogja az Ön állapotát, ellenőrizve, hogy a kezelés eléri-e a kívánt hatást.

Minden fecskendő a Taltz egy adagját (80 mg) tartalmazza. Minden fecskendővel csak egy adagot lehet beadni. A fecskendőt tilos felrázni!

A Taltz alkalmazása előtt kérjük, gondosan olvassa el a fecskendőre vonatkozó „Használati útmutatót”.

### **Mennyi Taltz-ot kell alkalmazni és mennyi ideig**

Kezelőorvosa elmagyarázza Önnek, hogy mennyi Taltz-ra van szüksége és mennyi ideig.

#### Plakkos pszoriázis felnőtteknél

- Az első adag 160 mg (2 db, egyenként 80 mg-ot tartalmazó fecskendő), szubkután injekció formájában. Ezt a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be Önnek.
- Az első adagot követően egy 80 mg-os adagot (1 db fecskendő) fog alkalmazni a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten. A 12. héttől 4 hetente fog alkalmazni egy-egy 80 mg-os adagot (1 db fecskendő).

#### Plakkos pszoriázis gyermekeknél (6 éves és annál idősebb életkortól és legalább 25 kg testsúlytól), és serdülőknél

Gyermekeknél a szubkután injekciók ajánlott adagjai a testsúly-kategóriák szerint:

<b>A gyermek testsúlya</b>	<b>Ajánlott kezdő adag (0. hét)</b>	<b>Ajánlott adag ezt követően négyhetente (Q4W)</b>
50 kg felett	160 mg (2 db fecskendő)	80 mg (1 db fecskendő)
25–50 kg	80 mg (1 db fecskendő)	40 mg (a dózis előkészítése szükséges)

#### *40 mg ixekizumab előkészítése gyermekek részére*

A 40 mg-os ixekizumab dózisokat szakképzett egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia.

A Taltz alkalmazása nem ajánlott 25 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknél.

#### Pszoriázisos ízületi gyulladás

Pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő betegek, akiknek közepesen súlyos vagy súlyos plakkos pszoriázisa is van:

- Az első adag 160 mg (2 db, egyenként 80 mg-ot tartalmazó fecskendő), szubkután injekció formájában. Ezt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be Önnek.
- Az első adagot követően egy 80 mg-os adagot (1 db fecskendő) fog alkalmazni a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten. A 12. héttől 4 hetente fog alkalmazni egy-egy 80 mg-os adagot (1 db fecskendő).

#### Minden más, pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő beteg

- Az első adag 160 mg (2 db, egyenként 80 mg-ot tartalmazó fecskendő), szubkután injekció formájában. Ezt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be Önnek.
- Az első adagot követően 4 hetente fog alkalmazni egy-egy 80 mg-os adagot (1 db fecskendő).

#### Axiális spondiloarthritisz

Az ajánlott adag 160 mg (2 db, egyenként 80 mg-ot tartalmazó fecskendő), szubkután injekció formájában a 0. héten, majd 80 mg (1 db fecskendő) minden 4. héten.

#### **Ha az előírtnál több Taltz-ot alkalmazott**

Ha az előírtnál több Taltz-ot kapott, vagy ha az adagot a kezelőorvosa által elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Taltz-ot**

Ha elfelejtett beinjektálni egy adag Taltz-ot, beszéljen kezelőorvosával.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Taltz alkalmazását**

Ne hagyja abba a Taltz alkalmazását anélkül, hogy először kezelőorvosával ezt megbeszélne. Ha abbahagyja a kezelést, a pszoriázis vagy pszoriázisos ízületi gyulladás tünetei kiújulhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Súlyos mellékhatások**

Hagyja abba Taltz alkalmazását, és azonnal szóljon kezelőorvosának vagy kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy újratezheti-e a kezelést, és ha igen, mikor:

**Lehetséges súlyos fertőzés** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) – a tünetek közé tartozhatnak:

- láz, influenzaszerű tünetek, éjszakai izzadás
- fáradtságérzés vagy légszomj, nem múló köhögés
- meleg, vörös és fájdalmas bőr vagy hólyagokkal kísért fájdalmas bőrkiütés

**Súlyos allergiás reakció** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) - a tünetek közé tartozhatnak:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség
- alacsony vérnyomás, amely szédülést vagy szédülést okozhat
- az arc, az ajak, a nyelv vagy a torok duzzanata
- erős bőrvizketés, vörös bőrkiütéssel vagy kiemelkedő dudorokkal

### **Egyéb jelentett mellékhatások**

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések olyan tünetekkel, mint például a torokfájás és orrdugulás
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (pl. bőrvörösség, fájdalom)

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányinger
- gombás fertőzések, mint pl. láb gombásodás (atlétaláb)
- a torok hátsó részén jelentkező fájdalom
- szájüregi vagy a bőrt, illetve a nyálkahártyát érintő herpesz (mukokután herpesz szimplex)

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájpenész (orális kandidiázis)
- influenza
- orrfolyás
- baktérium okozta bőrfertőzés
- csalánkiütés
- a szem viszketéssel, kivörösödéssel és duzzanattal járó váladékozása (kötőhártya-gyulladás)
- az alacsony fehérvérsejtszám tünetei, mint pl. fertőzés okozta láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek (neutropénia)
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- ekcéma
- bőrkiütés
- a nyak, az arc, a szájüreg és a torok szöveteinek gyorsan kialakuló duzzanata (angioödéma)
- hasi görcs és hasi fájdalom, hasmenés, fogyás, vér a székletben (bélbetegség jelei)

**Ritka** (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a nyelvőcső gombás megbetegedése (nyelvőcső-kandidiázis).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Taltz-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! Ne tolja hátra a hűtőszekrény hátsó faláig!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Taltz a hűtőszekrényből kivéve legfeljebb 30°C hőmérsékleten legfeljebb 5 napig tárolható.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha azt veszi észre, hogy a fecskendő sérült, a gyógyszer zavaros, határozottan barna színű, vagy részecskék vannak benne.

A gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Taltz?**

- A készítmény hatóanyaga az ixekizumab.  
Előretöltött fecskendőnként 80 mg ixekizumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban.
- Egyéb összetevők: szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. Ezenkívül nátrium-hidroxidot adhattak hozzá a pH beállításához.

