

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Taltz 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 80 mg af ixekizumab í 1 ml.

Ixekizumab er framleitt með erfðatækni í CHO-frumum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (til inndælingar).

Lausnin er tær og litlaus eða aðeins gulleit.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skellusóri

Taltz er ætlað til meðferðar við miðlungi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum sem uppfylla skilyrði fyrir altæka meðferð.

Skellusóri hjá börnum

Taltz er ætlað til meðferðar við miðlungi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá börnum frá 6 ára aldri sem vega a.m.k. 25 kg og unglíngum sem uppfylla skilyrði fyrir altæka meðferð.

Sóraliðagigt

Taltz, eitt sér eða ásamt metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við eða þola ekki meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) (sjá kafla 5.1).

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggigt (ankylosing spondylitis) (myndgreinanlegur (radiographic) áslægur hryggbólgujúkdómur)

Taltz er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með virka hryggigt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Ómyndgreinanlegur (non-radiographic) áslægur hryggbólgujúkdómur

Taltz er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með virkan ómyndgreinanlegan áslægan hryggbólgujúkdóm, með hlutlæg merki um bólgu sem ráða má af hækkuðu gildi C-virks próteins (CRP) og/eða segulómun, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins skyldi nota þetta lyf undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðhöndlun sjúkdóma sem það er ætlað til meðferðar við.

Skammtar

Skellusóri hjá fullorðnum

Ráðlagðar skammtastærðir eru 160 mg til inndælingar undir húð (tvær 80 mg inndælingar) í viku 0, eftir það 80 mg (ein inndæling) í viku 2, 4, 6, 8, 10 og 12, eftir það viðhaldsskammtur 80 mg (ein inndæling) á 4 vikna fresti.

Skellusóri hjá börnum (6 ára og eldri)

Gögn um verkun og öryggi eru ekki tiltæk fyrir börn yngri en 6 ára (sjá kafla 5.1). Tiltæk gögn styðja ekki skömmun handa einstaklingum sem veга minna en 25 kg.

Ráðlagðir skammtar til inndælingar undir húð hjá börnum eru byggðir á eftirfarandi þyngdarflokkum:

Líkamsþyngd barns	Ráðlagður upphafsskammtur (vika 0)	Ráðlagður skammtur á 4 vikna fresti eftir það
Meiri en 50 kg	160 mg (tvær 80 mg inndælingar)	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

Handa börnum sem ávísað er 80 mg er hægt að nota Taltz beint úr áfylltum sprautum.

Leiðbeiningar um undirbúning 40 mg skammta af Taltz eru í kafla 6.6. Heilbrigðisstarfsfólk á að útbúa skammta sem eru minni en 80 mg.

Taltz er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem veга minna en 25 kg. Skrá á líkamsþyngd barna áður en þeim er gefinn skammtur og fylgjast reglulega með henni.

Sóraliðagigt

Ráðlagðar skammtastærðir eru 160 mg til inndælingar undir húð (tvær 80 mg inndælingar) í viku 0, eftir það 80 mg (ein inndæling) á 4 vikna fresti. Ráðlagðir skammtar fyrir sjúklinga með sóraliðagigt, sem einnig eru með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra, eru þeir sömu og fyrir sjúklinga með skellusóra.

Áslægur hryggbólgujúkdómur (myndgreinanlegur og ómyndgreinanlegur)

Ráðlagðar skammtastærðir eru 160 mg til inndælingar undir húð (tvær 80 mg inndælingar) í viku 0, eftir það 80 mg á 4 vikna fresti (sjá frekari upplýsingar í kafla 5.1).

Íhuga skyldi að hætta meðferð við öllum ábendingum (skellusóra hjá fullorðnum og börnum, sóraliðagigt, áslægum hryggbólgujúkdóm) sýni sjúklingur ekki viðbrögð eftir 16 til 20 vikur af meðferð. Sumir sjúklingar sem sýna hlutasvörun í upphafi meðferðar geta sýnt framfarir sé meðferð haldið áfram fram yfir 20 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki þarf að aðlaga skammtastærðir (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá einstaklingum ≥ 75 ára.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Taltz hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta.

Börn

Skellusóri hjá börnum (sem veiga minna en 25 kg og eru yngri en 6 ára)

Engin viðeigandi not eru fyrir Taltz hjá börnum sem veiga minna en 25 kg og eru yngri en 6 ára í meðferð við miðlungi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra.

Sóraliðagigt hjá börnum

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Taltz hjá börnum og unglíngum á aldrinum 2 til allt að 18 ára til meðferðar við sóraliðagigt (undirflokkur barnaliðagigtar af óþekktum orsökum). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Engin viðeigandi not eru fyrir Taltz hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sóraliðagigt.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Taltz er gefið með inndælingu undir húð. Skipta má um stungustaði milli lyfjagjafa. Við val á stungustað skal forðast að velja húðsvæði sem sýna merki um sóra. Ekki má hrista lausnina/sprautuna.

Eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með Taltz ef heilbrigðisstarfsmaður metur það svo. Samt sem áður skyldi lækni tryggja viðeigandi eftirfylgni sjúklinga. Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf eru í fylgiseðlinum og notkunarleiðbeiningum.

Eingöngu heilbrigðisstarfsfólk á að gefa skammta minni en 80 mg, sem krefjast undirbúnings.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða fyrir einhverju af hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem eru klínískt mikilvægar (t.d. virkir berklar, sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Meðferð með Taltz hefur verið tengd aukinni tíðni sýkinga, s.s. sýkingum í efri hluta öndunarfæra, þruskusýkingu í munni, tárubólgu og sveppasýkingum (sjá kafla 4.8).

Gæta ætti varúðar við notkun Taltz hjá sjúklingum með klínískt þýðingarmiklar langvinnar sýkingar eða sögu um endurteknar sýkingar. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að leita til læknis ef fram koma ummerki eða einkenni sem benda til sýkingar. Ef sýking kemur upp skal fylgjast vel með sjúklingnum og hætta notkun Taltz ef sjúklingurinn bregst ekki við hefðbundinni meðferð eða ef sýkingin verður alvarleg. Ekki skal hefja aftur meðferð með Taltz fyrr en sýkingin er horfin.

Ekki má gefa sjúklingum með virka berkla Taltz. Íhuga ætti berklalyfjameðferð áður en Taltz er gefið sjúklingum með dulda berklasýkingu.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, meðal annars nokkrum tilfellum af bráðaofnæmi, ofnæmisbjúg, ofsakláða og í mjög sjaldgæfum tilfellum síðkomnum (10-14 dögum eftir inndælingu) alvarlegum ofnæmisviðbrögðum að meðtöldum útbreiddum ofsakláða, mæði og mikilli mótefnaþéttni. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal strax hætta gjöf Taltz og hefja viðeigandi meðferð.

Bólgusjúkdómar í þörmum (þ.m.t. Crohns sjúkdómur og sáraristilbólga)

Greint hefur verið frá nýjum tilfellum eða versnun á bólgusjúkdómum í þörmum við notkun ixekizumabs (sjá kafla 4.8). Ekki er ráðlagt að nota ixekizumab handa sjúklingum með bólgusjúkdóma í þörmum. Ef sjúklingur fær teikn eða einkenni bólgusjúkdóms í þörmum eða versnun bólgusjúkdóms í þörmum sem hann var þegar með, á að hætta gjöf ixekizumabs og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisáðgerðir

Ekki ætti að nota Taltz ásamt lifandi bóluefnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um viðbrögð við lifandi bóluefnum; ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um viðbrögð við deydum bóluefnum (sjá kafla 5.1).

Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í 80 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi Taltz við notkun samtímis öðrum ónæmistemprandi lyfjum eða ljósamedferð hefur ekki verið metið í rannsóknum á skellusóra.

Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hafði samhliða gjöf barkstera til inntöku, bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID-lyfja), súlfasalazíns eða metótrexats ekki áhrif á úthreinsun ixekizumabs.

Hvarfefni fyrir cytókróm P450

Niðurstöður úr rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sóra sýndu að gjöf ixekizumabs í 12 vikur ásamt efnum sem umbrotin eru af CYP3A4 (þ.e. mídazolam), CYP2C9 (þ.e. warfarín), CYP2C19 (þ.e. ómeprazol), CYP1A2 (þ.e. koffein) eða CYP2D6 (þ.e. dextrómetorfan) hefur ekki áhrif sem skipta máli klínískt á lyfjahvörf þessara efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 10 vikur eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ixekizumab á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Taltz á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ixekizumab skilst út í brjóstamjólk eða frásogast altækt eftir inntöku. Ixekizumab skilst þó út í litlu magni í mjólk hjá cynomolgus-öpum. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Taltz.

Frjósemi

Áhrif ixekizumab á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Taltz hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru viðbrögð á stungustað (15,5%) og sýkingar í efri öndunarvegi (16,4%) (oftast nefkoksbólga).

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynntar aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins (tafla 1) eru skráðar samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þar sem algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Eftirfarandi tíðniflokkun liggur til grundvallar við mat á aukaverkunum: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$).

Alls hafa 8.956 sjúklingar fengið meðferð með Taltz í blinduðum og opnum klínískum rannsóknum á skellusóra, sóralíðagigt, áslægum hryggbólgujúkdóm og öðrum sjálfsöfnæmiskvillum. Af þeim voru 6.385 sjúklingar útsettir fyrir Taltz í a.m.k. eitt ár, sem uppsafnað samsvarar útsetningu í 19.833 sjúklingaár fullorðinna og 196 börn, sem uppsafnað samsvarar útsetningu í 207 sjúklingaár.

Tafla 1. Listi yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunavegi
	Algengar	Húðsveppasýking (tinea), herpessýking (Herpes simplex) (í slímhúð og húð)
	Sjaldgæfar	Inflúensa, nefslímubólga, hvítsveppasýking (candidiasis) í munni, Tárubólga, Húðbeðsbólga
	Mjög sjaldgæfar	Hvítsveppasýking í vélinda
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofsabjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Verkur í munnkoki
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði
	Sjaldgæfar	Bólgujúkdómar í þörmum
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Ofsakláði, útbrot, exem
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað ^a

^a Sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Viðbrögð á stungustað

Algengustu viðbrögð á stungustað voru hörundsroði og verkur. Þessi viðbrögð voru að mestu væg eða miðlungsalvarleg og urðu ekki til þess að meðferð með Taltz væri hætt.

Í rannsóknum á skellusóra hjá fullorðnum voru viðbrögð á stungustað algengari hjá þátttakendum með líkamsþyngd <60 kg en hjá þátttakendum með líkamsþyngd ≥ 60 kg (25% samanborið við 14% samanlagt hjá hópunum sem fengu lyfjagjöf á tveggja vikna fresti og fjögurra vikna fresti). Í rannsóknum á sóraliðagigt voru viðbrögð á stungustað algengari hjá þátttakendum með líkamsþyngd <100 kg en hjá þátttakendum með líkamsþyngd ≥100 kg (24% samanborið við 13% samanlagt hjá hópunum sem fengu lyfjagjöf á tveggja vikna fresti og fjögurra vikna fresti). Í rannsóknum á áslægum hryggbólgujúkdóm voru viðbrögð á stungustað svipuð hjá þátttakendum með líkamsþyngd <100 kg og hjá þátttakendum með líkamsþyngd ≥100 kg (14% samanborið við 9% samanlagt hjá hópunum sem fengu lyfjagjöf á tveggja vikna fresti og fjögurra vikna fresti). Aukin tíðni viðbragða á stungustað samanlagt hjá hópunum sem fengu lyfjagjöf á tveggja vikna fresti og fjögurra vikna fresti leiddi ekki til þess að þátttakendur hættu þátttöku í auknum mæli, hvorki í rannsóknum á skellusóra, rannsóknum á sóraliðagigt, né rannsóknum á áslægum hryggbólgujúkdóm.

Niðurstöðurnar sem lýst er hér fyrir ofan voru fengnar með upphaflegri samsetningu Taltz. Í slembiráðaðri, einhliða blindaðri víxlrannsókn hjá 45 heilbrigðum þátttakendum, þar sem upphafleg samsetning lyfsins var borin saman við nýrri samsetningu þess sem ekki inniheldur sítrat, voru verkir, skráðir á VAS-verkjakvarða, tölfræðilega marktækt minni við notkun lyfs sem ekki innihélt sítrat en við notkun upphaflegrar samsetningar lyfsins meðan á inndælingu stóð (munur á meðaltali minnstu fervika (LS) á VAS-verkjakvarða -21,69) og 10 mínútum eftir inndælingu (munur á meðaltali minnstu fervika (LS) á VAS-verkjakvarða -4,47).

Sýkingar

Í klínískum III stigs rannsóknum á skellusóra með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum var greint frá sýkingum hjá 27,2% sjúklinga sem fengu Taltz í allt að 12 vikur, samanborið við 22,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Flestar sýkingarnar voru ekki alvarlegar, ýmist vægar eða miðlungsalvarlegar, í flestum tilfellum þurfti ekki að stöðva meðferð. Alvarlegar sýkingar komu fram hjá 13 (0,6%) sjúklinga sem fengu Taltz og hjá 3 (0,4%) sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Yfir allt meðferðartímabilið var greint frá sýkingum hjá 52,8% sjúklinga sem fengu Taltz (46,9 á 100 sjúklingaár). Greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 1,6% sjúklinga sem fengu Taltz (1,5 á 100 sjúklingaár).

Tíðni sýkinga í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt og áslægum hryggbólgu sjúkdóm var svipuð og í rannsóknum á skellusóra, að undanskilinni tíðni aukaverkananna influensu og tárubólgu, sem voru algengar hjá sjúklingum með sóraliðagigt.

Rannsóknarniðurstöður varðandi daufkyrningafæð og blóðflagnafæð

Í rannsóknum á skellusóra kom daufkyrningafæð fram hjá 9% sjúklinga sem fengu Taltz. Í flestum tilfellum var fjöldi daufkyrninga í blóði ≥ 1.000 frumur/mm³. Slík daufkyrningagildi geta verið viðvarandi, breytileg eða skammvinn. Hjá 0,1% sjúklinga sem fengu Taltz urðu daufkyrningagildi < 1.000 frumur/mm³. Almenn kraftðist daufkyrningafæðin ekki stöðvunar á gjöf Taltz. Hjá 3% sjúklinga sem fengu Taltz breyttust eðlileg grunnildi blóðflagna í < 150.000 blóðflögur/mm³ í allt að ≥ 75.000 blóðflögur/mm³. Blóðflagnafæð getur verið viðvarandi, breytileg eða skammvinn.

Tíðni daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt og áslægum hryggbólgu sjúkdóm er svipuð og sást í rannsóknum á skellusóra.

Ónæmingargeta

Um það bil 9-17% fullorðinna sjúklinga með skellusóra sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum mynduðu mótEfni við lyfinu, hjá flestum var um að ræða litla þéttni sem tengdist ekki minnkaðri klínískri svörun við lyfinu í allt að 60 vikna meðferð. Hjá um það bil 1% sjúklinga sem fengu meðferð með Taltz, voru þó staðfest hlutleysandi mótEfni sem tengdust lítilli þéttni lyfsins og minnkaðri klínískri svörun.

Hjá sjúklingum með sóraliðagigt sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum í allt að 52 vikur mynduðu u.þ.b. 11% mótEfni gegn lyfinu, sem hjá flestum voru í lítilli þéttni, og hjá u.þ.b. 8% var staðfest að mótEfni voru hlutleysandi. Engin staðfest tengsl sáust milli tilvistar hlutleysandi mótEfna og áhrifa á þéttni eða verkun lyfsins.

Hjá börnum með sóra sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum í allt að 12 vikur myndaði 21 sjúklingur (18%) mótEfni gegn lyfinu, sem hjá u.þ.b. helmingi var við lága títrun og hjá 5 sjúklingum (4%) var staðfest að mótEfni voru hlutleysandi og tengdust lítilli þéttni lyfsins. Engin tengsl sáust við klíníska svörun eða aukaverkanir.

Hjá sjúklingum með myndgreinanlegan áslægan hryggbólgu sjúkdóm sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum í allt að 16 vikur mynduðu 5,2% mótEfni gegn lyfinu, sem hjá flestum voru í lítilli þéttni, og mynduðu 1,5% (3 sjúklingar) hlutleysandi mótEfni. Hjá þessum 3 sjúklingum var þéttni ixekizumabs lítil í sýnum sem innihéldu hlutleysandi mótEfni og enginn þessara sjúklinga náði ASAS40 svörun. Hjá sjúklingum með ómyndgreinanlegan áslægan hryggbólgu sjúkdóm sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum í allt að 52 vikur mynduðu 8,9% mótEfni gegn lyfinu, sem hjá öllum voru í lítilli þéttni; engir sjúklingar mynduðu hlutleysandi mótEfni; og engin greinileg tengsl sáust milli mótEfna gegn lyfinu og þéttni þess, verkunar eða öryggis.

Ekki hefur verið sýnt með óyggjandi hætti fram á tengsl á milli ónæmingargetu og aukaverkana sem fram koma í meðferð við öllum ábendingum.

Börn

Öryggissnið hjá börnum með skellusóra sem fengu meðferð með Taltz á 4 vikna fresti var í samræmi við öryggissnið hjá fullorðnum með skellusóra, að undanskilinni tíðni tárubólgu, influensu og ofsakláða, sem voru algengar aukaverkanir. Bólgujúkdómur í þörnum var einnig algengari hjá börnum, en var þó sjaldgæfur. Í klínísku rannsókninni á börnum kom Crohns sjúkdómur fram hjá 0,9% sjúklinga í hópnum sem fékk Taltz en 0% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu á 12 vikna tímabilinu með samanburði við lyfleysu. Crohns sjúkdómur kom alls fram hjá 4 sjúklingum sem fengu meðferð með Taltz (2,0%) meðan á tímabilinu með samanburði við lyfleysu og viðhaldstímabilinu stóð í klínísku rannsókninni á börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir skammtar allt að 180 mg undir húð án skammtatakmarkandi eitrunarhrifa. Greint hefur verið frá ofskömmun allt að 240 mg undir húð, gefið í stökum skammti, í klínískum rannsóknum, án alvarlegra aukaverkana.

Komi til ofskömmunar er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til vísbendinga um aukaverkanir og gripið strax til viðeigandi meðferðar samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sértek ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC kóði: L04AC13

Verkunarháttur

Ixekizumab er einstofna IgG4 mótefni sem binst við interleukín 17A (bæði IL-17A og IL-17A/F) með mikilli sækni (< 3 pM) og sértækni. Aukin þéttni IL-17A hefur verið bendluð við meingerð sóra með því að stuðla að fjölgun og virkjun hyrnisfrumna, og við meingerð sóraliðagigtar og áslægs hryggbólgujúkdóms með því að stuðla að bólgu sem leiðir til ætandi beinskemmda og sjúklegrar nýmyndunar beinvefs. Hlutleysing IL-17A með ixekizumab hamlar slíkri virkni. Ixekizumab binst ekki IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E eða IL-17F.

Mælingar á *in vitro* bindingu staðfestu að ixekizumab binst hvorki Fcγ-viðtökum I, IIa, og IIIa né komplementþætti (complement component) C1q í mönnum.

Lyfhrif

Ixekizumab hefur áhrif á líffræðileg viðbrögð sem eru framkölluð eða stjórnað af IL-17A. Vefjasýni úr sórahúð í I. stigs rannsókn sýndi skammtaháða tilhneigingu til þynnri húðþekju, færri hyrnisfrumna, T frumna og angafrumna í skiptingu og fækkunar á staðbundnum bólgubáttum frá upphafi fram að degi 43. Því er minni hörundsroði, herslismyndun og flögnun, sem eru til staðar á húðskemmdum í skellusóra, bein afleiðing af meðferð með ixekizumab.