### **Milyen a Taltz külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Taltz egy oldat, átlátszó üveg fecskendőben. Színe a színtelentől a halványsárgáig változhat.

1 db, 2 db vagy 3 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés érhető el az Ön országában.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

### 40 mg ixekizumab előkészítése 25–50 kg testtömegű gyermekek részére

A 40 mg-os ixekizumab dózisokat szakképzett egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia. Csak a Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben nevű készítmény használható a felírt 40 mg-os gyermekgyógyászati adag előkészítéséhez.

1. Ürítse ki az előretöltött fecskendő teljes tartalmát egy steril, tiszta injekciós üvegbe. NE rázza fel!
2. Egy 0,5 ml-es vagy 1 ml-es eldobható fecskendő és steril tű segítségével szívja fel az injekciós üvegből a felírt dózist (40 mg-hoz 0,5 ml-t).
3. Cserélje ki a tűt és egy 27G-s, steril tűvel adja be a gyógyszert a betegnek. A injekciós üvegben maradt, fel nem használt ixekizumabot meg kell semmisíteni.

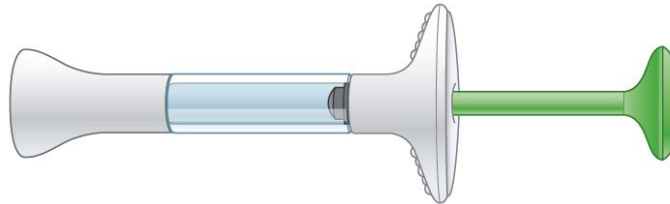
A szobahőmérsékleten előkészített ixekizumabot a steril injekciós üveg átlukasztásától számított 4 órán belül be kell adni.



## Használati útmutató

### Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

ixekizumab



Mielőtt használni kezdené az előretöltött fecskendőt:

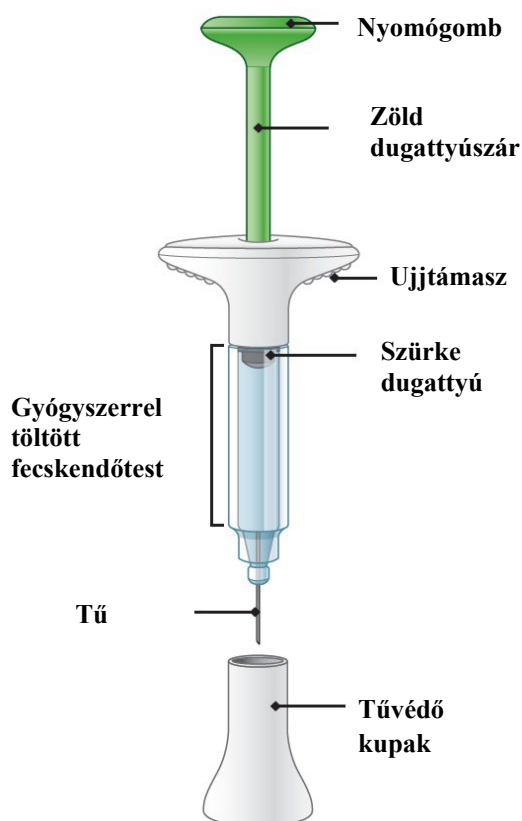
#### Fontos tudnivalók

- Mielőtt használni kezdené a Taltz előretöltött fecskendőt, olvassa el, és gondosan kövesse a részletes utasításokat. A használati útmutatót tartsa meg, és olvassa el újra, ha szükséges.
- Az előretöltött fecskendő a Taltz 1 adagját tartalmazza. A fecskendő CSAK EGYSZER HASZNÁLHATÓ.
- A fecskendőt tilos felrázni.
- Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember segíthet eldönteni, mely testtájába adja az injekciót.
- A Taltz-cal kapcsolatos további információkért olvassa el a dobozban található betegtájékoztatót.

#### HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Mielőtt használni kezdené a Taltz előretöltött fecskendőt, olvassa el, és gondosan kövesse a részletes utasításokat.

## A fecskendő részei



### 1 ELŐKÉSZÜLETEK

- 1a Vegye ki a fecskendőt a hűtőszekrényből.** Hagyja a tűvédő kupakot a fecskendőn, amíg készen nem áll az injekció beadására. Használat előtt **várjon 30 percet**, hogy a fecskendő szobahőmérsékletűre melegedjen.

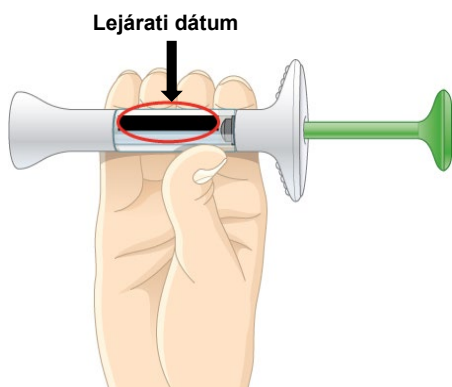


**NE** használjon semmilyen hőforrást (pl. mikrohullámú sütőt, forró vizet, közvetlen napfényt) a gyógyszer felmelegítéséhez.

- 1b Gyűjtse össze az injekciózáshoz szükséges segédeszközöket:**

- 1 alkoholos törlőkendőt
- 1 vattapamacsot vagy egy darab gézt
- 1 éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszközt a fecskendő eldobásához

1c



**Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt, nincs-e rajta külső sérülés.** Hagyja a tűvédő kupakot a fecskendőn, amíg nem áll készen az injekciózásra. Ellenőrizze a címkét. Bizonyosodjon meg róla, hogy a Taltz felirat szerepel rajta.

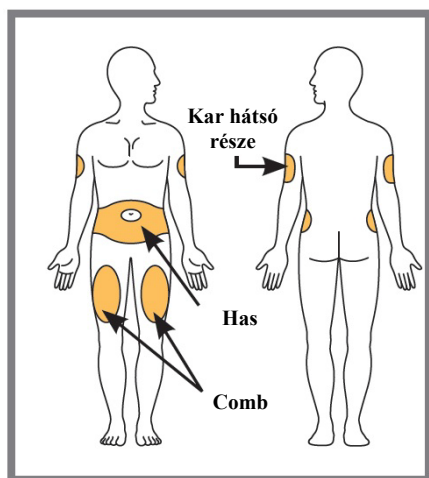
A gyógyszernek belül tisztának, átlátszónak kell lennie. Színe a színtelentől a halványsárgáig változhat.