Sýnt hefur verið fram á að Taltz minnkar þéttni C-virks proteins (á fyrstu viku meðferðar), sem er bólguvísir.

Verkun og öryggi

Skellusóri hjá fullorðnum

Verkun og öryggi Taltz var kannað í þremur tvíblindum og slembiröðuðum III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum (N=3.866) með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra sem taldir voru þola ljósameðferð eða altæka meðferð (UNCOVER-1, UNCOVER-2, og UNCOVER-3). Einnig var verkun og öryggi Taltz borin saman við etanercept (UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Taltz og svöruðu meðferð þannig að þeir voru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum (static Physicians Global Assessment) í viku 12 var slembiraðað á ný til að fá lyfleysu eða Taltz í 48 vikur til viðbótar (UNCOVER-1 og UNCOVER-2); sjúklingar sem var slembiraðað til að fá lyfleysu, etanercept eða Taltz og svöruðu meðferð ekki þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum fengu Taltz í allt að 48 vikur. Auk þess var lagt mat á langtímaverkun og öryggi í öllum þremur rannsóknum; í allt að 5 ár hjá sjúklingum sem tóku þátt allan rannsóknartímann.

64% sjúklinganna höfðu áður fengið altæka meðferð (meðferð með lífefnalyfjum, hefðbundna altæka meðferð eða meðferð með psoralen og útfjólubláu ljósi A (PUVA)), 43,5% höfðu áður fengið ljósameðferð, 49,3% höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð, og 26,4% höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfjum við sóra. 14,9% sjúklinganna höfðu fengið að minnsta kosti eitt and-TNF alfa lyf og 8,7% höfðu fengið and-IL-12/IL-23. 23,4% sjúklinganna voru með sögu um sóraliðagigt við upphaf rannsóknarinnar.

Í öllum þremur rannsóknum voru samsettu aðalendapunktur það hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75-svörun (lækun stiga á PASI-kvarðanum (Psoriasis Area and Severity Index) sem nam 75% eða meira) ásamt því hlutfalli sjúklinga sem náði svörun sem nam "0" ("hreint") eða 1 ("hverfandi") á sPGA-kvarðanum í 12. viku, samanborið við lyfleysu. Miðgildi stiga á PASI-kvarðanum voru á bilinu 17,4 til 18,3 í upphafi meðferðar; 48,3% til 51,2% sjúklinganna voru með alvarlegt eða mjög alvarlegt ástand samkvæmt sPGA-kvarðanum í upphafi meðferðar, og meðaltal stiga sjúklinganna á kláðakvarða (itch Numeric Rating Scale, itch NRS) var á bilinu 6,3 til 7,1 í upphafi meðferðar.

Klínísk svörun eftir 12 vikur

Í UNCOVER-1 rannsókninni var 1296 sjúklingum slembiraðað (1:1:1) til að fá annaðhvort lyfleysu eða Taltz (80 mg á tveggja eða fjögurra vikna fresti [Q2W eða Q4W] eftir 160 mg upphafsskammt) í 12 vikur.

Tafla 2. Niðurstöður varðandi verkun í 12. viku í UNCOVER-1 rannsókninni

Mælibreytur	Fjöldi sjúklinga (%)			Munur á heildartíðni svörunar miðað við lyfleysu (95% öryggisbil)	
	Lyfleysa (N = 431)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti (N = 432)	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti (N = 433)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) eða „1“ (hverfandi) á sPGA-kvarðanum	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) á sPGA-kvarðanum	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 75 svörun	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 90 svörun	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 100 svörun	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með lækun um ≥4 stig á kláðakvarða (itch NRS) ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í þýði sem ætlunin er að meðhöndla (Intent-to-treat)

Athugið: ef gögn um sjúklinga vantaði töldust þeir ekki hafa svarað

^a $p < 0,001$ miðað við lyfleysu

^b Sjúklingar með stig á kláðakvarða ≥ 4 í upphafi rannsóknar: lyfleysa N = 374, Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti N = 379, Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti N = 391

Í UNCOVER-2 rannsókninni var 1.224 sjúklingum slembiraðað (1:2:2:2) til að fá annaðhvort lyfleysu eða Taltz (80 mg á tveggja eða fjögurra vikna fresti [Q2W eða Q4W] eftir 160 mg upphafsskammt) eða etanercept 50 mg tvisvar í viku í 12 vikur.

Tafla 3. Niðurstöður varðandi verkun í 12. viku í UNCOVER-2 rannsókninni

Mælibreytur	Fjöldi sjúklinga (%)				Munur á heildartíðni svörunar miðað við lyfleysu (95% öryggisbil)	
	Lyfleysa (N = 168)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti (N = 347)	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti (N = 351)	Etanercept 50 mg tvisvar í viku (N = 358)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) eða „1“ (hverfandi) á sPGA-kvarðanum	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) á sPGA-kvarðanum	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6, 36,7)	41,3 (36,0, 46,6)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 75 svörun	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2, 80,1)	87,4 (83,4, 91,3)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 90 svörun	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75,0)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 100 svörun	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með lækkun um ≥4 stig á kláðakvarða (itch NRS) ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1, 70,3)	71,1 (64,0, 78,2)

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í þýði sem ætlunin er að meðhöndla (Intent-to-treat)

Athugið: ef gögn um sjúklinga vantaði töldust þeir ekki hafa svarað

^a $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu

^b $p < 0,001$ samanborið við etanercept

^c $p < 0,01$ samanborið við lyfleysu

^d Sjúklingar með stig á kláðakvarða ≥ 4 í upphafi rannsóknar: lyfleysa $N = 135$, Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti $N = 293$, Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti $N = 303$, etanercept $N = 306$

Í UNCOVER-3 rannsókninni var 1.346 sjúklingum slembiraðað (1:2:2:2) til að fá annaðhvort lyfleysu eða Taltz (80 mg á tveggja eða fjögurra vikna fresti [Q2W eða Q4W] eftir 160 mg upphafsskammt) eða etanercept 50 mg tvisvar í viku í 12 vikur.

Tafla 4. Niðurstöður varðandi verkun í 12. viku í UNCOVER-3 rannsókninni

Mælibreytur	Fjöldi sjúklinga (%)				Munur á heildartíðni svörunar miðað við lyfleysu (95% öryggisbil)	
	Lyfleysa (N = 193)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti (N = 386)	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti (N = 385)	Etanercept 50 mg tvisvar í viku (N = 382)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) eða „1“ (hverfandi) á sPGA-kvarðanum	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1, 74,2)	73,8 (68,5, 79,1)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) á sPGA-kvarðanum	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2, 40,8)	40,3 (35,4, 45,2)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 75 svörun	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8, 82,1)	80,0 (75,1, 85,0)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 90 svörun	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 100 svörun	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með lækkun um ≥4 stig á kláðakvarða (itch NRS) ^c	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2, 66,7)	61,6 (54,0, 69,2)

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í þýði sem ætlunin er að meðhöndla (Intent-to-treat)

Athugið: ef gögn um sjúklinga vantaði töldust þeir ekki hafa svarað

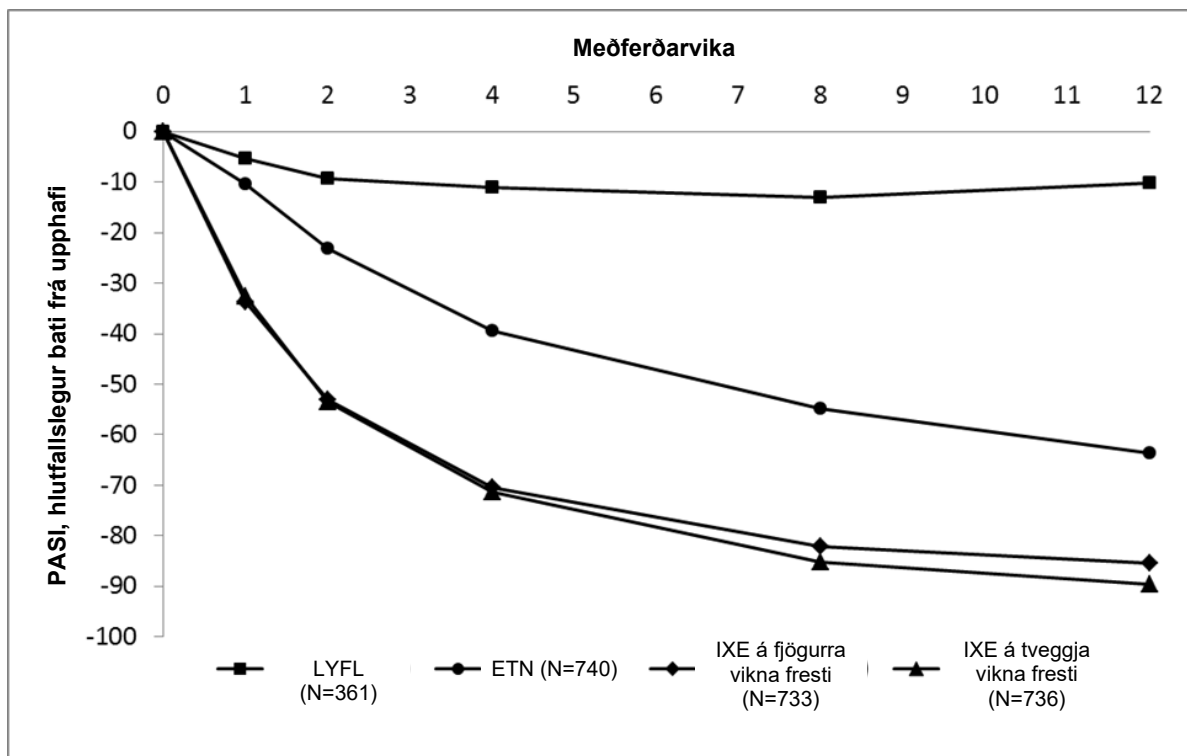
^a *p < 0,001 miðað við lyfleysu*

^b *p < 0,001 samanborið við etanercept*

^c Sjúklingar með stig á kláðakvarða ≥ 4 í upphafi rannsóknar: lyfleysa $N = 158$, Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti $N = 313$, Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti $N = 320$, etanercept $N = 312$

Verkun Taltz kom fljótt fram, með $> 50\%$ lækun á meðaltali stiga á PASI-kvarðanum í 2. viku (Mynd 1). Strax í fyrstu viku var hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun marktækt hærra í hópnum sem fengu Taltz en í hópnum sem fengu lyfleysu og etanercept. Um það bil 25% sjúklinga sem fengu meðferð með Taltz voru með <5 stig á PASI-kvarðanum í annarri viku, meira en 55% voru með <5 stig á PASI-kvarðanum í fjórðu viku, og jókst það hlutfall upp í 85% í tólftu viku (samanborið við 3%, 14% og 50% með etanercept). Marktæk minnkun á alvarleika kláða kom í ljós í fyrstu viku hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Taltz.

Mynd 1. PASI-stig, hlutfallslegur bati í hverri endurkomu eftir upphaf rannsóknar (mBOCF) hjá meðferðarþýðinu á innleiðingartímabilinu - UNCOVER-2 og UNCOVER-3 rannsóknirnar



Sýnt var fram á verkun og öryggi Taltz án tillits til aldurs, kyns, kynþáttar, líkamsþyngdar, upphafsgildis PASI, staðsetningar skellna, samhliða sóraliðagigt, og fyrri meðferðar með lífefnalyfjum. Taltz var árangursríkt hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð eða meðferð með lífefnalyfjum, sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með lífefnalyfjum/and-TNF og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með lífefnalyfjum/and-TNF án árangurs.

Af þeim sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð með etanercept þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum í tólftu viku í UNCOVER-2 ($N = 200$) og skiptu yfir í Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti eftir 4 vikna hlé, náðu 73% svörun sem nam 0 eða 1 stigi á sPGA-kvarðanum og 83,5% náðu PASI 75-svörun, eftir að hafa fengið 12 vikna meðferð með Taltz.

Í klínísku rannsóknunum tveimur þar sem notað var virkt samanburðarlyf (UNCOVER-2 og UNCOVER-3) var tíðni alvarlegra aukaverkana 1,9% fyrir bæði etanercept og Taltz, og hlutfall þeirra sem hættu þátttöku vegna aukaverkana var 1,2% fyrir etanercept og 2,0% fyrir Taltz. Tíðni sýkinga var 21,5% fyrir etanercept og 26,0% fyrir Taltz og tíðni alvarlegra sýkinga var 0,4% fyrir etanercept og 0,5% fyrir Taltz.

Viðhald svörunar í viku 60 og í allt að 5 ár

Sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá Taltz og sýndu svörun í 12. viku (þ.e. 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum) í UNCOVER-1 og UNCOVER-2 var slembiraðað að nýju til að fá meðferð í 48 vikur til viðbótar með lyfleysu, eða Taltz (80 mg á fjögurra eða tólf vikna fresti [Q4W eða Q12W]).

Hjá þátttakendum sem svöruðu meðferð þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum í 12. viku og var slembiraðað á ný til að halda ekki áfram meðferð (þ.e. fengu lyfleysu), var miðgildi tímalengdar að bakslagi (≥ 3 stig á sPGA-kvarðanum) 164 dagar í sameinuðum gögnum úr UNCOVER-1 og UNCOVER-2 rannsóknunum. Af þessum sjúklingum endurheimtu 71,5% svörun sem var að minnsta kosti þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum innan 12 vikna frá því að meðferð með Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti var hafin á ný.

Tafla 5. Viðhald svörunar og verkun í 60. viku (Rannsóknirnar UNCOVER-1 og UNCOVER-2)

Mælibreytur	Fjöldi sjúklinga (%)				Munur á heildartíðni svörunar miðað við lyfleysu (95% öryggisbil)	
	80 mg á fjögurra vikna fresti (innleiðsla) / lyfleysa (viðhald) (N = 191)	80 mg á tveggja vikna fresti (innleiðsla) / lyfleysa (viðhald) (N = 211)	80 mg á fjögurra vikna fresti (innleiðsla) / 80 mg á fjögurra vikna fresti (viðhald) (N = 195)	80 mg á tveggja vikna fresti (innleiðsla) / 80 mg á fjögurra vikna fresti (viðhald) (N = 221)	80 mg á fjögurra vikna fresti (innleiðsla) / 80 mg á fjögurra vikna fresti (viðhald)	80 mg á tveggja vikna fresti (innleiðsla) / 80 mg á fjögurra vikna fresti (viðhald)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í „0“ (hreint) eða „1“ (hverfandi) á sPGA-kvarðanum	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1, 69,8)	70,7 (64,2, 77,2)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í eða náði „0“ (hreint) á sPGA-kvarðanum	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4, 54,9)	56,0 (49,1, 62,8)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í eða náði PASI 75 svörun	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3, 73,7)	74,3 (68,0, 80,5)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í eða náði PASI 90 svörun	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7, 69,2)	71,7 (65,4, 78,0)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í eða náði	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9, 55,4)	54,6 (47,7, 61,5)

PASI 100 svörun						
-----------------	--	--	--	--	--	--

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu

Athugið: ef gögn um sjúklinga vantaði töldust þeir ekki hafa svarað

^a p < 0,001 í samanburði við lyfleysu

Taltz var árangursríkt til að viðhalda svörun hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð eða meðferð með lífefnalyfjum, sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með lífefnalyfjum/and-TNF og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með lífefnalyfjum/and-TNF án árangurs.

Í samanburði við lyfleysu og etanercept var í 12. viku sýnt fram á marktækt meiri bata á sóra í nöglum frá upphafi meðferðar (mælt með NAPSI-kvarðanum [Nail Psoriasis Severity Index]), sóra í hársverði (mælt með PSSI-kvarðanum [Psoriasis Scalp Severity Index]) og sóra í lófum og iljum (mælt með PPASI-kvarðanum [Psoriasis Palmoplantar Severity Index]), sem var enn til staðar í viku 60 hjá sjúklingum sem fengu Taltz og svöruðu meðferð þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum í viku 12.

Af 591 þátttakanda sem fékk Taltz á 2 vikna fresti (Q2W) í innleiðsluhlutanum og síðan á 4 vikna fresti (Q4W) í UNCOVER-1, UNCOVER-2 og UNCOVER-3 rannsóknunum, luku 427 þátttakendur 5 ára meðferð með Taltz, af þeim þurfti að auka skammta hjá 101 sjúklingi. Af þeim sjúklingum sem luku mati í viku 264 (N=427) voru 295 sjúklingar (69%) með sPGA (0,1) svörun, 289 sjúklingar (68%) með PASI 90 svörun og 205 sjúklingar (48%) með PASI 100 svörun í viku 264. Svörum við DLQI-lífsgæðakvarðanum (Dermatology Life Quality Index) var safnað eftir innleiðsluhlutann í UNCOVER-1 og UNCOVER-2 rannsóknunum, 113 sjúklingar (66%) voru með DLQI (0,1) svörun.

Lífsgæði/niðurstöður að sögn sjúklinga

Í öllum rannsóknunum kom fram tölfraðilega marktækur bati í viku 12 hjá þeim sem fengu Taltz hvað varðar heilsutengd lífsgæði (Health-related Quality of Life) metið sem meðallækkun frá grunnildum skv. DLQI-lífsgæðakvarðanum (Dermatology Life Quality Index) (Taltz 80 mg á 2 vikna fresti (Q2W) frá -10,2 til -11,1, Taltz 80 mg á 4 vikna fresti (Q4W) frá -9,4 til -10,7, etanercept frá -7,7 til -8,0 og lyfleysa -1,0 til -2,0). Marktækt stærri hluti sjúklinga sem fékk Taltz náði 0 eða 1 á DLQI kvarða. Í öllum rannsóknum náði tölfraðilega marktækt stærri hluti sjúklinga sem fékk Taltz minnkun á kláða á NRS ≥ 4 stig í 12. viku (84,6% fyrir Taltz Q2W, 79,2% fyrir Taltz Q4W og 16,5% fyrir lyfleysu) og batinn hélst áfram fram að viku 60 hjá þeim sjúklingum sem fengu Taltz og svöruðu með 0 eða 1 stigi á sPGA-kvarðanum í 12. viku. Engar vísbendingar voru um versnum þunglyndis í allt að 60 vikna meðferð með Taltz metið á Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report kvarðanum.

Beinar samanburðarrannsóknir eftir markaðssetningu lyfsins

IXORA-S: Í tvíblindri rannsókn reyndist Taltz betur en ustekinumab varðandi aðalmarkmið rannsóknarinnar PASI 90 svörun í viku 12 (tafla 6). Svörun hófst fyrr og náðist PASI 75 þegar í viku 2 ($p < 0,001$) og PASI 90 og PASI 100 í viku 4 ($p < 0,001$). Einnig var sýnt fram á yfirburði Taltz umfram ustekinumab í undirhópum, sem var lagskipt eftir líkamsþyngd.

Tafla 6. PASI svörun niðurstöður úr samanburðarrannsókn á ixekizumab og ustekinumab

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

* Ixekizumab gefið sem 160 mg hleðsluskammtur, sem fylgt var eftir með 80 mg í vikum 2,4,6,8,10 og 12 og síðan 80 mg á 4 vikna fresti eftir það.