Ha az alábbiak közül bármelyiket tapasztalja, **NE HASZNÁLJA** a fecskendőt, dobja ki az utasítás szerint:

- A lejárat dátum elmúlt.
- A fecskendő sérültnek látszik.
- A gyógyszer zavaros, határozottan barna színű, vagy kis részecskék vannak benne.

1d **Mossa meg a kezét, mielőtt beadná magának az injekciót.**

1e



**Válassza ki az injekció beadási helyét.**

A gyógyszert beadhatja a hasába, a combjába vagy a felkarja hátsó részébe. A karba való injekciózáshoz külső segítségre lehet szüksége.

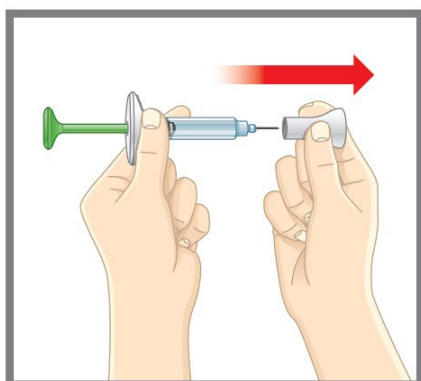
**NE** adjon be injekciót oda, ahol a bőre érzékeny, bevérzett, kipirosodott vagy megkeményedett, illetve hegekbe vagy striákba. **NE** adja az injekciót a köldök körüli 2,5 cm-es területen belül.

**Váltogassa az injekció beadásának helyét.** **NE** adja be az injekciót minden alkalommal pontosan ugyanarra a helyre. Például ha legutóbb a bal combjába adta az injekciót, a következőt adja a jobb combjába, a hasába, vagy bármelyik felkarjának hátsó részébe.

1f **Készítse elő a bőrét.** Tisztítsa meg egy alkoholos törlőkendővel. Hagyja, hogy az injekció beadásának helye magától száradjon meg, mielőtt beadná a gyógyszert.

## 2 ADJA BE AZ INJEKCIÓT

2a

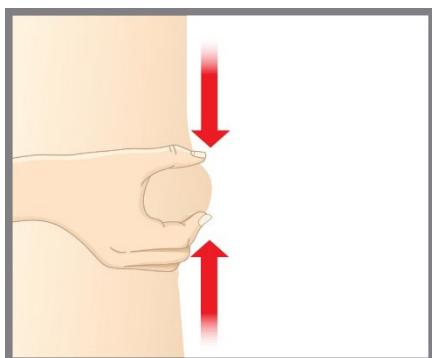


**Vegye le és dobja ki a tűvédő kupakot.**

A kupakot soha **NE** tegye vissza! Véletlenül megsértheti a tűt, vagy önmagának is sérülést okozhat.

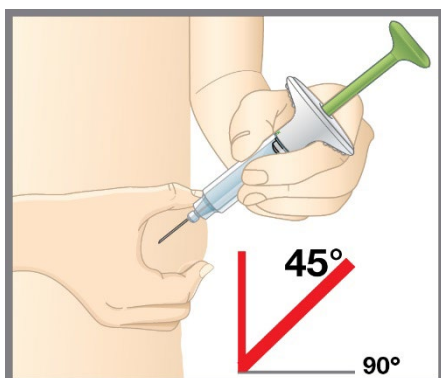
**NE** érintse meg a tűt!

2b

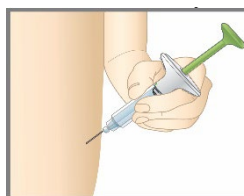


**Finoman fogjon össze és tartson meg egy bőrredőt az injekció beadási helyén.**

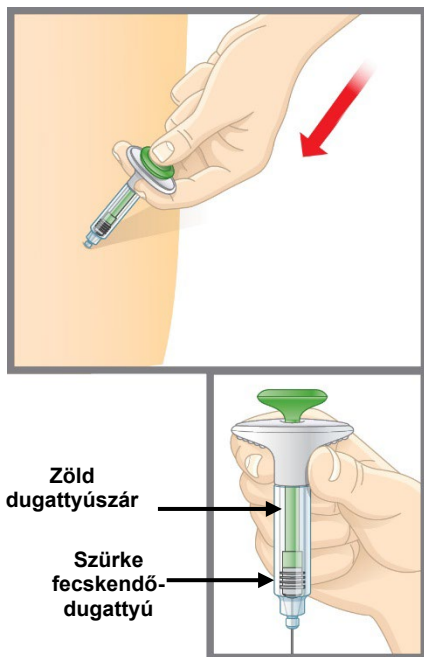
2c



**A tűt 45 fokos szögben illessze a beadás helyére, majd óvatosan szúrja a bőrébe. A tűt gondosan tartsa a helyén.**



2d



### Nyomja be a dugattyút.

Lassan nyomja be a dugattyút, végig, amíg az összes gyógyszert be nem adta. A szürke dugattyút egészen a fecskendő végéig be kell tolni. Óvatosan húzza ki a tűt a bőrből.

Nyomjon egy vattapamacsot vagy gézt az injekció beadásának helyére. **NE** dörzsölje az injekció helyét, mert az bevézést okozhat. Enyhe vérzés előfordulhat, ez természetes jelenség.

**Amikor az injekciózás készen van, a fecskendőben végig látnia kell a zöld dugattyúszárat.**

## 3 FEJEZZE BE

3a



### Dobja ki az előretöltött fecskendőt!

**NE** tegye vissza a tűvédő kupakot. Dobja a fecskendőt egy éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszközbe, vagy tegyen úgy, ahogy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasította.

**Amikor kidobja a fecskendőt, illetve az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszközt:**

- Dobja a fecskendőt egy éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszközbe, vagy tegyen úgy, ahogy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasította.
- Ne használja újra a megtelt tárolóeszközt!
- Kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogyan semmisítheti meg a már nem használt gyógyszereket.

## Biztonsági tanácsok

- Ha kérdései vannak vagy segítségre van szüksége az előretöltött fecskendővel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- Ha látásproblémái vannak, NE használja az előretöltött fecskendőt annak a használatára képzett segítő személy nélkül.
- NE ossza meg mással a Taltz előretöltött fecskendőt, és ne használja fel újra! Ezzel fertőzést adhat át vagy kaphat el.
- A fecskendő gyermekektől elzárva tartandó!
- Amennyiben Önnek nincs éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszköze, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hol szerezheti be.

## Gyakran ismételt kérdések

### **K. Mi a teendő, ha légbuborékokat látok a fecskendőben?**

- V. Megszokott, hogy néha légbuborék van a fecskendőben. A Taltz-ot a bőr alá kell fecskendezni (szubkután injekció). A légbuborékok az ilyen típusú injekciónál nem jelentenek problémát. Nem okoznak károsodást Önnek, és nem befolyásolják a bevitt adagot sem.

### **K. Mi a teendő, ha egy csepp folyadék jelenik meg a tű végén, amikor eltávolítom a tűvédő kupakot?**

- V. Nem gond, ha a tű végén egy csepp folyadékot lát. Ez nem okoz károsodást Önnek, és nem befolyásolja a bevitt adagot sem.

### **K. Mi a teendő, ha nem tudom benyomni a dugattyút?**

- V. **Ha a dugattyú megszorult vagy sérült:**
- NE használja tovább azt a fecskendőt!
  - Húzza ki a tűt a bőrből.

### **K. Honnan tudom, hogy készen vagyok az injekciózással?**

#### **V. Amikor az injekciózás készen van:**

- A zöld dugattyúszár a fecskendő teljes hosszában látszik.
- A szürke dugattyúnak egészen a fecskendő végéig benyomva kell lennie.

### **K. Mi a teendő, ha a fecskendő 30 percnél hosszabb ideig marad szobahőmérsékleten?**

- V. Szükség esetén a fecskendő hűtőszekrényen kívül tárolva legfeljebb 30 °C hőmérsékleten, legfeljebb 5 napig maradhat, ha közvetlen napfénytől védi. A szobahőmérsékleten tartott Taltz-ot ki kell dobni, ha 5 napon belül nem használják fel.

**A gyógyszerrel kapcsolatos további információkért olvassa végig a dobozban található használati útmutatót és a betegtájékoztatót.**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban ixekizumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Taltz és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Taltz alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Taltz-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Taltz-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Taltz és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Taltz hatóanyaga az ixekizumab.

A Taltz az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható:

- plakkos pszoriázis felnőtteknél
- plakkos psoriasis gyermekeknél 6 éves kortól és legalább 25 kg testsúlytól, valamint serdülőknél
- pszoriázisos ízületi gyulladás felnőtteknél
- radiológiai axiális spondiloarthritisz felnőtteknél
- nem radiológiai axiális spondiloarthritisz felnőtteknél

Az ixekizumab az úgynevezett interleukin (IL)-gátlók csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer úgy fejt ki a hatását, hogy blokkolja a pszoriázis (pikkelysömör), valamint az ízületek és a gerinc gyulladásos betegségek kialakulását elősegítő, IL-17A nevű fehérje aktivitását.

#### Plakkos pszoriázis

A Taltz-ot felnőtteknél és 6 éves vagy annál idősebb, illetve legalább 25 kg testsúlyú gyermekeknél, valamint serdülőknél a közepesen súlyos vagy súlyos, „plakkos pszoriázis” nevű bőrbetegség kezelésére alkalmazzák. A Taltz csökkenti a betegség okozta panaszokat és tüneteket.

A Taltz alkalmazása segíti a bőr tisztulását, és csökkenti a tüneteket, mint például a hámlást, a viszketést és a fájdalmat.

#### Pszoriázisos ízületi gyulladás

A Taltz-ot felnőtteknél az úgynevezett „pszoriázisos ízületi gyulladás” nevű betegség kezelésére alkalmazzák, ami az ízületek gyulladásos betegsége, és amit gyakran kísér pszoriázis. Ha Önnek pszoriázisos ízületi gyulladása van, először más típusú gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál elég jól vagy intolerancia esetén Taltz-ot kap a betegség okozta panaszok és

tünetek enyhítésére. A Taltz alkalmazható önmagában vagy egy másik, metotrexát nevű gyógyszerrel együtt is.

A Taltz alkalmazása csökkenti Önnél a betegség okozta panaszokat és tüneteket, javítja a fizikális funkciót (a normál napi tevékenység végzésének képességét), és lassítja az ízületi károsodás kialakulását.

#### Axiális spondiloarthritisz

A Taltz-ot felnőtteknél az úgynevezett „axiális spondiloarthritisz” nevű betegség kezelésére alkalmazzák. Ez egy gyulladáshoz vezető betegség, ami elsősorban a gerincet érinti, és a gerincízületek gyulladását okozza. Amennyiben az elváltozás látható röntgenképen, úgy „radiológiai axiális spondiloarthritisz”-nek nevezzük; ha olyan betegeknél jelentkezik, ahol röntgenképen nem látszik, akkor „nem radiológiai axiális spondiloarthritisz”-nek nevezzük. Ha Önnek axiális spondiloarthritisze van, először más típusú gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, Taltz-ot kap a betegség okozta panaszok és tünetek enyhítésére, a gyulladás csökkentésére és a fizikális funkciói javítására.

## **2. Tudnivalók a Taltz alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza a Taltz-ot:**

- ha allergiás az ixekizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet a fentiekre, a Taltz alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha olyan fertőzése van, amelyről kezelőorvosa azt gondolja, hogy fontos (például aktív tuberkulózis).

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Taltz alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha éppen fertőzése van, illetve hosszan tartó vagy visszatérő fertőzése van.
- ha Crohn-betegségnek nevezett gyulladáshoz vezető bélbetegsége van.
- ha kolitisz ulcerózának nevezett gyulladáshoz vezető vastagbélbetegsége van.
- ha bármilyen más kezelést kap a pszoriázis vagy pszoriázisos ízületi gyulladás ellen (például immunszuppresszánsokat vagy ultraibolya fénnel végzett fototerápiát).