** Skömmun miðað við líkamsþyngd: Sjúklingar sem fengu ustekinumab fengu 45 mg eða 90 mg í vikum 0 og 4 og síðan á 12 vikna fresti þar til í viku 52 (skömmun miðað við líkamsþyngd samkvæmt samþyktri skömmun)

^s $p < 0,001$ fyrir samanburð við ustekinumab: (p gildi eingöngu gefið upp fyrir aðalendapunkt)

IXORA-R: Einnig var lagt mat á verkun og öryggi við notkun Taltz í 24 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á samhlíða hópum þar sem Taltz var borið saman við guselkumab, og reyndist Taltz betur þegar í viku 4 við að ná algerlega hreinni húð og varðandi aðalmarkmið rannsóknarinnar (PASI 100 svörun í viku 12) og ekki síðra varðandi PASI 100 svörun í viku 24 (tafla 7).

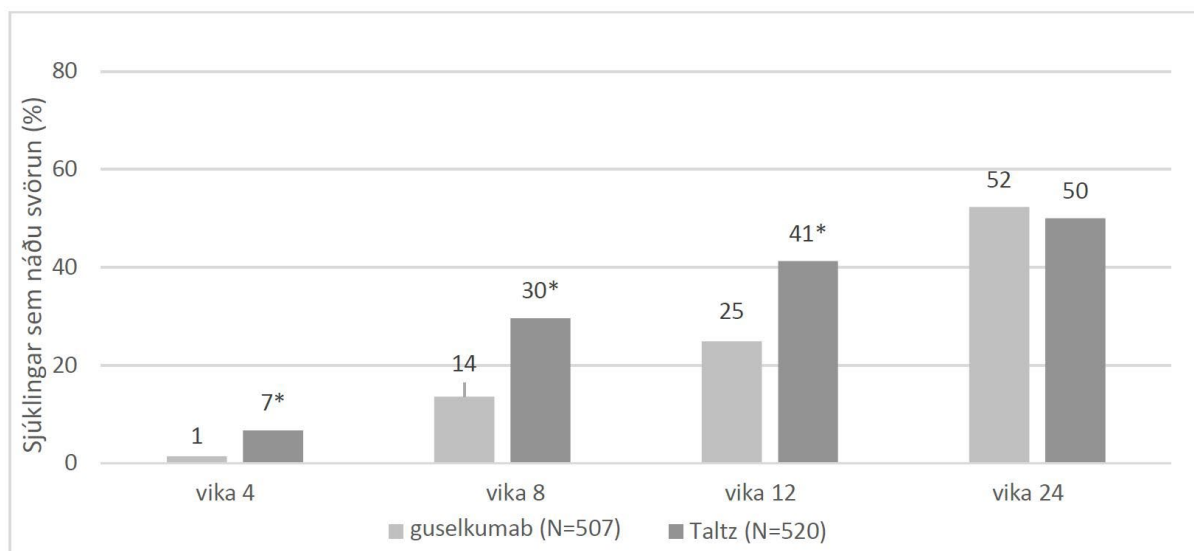
Tafla 7. Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókn þar sem ixekizumab var borið saman við guselkumab, meðferðarþýði (Intent-to-Treat Population)^a

Endapunktur	Tími	Guselkumab (N=507) svörun, n (%)	Ixekizumab (N=520) svörun, n (%)	Mismunur (IXE - GUS), % (öryggismörk)	p-gildi
Aðalmarkmið					
PASI 100	Vika 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
Helstu viðbótarmarkmið					
PASI 75	Vika 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	Vika 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	Vika 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	Vika 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Vika 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	Vika 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	Vika 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	Vika 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Skammstafanir: GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu; n = fjöldi sjúklinga í tilgreindum hóp; PASI = psoriasis area and severity index; sPGA = static physician global assessment.

^a Endapunktur voru lykkaðir (gated) í þessari röð

Mynd 2: PASI 100 svörun í viku 4, 8, 12 og 24, NRI



* $p < 0,001$ borið saman við guselkumab í viku 4, 8 og 12

NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svára meðferð (Non-Responder Imputation)

Verkun við sóra á kynfærum

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu (IXORA-Q) var gerð hjá 149 fullorðnum einstaklingum (24% kvenkyns) með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sóra á kynfærum (≥ 3 stig á sPGA-kvarða fyrir sóra á kynfærum), sjúkdóm á að lágmarki 1% líkamsyfirborðs (60,4% voru með sjúkdóm á $\geq 10\%$ líkamsyfirborðs) og þar sem a.m.k. ein staðbundin meðferð við

sóra á kynfærum hafði áður brugðist eða ekki þolast. Sjúklingar höfðu verið með a.m.k. miðlungi alvarlegan skellupsoriasis (skilgreindur sem ≥ 3 stig á sPGA-kvarðanum og sem kom til greina fyrir ljósameðferð og/eða altæka meðferð) í a.m.k. 6 mánuði.

Þátttakendur sem var slembiraðað til að fá Taltz fengu 160 mg upphafsskammt, sem fylgt var eftir með 80 mg skammti á 2 vikna fresti í 12 vikur. Aðalendapunktur var það hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 0 (enginn sjúkdómur) eða 1 (lágmarks sjúkdómur) stigum á sPGA-kvarðanum fyrir kynfæri (sPGA of Genitalia). Í viku 12 höfðu marktækt fleiri þátttakendur náð 0/1 stigum á sPGA-kvarðanum fyrir kynfæri og 0/1 stigum á sPGA-kvarðanum í hópnum sem fékk Taltz en í hópnum sem fékk lyfleysu, óháð því hve sjúkdómur var á miklum hluta líkamasyfirborðs (meðal sjúklinga sem fengu Taltz náðu 71% þeirra sem voru með sjúkdóm á 1-10% líkamans og 75% þeirra sem voru með sjúkdóm á $\geq 10\%$ líkamans 0 eða 1 stigi á sPGA-kvarðanum fyrir kynfæri, en meðal sjúklinga sem fengu lyfleysu náðu 0% þeirra sem voru með sjúkdóm á 1-10% líkamans og 13% þeirra sem voru með sjúkdóm á $\geq 10\%$ líkamans sama árangri). Marktækt herra hlutfall þeirra þátttakenda sem fengu meðferð með Taltz náðu bata í atriðum sem þeir skráðu sjálfir, þ.e. alvarleika verks í kynfærum, kláða í kynfærum, áhrifum sóra á kynfærum á kynlífsvirkni og lífsgæðakvarða fyrir húðkvilla (Dermatology Quality of Life Index, DLQI).

Tafla 8. Niðurstöður varðandi verkun í viku 12 hjá fullorðnum með sóra á kynfærum í IXORA-Q-rannsókninni; NRI^a

Mælibreytur	Taltz	Lyfleysa	Munur á lyfi og lyfleysu (95% öryggismörk)
Fjöldi (N) slembiraðaðra sjúklinga	N=75	N=74	
0 eða 1 á sPGA-kvarða fyrir kynfæri	73%	8%	65% (53%, 77%)
0 eða 1 á sPGA-kvarða	73%	3%	71% (60%, 81%)
0 eða 1 á DLQI-kvarða ^b	45%	3%	43% (31%, 55%)
N með ≥ 3 stig á tölulegum GPSS kláðakvarða (GPSS Itch NRS) í upphafi rannsóknar	N=62	N=60	
GPSS kynfærakláði (≥ 3 stiga bæting)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N með ≥ 2 stig á 2. hluta SFQ-kvarða (SFQ Item 2) í upphafi rannsóknar	N=37	N=42	
Stig á 2. hluta SFQ-kvarða, 0 (aldrei takmörkun) eða 1 (sjaldan takmörkun)	78%	21%	57% (39%, 75%)

^a Skammstafanir: NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation); sPGA = Heildarmat læknis (static Physician Global Assessment); GPSS = kvarði fyrir einkenni sóra á kynfærum (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = spurningalisti um tíðni kynlífsathafna (Sexual Frequency Questionnaire); DLQI = Lífsgæðakvarði fyrir húðkvilla (Dermatology Quality of Life Index); ^b Heildarstig 0 eða 1 á DLQI-kvarðanum þýða að húðkvillinn hefur engin áhrif á líf sjúklingsins. 0 stig á sPGA-kvarðanum jafngildir engum sjúkdómi og 1 stig jafngildir lágmarks sjúkdómi; NRS = tölulegur kvarði (Numeric Rating Scale)

Skellusóri hjá börnum

Í slembiraðaða, tvíblinda, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu (IXORA-Peds) var tekið inn 201 barn á aldrinum 6 ára til allt að 18 ára, með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra (skilgreindan sem ≥ 3 stig á sPGA kvarða, sem náði til $\geq 10\%$ af líkamasyfirborði og ≥ 12 stig á PASI kvarða) sem uppfylltu skilyrði fyrir ljósameðferð eða altæka meðferð eða náðu ekki stjórn á sjúkdómnum með staðbundinni meðferð.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort lyfleysu (n=56), etanercept (n=30) eða Taltz (n=115) og var skömmtun lagskipt eftir líkamspýngd:

<25 kg: 40 mg í viku 0 og síðan 20 mg á fjögurra vikna fresti (n=4)

25 kg til 50 kg: 80 mg í viku 0 og síðan 40 mg á fjögurra vikna fresti (n=50)

>50 kg: 160 mg í viku 0 og síðan 80 mg á fjögurra vikna fresti (n=147)

Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá etanercept (sjúklingar með alvarlegan sóra) fengu 0,8 mg/kg, þó ekki meira en 50 mg í hverjum skammti, í hverri viku frá viku 0 til og með viku 11.

Svörun við meðferðinni var metin eftir 12 vikur og var skilgreind sem það hlutfall sjúklinga sem náði sameiginlegu aðalendapunktunum „0“ (ekki til staðar (clear)) eða „1“ (minniháttar (almost clear)) stig og bata um a.m.k. 2 stig frá upphafsgildi á sPGA kvarða, og það hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 75% lækkun stiga frá upphafsgildi á PASI kvarða (PASI 75).

Meðal annars árangurs sem metinn var í viku 12 var það hlutfall sjúklinga sem náði PASI 90 svörun, PASI 100 svörun, „0“ stigum á sPGA kvarða og bata á kláða sem nam fækkun um a.m.k. 4 stig á 11-stiga tölulegum kláðakvarða.

Miðgildi PASI stiga sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar var 17 stig, á bilinu 12-49 stig. Sjúkdómurinn var metinn alvarlegur eða mjög alvarlegur hjá 49% sjúklinga, samkvæmt sPGA kvarða. Af öllum sjúklingum höfðu 22% áður fengið ljósmeðferð og 32% höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð við sóra. 25% sjúklinga (n=43) voru yngri en 12 ára (14% sjúklinga [n=24] voru 6-9 ára og 11% sjúklinga [n=19] voru 10-11 ára); 75% (n=128) voru 12 ára eða eldri.

Niðurstöður varðandi klíníska svörun eru sýndar í töflu 9.

Tafla 9. Niðurstöður varðandi verkun hjá börnum með skellusóra, NRI

Endapunktur	Taltz ^a (N=115) n (%)	Lyfleysa (N=56) n (%)	Munur miðað við lyfleysu (95% öryggismörk)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Munur miðað við etanercept (95% öryggismörk) ^b
sPGA „0“ (ekki til staðar) eða „1“ (minniháttar) ^c					
vika 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
vika 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0“ (ekki til staðar) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
vika 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
vika 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Tölulegur kláðakvarði (≥4 stiga bæting) ^{d,e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Ekki metið	---

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í meðferðarþýði (intent-to-treat population); NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation).

^a Í viku 0 fengu sjúklingar 160 mg, 80 mg eða 40 mg af Taltz og síðan 80 mg, 40 mg eða 20 mg á 4 vikna fresti, eftir líkamsþyngd, í 12 vikur.

^b Samanburður við etanercept var gerður hjá undirhópi sjúklinga utan Bandaríkjanna og Kanada með alvarlegan sóra (N fyrir Taltz = 38).

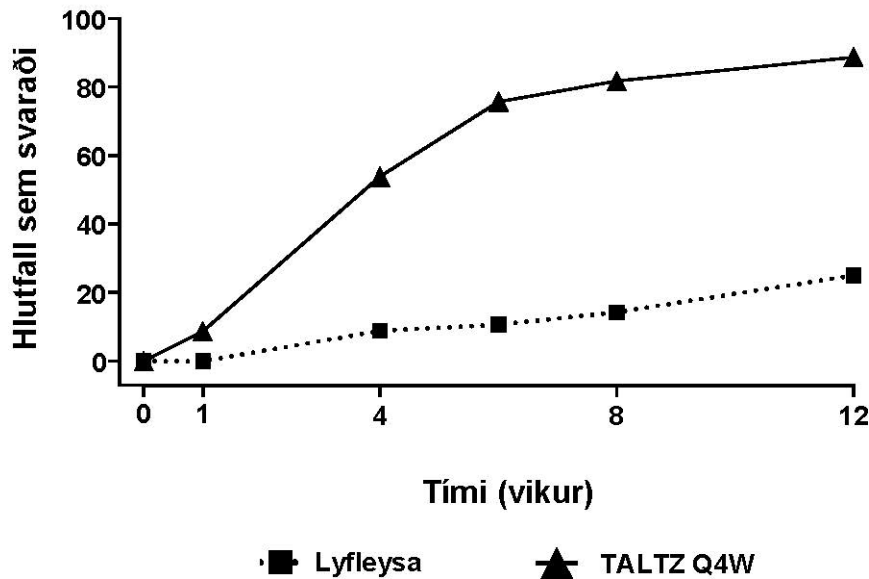
^c Sameiginlegir aðalendapunktur.

^d Niðurstöður í viku 12.

^e Tölulegur kláðakvarði (bæting um ≥4 stig) hjá sjúklingum með ≥4 stig á tölulegum kláðakvarða við upphaf rannsóknarinnar. Fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu (ITT) með ≥4 stig á tölulegum kláðakvarða við upphaf rannsóknarinnar var sem hér segir: Taltz, n = 83; Lyfleysa, n = 40.

^f p<0,001

Mynd 3. Hlutfall barna með sóra sem náði PASI 75 svörun til og með viku 12



CDLQI/DLQI (0,1) svörun í viku 12 (NRI) sem var klínískt mikilvæg var hærri hjá sjúklingum í hópnum sem fékk ixekizumab en hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Munurinn á meðferðarhópnum var greinanlegur þegar í viku 4.

Í samanburði við lyfleysu var í 12. viku sýnt fram á meiri bata á sóra í nöglum frá upphafi meðferðar (mælt með NAPSI-kvarðanum [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), lyfleysa 0% (0/12)]), sóra í hársverði (mælt með PSSI-kvarðanum [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), lyfleysa 16% (8/50)]) og sóra í lófum og iljum (mælt með PPASI-kvarðanum [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), lyfleysa 11% (1/9)]).

Sóraliðagigt

Lagt var mat á Taltz í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu, sem gerðar voru hjá 780 sjúklingum með virka sóraliðagigt (≥ 3 þrútnir liðir og ≥ 3 aumir liðir). Sjúklingar voru með greininguna sóraliðagigt samkvæmt CASPAR-viðmiðum (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) og var miðgildi tímalengdar frá greiningu 5,33 ár og voru samtímis með húðskemmdir af völdum skellusóra (94,0%) eða staðfesta sögu um skellusóra, og voru 12,1% sjúklinganna með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra við upphaf rannsóknarinnar. Meira en 58,9% sjúklinga með sóraliðagigt voru með festumein og 22,3% þeirra voru með fingurbólgu (dactylitis) við upphaf rannsóknarinnar. Aðalendapunktur beggja rannsókna var ACR (American College of Rheumatology) 20 svörun í viku 24, sem fylgt var eftir með langri framhaldsrannsókn frá viku 24 til viku 156 (3 ár).

Í SPIRIT-P1-rannsókninni (Psoriatic Arthritis Study 1) var sjúklingum með virka sóraliðagigt, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfjum, slembiraðað til að fá lyfleysu, adalimumab 40 mg á 2 vikna fresti (samanburður við virkt lyf), Taltz 80 mg á 2 vikna fresti (Q2W) eða 80 mg á 4 vikna fresti (Q4W). Í báðum hópnum sem fengu Taltz var upphafsskammtur 160 mg. 85,3% sjúklinga í rannsókninni höfðu áður fengið meðferð með ≥ 1 hefðbundnu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi. 53% sjúklinga notuðu metótrexat samhliða og var meðalvikuskammtur 15,8 mg. 67% sjúklinga sem notuðu metótrexat samhliða notuðu skammta sem voru 15 mg eða stærri. Sjúklingar sem ekki sýndu fullnægjandi svörun í viku 16, fengu björgunarmeðferð (rescue therapy) (breytt bakgrunnsmeðferð). Sjúklingar sem fengu Taltz Q2W eða Q4W héldu áfram á upprunalegum skömmtum af Taltz. Sjúklingum sem fengu adalimumab eða lyfleysu var slembiraðað á ný í viku 16 eða 24, eftir því hvernig þeir svöruðu meðferðinni, til að fá Taltz Q2W eða Q4W, í hlutföllunum 1:1. 243 sjúklingar luku 3 ára framhaldsrannsókninni og fengu Taltz.

Í SPIRIT-P2-rannsókninni (Psoriatic Arthritis Study 2) voru teknir inn sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með and-TNF lyfi, en hætt þeirri meðferð vegna skorts á verkun eða vegna þess að þeir þöldu hana ekki (and-TNF-IR sjúklingar). Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu, Taltz 80 mg á 2 vikna fresti (Q2W) eða 80 mg á 4 vikna fresti (Q4W). Í báðum hópunum sem fengu Taltz var upphafsskammtur 160 mg. 56% sjúklinga höfðu sýnt ófullnægjandi svörun við einu and-TNF lyfi og 35% sjúklinga höfðu sýnt ófullnægjandi svörun við tveimur and-TNF lyfjum. Í SPIRIT-P2-rannsókninni var lagt mat á 363 sjúklinga, en af þeim notuðu 41% metótrexat samhliða og var meðalvikuskammturinn 16,1 mg. 73,2% sjúklinga sem notuðu metótrexat samhliða notuðu skammta sem voru 15 mg eða stærri. Sjúklingar sem ekki sýndu fullnægjandi svörun í viku 16, fengu björgunarméðferð (breytt bakgrunnsmeðferð). Sjúklingar sem fengu Taltz Q2W eða Q4W héldu áfram á upprunalegum skömmtum af Taltz. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var slembiraðað á ný í viku 16 eða 24, eftir því hvernig þeir svöruðu meðferðinni, til að fá Taltz Q2W eða Q4W, í hlutföllunum 1:1. 168 sjúklingar luku 3 ára framhaldsrannsókninni og fengu Taltz.

Ummerki og einkenni

Meðferð með Taltz leiddi til marktækrar bætingar í mælingum á sjúkdómsvirkni í viku 24, borið saman við lyfleysu (sjá töflu 10).

Tafla 10. Niðurstöður varðandi verkun í viku 24 í SPIRIT-P1- og SPIRIT-P2-rannsóknunum

Mæli-breytur	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2					
	Lyfleysa (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Munur á svörunartíðni borið saman við lyfleysu (95% öryggismörk)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	Lyfleysa (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Munur á svörunartíðni borið saman við lyfleysu (95% öryggismörk)
ACR 20 svörun, n (%)											
Vika 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c
ACR 50 svörun, n (%)											
Vika 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c
ACR 70 svörun, n (%)											
Vika 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c
Lágmarkssjúkdómsvirkni, n (%)											
Vika 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c
ACR 50 og PASI 100 svörun hjá sjúklingum með sóra á ≥3% líkamsyfirborðs við upphaf rannsóknar, n (%)											
Vika 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c

Skammstafanir: ACR 20/50/70 svörun = 20%/50%/70% svörun samkvæmt American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; Q4W = Taltz 80 mg á 4 vikna fresti; Q2W = Taltz 80 mg á 2 vikna fresti; N = fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu; n = fjöldi sjúklinga í tilteknum flokki; PASI 100 = 100% bati samkvæmt PASI-kvarðanum (psoriasis area and severity index).