#### Gyulladáshoz vezető bélbetegség (Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza)

Hagyja abba a Taltz alkalmazását, és azonnal szóljon kezelőorvosának vagy kérjen orvosi segítséget, ha hasi görcsöt és hasi fájdalmat, hasmenést, fogyást vagy a székletben vért (bélbetegség jelei) észlel.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike érvényes-e Önre, a Taltz alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **A fertőzések és az allergiás reakciók figyelemmel kísérése**

A Taltz súlyos mellékhatásokat, mint pl. fertőzéseket és allergiás reakciókat okozhat. A Taltz alkalmazása alatt figyelnie kell ezen betegségek tüneteire.

Hagyja abba a Taltz alkalmazását, és azonnal szóljon kezelőorvosának vagy kérjen orvosi segítséget, ha egy súlyos fertőzés vagy egy allergiás reakció bármely tünetét észleli. Ezek a tünetek a 4. „Súlyos mellékhatások” pontban vannak felsorolva.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 6 évesnél fiatalabb gyermekek plakkos pszoriázisának kezelésére, mert a gyógyszert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők pszoriázisos ízületi gyulladásának kezelésére, mert a gyógyszert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.



### **Egyéb gyógyszerek és a Taltz**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert

- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha a közelmúltban védőoltást kapott, vagy ha Önnél védőoltás adása esedékes. A Taltz alkalmazása alatt bizonyos típusú védőoltásokat nem kaphat.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Taltz alkalmazása terhesség alatt lehetőség szerint kerülendő. A gyógyszer terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, ajánlott elkerülni a teherbeesést, és a Taltz alkalmazásának ideje alatt, illetve a Taltz utolsó adagját követően legalább 10 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Önnek és kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy szoptathat-e vagy alkalmazza a Taltz-ot. Mindkettőt nem teheti egyidejűleg.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a Taltz befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Taltz nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 80 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Taltz-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A Taltz-ot a bőr alá (szubkután injekcióként) kell beadni. Önnek és kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek együtt kell eldönteniük, hogy Ön beadhatja-e saját magának a Taltz-ot.

A 25–50 kg testsúlyú gyermekek részére a 40 mg-os ixekizumab dózisokat szakképzett egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia.

A Taltz 80 mg előretöltött injekciós toll csak azoknál a gyermekeknél használható, akiknek 80 mg-os adagra van szükségük a dózis előkészítése nélkül.

Fontos, hogy ne próbálja meg injekciózni magát, amíg a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember nem tanította meg erre. Más is beadhatja Önnel a Taltz-ot, ha erre megfelelően kiképzik.

Alkalmazzon valamilyen emlékeztetőt, pl. egy feljegyzést a naptárában, a határidőnaplójában, ami figyelmezteti a következő adag időpontjára, és így elkerülheti, hogy kihagyjon vagy megismételjen egy adagot.

A Taltz-kezelés hosszú távra szól. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember rendszeresen vizsgálja fogja az Ön állapotát, ellenőrizve, hogy a kezelés eléri-e a kívánt hatást.

Minden injekciós toll a Taltz egy adagját (80 mg) tartalmazza. Minden injekciós tollal csak egy adagot lehet beadni. Az injekciós tollat tilos felrázni!

A Taltz alkalmazása előtt kérjük, gondosan olvassa el az injekciós tollra vonatkozó „Használati útmutatót”.

### **Mennyi Taltz-ot kell alkalmazni és mennyi ideig**

Kezelőorvosa elmagyarázza Önnek, hogy mennyi Taltz-ra van szüksége és mennyi ideig.

#### Plakkos pszoriázis felnőtteknél

- Az első adag 160 mg (2 db, egyenként 80 mg-ot tartalmazó injekciós toll), szubkután injekció formájában. Ezt a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be Önnek.
- Az első adagot követően egy 80 mg-os adagot (1 db injekciós toll) fog alkalmazni a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten. A 12. héttől 4 hetente fog alkalmazni egy-egy 80 mg-os adagot (1 db injekciós toll).

#### Plakkos pszoriázis gyermekeknél (6 éves és annál idősebb életkortól és legalább 25 kg testsúlytól), és serdülőknél

Gyermekeknél a szubkután injekciók ajánlott adagjai a testsúly-kategóriák szerint:

<b>A gyermek testsúlya</b>	<b>Ajánlott kezdő adag (0. hét)</b>	<b>Ajánlott adag ezt követően négyhetente (Q4W)</b>
50 kg felett	160 mg (2 db injekciós toll)	80 mg (1 db injekciós toll)
25–50 kg	80 mg (1 db injekciós toll)	40 mg (a dózis előkészítése szükséges)

A 40 mg-os ixekizumab dózisokat szakképzett egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia a kereskedelemben kapható Taltz 80 mg/1 ml-es előretöltött fecskendő felhasználásával. A Taltz 80 mg előretöltött injekciós toll csak azoknál a gyermekeknél használható, akiknek 80 mg-os adagra van szükségük. Ne használja a Taltz 80 mg előretöltött injekciós tollat a 40 mg-os adag előkészítéséhez.

A Taltz alkalmazása nem ajánlott 25 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknél.

#### Pszoriázisos ízületi gyulladás

Pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő betegek, akiknek közepesen súlyos vagy súlyos plakkos pszoriázisa is van:

- Az első adag 160 mg (2 db, egyenként 80 mg-ot tartalmazó injekciós toll), szubkután injekció formájában. Ezt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be Önnek.
- Az első adagot követően egy 80 mg-os adagot (1 db injekciós toll) fog alkalmazni a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten. A 12. héttől 4 hetente fog alkalmazni egy-egy 80 mg-os adagot (1 db injekciós toll).

#### Minden más, pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő beteg

- Az első adag 160 mg (2 db, egyenként 80 mg-ot tartalmazó injekciós toll), szubkután injekció formájában. Ezt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be Önnek.
- Az első adagot követően 4 hetente fog alkalmazni egy-egy 80 mg-os adagot (1 db injekciós toll).