Athugið: Við greiningu eftir 24 vikur var litið á sjúklinga sem fengu björgunarméðferð í viku 16, hættu þátttöku eða gögn vantaði fyrir, eins og þeir hefðu ekki svarað meðferð.

Meðal hefðbundinna sjúkdómstemplandi gigtarlyfja sem notuð voru samhliða voru metótrexat, leflúnómíð og súlfasalazín.

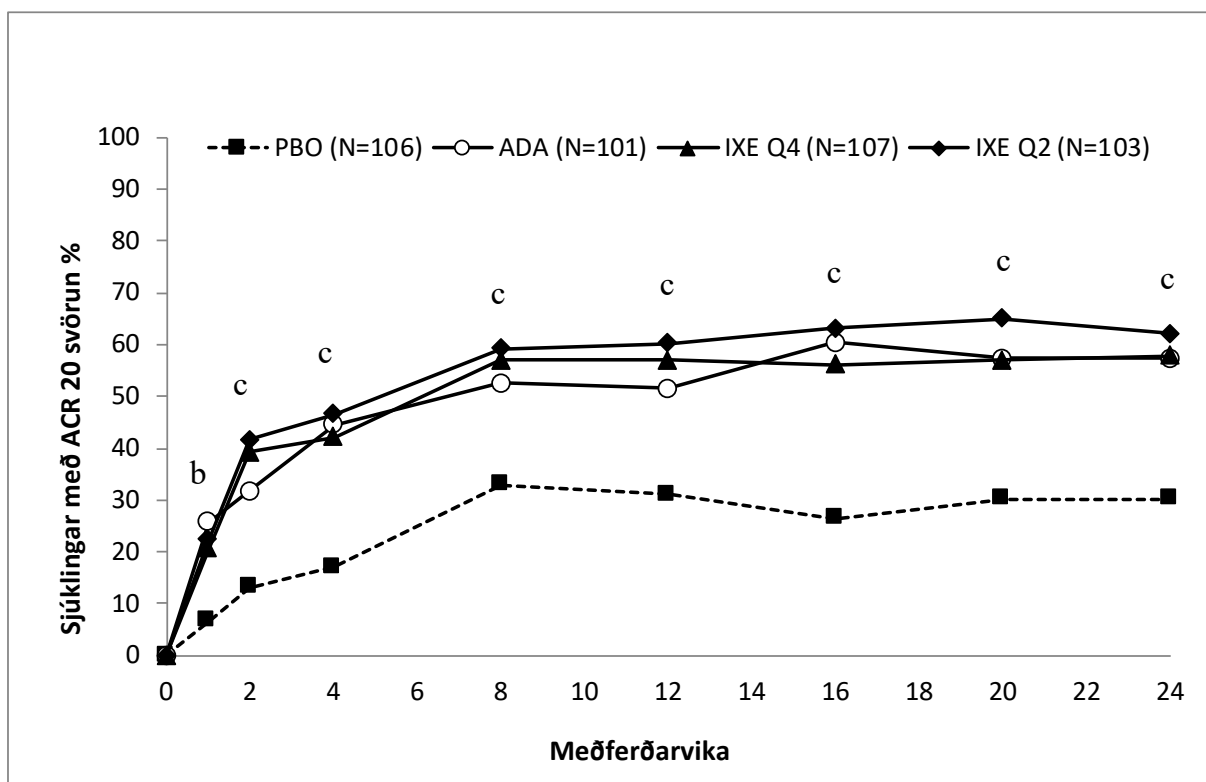
^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem fyrir voru með fingurbólgu eða festumein leiddi meðferð með Taltz Q4W til bata á fingurbólgu og festumeini í viku 24, borið saman við lyfleysu (bati: 78% borið saman við 24%; $p < 0,001$ fyrir fingurbólgu og 39% borið saman við 21%; $p < 0,01$ fyrir festumein).

Hjá sjúklingum með sóra á $\geq 3\%$ líkamsyfirborðs var bæting varðandi ástand húðar í viku 12, mælt sem 75% bæting á Psoriasis Area Severity Index-kvarðanum (PASI 75), 67% (94/141) hjá þeim sem fengu Q4W skömmtun en 9% (12/134) hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$). Hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75, PASI 90 og PASI 100 svörun í viku 24 var hærra hjá þeim sem fengu Taltz Q4W en þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$). Hjá sjúklingum sem bæði voru með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sóra og sóraliðagigt sýndi meðferð með Taltz Q2W marktækt hærri PASI 75, PASI 90 og PASI 100 svörunartíðni borið saman við lyfleysu ($p < 0,001$) auk þess að sýna klínískt mikilvægan ávinning umfram meðferð með Q4W skömmtun.

Svörun við meðferð með Taltz var marktækt meiri en við meðferð með lyfleysu strax í viku 1 fyrir ACR 20, viku 4 fyrir ACR 50 og viku 8 fyrir ACR 70 og hélst fram í viku 24; áhrifin héldust í 3 ár hjá sjúklingum sem héldu áfram í rannsókninni.

Mynd 4. ACR 20 svörun í SPIRIT-P1-rannsókninni eftir tíma að viku 24



Fyrir bæði Taltz Q2W og Q4W: ^b $p < 0,01$ og ^c $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Í SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2-rannsóknunum var ACR 20/50/70-svörun svipuð hjá sjúklingum með sóraliðagigt, óháð því hvort þeir fengu samhliðameðferð með hefðbundnum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum, þ.m.t. metótrexati, eða ekki.

Í SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2-rannsóknunum sást bati í öllum þáttum ACR-kvarðans, þ.m.t. mati sjúklinga á verkjum. Í viku 24 var hlutfall sjúklinga sem náði aðlagðri PsARC-svörun (modified Psoriatic Arthritis Response Criteria) hærra hjá þeim sem fengu Taltz en þeim sem fengu lyfleysu.

Í SPIRIT-P1-rannsókninni hélst verkun allt að viku 52 samkvæmt ACR 20/50/70, lágmarkssjúkdómsvirkni, bata festumeina, bata fingurbólgu og tíðni PASI 75/90/100 svörunar.

Sýnt var fram á verkun og öryggi Taltz, óháð aldri, kyni, kynþætti, sjúkdómslengd, líkamspýngd við upphaf rannsóknar, tilvist sóra við upphaf rannsóknar, gildi CRP við upphaf rannsóknar, DAS28-CRP við upphaf rannsóknar, samhliðanotkunar barkstera og fyrri meðferðar með lífefnalyfjum. Taltz var virkt hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfjum, sjúklingum sem áður höfðu verið útsettir fyrir lífefnalyfjum og sjúklingum þar sem meðferð með lífefnalyfjum hafði brugðist.

Í SPIRIT-P1 rannsókninni luku 63 sjúklingar 3 ára meðferð með ixekizumab á 4 vikna fresti (Q4W). Af þeim 107 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá ixekizumab Q4W (NRI greining á meðferðarþýði (ITT)) voru 54 sjúklingar (50%) með ACR20 svörun, 41 sjúklingur (38%) með ACR50 svörun, 29 sjúklingar (27%) með ACR70 svörun og 36 sjúklingar (34%) með MDA svörun í viku 156.

Í SPIRIT-P2 rannsókninni luku 70 sjúklingar 3 ára meðferð með ixekizumab á 4 vikna fresti (Q4W). Af þeim 122 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá ixekizumab Q4W (NRI greining á meðferðarþýði (ITT)) voru 56 sjúklingar (46%) með ACR20 svörun, 39 sjúklingar (32%) með ACR50 svörun, 24 sjúklingar (20%) með ACR70 svörun og 33 sjúklingar (27%) með MDA svörun í viku 156.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Í SPIRIT-P1-rannsókninni var lagt mat á hömlun framvindu liðskemmda með myndgreiningu og tjáð sem breyting á heildarstigum á aðlöguðum Sharp-kvarða (modified total Sharp Score, mTSS) auk undirþátta hans, úrátustigs (Erosion Score, ES) og liðbilsþrengingarstigs (Joint Space Narrowing score, JSN) í viku 24 og 52, borið saman við upphaf rannsóknarinnar. Gögn fyrir viku 24 eru sýnd í töflu 11.

Tafla 11. Breyting á heildarstigum á aðlöguðum Sharp-kvarða í SPIRIT-P1-rannsókninni

					Munur borið saman við lyfleysu (95% öryggismörk)	
	Lyfleysa (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Stig við upphaf rannsóknar, meðaltal (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Breyting frá upphafi í viku 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;-0,09) ^b	-0,42 (-0,66;-0,19) ^c

Skammstafanir: ADA = adalimumab; Q4W = Taltz 80 mg á 4 vikna fresti; Q2W = Taltz 80 mg á 2 vikna fresti; LSM = meðaltal minnstu kvaðrata (least squares mean); N = fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu; SE = staðalskekkja (standard error); SD = staðalfrávik (standard deviation).

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Taltz hindraði framvindu liðskemmda samkvæmt myndgreiningu í viku 24 (tafla 11) og hlutfall sjúklinga án framvindu liðskemmda samkvæmt myndgreiningu (skilgreint sem breyting um $\leq 0,5$ á mTSS frá upphafi rannsóknarinnar) frá slembiröðun fram í viku 24 var 94,8% fyrir Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% fyrir Taltz Q4W ($p = 0,026$), 95,8% fyrir adalimumab ($p < 0,001$), allt borið saman við 77,4% fyrir lyfleysu. Í viku 52 var meðalbreyting á mTSS frá upphafi rannsóknarinnar 0,27 fyrir lyfleysu/Taltz Q4W, 0,54 fyrir Taltz Q4W/Taltz Q4W og 0,32 fyrir adalimumab/Taltz Q4W. Hlutfall sjúklinga án framvindu liðskemmda samkvæmt myndgreiningu slembiröðun fram í viku 52 var 90,9% fyrir lyfleysu/Taltz Q4W, 85,6% fyrir Taltz Q4W/Taltz Q4W og 89,4% fyrir adalimumab/Taltz Q4W. Hlutfall sjúklinga sem sýndi enga framvindu frá upphafi rannsóknarinnar (skilgreint sem mTSS $\leq 0,5$) var sem hér segir í meðferðarhópunum: Lyfleysa/Taltz Q4W 81,5% (N=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6% (N=53/72) og adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (N=30/34).

Líkamleg geta og heilsutengd lífsgæði

Í bæði SPIRIT-P1- og SPIRIT-P2-rannsóknunum sýndu sjúklingar sem fengu Taltz Q2W ($p < 0,001$) og Q4W ($p < 0,001$) marktæka bætingu líkamlegrar getu, borið saman við sjúklinga sem fengu

lyfleysu, samkvæmt HAQ-DI-kvarðanum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) í viku 24, sem hélst fram í viku 52 í SPIRIT-P1-rannsókninni.

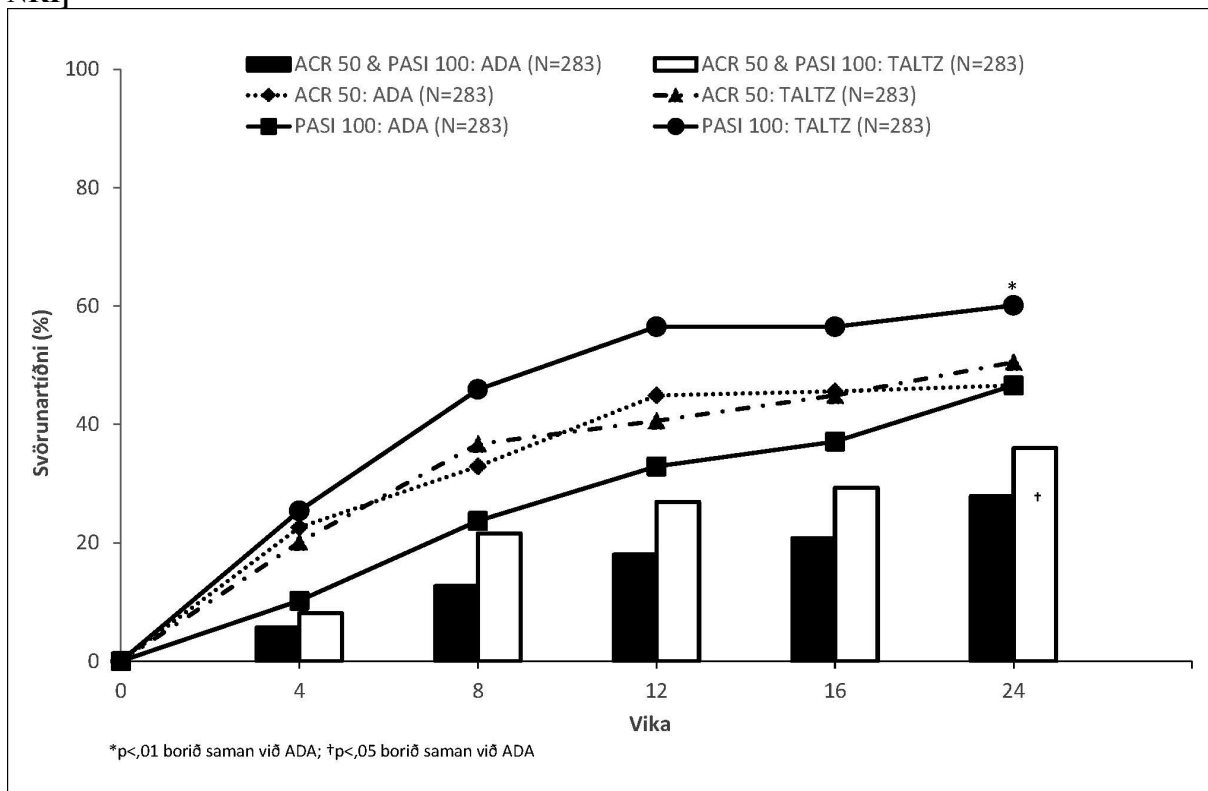
Sjúklingar sem fengu meðferð með Taltz tilkynntu um bætingu heilsutengdra lífsgæða samkvæmt SF-36 PCS-kvarðanum (Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey) ($p<0,001$). Einnig var sýnt fram á minni þreytu samkvæmt Fatigue severity NRS-kvarðanum ($p<0,001$).

4. stigs rannsókn eftir markaðssetningu lyfsins, með beinum samanburði

Verkun og öryggi Taltz voru rannsökuð í fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn á samhliða hópum, blindaðri gagnvart matsaðila (SPIRIT-H2H), með samanburði við adalimumab (ADA), hjá 566 sjúklingum með sóragigt sem ekki höfðu áður fengið meðferð með líffræðilegum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (bDMARD). Sjúklingum var lagskipt í upphafi rannsóknar eftir samhliða notkun hefðbundinna sjúkdómstemplandi gigtarlyfja og tilvist miðlungi alvarlegs eða alvarlegs sóra ($PASI\geq 12$, $BSA\geq 10$ og $sPGA\geq 3$).

Taltz reyndist betur en ADA varðandi aðalmarkmið rannsóknarinnar: að ná ACR 50 og PASI 100 svörun samtímis í viku 24 (Taltz 36,0% borið saman við ADA 27,9%; $p=0,036$; 95% öryggismörk [0,5%; 15,8%]). Ennfremur reyndist Taltz ekki verr en ADA (fyrirfram skilgreind mörk námu -12%) varðandi ACR 50 (greining á þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT): Taltz 50,5% borið saman við ADA 46,6%; 3,9% munur borið saman við ADA; 95% öryggismörk [-4,3%; 12,1%]; greining á þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (PPS): Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, munur: -0,8% [öryggismörk : -10,3%; 8,7%]) og betur varðandi PASI 100 í viku 24 (60,1% fyrir Taltz borið saman við 46,6% fyrir ADA, $p=0,001$), sem voru helstu viðbótarmælibreytur rannsóknarinnar. Í viku 52 náði hærri hlutfall sjúklinga sem fengu Taltz en sjúklinga sem fengu ADA samtímis ACR50 og PASI 100 svörun [39% (111/283) borið saman við 26% (74/283)] og PASI 100 svörun [64% (182/283) borið saman við 41% (117/283)]. Meðferð með Taltz og ADA leiddi til svipaðrar svörunar varðandi ACR50 [49,8% (141/283) borið saman við 49,8% (141/283)]. Svörun við Taltz var sú sama hvort sem lyfið var notað eitt sér eða ásamt metótrexati.

Mynd 5. Aðalendapunktur (samþímis náð ACR 50 & PASI 100) og helstu viðbótarmælibreytur (ACR 50; PASI 100), svörunartíðni í vikum 0 – 24 [þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), NRI]**



Skammstafanir: NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation)

** Taltz 160 mg í viku 0, síðan 80 mg á 2 vikna fresti fram í viku 12 og á 4 vikna fresti eftir það handa sjúklingum með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra, eða 160 mg í viku 0, síðan 80 mg á 4 vikna fresti handa öðrum sjúklingum, ADA 80 mg í viku 0, síðan 40 mg á 2 vikna fresti frá viku 1 handa sjúklingum með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra eða 40 mg í viku 0, síðan 40 mg á 2 vikna fresti handa öðrum sjúklingum.

Marktækni er eingöngu gefin upp fyrir mælibreytu sem var fyrirfram skilgreind og margfeldisprófuð (multiplicity tested).

Áslægur hryggbólusjúkdómur

Lagt var mat á Taltz hjá alls 960 fullorðnum sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm í þremur slembiröðuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (tveimur hjá sjúklingum með myndgreinanlegan áslægan hryggbólusjúkdóm og einni hjá sjúklingum með ómyndgreinanlegan áslægan hryggbólusjúkdóm).

Myndgreinanlegur áslægur hryggbólusjúkdómur

Lagt var mat á Taltz við notkun hjá alls 657 fullorðnum sjúklingum í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (COAST-V og COAST-W) og voru þeir með virkan sjúkdóm, sem skilgreindur var sem ≥ 4 á BASDAI-kvarðanum (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) og ≥ 4 á tölulegum bakverkjakvarða, þrátt fyrir meðferð með bólguþjófandi gigtarlyfjum (NSAID). Þegar sjúklingar í báðum rannsóknum voru taldir saman höfðu þeir verið með einkenni að meðaltali í 17 ár þegar þeir hófu þátttöku í rannsóknum (miðgildi var 16 ár). Við upphaf rannsókna fengu u.þ.b. 32% sjúklinganna samhliða meðferð með hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (cDMARD).

Í COAST-V rannsókninni var lagt mat á 341 sjúkling sem ekki hafði áður fengið líffræðilegt lyf, og fengu þeir annaðhvort Taltz 80 mg eða 160 mg í viku 0 og síðan 80 mg á 2 vikna (Q2W) eða 4 vikna (Q4W) fresti, adalimumab 40 mg á 2 vikna fresti eða lyfleysu. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var

slembiraðað aftur í viku 16 til að fá Taltz (160 mg upphafsskammt og síðan 80 mg annaðhvort Q2W eða Q4W). Sjúklingum sem fengu adalimumab var slembiraðað aftur í viku 16 til að fá Taltz (80 mg annaðhvort Q2W eða Q4W).