#### Axiális spondiloarthritisz

Az ajánlott adag 160 mg (2 db, egyenként 80 mg-ot tartalmazó injekciós toll), szubkután injekció formájában a 0. héten, majd 80 mg (1 db injekciós toll) minden 4. héten.

**Ha az előírtnál több Taltz-ot alkalmazott**

Ha az előírtnál több Taltz-ot kapott, vagy ha az adagot a kezelőorvosa által elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

**Ha elfelejtette alkalmazni a Taltz-ot**

Ha elfelejtett beinjekciózni egy adag Taltz-ot, beszéljen kezelőorvosával.

**Ha idő előtt abbahagyja a Taltz alkalmazását**

Ne hagyja abba a Taltz alkalmazását anélkül, hogy először kezelőorvosával ezt megbeszélné. Ha abbahagyja a kezelést, a pszoriázis vagy pszoriázisos ízületi gyulladás tünetei kiújulhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Súlyos mellékhatások**

Hagyja abba Taltz alkalmazását, és azonnal szóljon kezelőorvosának vagy kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy újratezdheti-e a kezelést, és ha igen, mikor:

**Lehetséges súlyos fertőzés** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) – a tünetek közé tartozhatnak:

- láz, influenzaszerű tünetek, éjszakai izzadás
- fáradtságérzés vagy légszomj, nem múló köhögés
- meleg, vörös és fájdalmas bőr vagy hólyagokkal kísért fájdalmas bőrkiütés

**Súlyos allergiás reakció** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) - a tünetek közé tartozhatnak:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség
- alacsony vérnyomás, amely szédülést vagy szédülést okozhat
- az arc, az ajak, a nyelv vagy a torok duzzanata
- erős bőrviszketés, vörös bőrkiütéssel vagy kiemelkedő dudorokkal

**Egyéb jelentett mellékhatások**

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések olyan tünetekkel, mint például a torokfájás és orrdugulás
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (pl. bőrvörösség, fájdalom)

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányinger
- gombás fertőzések, mint pl. lábgombásodás (atlétaláb)
- a torok hátsó részén jelentkező fájdalom
- szájüregi vagy a bőrt, illetve a nyálkahártyát érintő herpesz (mukokután herpesz szimplex)

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szájpenész (orális kandidiázis)
- influenza
- orrfolyás
- baktérium okozta bőrfertőzés
- csalánkiütés
- a szem viszketéssel, kivörösődéssel és duzzanattal járó váladékkozása (kötőhártya-gyulladás)
- az alacsony fehérvérsejtszám tünetei, mint pl. fertőzés okozta láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek (neutropénia)

- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- ekcéma
- bőrkiütés
- a nyak, az arc, a szájüreg és a torok szöveteinek gyorsan kialakuló duzzanata (angioödéma)
- hasi görcs és hasi fájdalom, hasmenés, fogyás, vér a székletben (bélbetegség jelei)

**Ritka** (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a nyelvcső gombás megbetegedése (nyelvcső-kandidiázis).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Taltz-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós toll címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! Ne tolja hátra a hűtőszekrény hátsó faláig!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Taltz a hűtőszekrényből kivéve legfeljebb 30°C hőmérsékleten legfeljebb 5 napig tárolható.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha azt veszi észre, hogy az injekciós toll sérült, a gyógyszer zavaros, határozottan barna színű, vagy részecskék vannak benne.

A gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Taltz?**

- A készítmény hatóanyaga az ixekizumab.  
Előretöltött injekciós tollanként 80 mg ixekizumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban.
- Egyéb összetevők: szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. Ezenkívül nátrium-hidroxidot adhattak hozzá a pH beállításához.

### **Milyen a Taltz külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Taltz egy oldat, átlátszó üveg fecskendőben. Színe a színtelentől a halvány Sárgáig változhat.

A fecskendő egy eldobható, egyadagos injekciós tollban van elhelyezve.

1 db, 2 db vagy 3 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolás.  
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés érhető el az Ön országában.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
<http://www.ema.europa.eu> található.

---

## Használati útmutató

### Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

ixekizumab



Mielőtt használni kezdené az előretöltött injekciós tollat:

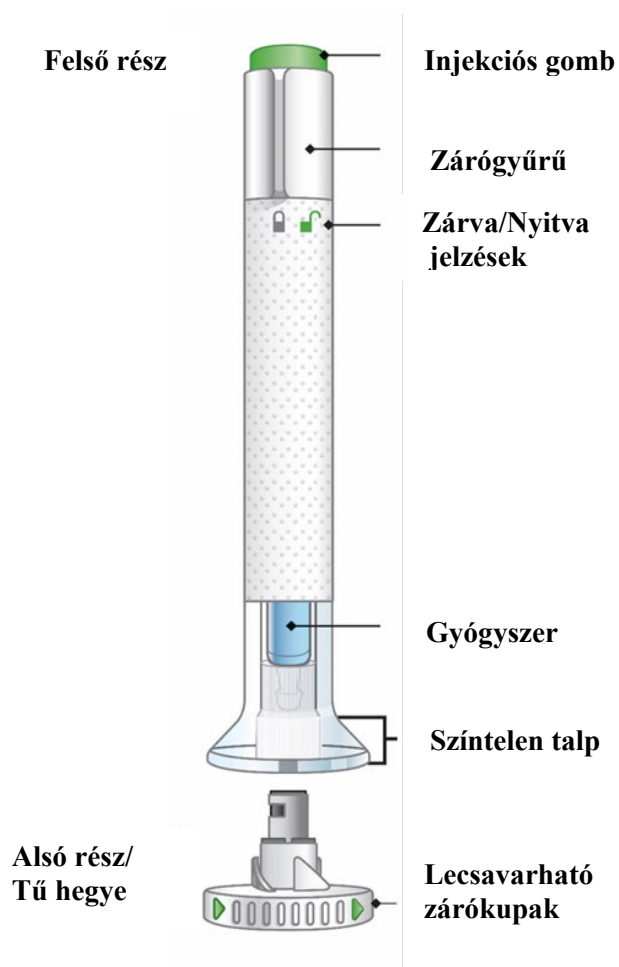
#### Fontos tudnivalók

- Mielőtt használni kezdené a Taltz előretöltött injekciós tollat, olvassa el és gondosan kövesse a részletes utasításokat. A használati útmutatót tartsa meg, és olvassa el újra, ha szükséges.
- Az előretöltött injekciós toll a Taltz 1 adagját tartalmazza. Az előretöltött injekciós toll **CSAK EGYSZER HASZNÁLHATÓ**.
- Az előre töltött injekciós tollat tilos felrázni.
- Az előretöltött injekciós tollnak üvegből készült részei is vannak. Óvatosan bánjon vele! Ha kemény felületre ejti, ne használja a továbbiakban. Használjon a beadáshoz egy új előretöltött injekciós tollat.
- Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember segíthet eldönteni, mely testtájába adja az injekciót.
- A Taltz-cal kapcsolatos további információkért olvassa el a dobozban található betegtájékoztatót.

#### HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

**Mielőtt használni kezdené a Taltz előretöltött injekciós tollat, olvassa el, és gondosan kövesse a részletes utasításokat.**

## Az injekciós toll részei



## 1 ELŐKÉSZÜLETEK

- 1a Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből.** Hagyja a zárókupakot a helyén, amíg készen nem áll az injekció beadására. Használat előtt **várjon 30 percet**, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedjen.



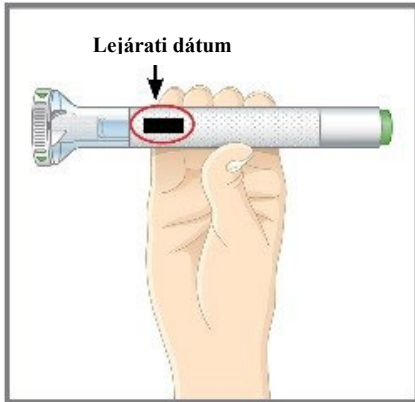
**NE** használjon semmilyen hőforrást (pl. mikrohullámú sütőt, forró vizet, közvetlen napfényt) a gyógyszer felmelegítéséhez.

- 1b Gyűjtse össze az injekciózáshoz szükséges segédeszközöket:**

- 1 alkoholos törlőkendőt
- 1 vattapamacsot vagy egy darab gézt
- 1 éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszközt az előretöltött injekciós toll eldobásához



1c



**Vizsgálja meg az előretöltött injekciós tollat.**

Ellenőrizze a címkét. Bizonyosodjon meg róla, hogy a Taltz felirat szerepel rajta.

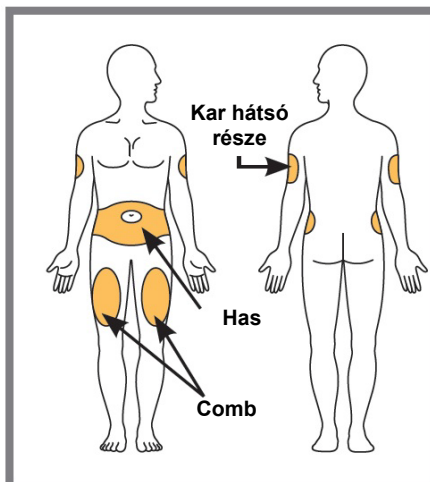
A gyógyszernek belül tisztának, átlátszónak kell lennie. Színe a színtelentől a halványsárgáig változhat.

Ha az alábbiak közül bármelyiket tapasztalja, **NE HASZNÁLJA** az előretöltött injekciós tollat, dobja ki az utasítás szerint:

- A lejárat dátum elmúlt.
- Az injekciós toll sérültnek látszik.
- A gyógyszer zavaros, határozottan barna színű, vagy kis részecskék vannak benne.

1d **Mossa meg a kezét, mielőtt beadná magának az injekciót.**

1e



**Válassza ki az injekció beadási helyét.**

A gyógyszert beadhatja a hasába, a combjába vagy a felkarja hátsó részébe. A karba való injekciózáshoz külső segítségre lehet szüksége.

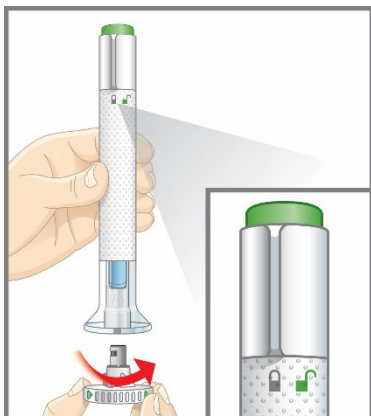
**NE** adjon be injekciót oda, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, kipirosodott vagy megkeményedett, illetve hegekbe vagy striákba. **NE** adja az injekciót a köldök körüli 2,5 cm-es területen belül.

**Váltogassa az injekció beadásának helyét.** **NE** adja be az injekciót minden alkalommal pontosan ugyanarra a helyre. Például ha legutóbb a bal combjába adta az injekciót, a következőt adja a jobb combjába, a hasába, vagy bármelyik felkarjának hátsó részébe.

1f **Készítse elő a bőrét.** Tisztítsa meg egy alkoholos törlőkendővel. Hagyja, hogy az injekció beadásának helye magától száradjon meg, mielőtt beadná a gyógyszert.

## 2 ADJA BE AZ INJEKCIÓT

2a



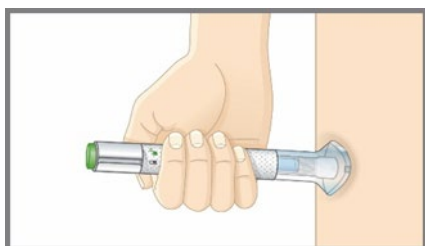
**Bizonyosodjon meg róla, hogy a zárógyűrű zárt állapotban van.**

Hagyja a helyén a zárókupakot, amíg nem áll készen az injekciózásra! **NE** érintse meg a tűt!