Í COAST-W rannsókninni var lagt mat á 316 sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með 1 eða 2 TNF-hemlum (90% sýndu ófullnægjandi svörun og 10% þöldu ekki TNF-hemla). Allir sjúklingar fengu Taltz 80 mg í viku 0 og síðan 80 mg Q2W eða Q4W, eða lyfleysu. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var slembiraðað aftur í viku 16 til að fá Taltz (160 mg upphafsskammt og síðan 80 mg annaðhvort Q2W eða Q4W).

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem náði ASAS40-svörun (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) í viku 16.

Klínísk svörun

Í báðum rannsóknum sást meiri bati varðandi ASAS40 og ASAS20 svörun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Taltz 80 mg á 2 vikna fresti eða 80 mg á 4 vikna fresti en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í viku 16 (tafla 12). Svörun var svipuð hjá sjúklingum, óháð annarri samhliða lyfjameðferð. Í COAST-W rannsókninni sást svörun óháð fjölda fyrri meðferða með TNF-hemlum.

Tafla 12. Niðurstöður varðandi verkun í COAST-V og COAST-W rannsóknum í viku 16

	COAST-V, höfðu ekki áður fengið liffræðileg lyf				COAST-W, höfðu áður fengið TNF-hemla		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Lyfleysa (N=87)	Munur miðað við lyfleysu ^g	Adalimu mab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Lyfleysa (N=104)	Munur miðað við lyfleysu ^g
ASAS20 svörun ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3; 38,6) **	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7; 31,1) **
ASAS40 svörun ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2; 43,3) ***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7; 23,2) *
ASDAS							
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
BASDAI stig							
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
MRI Spine SPARCC ^d							
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS <2,1; n (%) (lítill sjúkdómsvirkni), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8%)* * ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS <1,3; n (%) (óvirkur sjúkdómur), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6%)* **	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI ^f							
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9; -0,1) *
SF-36 PCS							
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu (intent-to-treat population); NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation); Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni.

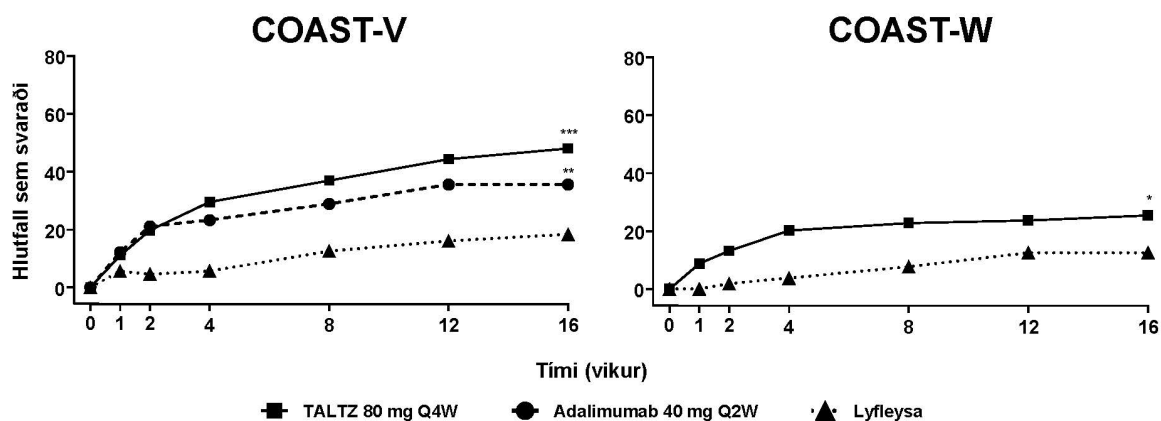
ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Breyting frá upphafi = munur á meðaltali minnstu fervinga (LSM) frá upphafi fram í viku 16; MRI Spine

SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (23 hryggjarliða kvarði)

- ^a Í viku 0 fengu sjúklingar 80 mg eða 160 mg af Taltz.
- ^b ASAS20 svörun er skilgreind sem $\geq 20\%$ bæting og töluleg bæting frá upphafi um ≥ 1 einingu (á bilinu 0 til 10) á ≥ 3 af 4 sviðum (Almennt heilsufar, Verkir frá hryggsúlu, Starfræn virkni og Bólga) og ekki $\geq 20\%$ versnun eða versnun um ≥ 1 einingu (á bilinu 0 til 10) á því sviði sem eftir stendur. ASAS40 svörun er skilgreind sem $\geq 40\%$ bæting og töluleg bæting frá upphafi um ≥ 2 einingar á ≥ 3 af 4 sviðum og engin versnun á því sviði sem eftir stendur.
- ^c Aðalendapunktur.
- ^d Fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu sem segulómunargögn lágu fyrir um við upphaf rannsóknanna var sem hér segir: COAST-V: Taltz, $n = 81$; lyfleysa, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: Taltz, $n = 58$; lyfleysa, $n = 51$.
- ^e BASDAI50 svörun var skilgreind sem bæting um $\geq 50\%$ á BASDAI kvarða frá upphafi.
- ^f ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) á öllum sviðum.
- ^g Uppgefin gildi eru munur í % (95% öryggismörk) fyrir flokkunarbreytur (categorical variables) og munur á meðaltali minnstu fervika (LSM) (95% öryggismörk) fyrir samfelldar breytur (continuous variables).
- ^h post hoc greining, ekki leiðrétt fyrir margfeldi (multiplicity corrected).
- ⁱ fyrirfram skilgreint en ekki margfeldisafmarkað (multiplicity gated).
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Bæting sást á helstu skilyrðum fyrir ASAS40 svörun (verk frá hryggsúlu, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), almennu heilsufari sjúklings, stirðleika) og öðrum mælikvörðum sjúkdómsvirkni, þ.m.t. CRP, í viku 16.

Mynd 6. Hlutfall sjúklinga sem náði ASAS40 svörun í COAST-V og COAST-W til og með viku 16, NRI^a



- ^a Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

ASAS40 svörun var svipuð hjá sjúklingum óháð CRP-gildum við upphaf rannsóknar, ASDAS-stigum við upphaf rannsóknar og MRI spine SPARCC stigum. ASAS40 svörun kom fram óháð aldri, kyni, kynþætti, sjúkdómslengd, líkamsþyngd við upphaf rannsóknar, BASDAI stigum við upphaf rannsóknar eða fyrri notkun líffræðilegra lyfja.

Í COAST-V og COAST-W hélst verkun fram í viku 52 samkvæmt þeim mælibreytum sem sýndar eru í töflu 12, þ.m.t. tíðni ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI og ASAS HI svörunar.

Heilsutengdar niðurstöður

Þegar í viku 1 dró úr verk frá hryggsúlu hjá þeim sem fengu Taltz, borið saman við þá sem fengu lyfleysu, og hélst sú bæting til og með viku 16 [Taltz borið saman við lyfleysu: COAST-V -3,2 borið saman við -1,7; COAST-W -2,4 borið saman við -1,0]; í viku 16 sást einnig bæting varðandi þreytu og hreyfanleika hryggsúlu hjá þeim sem fengu Taltz, borið saman við þá sem fengu lyfleysu. Bæting varðandi verk frá hryggsúlu, þreytu og hreyfanleika hryggsúlu hélst til og með viku 52.

Ómyndgreinanlegur áslægur hryggbólgujúkdómur

Lagt var mat á Taltz við notkun hjá 303 fullorðnum sjúklingum sem höfðu verið með virkan áslægan hryggbólgujúkdóm í a.m.k. 3 mánuði, í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu í 52 vikur (COAST-X). Sjúklingar þurftu að hafa verið með hlutlæg merki um bólgu, sem sást af hækkuðu gildi C-virks próteins (CRP) og/eða spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu (sacroiliitis) samkvæmt segulómun og engar augljósar myndgreinanlegar vísbendingar um skemmdir á spjald- og mjaðmarbeinsliðum. Sjúklingarnir voru með virkan sjúkdóm, sem skilgreindur var sem ≥ 4 á BASDAI-kvarðanum (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) og ≥ 4 á tölulegum kvarða frá 0-10 fyrir verki frá hryggsúlu, þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID). Sjúklingarnir fengu Taltz 80 eða 160 mg í viku 0 og síðan 80 mg á 2 vikna (Q2W) eða 4 vikna (Q4W) fresti, eða lyfleysu. Leyfilegt var að breyta skömmtum og/eða hefja notkun annarra lyfja samhliða rannsóknarmeðferðinni (bólguþandi gigtarlyf (NSAID), hefðbundin sjúkdómstemprandi lyf (cDMARD), barksterar, verkjalyf) frá og með viku 16.

Við upphaf rannsóknarinnar höfðu sjúklingar verið með einkenni ómyndgreinanlegs áslægs hryggbólgujúkdóms að meðaltali í 11 ár. U.þ.b. 39% sjúklinganna fengu samhliða hefðbundin sjúkdómstemprandi gigtarlyf (cDMARD).

Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði ASAS40 svörun (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) í viku 16.

Klínísk svörun

Hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með Taltz 80 mg á 4 vikna fresti en sjúklinga sem fengu lyfleysu náði ASAS40 svörun í viku 16 (tafla 13). Svörun var svipuð hjá sjúklingum, óháð annarri samhliða lyfjameðferð.

Tafla 13. Niðurstöður varðandi verkun í COAST-X rannsókninni í viku 16, NRI ^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=96)	Lyfleysa (N=105)	Munur miðað við lyfleysu ^h
ASAS20 svörun ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
ASAS40 svörun ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
BASDAI stig			
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3; -0,1) *
MRI SIJ SPARCC ^f			
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
ASDAS <2,1; n (%) (lítill sjúkdómsvirkni), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	8,1 33,5	5,2 32,6	2,9 (0,6; 5,1) *

^a Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu (intent-to-treat population); NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation). ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease

Activity Index; Breyting frá upphafi = munur á meðaltali minnstu fervika (LSM) frá upphafi fram í viku 16; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint.

^b Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni.

^c Í viku 0 fengu sjúklingar 80 mg eða 160 mg af Taltz.

^d ASAS20 svörun er skilgreind sem $\geq 20\%$ bæting og töluleg bæting frá upphafi um ≥ 1 einingu (á bilinu 0 til 10) á ≥ 3 af 4 sviðum (Almennt heilsufar, Verkir frá hryggsúlu, Starfræn virkni og Bólga) og ekki $\geq 20\%$ versnun eða versnun um ≥ 1 einingu (á bilinu 0 til 10) á því sviði sem eftir stendur. ASAS40 svörun er skilgreind sem $\geq 40\%$ bæting og töluleg bæting frá upphafi um ≥ 2 einingar á ≥ 3 af 4 sviðum og engin versnun á því sviði sem eftir stendur.

^e Aðalendapunktur í viku 16.

^f Fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu sem segulómunargögn lágu fyrir um við upphaf rannsóknarinnar og í viku 16 var sem hér segir: Taltz, $n = 85$; lyfleysa, $n = 90$.

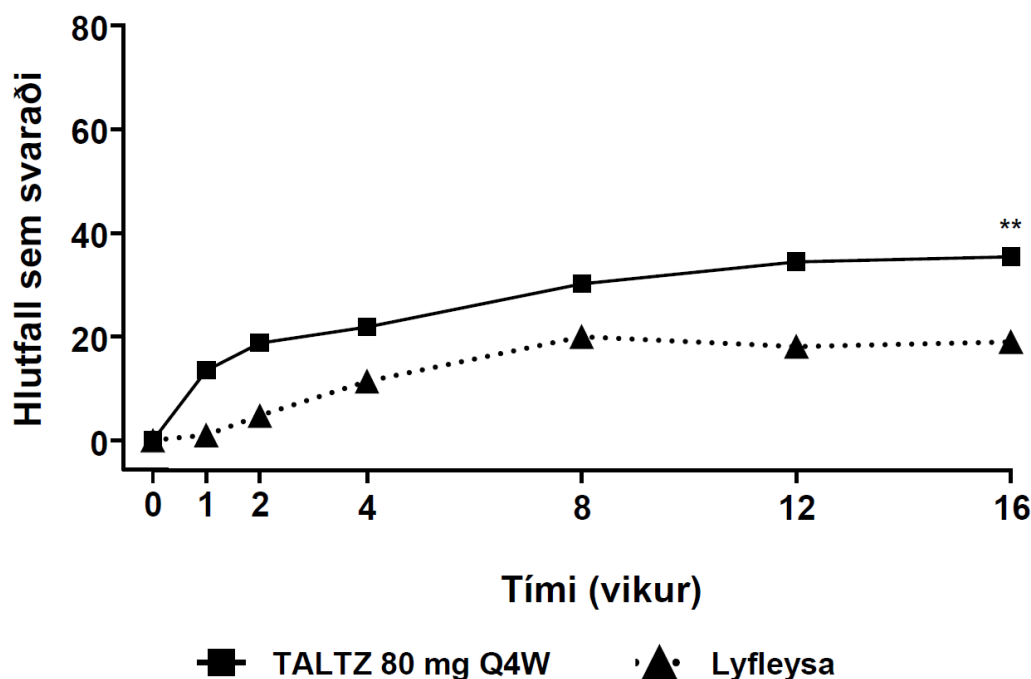
^g Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni. Hlutföll eru reiknuð út frá fjölda sjúklinga í meðferðarþýðinu með ASDAS $\geq 2,1$ við upphaf rannsóknarinnar.

^h Uppgefin gildi eru munur í % (95% öryggismörk) fyrir flokkunarbreytur og munur á meðaltali minnstu fervika (LSM) (95% öryggismörk) fyrir samfelldar breytur.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Marktæk klínísk bæting sást á helstu skilyrðum fyrir ASAS40 svörun (verk frá hryggsúlu, BASFI, almennu heilsufari sjúklings, stirðleika) og öðrum mælikvörðum sjúkdómsvirkni í viku 16.

Mynd 7. Hlutfall sjúklinga sem náði ASAS40 svörun í COAST-X til og með viku 16, NRI^a



^a Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni.

** $p < 0,01$ borið saman við lyfleysu.

Verkun hélst allt að viku 52 samkvæmt mælibreytunum sem sýndar eru í töflu 13.

Heilsutengdar niðurstöður

Þegar í viku 1 dró úr verk frá hryggsúlu hjá þeim sem fengu Taltz, borið saman við þá sem fengu lyfleysu, og hélst sú bæting til og með viku 16 [Taltz borið saman við lyfleysu: COAST-X -2,4 borið saman við -1,5]. Auk þess náðu fleiri þeirra sjúklinga sem fengu Taltz en þeirra sem fengu lyfleysu góðri heilsufarsstöðu (ASAS HI ≤ 5) í viku 16 og viku 52.

Langtímaniðurstöður - Áslægur hryggbólgujúkdómur

Sjúklingum sem luku einni af hinum þremur lykilrannsóknum, COAST-V/W/X (52 vikur), var boðin þátttaka í langtímaframhaldsrannsókn þar sem þátttakendum var slembiraðað til að hætta notkun lyfsins (COAST-Y, inn í hana voru teknir 350 sjúklingar sem fengu Taltz á 4 vikna fresti og 423 sjúklingar sem fengu Taltz á 2 vikna fresti). Af þeim sem náðu sjúkdómshléi 157/773 (20,3%) (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] <1,3 a.m.k einu sinni og aldrei ASDAS stig $\geq 2,1$, í vikum 16 og 20), var 155 sjúklingum sem höfðu verið útsettir fyrir Taltz í allt að 76 vikur slembiraðað í viku 24 í COAST-Y rannsókninni (lyfleysa, N=53; Taltz á 4 vikna fresti, N=48; og Taltz á 2 vikna fresti, N=54); af þeim luku 148 (95,5%) endurkomu í viku 64 (lyfleysa, N=50; Taltz á 4 vikna fresti, N=47; Taltz á 2 vikna fresti, N=51). Aðalendapunktur var það hlutfall þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að hætta notkun lyfsins, sem ekki fékk kast í vikum 24-64 (samanlagt í hópnum sem fengu Taltz á 2 vikna fresti og Taltz á 4 vikna fresti, borið saman við lyfleysu). Marktækt hærra hlutfall sjúklinga (NRI) í sameinuðum hópnum sem fengu Taltz (83,3% (85/102); $p < 0,001$) og í hópnum sem fékk Taltz á 4 vikna fresti (83,3 % (40/48); $p = 0,003$) fékk ekki kast í vikum 24-64 en í hópnum sem hætti notkun Taltz og fékk í staðinn lyfleysu (54,7% (29/53)). Taltz (bæði í sameinuðum hópnum sem fengu Taltz og í hópnum sem fékk Taltz á 4 vikna fresti) seinkaði köstum marktækt (Log-Rank próf $p < 0,001$ og $p < 0,01$, í sömu röð), borið saman við lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem fengu Taltz á 4 vikna fresti samfelld (N=157) hélst ASAS40-svörun, ASDAS-svörun $< 2,1$ og BASDAI50-svörun fram í viku 116.

Bólusetningar

Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum, komu ekki fram nein áhyggjuefni hvað varðar öryggi þegar einstaklingunum hafði verið gefin tvö deydd bóluefni (gegn stífkrampa og pneumokokkum), eftir að hafa áður fengið tvo skammta af ixekizumabi (160 mg fylgt eftir með öðrum skammti af 80 mg tveimur vikum seinna). Upplýsingarnar er varða bólusetninguna eru þó ekki nógu fullnægjandi til að hægt sé að staðfesta nægilega ónæmissvörun við bóluefnunum eftir gjöf Taltz.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Taltz hjá einum eða fleiri undirhópum barna við skellusóra eða sóraliðagigt/áslægum hryggbólgujúkdóm (sjá kafla 4.2 varðandi upplýsingar um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að sjúklingar með sóra höfðu fengið stakan skammt af ixekizumab á bilinu 5 til 160 mg undir húð var hámarksþéttni að meðaltali náð eftir 4 til 7 daga. Meðaltal (SD) hámarksþéttni (C_{max}) ixekizumabs í blóðvökva eftir 160 mg upphafsskammt var 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Eftir 160 mg upphafsskammt var jafnvægi náð í 8. viku með skammtaáætluninni 80 mg á tveggja vikna fresti. Áætlað meðaltal (SD) $C_{max,ss}$ er 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ og áætlað meðaltal (SD) $C_{trough,ss}$ er 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Þegar skipt var úr skammtaáætluninni 80 mg á tveggja vikna fresti í skammtaáætlunina 80 mg á fjögurra vikna fresti í 12. viku ætti jafnvægi að nást eftir um það bil 10 vikur. Áætlað meðaltal (SD) $C_{max,ss}$ er 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ og áætlað meðaltal (SD) $C_{trough,ss}$ er 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Aðgengi ixekizumab eftir gjöf undir húð var að meðaltali á bilinu 54% til 90% í öllum útreikningum.

Dreifing

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu í ljós að heildardreifingarrúmmál í jafnvægi var að meðaltali 7,11 l.

Umbrot

Ixekizumab er einstofna mótefni og gert er ráð fyrir að það brotni niður í lítil peptíð og aminosýrur eftir sömu niðurbrotsleiðum og náttúruleg mótefni.

Brotthvarf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var úthreinsun úr sermi að meðaltali 0,0161 l/klst. Úthreinsun er óháð skammtastærð. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var helmingunartími brotthvarfs að meðaltali 13 dagar hjá sjúklingum með skellusóra.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning (AUC) jókst í réttu hlutfalli við skammtastærðir á bilinu 5 til 160 mg, gefið með inndælingu undir húð.

Lyfjahvörf við allar ábendingar

Lyfjahvörf Taltz voru svipuð hjá sjúklingum með skellusóra, sóraliðagigt, myndgreinanlegan og ómyndgreinanlegan áslægan hryggbólusjúkdóm.

Aldraðir

Af 4.204 sjúklingum með skellusóra sem fengu Taltz í klínískum rannsóknum voru 301 sjúklingar 65 ára eða eldri og 36 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 1.118 sjúklingum með sóraliðagigt sem voru útsettir fyrir Taltz í klínískum rannsóknum voru alls 122 sjúklingar 65 ára eða eldri og 6 sjúklingar voru 75 ára eða eldri.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá takmörkuðum fjölda aldraðra ($n = 94 \geq 65$ ára og $n = 12 \geq 75$ ára) var úthreinsun svipuð hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum yngri en 65 ára.

Skert nýrna - eða lifrarstarfsemi

Sérstakar klínískar lyfjafræðilegar rannsóknir til að meta áhrif skertrar nýrna- og lifrarstarfsemi á lyfjahvörf ixekizumab hafa ekki verið framkvæmdar. Brotthvarf einstofna IgG mótefnisins ixekizumab um nýru er talið vera í lágmarki og hafa lítil áhrif; úthreinsun einstofna IgG mótefna fer einnig að mestu fram með niðurbrotsferlum innan frumna og skert lifrarstarfsemi er ekki talin hafa áhrif á úthreinsun ixekizumab.

Börn

Börn með sóra (á aldrinum 6 ára til allt að 18 ára) fengu ixekizumab í ráðlögðum skömmtum fyrir börn í 12 vikur. Í viku 12 var lággildi þéttni við jafnvægi $3,8 \pm 2,2$ míkrog/ml hjá sjúklingum sem vógu >50 kg og $3,9 \pm 2,4$ míkrog/ml hjá sjúklingum sem vógu 25 til 50 kg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar sýndu ekki fram á sérstaka áhættu fyrir menn á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Gjöf ixekizumab undir húð hjá cynomolgus-öpum í 39 vikur í skömmtum sem námu allt að 50 mg/kg vikulega leiddi ekki til eituráhrifa á líffæri né aukaverkana á starfsemi ónæmiskerfisins (t.d. T-frumuháða mótefnasvörun og virkni NK frumna). Fáí api vikulega 50 mg/kg undir húð er það um það bil 19-faldur 160 mg upphafsskammtur Taltz og í öpum veldur það útsetningu (AUC) sem er að minnsta kosti 61-föld á við það sem búast má við hjá mönnum sem fá ráðlagðar skammtastærðir.

Ekki hafa verið gerðar forklínískar rannsóknir til að meta krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif ixekizumab.

Ekki komu fram áhrif á æxlunarfæri, tíðahring eða sæðisfrumur hjá kynþroska cynomolgus-öpum sem fengu ixekizumab í 13 vikur í vikulegum 50 mg/kg skömmtum undir húð.

Í rannsóknnum á eiturrhifum á þroska kom í ljós að ixekizumab fer yfir fylgju og var til staðar í blóði afkvæma til allt að 6 mánaða aldurs. Afkvæmi apa sem fengu ixekizumab voru líklegri til að deyja eftir fæðingu en hjá samanburðarhóp. Þetta tengdist fyrst og fremst afkvæmum sem fæddust fyrir tímann eða mæðrum sem vanræktu afkvæmi sín, slíkar niðurstöður eru algengar í tilraunum með prímata aðra en menn og eru þær ekki taldar skipta máli klínískt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Pólýsorbat 80
Vatn fyrir stungulyf
Natríum hýdroxíð kann að vera notað til að stilla sýrustig.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taltz má geyma utan kælis í allt að 5 daga við lægri hita en 30 °C.

6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml af lausn í gegnsærri glersprautu úr gleri af tegund I. Pakkningastærðir: 1, 2, eða 3 áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja þarf vandlega notkunarleiðbeiningum um sprautuna, sem eru í fylgiseðli.

Áfyllta sprautan er einnota.

Ekki ætti að nota Taltz ef sjá má agnir eða ef lausnin er skýjuð og/eða brúnleit.

Ekki má nota Taltz sem hefur frosið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Undirbúningur 40 mg skammta af ixekizumabi handa börnum sem vega 25-50 kg
Heilbrigðisstarfsfólk með viðeigandi þjálfun á að útbúa og gefa 40 mg skammta af ixekizumabi. Eingöngu á að nota Taltz 80 mg stungulyf, lausn, í áfylltum sprautum til að útbúa 40 mg skammta sem hefur verið ávísað handa börnum.

1. Sprautið öllu innihaldi áfylltu sprautunnar í sæft hettuglas úr gleri. EKKI hrista eða hvirfla hettuglasinu.
2. Notið 0,5 ml eða 1 ml einnota sprautu og sæfða nál til að draga ávísaðan skammt (0,5 ml fyrir 40 mg) upp úr hettuglasinu.
3. Skiptið um nál og notið sæfða nál af stærð 27 til að sprauta sjúklinginn. Fargið ónotuðu íxekizumabi sem eftir er í hettuglasinu.

Gefa á tilbúinn skammt af íxekizumabi innan 4 klukkustunda við herbergishita eftir að stungið er á innsiglið á sæfða hettuglasinu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. apríl 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. desember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Taltz 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af ixekizumab í 1 ml.

Ixekizumab er framleitt með erfðatækni í CHO-frumum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Lausnin er tær og litlaus eða aðeins gulleit.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skellusóri

Taltz er ætlað til meðferðar við miðlungi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum sem uppfylla skilyrði fyrir altæka meðferð.

Skellusóri hjá börnum

Taltz er ætlað til meðferðar við miðlungi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá börnum frá 6 ára aldri sem vega a.m.k. 25 kg og unglíngum sem uppfylla skilyrði fyrir altæka meðferð.

Sóraliðagigt

Taltz, eitt sér eða ásamt metótrexati, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við eða þola ekki meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) (sjá kafla 5.1).

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggigt (ankylosing spondylitis) (myndgreinanlegur (radiographic) áslægur hryggbólgujúkdómur)
Taltz er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með virka hryggigt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Ómyndgreinanlegur (non-radiographic) áslægur hryggbólgujúkdómur

Taltz er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með virkan ómyndgreinanlegan áslægan hryggbólgujúkdóm, með hlutlæg merki um bólgu sem ráða má af hækkuðu gildi C-virks próteins (CRP) og/eða segulómun, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins skyldi nota þetta lyf undir leiðsögn og eftirliti læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðhöndlun sjúkdóma sem það er ætlað til meðferðar við.

Skammtar

Skellusóri hjá fullorðnum

Ráðlagðar skammtastærðir eru 160 mg til inndælingar undir húð (tvær 80 mg inndælingar) í viku 0, eftir það 80 mg (ein inndæling) í viku 2, 4, 6, 8, 10 og 12, eftir það viðhaldsskammtur 80 mg (ein inndæling) á 4 vikna fresti.

Skellusóri hjá börnum (6 ára og eldri)

Gögn um verkun og öryggi eru ekki tiltæk fyrir börn yngri en 6 ára (sjá kafla 5.1). Tiltæk gögn styðja ekki skömmun handa einstaklingum sem vega minna en 25 kg.

Ráðlagðir skammtar til inndælingar undir húð hjá börnum eru byggðir á eftirfarandi þyngdarflokkum:

Líkamsþyngd barns	Ráðlagður upphafsskammtur (vika 0)	Ráðlagður skammtur á 4 vikna fresti eftir það
Meiri en 50 kg	160 mg (tvær 80 mg inndælingar)	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

Heilbrigðisstarfsfólk með viðeigandi þjálfun á að útbúa og gefa 40 mg skammta af ixekizumabi og nota til þess Taltz 80 mg/1 ml áfylltar sprautur.

Eingöngu á að nota Taltz 80 mg áfylltan lyfjapenna handa börnum sem þurfa 80 mg skammt sem ekki þarf að útbúa sérstaklega.

Taltz er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem vega minna en 25 kg. Skrá á líkamsþyngd barna áður en þeim er gefinn skammtur og fylgjast reglulega með henni.

Sóraliðagigt

Ráðlagðar skammtastærðir eru 160 mg til inndælingar undir húð (tvær 80 mg inndælingar) í viku 0, eftir það 80 mg (ein inndæling) á 4 vikna fresti. Ráðlagðir skammtar fyrir sjúklinga með sóraliðagigt, sem einnig eru með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra, eru þeir sömu og fyrir sjúklinga með skellusóra.

Áslægur hryggbólgujúkdómur (myndgreinanlegur og ómyndgreinanlegur)

Ráðlagðar skammtastærðir eru 160 mg til inndælingar undir húð (tvær 80 mg inndælingar) í viku 0, eftir það 80 mg á 4 vikna fresti (sjá frekari upplýsingar í kafla 5.1).

Íhuga skyldi að hætta meðferð við öllum ábendingum (skellusóra hjá fullorðnum og börnum, sóraliðagigt, áslægum hryggbólgujúkdóm) sýni sjúklingur ekki viðbrögð eftir 16 til 20 vikur af meðferð. Sumir sjúklingar sem sýna hlutasvörun í upphafi meðferðar geta sýnt framfarir sé meðferð haldið áfram fram yfir 20 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki þarf að aðlaga skammtastærðir (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá einstaklingum ≥ 75 ára.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Taltz hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta.

Börn

Skellusóri hjá börnum (sem vege minna en 25 kg og eru yngri en 6 ára)

Engin viðeigandi not eru fyrir Taltz hjá börnum sem vege minna en 25 kg og eru yngri en 6 ára í meðferð við miðlungi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra.

Sóraliðagigt hjá börnum

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Taltz hjá börnum og unglíngum á aldrinum 2 til allt að 18 ára til meðferðar við sóraliðagigt (undirflokkur barnaliðagigtar af óþekktum orsökum). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Engin viðeigandi not eru fyrir Taltz hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sóraliðagigt.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Taltz er gefið með inndælingu undir húð. Skipta má um stungustaði milli lyfjagjafa. Við val á stungustað skal forðast að velja húðsvæði sem sýna merki um sóra. Ekki má hrista lausnina/lyfjapennann.

Eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með Taltz ef heilbrigðisstarfsmaður metur það svo. Samt sem áður skyldi lækurinn tryggja viðeigandi eftirfylgni sjúklinga. Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf eru í fylgiseðlinum og notkunarleiðbeiningum.

4.3 Frábendingar

Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða fyrir einhverju af hjálparefnunum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem eru klínískt mikilvægar (t.d. virkir berklar, sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Meðferð með Taltz hefur verið tengd aukinni tíðni sýkinga, s.s. sýkingum í efri hluta öndunarfaræra, þruskusýkingu í munni, tárubólgu og sveppasýkingum (sjá kafla 4.8).

Gæta ætti varúðar við notkun Taltz hjá sjúklingum með klínískt þýðingarmiklar langvinnar sýkingar eða sögu um endurteknar sýkingar. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að leita til læknis ef fram koma ummerki eða einkenni sem benda til sýkingar. Ef sýking kemur upp skal fylgjast vel með sjúklingnum og hætta notkun Taltz ef sjúklingurinn bregst ekki við hefðbundinni meðferð eða ef sýkingin verður alvarleg. Ekki skal hefja aftur meðferð með Taltz fyrr en sýkingin er horfin.

Ekki má gefa sjúklingum með virka berkla Taltz. Íhuga ætti berklalyfjameðferð áður en Taltz er gefið sjúklingum með dulda berklasýkingu.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, meðal annars nokkrum tilfellum af bráðaofnæmi, ofnæmisjúg, ofsakláða og í mjög sjaldgæfum tilfellum síðkomnum (10-14 dögum eftir inndælingu) alvarlegum ofnæmisviðbrögðum að meðtöldum útbreiddum ofsakláða, mæði og mikilli

mótefnabéttni. Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal strax hætta gjöf Taltz og hefja viðeigandi meðferð.

Bólgujúkdómar í þörmum (þ.m.t. Crohns sjúkdómur og sáraristilbólga)

Greint hefur verið frá nýjum tilfellum eða versnun á bólgujúkdómum í þörmum við notkun ixekizumabs (sjá kafla 4.8). Ekki er ráðlagt að nota ixekizumab handa sjúklingum með bólgujúkdóma í þörmum. Ef sjúklingur fær teikn eða einkenni bólgujúkdóms í þörmum eða versnun bólgujúkdóms í þörmum sem hann var þegar með, á að hætta gjöf ixekizumabs og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisáðgerðir

Ekki ætti að nota Taltz ásamt lifandi bóluefnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um viðbrögð við lifandi bóluefnum; ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um viðbrögð við deyddum bóluefnum (sjá kafla 5.1).

Hjálprefni

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í 80 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi Taltz við notkun samtímis öðrum ónæmistemprandi lyfjum eða ljósameðferð hefur ekki verið metið í rannsóknum á skellusóra.

Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hafði samhliða gjöf barkstera til inntöku, bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID-lyfja), súlfasalazíns eða metótrexats ekki áhrif á úthreinsun ixekizumabs.

Hvarfefni fyrir cytókróm P450

Niðurstöður úr rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sóra sýndu að gjöf ixekizumabs í 12 vikur ásamt efnum sem umbrotin eru af CYP3A4 (þ.e. mídazólám), CYP2C9 (þ.e. warfarín), CYP2C19 (þ.e. ómeprazol), CYP1A2 (þ.e. koffein) eða CYP2D6 (þ.e. dextrómetorfan) hefur ekki áhrif sem skipta máli klínískt á lyfjahvörf þessara efna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 10 vikur eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ixekizumab á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Taltz á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ixekizumab skilst út í brjóstamjólki eða frásogast altækt eftir inntöku. Ixekizumab skilst þó út í litlu magni í mjólk hjá cynomolgus-öpum. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Taltz.

Frjósemi

Áhrif ixekizumab á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Taltz hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru viðbrögð á stungustað (15,5%) og sýkingar í efri öndunarvegi (16,4%) (oftast nefkoksbólga).

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynntar aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins (tafla 1) eru skráðar samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þar sem algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Eftirfarandi tíðniflokkun liggur til grundvallar við mat á aukaverkunum: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$).

Alls hafa 8.956 sjúklingar fengið meðferð með Taltz í blinduðum og opnum klínískum rannsóknum á skellusóra, sóraliðagigt, áslægum hryggbólgujúkdóm og öðrum sjálfsofnæmiskvillum. Af þeim voru 6.385 sjúklingar útsettir fyrir Taltz í a.m.k. eitt ár, sem uppsafnað samsvarar útsetningu í 19.833 sjúklingaár fullorðinna og 196 börn, sem uppsafnað samsvarar útsetningu í 207 sjúklingaár.

Tafla 1. Listi yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýking í efri öndunarvegi
	Algengar	Húðsveppasýking (tinea), herpessýking (Herpes simplex) (í slímhúð og húð)
	Sjaldgæfar	Inflúensa, nefslímubólga, hvítsveppasýking (candidiasis) í munni, Tárubólga, Húðbeðsbólga
	Mjög sjaldgæfar	Hvítsveppasýking í vélinda
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofsabjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Algengar	Verkur í munnkoki
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði
	Sjaldgæfar	Bólgujúkdómar í þörmum
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Ofsakláði, útbrot, exem
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað ^a

^a Sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Viðbrögð á stungustað

Algengustu viðbrögð á stungustað voru hörundsroði og verkur. Þessi viðbrögð voru að mestu væg eða miðlungsalvarleg og urðu ekki til þess að meðferð með Taltz væri hætt.

Í rannsóknum á skellusóra hjá fullorðnum voru viðbrögð á stungustað algengari hjá þátttakendum með líkamsþyngd <60 kg en hjá þátttakendum með líkamsþyngd ≥ 60 kg (25% samanborið við 14% samanlagt hjá hópunum sem fengu lyfjagjöf á tveggja vikna fresti og fjögurra vikna fresti). Í rannsóknum á sóraliðagigt voru viðbrögð á stungustað algengari hjá þátttakendum með líkamsþyngd <100 kg en hjá þátttakendum með líkamsþyngd ≥ 100 kg (24% samanborið við 13% samanlagt hjá hópunum sem fengu lyfjagjöf á tveggja vikna fresti og fjögurra vikna fresti). Í rannsóknum á áslægum hryggbólgsjúkdóm voru viðbrögð á stungustað svipuð hjá þátttakendum með líkamsþyngd <100 kg og hjá þátttakendum með líkamsþyngd ≥ 100 kg (14% samanborið við 9% samanlagt hjá hópunum sem fengu lyfjagjöf á tveggja vikna fresti og fjögurra vikna fresti). Aukin tíðni viðbragða á stungustað samanlagt hjá hópunum sem fengu lyfjagjöf á tveggja vikna fresti og fjögurra vikna fresti leiddi ekki til þess að þátttakendur hættu þátttöku í auknum mæli, hvorki í rannsóknum á skellusóra, rannsóknum á sóraliðagigt, né rannsóknum á áslægum hryggbólgsjúkdóm.

Niðurstöðurnar sem lýst er hér fyrir ofan voru fengnar með upphaflegri samsetningu Taltz. Í slembiraðaðri, einhliða blindaðri víxlrannsókn hjá 45 heilbrigðum þátttakendum, þar sem upphafleg samsetning lyfsins var borin saman við nýrri samsetningu þess sem ekki inniheldur sítrat, voru verkir, skráðir á VAS-verkjakvarða, tölfræðilega marktækt minni við notkun lyfs sem ekki innihélt sítrat en við notkun upphaflegrar samsetningar lyfsins meðan á inndælingu stóð (munur á meðaltali minnstu fervika (LS) á VAS-verkjakvarða -21,69) og 10 mínútum eftir inndælingu (munur á meðaltali minnstu fervika (LS) á VAS-verkjakvarða -4,47).

Sýkingar

Í klínískum III stigs rannsóknum á skellusóra með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum var greint frá sýkingum hjá 27,2% sjúklinga sem fengu Taltz í allt að 12 vikur, samanborið við 22,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Flestar sýkingarnar voru ekki alvarlegar, ýmist vægar eða miðlungsalvarlegar, í flestum tilfellum þurfti ekki að stöðva meðferð. Alvarlegar sýkingar komu fram hjá 13 (0,6%) sjúklinga sem fengu Taltz og hjá 3 (0,4%) sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Yfir allt meðferðartímabilið var greint frá sýkingum hjá 52,8% sjúklinga sem fengu Taltz (46,9 á 100 sjúklingaár). Greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 1,6% sjúklinga sem fengu Taltz (1,5 á 100 sjúklingaár).

Tíðni sýkinga í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt og áslægum hryggbólgsjúkdóm var svipuð og í rannsóknum á skellusóra, að undanskilinni tíðni aukaverkananna influensu og tárubólgu, sem voru algengar hjá sjúklingum með sóraliðagigt.

Rannsóknarniðurstöður varðandi daufkyrningafæð og blóðflagnafæð

Í rannsóknum á skellusóra kom daufkyrningafæð fram hjá 9% sjúklinga sem fengu Taltz. Í flestum tilfellum var fjöldi daufkyrninga í blóði ≥ 1.000 frumur/mm³. Slík daufkyrningagildi geta verið viðvarandi, breytileg eða skammvinn. Hjá 0,1% sjúklinga sem fengu Taltz urðu daufkyrningagildi <1.000 frumur/mm³. Almennit krafðist daufkyrningafæðin ekki stöðvunar á gjöf Taltz.

Hjá 3% sjúklinga sem fengu Taltz breyttust eðlileg grunnildi blóðflagna í <150.000 blóðflögur/mm³ í allt að ≥ 75.000 blóðflögur/mm³. Blóðflagnafæð getur verið viðvarandi, breytileg eða skammvinn.

Tíðni daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar í klínískum rannsóknum á sóraliðagigt og áslægum hryggbólgsjúkdóm er svipuð og sást í rannsóknum á skellusóra.