**Csavarja le a zárókupakot.**

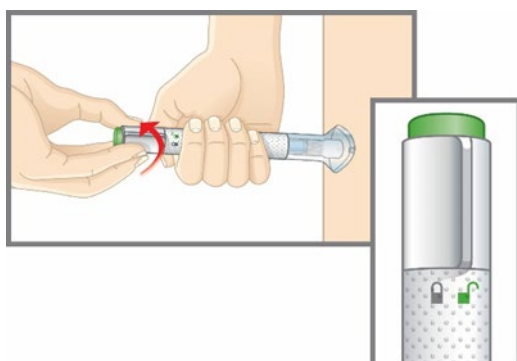
Dobja ki a zárókupakot a szemétkbe. Nem lesz arra szükség, hogy visszahelyezze a zárókupakot - ha ezt teszi, megsértheti a tűt, vagy önmagának is sérülést okozhat.

2b



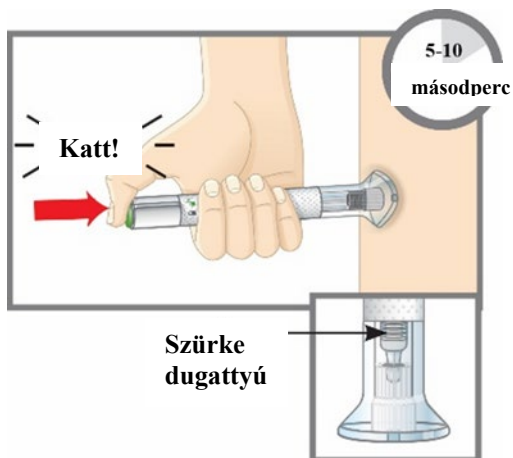
**Helyezze a színtelen talpat határozottan és stabilan a bőrére.**

2c



**Tartsa a bőréhez nyomva a talpat, majd fordítsa el a zárógyűrűt nyitott állapotba.**  
Most már készen áll az injekció beadására.

2d



**Nyomja meg a zöld injekciós gombot.** Egy hangos kattanást fog hallani.

**Tartsa stabilan a bőréhez nyomva a szintelen talpat.** Az első után körülbelül 5-10 másodperc elteltével egy második hangos kattanást fog hallani. **Ez a második hangos kattanás jelzi, hogy az injekció beadása befejeződött.**

A szürke dugattyút is látni fogja a szintelen talp felső részénél.

Vegye el az előretöltött injekciós tollat a bőréről.

Nyomjon egy vattapamacsot vagy gézt az injekció beadásának helyére. **NE** dörzsölje az injekció helyét, mert az bevérzést okozhat. Enyhe vérzés előfordulhat, ez természetes jelenség.

### 3 FEJEZZE BE

3a



**Dobja ki az előretöltött injekciós tollat!**

**NE** tegye vissza a zárókupakot. Dobja az előretöltött injekciós tollat egy éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszközbe, vagy tegyen úgy, ahogy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasította.

**Amikor kidobja az előretöltött injekciós tollat, illetve az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszközt:**

- Dobja az injekciós tollat egy éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszközbe, vagy tegyen úgy, ahogy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasította.
- Ne használja újra a megtelt tárolóeszközt!
- Kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogyan semmisítheti meg a már nem használt gyógyszereket.

## Biztonsági tanácsok

- Ha kérdései vannak vagy segítségre van szüksége az előretöltött injekciós tollal kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- Ha látásproblémái vannak, NE használja az előretöltött injekciós tollat annak a használatára képzett segítő személy nélkül.
- Az előretöltött injekciós toll gyermekektől elzárva tartandó!
- Amennyiben Önnek nincs éles eszközök gyűjtésére szolgáló tárolóeszköze, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hol szerezheti be.

## Gyakran ismételt kérdések

### **K. Mi a teendő, ha légbuborékokat látok az előretöltött injekciós tollban?**

- V. megszokott, hogy néha légbuborék van az előretöltött injekciós tollban. A Taltz-ot a bőr alá kell fecskendezni (szubkután injekció). A légbuborékok az ilyen típusú injekciónál nem jelentenek problémát. Nem okoznak károsodást Önnek, és nem befolyásolják a bevitt adagot sem.

### **K. Mi a teendő, ha egy csepp folyadék jelenik meg a tű végén, amikor eltávolítom a zárókupakot?**

- V. Nem gond, ha a tű végén egy csepp folyadékot lát. Ez nem okoz károsodást Önnek, és nem befolyásolja a bevitt adagot sem.

### **K. Mi a teendő, ha kioldom az előretöltött injekciós toll zárját és megnyomom a zöld injekciós gombot, mielőtt levennem a zárókupakot?**

- V. Ne vegye le a zárókupakot! Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **K. Az injekció beadásának befejezéséig lenyomva kell tartanom az injekciós gombot?**

- V. Nem szükséges, de ez segíthet, hogy az injekciós tollat egyenletesen és határozottan tudja odanyomni a bőréhez.

### **K. Mi a teendő, ha a tű nem húzódik vissza az injekciózás után?**

- V. Ne érintse meg a tűt és ne tegye vissza a zárókupakot! Dobja az előretöltött injekciós tollat egy éles eszközök gyűjtésére szolgáló zárható, nem átszűrhető falú tárolóeszközbe. Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **K. Mi a teendő, ha több, mint két kattánást hallottam az injekció beadásakor: két hangosabbat és egy halkat. Sikerült beadnom az egész injekciót?**

- V. Néhány beteg hallhat egy halk kattánást közvetlenül a második hangos kattánás előtt. Ez normális jelenség. Ne vegye el az előretöltött injekciós tollat a bőréről, amíg meg nem hallja a második hangos kattánást.

### **K. Honnan tudom, hogy készen vagyok az injekciózással?**

- V. A zöld injekciós gomb lenyomása után 2 hangos kattánást fog hallani. A második kattánás jelzi, hogy az injekció beadása befejeződött. A szürke dugattyút is látni fogja a szintelen talp felső részénél.

- K. Mi a teendő, ha az előretöltött injekciós toll 30 percnél hosszabb ideig marad szobahőmérsékleten?**
- V.** Szükség esetén az előretöltött injekciós toll hűtőszekrényen kívül tárolva legfeljebb 30 °C hőmérsékleten, legfeljebb 5 napig maradhat, ha közvetlen napfénytől védi. A szobahőmérsékleten tartott Talzt-ot ki kell dobni, ha 5 napon belül nem használják fel.

**A gyógyszerrel kapcsolatos további információkért olvassa végig a dobozban található használati útmutatót és a betegájékoztatót.**