Ónæmingargeta

Um það bil 9-17% fullorðinna sjúklinga með skellusóra sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum mynduðu mótefni við lyfinu, hjá flestum var um að ræða litla þéttni sem tengdist ekki minnkaðri klínískri svörun við lyfinu í allt að 60 vikna meðferð. Hjá um það bil 1% sjúklinga sem

fengu meðferð með Taltz, voru þó staðfest hlutleysandi mótefni sem tengdust lítilli þéttni lyfsins og minnkaðri klínískri svörun.

Hjá sjúklingum með sóraliðagigt sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum í allt að 52 vikur mynduðu u.þ.b. 11% mótefni gegn lyfinu, sem hjá flestum voru í lítilli þéttni, og hjá u.þ.b. 8% var staðfest að mótefnin voru hlutleysandi. Engin staðfest tengsl sáust milli tilvistar hlutleysandi mótefna og áhrifa á þéttni eða verkun lyfsins.

Hjá börnum með sóra sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum í allt að 12 vikur myndaði 21 sjúklingur (18%) mótefni gegn lyfinu, sem hjá u.þ.b. helmingi var við lága títrun og hjá 5 sjúklingum (4%) var staðfest að mótefnin voru hlutleysandi og tengdust lítilli þéttni lyfsins. Engin tengsl sáust við klíníska svörun eða aukaverkanir.

Hjá sjúklingum með myndgreinanlegan áslægan hryggbólgujúkdóm sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum í allt að 16 vikur mynduðu 5,2% mótefni gegn lyfinu, sem hjá flestum voru í lítilli þéttni, og mynduðu 1,5% (3 sjúklingar) hlutleysandi mótefni. Hjá þessum 3 sjúklingum var þéttni ixekizumabs lítil í sýnum sem innihéldu hlutleysandi mótefni og enginn þessara sjúklinga náði ASAS40 svörun. Hjá sjúklingum með ómyndgreinanlegan áslægan hryggbólgujúkdóm sem fengu meðferð með Taltz í ráðlögðum skömmtum í allt að 52 vikur mynduðu 8,9% mótefni gegn lyfinu, sem hjá öllum voru í lítilli þéttni; engir sjúklingar mynduðu hlutleysandi mótefni; og engin greinileg tengsl sáust milli mótefna gegn lyfinu og þéttni þess, verunar eða öryggis.

Ekki hefur verið sýnt með óyggjandi hætti fram á tengsl á milli ónæmingargetu og aukaverkana sem fram koma í meðferð við öllum ábendingum.

Börn

Öryggissnið hjá börnum með skellusóra sem fengu meðferð með Taltz á 4 vikna fresti var í samræmi við öryggissnið hjá fullorðnum með skellusóra, að undanskilinni tíðni tárubólgu, influensu og ofsakláða, sem voru algengar aukaverkanir. Bólgujúkdómur í þörmum var einnig algengari hjá börnum, en var þó sjaldgæfur. Í klínísku rannsókninni á börnum kom Crohns sjúkdómur fram hjá 0,9% sjúklinga í hópnum sem fékk Taltz en 0% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu á 12 vikna tímabilinu með samanburði við lyfleysu. Crohns sjúkdómur kom alls fram hjá 4 sjúklingum sem fengu meðferð með Taltz (2,0%) meðan á tímabilinu með samanburði við lyfleysu og viðhaldstímabilinu stóð í klínísku rannsókninni á börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir skammtar allt að 180 mg undir húð án skammtatakmarkandi eitrunarhrifa. Greint hefur verið frá ofskömmun allt að 240 mg undir húð, gefið í stökum skammti, í klínískum rannsóknum, án alvarlegra aukaverkana.

Komi til ofskömmunar er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til vísbendinga um aukaverkanir og gripið strax til viðeigandi meðferðar samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sértek ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC kóði: L04AC13

Verkunarhátur

Ixekizumab er einstofna IgG4 mótefni sem binst við interleukín 17A (bæði IL-17A og IL-17A/F) með mikilli sækni (< 3 pM) og sértækni. Aukin þéttni IL-17A hefur verið bendluð við meingerð sóra með því að stuðla að fjölgun og virkjun hynnisfrumna, og við meingerð sóraliðagigtar og áslægs hryggbólgsjúkdóms með því að stuðla að bólgu sem leiðir til ætandi beinskemmda og sjúklegrar nýmyndunar beinvefs. Hlutleysing IL-17A með ixekizumab hamlar slíkri virkni. Ixekizumab binst ekki IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E eða IL-17F.

Mælingar á *in vitro* bindingu staðfestu að ixekizumab binst hvorki Fcγ-viðtökum I, IIa, og IIIa né komplementþætti (complement component) C1q í mönnum.

Lyfhrif

Ixekizumab hefur áhrif á líffræðileg viðbrögð sem eru framkölluð eða stjórnað af IL-17A. Vefjasýni úr sórahúð í I. stigs rannsókn sýndi skammtaháða tilhneigingu til þynnri húðþekju, færri hynnisfrumna, T-frumna og angafrumna í skiptingu og fækkunar á staðbundnum bólguþáttum frá upphafi fram að degi 43. Því er minni hörundsroði, herslismyndun og flögnun, sem eru til staðar á húðskemmdum í skellusóra bein afleiðing af meðferð með ixekizumab.

Sýnt hefur verið fram á að Taltz minnkar þéttni C-virks próteins (á fyrstu viku meðferðar), sem er bólguvísir.

Verkun og öryggi

Skellusóri hjá fullorðnum

Verkun og öryggi Taltz var kannað í þremur tvíblindum og slembiröðuðum III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum (N=3.866) með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra sem taldir voru þola ljósmeðferð eða altæka meðferð (UNCOVER-1, UNCOVER-2, og UNCOVER-3). Einnig var verkun og öryggi Taltz borin saman við etanercept (UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Taltz og svöruðu meðferð þannig að þeir voru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum (static Physicians Global Assessment) í viku 12 var slembiraðað á ný til að fá lyfleysu eða Taltz í 48 vikur til viðbótar (UNCOVER-1 og UNCOVER-2); sjúklingar sem var slembiraðað til að fá lyfleysu, etanercept eða Taltz og svöruðu meðferð ekki þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum fengu Taltz í allt að 48 vikur. Auk þess var lagt mat á langtímaverkun og öryggi í öllum þremur rannsóknum; í allt að 5 ár hjá sjúklingum sem tóku þátt allan rannsóknartímann.

64% sjúklinganna höfðu áður fengið altæka meðferð (meðferð með lífefnalyfjum, hefðbundna altæka meðferð eða meðferð með psoralen og útfjólubláu ljósi A (PUVA)), 43,5% höfðu áður fengið ljósmeðferð, 49,3% höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð, og 26,4% höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfjum við sóra. 14,9% sjúklinganna höfðu fengið að minnsta kosti eitt and-TNF alfa lyf og 8,7% höfðu fengið and-IL-12/IL-23. 23,4% sjúklinganna voru með sögu um sóraliðagigt við upphaf rannsóknarinnar.

Í öllum þremur rannsóknum voru samsettu aðalendapunktur það hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75-svörun (lækkun stiga á PASI-kvarðanum (Psoriasis Area and Severity Index) sem nam 75% eða meira) ásamt því hlutfalli sjúklinga sem náði svörun sem nam "0" ("hreint") eða 1 ("hverfandi") á sPGA-kvarðanum í 12. viku, samanborið við lyfleysu. Miðgildi stiga á PASI-kvarðanum voru á bilinu 17,4 til 18,3 í upphafi meðferðar; 48,3% til 51,2% sjúklinganna voru með alvarlegt eða mjög alvarlegt ástand samkvæmt sPGA-kvarðanum í upphafi meðferðar, og meðaltal stiga sjúklinganna á kláðakvarða (itch Numeric Rating Scale, itch NRS) var á bilinu 6,3 til 7,1 í upphafi meðferðar.

Klínísk svörun eftir 12 vikur

Í UNCOVER-1 rannsókninni var 1296 sjúklingum slembiraðað (1:1:1) til að fá annaðhvort lyfleysu eða Taltz (80 mg á tveggja eða fjögurra vikna fresti [Q2W eða Q4W] eftir 160 mg upphafsskammt) í 12 vikur.

Tafla 2. Niðurstöður varðandi verkun í 12. viku í UNCOVER-1 rannsókninni

Mælibreytur	Fjöldi sjúklinga (%)			Munur á heildartíðni svörunar miðað við lyfleysu (95% öryggisbil)	
	Lyfleysa (N = 431)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti (N = 432)	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti (N = 433)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) eða „1“ (hverfandi) á sPGA-kvarðanum	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) á sPGA-kvarðanum	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 75 svörun	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 90 svörun	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 100 svörun	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með lækun um ≥4 stig á kláðakvarða (itch NRS) ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í þýði sem ætlunin er að meðhöndla (Intent-to-treat)

Athugið: ef gögn um sjúklinga vantaði töldust þeir ekki hafa svarað

^a *p < 0,001 miðað við lyfleysu*

^b *Sjúklingar með stig á kláðakvarða ≥ 4 í upphafi rannsóknar: lyfleysa N = 374, Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti N = 379, Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti N = 391*

Í UNCOVER-2 rannsókninni var 1.224 sjúklingum slembiraðað (1:2:2:2) til að fá annaðhvort lyfleysu eða Taltz (80 mg á tveggja eða fjögurra vikna fresti [Q2W eða Q4W] eftir 160 mg upphafsskammt) eða etanercept 50 mg tvisvar í viku í 12 vikur.

Tafla 3. Niðurstöður varðandi verkun í 12. viku í UNCOVER-2 rannsókninni

Mælibreytur	Fjöldi sjúklinga (%)				Munur á heildartíðni svörunar miðað við lyfleysu (95% öryggisbil)	
	Lyfleysa (N = 168)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti (N = 347)	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti (N = 351)	Etanercept 50 mg tvisvar í viku (N = 358)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) eða „1“ (hverfandi) á sPGA-kvarðanum	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) á sPGA-kvarðanum	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6, 36,7)	41,3 (36,0, 46,6)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 75 svörun	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2, 80,1)	87,4 (83,4, 91,3)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 90 svörun	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75,0)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 100 svörun	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með lækkun um ≥ 4 stig á kláðakvarða (itch NRS) ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1, 70,3)	71,1 (64,0, 78,2)

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í þýði sem ætlunin er að meðhöndla (Intent-to-treat)

Athugið: ef gögn um sjúklinga vantaði töldust þeir ekki hafa svarað

^a $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu

^b $p < 0,001$ samanborið við etanercept

^c $p < 0,01$ samanborið við lyfleysu

^d Sjúklingar með stig á kláðakvarða ≥ 4 í upphafi rannsóknar: lyfleysa $N = 135$, Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti $N = 293$, Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti $N = 303$, etanercept $N = 306$

Í UNCOVER-3 rannsókninni var 1.346 sjúklingum slembiraðað (1:2:2:2) til að fá annaðhvort lyfleysu eða Taltz (80 mg á tveggja eða fjögurra vikna fresti [Q2W eða Q4W] eftir 160 mg upphafsskammt) eða etanercept 50 mg tvisvar í viku í 12 vikur.

Tafla 4. Niðurstöður varðandi verkun í 12. viku í UNCOVER-3 rannsókninni

Mælibreytur	Fjöldi sjúklinga (%)				Munur á heildartíðni svörunar miðað við lyfleysu (95% öryggisbil)	
	Lyfleysa (N = 193)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti (N = 386)	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti (N = 385)	Etanercept 50 mg tvisvar í viku (N = 382)	Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti	Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) eða „1“ (hverfandi) á sPGA-kvarðanum	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1, 74,2)	73,8 (68,5, 79,1)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með „0“ (hreint) á sPGA-kvarðanum	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2, 40,8)	40,3 (35,4, 45,2)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 75 svörun	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8, 82,1)	80,0 (75,1, 85,0)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 90 svörun	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem náði PASI 100 svörun	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga með lækun um ≥ 4 stig á kláðakvarða (itch NRS) ^c	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2, 66,7)	61,6 (54,0, 69,2)

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í þýði sem ætlunin er að meðhöndla (Intent-to-treat)

Athugið: ef gögn um sjúklinga vantaði töldust þeir ekki hafa svarað

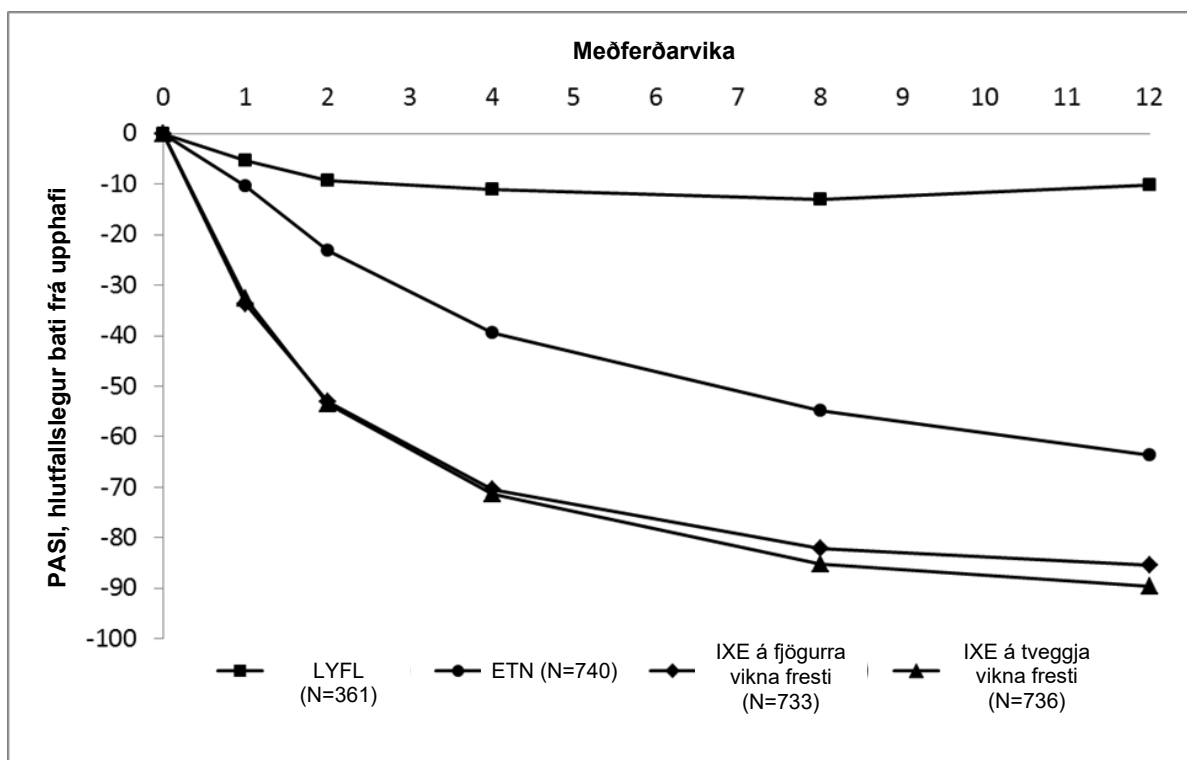
^a $p < 0.001$ miðað við lyfleysu

^b $p < 0,001$ samanborið við etanercept

^c Sjúklingar með stig á kláðakvarða ≥ 4 í upphafi rannsóknar: lyfleysa $N = 158$, Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti $N = 313$, Taltz 80 mg á tveggja vikna fresti $N = 320$, etanercept $N = 312$

Verkun Taltz kom fljótt fram, með $> 50\%$ lækkun á meðaltali stiga á PASI-kvarðanum í 2. viku (Mynd 1). Strax í fyrstu viku var hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun marktækt hærra í hópunum sem fengu Taltz en í hópunum sem fengu lyfleysu og etanercept. Um það bil 25% sjúklinga sem fengu meðferð með Taltz voru með <5 stig á PASI-kvarðanum í annarri viku, meira en 55% voru með <5 stig á PASI-kvarðanum í fjórðu viku, og jókst það hlutfall upp í 85% í tólftu viku (samanborið við 3%, 14% og 50% með etanercept). Marktæk minnkun á alvarleika kláða kom í ljós í fyrstu viku hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Taltz.

Mynd 1. PASI-stig, hlutfallslegur bati í hverri endurkomu eftir upphaf rannsóknar (mBOCF) hjá meðferðarþýðinu á innleiðingartímabilinu - UNCOVER-2 og UNCOVER-3 rannsóknirnar



Sýnt var fram á verkun og öryggi Taltz án tillits til aldurs, kyns, kynþáttar, líkamsþyngdar, upphafsgildis PASI, staðsetningar skellna, samhliða sóraliðagigt, og fyrri meðferðar með lífefnalyfjum. Taltz var árangursríkt hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð eða meðferð með lífefnalyfjum, sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með lífefnalyfjum/and-TNF og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með lífefnalyfjum/and-TNF án árangurs.

Af þeim sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð með etanercept þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum í tólftu viku í UNCOVER-2 ($N = 200$) og skiptu yfir í Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti eftir 4 vikna hlé, náðu 73% svörun sem nam 0 eða 1 stigi á sPGA-kvarðanum og 83,5% náðu PASI 75-svörun, eftir að hafa fengið 12 vikna meðferð með Taltz.

Í klínísku rannsóknunum tveimur þar sem notað var virkt samanburðarlyf (UNCOVER-2 og UNCOVER-3) var tíðni alvarlegra aukaverkana 1,9% fyrir bæði etanercept og Taltz, og hlutfall þeirra sem hættu þátttöku vegna aukaverkana var 1,2% fyrir etanercept og 2,0% fyrir Taltz. Tíðni sýkinga var 21,5% fyrir etanercept og 26,0% fyrir Taltz, flestar voru vægar eða miðlungsalvarlegar. Tíðni alvarlegra sýkinga var 0,4% fyrir etanercept og 0,5% fyrir Taltz.

Viðhald svörunar í viku 60 og í allt að 5 ár

Sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað til að fá Taltz og sýndu svörun í 12. viku (þ.e. 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum) í UNCOVER-1 og UNCOVER-2 var slembiraðað að nýju til að fá eina af eftirtöldum meðferðaráætlunum í 48 vikur til viðbótar: lyfleysu, eða Taltz (80 mg á fjögurra eða tólf vikna fresti [Q4W eða Q12W]).

Hjá þátttakendum sem svöruðu meðferð þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum í 12. viku og var slembiraðað á ný til að halda ekki áfram meðferð (þ.e. fengu lyfleysu), var miðgildi tímalengdar að bakslagi (≥ 3 stig á sPGA-kvarðanum) 164 dagar í sameinuðum gögnum úr UNCOVER-1 og UNCOVER-2 rannsóknunum. Af þessum sjúklingum endurheimtu 71,5% svörun sem var að minnsta kosti þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum innan 12 vikna frá því að meðferð með Taltz 80 mg á fjögurra vikna fresti var hafin á ný.

Tafla 5. Viðhald svörunar og verkun í 60. viku (Rannsóknirnar UNCOVER-1 og UNCOVER-2)

Mælibreytur	Fjöldi sjúklinga (%)				Munur á heildartíðni svörunar miðað við lyfleysu (95% öryggisbil)	
	80 mg á fjögurra vikna fresti (innleiðsla) / lyfleysa (viðhald) (N = 191)	80 mg á tveggja vikna fresti (innleiðsla) / lyfleysa (viðhald) (N = 211)	80 mg á fjögurra vikna fresti (innleiðsla) / 80 mg á fjögurra vikna fresti (viðhald) (N = 195)	80 mg á tveggja vikna fresti (innleiðsla) / 80 mg á fjögurra vikna fresti (viðhald) (N = 221)	80 mg á fjögurra vikna fresti (innleiðsla) / 80 mg á fjögurra vikna fresti (viðhald)	80 mg á tveggja vikna fresti (innleiðsla) / 80 mg á fjögurra vikna fresti (viðhald)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í „0“ (hreint) eða „1“ (hverfandi) á sPGA-kvarðanum	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1, 69,8)	70,7 (64,2, 77,2)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í eða náði „0“ (hreint) á sPGA-kvarðanum	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4, 54,9)	56,0 (49,1, 62,8)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í eða náði PASI 75 svörun	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3, 73,7)	74,3 (68,0, 80,5)
Fjöldi (hlutfall) sjúklinga sem hélst í eða náði PASI 90 svörun	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7, 69,2)	71,7 (65,4, 78,0)
Fjöldi (hlutfall)	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9, 55,4)	54,6 (47,7, 61,5)

sjúklinga sem hélt í eða náði PASI 100 svörun						
---	--	--	--	--	--	--

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu

Athugið: ef gögn um sjúklinga vantaði töldust þeir ekki hafa svarað

^a $p < 0,001$ í samanburði við lyfleysu

Taltz var árangursríkt til að viðhalda svörun hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð eða meðferð með lífefnalyfjum, sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með lífefnalyfjum/and-TNF og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með lífefnalyfjum/and-TNF án árangurs.

Í samanburði við lyfleysu og etanercept var í 12. viku sýnt fram á marktækt meiri bata á sóra í nöglum frá upphafi meðferðar (mælt með NAPSI-kvarðanum [Nail Psoriasis Severity Index]), sóra í hársverði (mælt með PSSI-kvarðanum [Psoriasis Scalp Severity Index]) og sóra í lófum og iljum (mælt með PPASI-kvarðanum [Psoriasis Palmoplantar Severity Index]), sem var enn til staðar í viku 60 hjá sjúklingum sem fengu Taltz og svöruðu meðferð þannig að þeir væru með 0 eða 1 stig á sPGA-kvarðanum í viku 12.

Af 591 þáttakanda sem fékk Taltz á 2 vikna fresti (Q2W) í innleiðsluhlutanum og síðan á 4 vikna fresti (Q4W) í UNCOVER-1, UNCOVER-2 og UNCOVER-3 rannsóknunum, luku 427 þátttakendur 5 ára meðferð með Taltz, af þeim þurfti að auka skammta hjá 101 sjúklingi. Af þeim sjúklingum sem luku mati í viku 264 (N=427) voru 295 sjúklingar (69%) með sPGA (0,1) svörun, 289 sjúklingar (68%) með PASI 90 svörun og 205 sjúklingar (48%) með PASI 100 svörun í viku 264. Svörum við DLQI-lífsgæðakvarðanum (Dermatology Life Quality Index) var safnað eftir innleiðsluhlutanum í UNCOVER-1 og UNCOVER-2 rannsóknunum, 113 sjúklingar (66%) voru með DLQI (0,1) svörun.

Lífsgæði/niðurstöður að sögn sjúklinga

Í öllum rannsóknunum kom fram tölfraðilega marktækur bati í viku 12 hjá þeim sem fengu Taltz hvað varðar heilsutengd lífsgæði (Health-related Quality of Life) metið sem meðallækkun frá grunngildum skv. DLQI-lífsgæðakvarðanum (Dermatology Life Quality Index) (Taltz 80 mg á 2 vikna fresti (Q2W) frá -10,2 til -11,1, Taltz 80 mg á 4 vikna fresti (Q4W) frá -9,4 til -10,7, etanercept frá -7,7 til -8,0 og lyfleysa -1,0 til -2,0). Marktækt stærri hluti sjúklinga sem fékk Taltz náði 0 eða 1 á DLQI kvarða. Í öllum rannsóknum náði tölfraðilega marktækt stærri hluti sjúklinga sem fékk Taltz minnkun á kláða á NRS ≥ 4 stig í 12. viku (84,6% fyrir Taltz Q2W, 79,2% fyrir Taltz Q4W og 16,5% fyrir lyfleysu) og batinn hélt áfram fram að viku 60 hjá þeim sjúklingum sem fengu Taltz og svöruðu með 0 eða 1 stigi á sPGA-kvarðanum í 12. viku. Engar vísbendingar voru um versnum þunglyndis í allt að 60 vikna meðferð með Taltz metið á Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report kvarðanum.

Beinar samanburðarrannsóknir eftir markaðssetningu lyfsins

IXORA-S: Í tvíblindri rannsókn reyndist Taltz betur en ustekinumab varðandi aðalmarkmið rannsóknarinnar PASI 90 svörun í viku 12 (tafla 6). Svörun hófst fyrr og náðist PASI 75 þegar í viku 2 ($p < 0,001$) og PASI 90 og PASI 100 í viku 4 ($p < 0,001$). Einnig var sýnt fram á yfirburði Taltz umfram ustekinumab í undirhópum, sem var lagskipt eftir líkamspýngd.

Tafla 6. PASI svörun niðurstöður úr samanburðarrannsókn á ixekizumab og ustekinumab

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

* Ixekizumab gefið sem 160 mg hleðsluskammtur, sem fylgt var eftir með 80 mg í vikum 2,4,6,8,10 og 12 og síðan 80 mg á 4 vikna fresti eftir það.

**** Skömmtun miðað við líkamsþyngd: Sjúklingar sem fengu ustekinumab fengu 45 mg eða 90 mg í vikum 0 og 4 og síðan á 12 vikna fresti þar til í viku 52 (skömmtun miðað við líkamsþyngd samkvæmt samþykktri skömmtun)**

[§]*p < 0,001 fyrir samanburð við ustekinumab (p gildi eingöngu gefið upp fyrir aðalendapunkt)*

IXORA-R: Einnig var lagt mat á verkun og öryggi við notkun Taltz í 24 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á samhliða hópum þar sem Taltz var borið saman við guselkumab, og reyndist Taltz betur þegar í viku 4 við að ná algerlega hreinni húð og varðandi aðalmarkmið rannsóknarinnar (PASI 100 svörun í viku 12) og ekki síðra varðandi PASI 100 svörun í viku 24 (tafla 7).

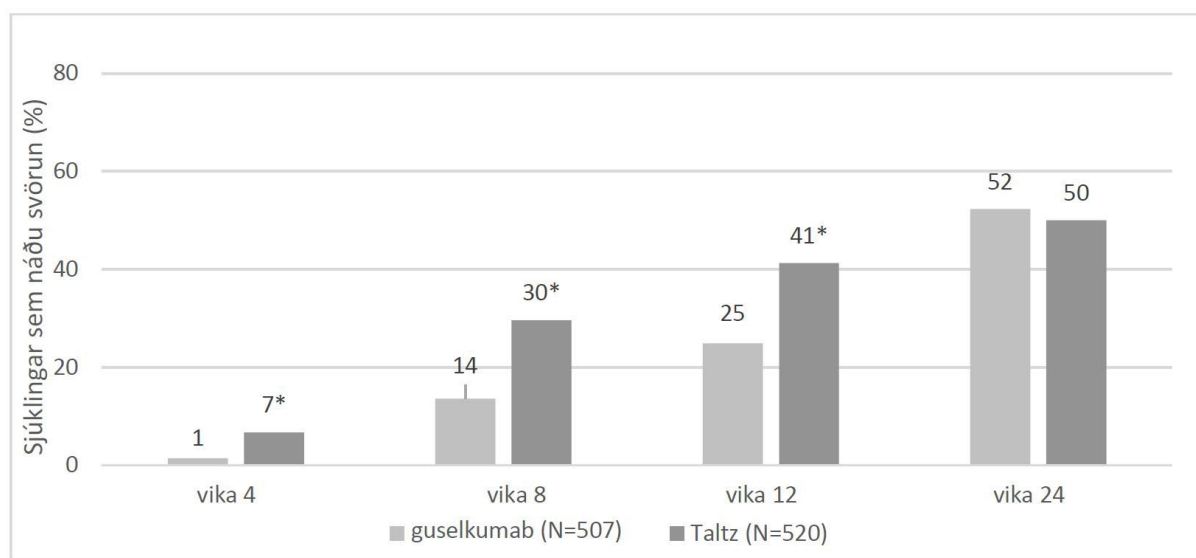
Tafla 7. Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókn þar sem ixekizumab var borið saman við guselkumab, meðferðarþýði (Intent-to-Treat Population)^a

Endapunktur	Tími	Guselkumab (N=507) svörun, n (%)	Ixekizumab (N=520) svörun, n (%)	Mismunur (IXE - GUS), % (öryggismörk)	p-gildi
Aðalmarkmið					
PASI 100	Vika 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
Helstu viðbótarmarkmið					
PASI 75	Vika 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	Vika 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	Vika 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	Vika 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Vika 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	Vika 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	Vika 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	Vika 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Skammstafanir: GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu; n = fjöldi sjúklinga í tilgreindum hóp; PASI = psoriasis area and severity index; sPGA = static physician global assessment.

^a *Endapunktur voru lykkaðir (gated) í þessari röð*

Mynd 2: PASI 100 svörun í viku 4, 8, 12 og 24, NRI



***p<0,001 borið saman við guselkumab í viku 4, 8 og 12**

NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation)

Verkun við sóra á kynfærum

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu (IXORA-Q) var gerð hjá 149 fullorðnum einstaklingum (24% kvenkyns) með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sóra á kynfærum (≥ 3 stig á sPGA-kvarða fyrir sóra á kynfærum), sjúkdóm á að lágmarki 1% líkamsyfirborðs (60,4% voru með sjúkdóm á $\geq 10\%$ líkamsyfirborðs) og þar sem a.m.k. ein staðbundin meðferð við sóra á kynfærum hafði áður brugðist eða ekki þolast. Sjúklingar höfðu verið með a.m.k. miðlungi alvarlegan skellupsoriasis (skilgreindur sem ≥ 3 stig á sPGA-kvarðanum og sem kom til greina fyrir ljósameðferð og/eða altæka meðferð) í a.m.k. 6 mánuði.

Þátttakendur sem var slembiraðað til að fá Taltz fengu 160 mg upphafsskammt, sem fylgt var eftir með 80 mg skammti á 2 vikna fresti í 12 vikur. Aðalendapunktur var það hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 0 (enginn sjúkdómur) eða 1 (lágmarks sjúkdómur) stigum á sPGA-kvarðanum fyrir kynfæri (sPGA of Genitalia). Í viku 12 höfðu marktækt fleiri þátttakendur náð 0/1 stigum á sPGA-kvarðanum fyrir kynfæri og 0/1 stigum á sPGA-kvarðanum í hópnunum sem fékk Taltz en í hópnunum sem fékk lyfleysu, óháð því hve sjúkdómur var á miklum hluta líkamsyfirborðs (meðal sjúklinga sem fengu Taltz náðu 71% þeirra sem voru með sjúkdóm á 1-10% líkamans og 75% þeirra sem voru með sjúkdóm á $\geq 10\%$ líkamans 0 eða 1 stigi á sPGA-kvarðanum fyrir kynfæri, en meðal sjúklinga sem fengu lyfleysu náðu 0% þeirra sem voru með sjúkdóm á 1-10% líkamans og 13% þeirra sem voru með sjúkdóm á $\geq 10\%$ líkamans sama árangri). Marktækt hærra hlutfall þeirra þátttakenda sem fengu meðferð með Taltz náðu bata í atriðum sem þeir skráðu sjálfir, þ.e. alvarleika verks í kynfærum, kláða í kynfærum, áhrifum sóra á kynfærum á kynlífsvirkni og lífsgæðakvarða fyrir húðkvilla (Dermatology Quality of Life Index, DLQI).

Tafla 8. Niðurstöður varðandi verkun í viku 12 hjá fullorðnum með sóra á kynfærum í IXORA-Q-rannsókninni; NRI^a

Mælibreytur	Taltz	Lyfleysa	Munur á lyfi og lyfleysu (95% öryggismörk)
Fjöldi (N) slembiraðaðra sjúklinga	N=75	N=74	
0 eða 1 á sPGA-kvarða fyrir kynfæri	73%	8%	65% (53%, 77%)
0 eða 1 á sPGA-kvarða	73%	3%	71% (60%, 81%)
0 eða 1 á DLQI-kvarða ^b	45%	3%	43% (31%, 55%)
N með ≥ 3 stig á tölulegum GPSS kláðakvarða (GPSS Itch NRS) í upphafi rannsóknar	N=62	N=60	
GPSS kynfærakláði (≥ 3 stiga bæting)	60%	8%	51% (37%, 65%)
N með ≥ 2 stig á 2. hluta SFQ-kvarða (SFQ Item 2) í upphafi rannsóknar	N=37	N=42	
Stig á 2. hluta SFQ-kvarða, 0 (aldrei takmörkun) eða 1 (sjaldan takmörkun)	78%	21%	57% (39%, 75%)

^a Skammstafanir: NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation); sPGA = Heildarmat læknis (static Physician Global Assessment); GPSS = kvarði fyrir einkenni sóra á kynfærum (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = spurningalisti um tíðni kynlífsathafna (Sexual Frequency Questionnaire); DLQI = Lífsgæðakvarði fyrir húðkvilla (Dermatology Quality of Life Index); ^b Heildarstig 0 eða 1 á DLQI-kvarðanum þýða að húðkvillinn hefur engin áhrif á líf sjúklingsins. 0 stig á sPGA-kvarðanum jafngildir engum sjúkdómi og 1 stig jafngildir lágmarks sjúkdómi; NRS = tölulegur kvarði (Numeric Rating Scale)

Skellusóri hjá börnum

Í slembiraðaða, tvíblinda, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu (IXORA-Peds) var tekið inn 201 barn á aldrinum 6 ára til allt að 18 ára, með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra (skilgreindan sem ≥ 3 stig á sPGA kvarða, sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði og ≥ 12 stig á PASI

kvarða) sem uppfylltu skilyrði fyrir ljósmeðferð eða altæka meðferð eða náðu ekki stjórn á sjúkdómnum með staðbundinni meðferð.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort lyfleysu (n=56), etanercept (n=30) eða Taltz (n=115) og var skömmtun lagskipt eftir líkamsþyngd:

<25 kg: 40 mg í viku 0 og síðan 20 mg á fjögurra vikna fresti (n=4)

25 kg til 50 kg: 80 mg í viku 0 og síðan 40 mg á fjögurra vikna fresti (n=50)

>50 kg: 160 mg í viku 0 og síðan 80 mg á fjögurra vikna fresti (n=147)

Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá etanercept (sjúklingar með alvarlegan sóra) fengu 0,8 mg/kg, þó ekki meira en 50 mg í hverjum skammti, í hverri viku frá viku 0 til og með viku 11.

Svörun við meðferðinni var metin eftir 12 vikur og var skilgreind sem það hlutfall sjúklinga sem náði sameiginlegu aðalendapunktunum „0“ (ekki til staðar (clear)) eða „1“ (minniháttar (almost clear)) stig og bata um a.m.k. 2 stig frá upphafsgildi á sPGA kvarða, og það hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 75% lækun stiga frá upphafsgildi á PASI kvarða (PASI 75).

Meðal annars árangurs sem metinn var í viku 12 var það hlutfall sjúklinga sem náði PASI 90 svörun, PASI 100 svörun, „0“ stigum á sPGA kvarða og bata á kláða sem nam fækkun um a.m.k. 4 stig á 11-stiga tölulegum kláðakvarða.

Miðgildi PASI stiga sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar var 17 stig, á bilinu 12-49 stig. Sjúkdómurinn var metinn alvarlegur eða mjög alvarlegur hjá 49% sjúklinga, samkvæmt sPGA kvarða. Af öllum sjúklingum höfðu 22% áður fengið ljósmeðferð og 32% höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð við sóra.

25% sjúklinga (n=43) voru yngri en 12 ára (14% sjúklinga [n=24] voru 6-9 ára og 11% sjúklinga [n=19] voru 10-11 ára); 75% (n=128) voru 12 ára eða eldri.

Niðurstöður varðandi klíníska svörun eru sýndar í töflu 9.

Tafla 9. Niðurstöður varðandi verkun hjá börnum með skellusóra, NRI

Endapunktur	Taltz ^a (N=115) n (%)	Lyfleysa (N=56) n (%)	Munur miðað við lyfleysu (95% öryggismörk)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Munur miðað við etanercept (95% öryggismörk) ^b
sPGA „0“ (ekki til staðar) eða „1“ (minniháttar) ^c					
vika 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
vika 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0“ (ekki til staðar) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
vika 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
vika 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Tölulegur kláðakvarði (≥4 stiga bæting) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	Ekki metið	---

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í meðferðarþýði (intent-to-treat population); NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation).

^a Í viku 0 fengu sjúklingar 160 mg, 80 mg eða 40 mg af Taltz og síðan 80 mg, 40 mg eða 20 mg á 4 vikna fresti, eftir líkamsþyngd, í 12 vikur.

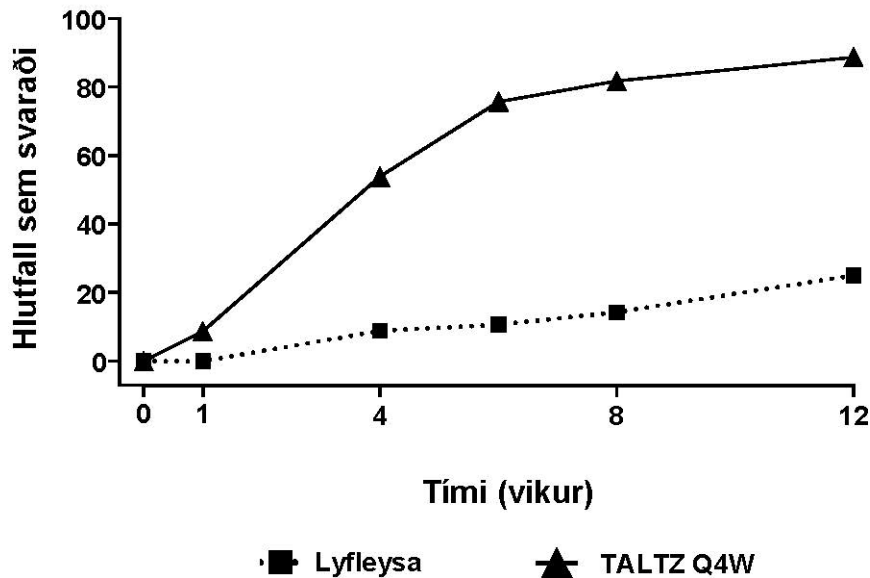
^b Samanburður við etanercept var gerður hjá undirhópi sjúklinga utan Bandaríkjanna og Kanada með alvarlegan sóra (N fyrir Taltz = 38).

^c Sameiginlegir aðalendapunktur.

^d Niðurstöður í viku 12.

- ^e Tölulegur kláðakvarði (bæting um ≥ 4 stig) hjá sjúklingum með ≥ 4 stig á tölulegum kláðakvarða við upphaf rannsóknarinnar. Fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu (ITT) með ≥ 4 stig á tölulegum kláðakvarða við upphaf rannsóknarinnar var sem hér segir: Taltz, n = 83; Lyfleysa, n = 40.
- ^f p<0,001

Mynd 3. Hlutfall barna með sóra sem náði PASI 75 svörun til og með viku 12



CDLQI/DLQI (0,1) svörun í viku 12 (NRI) sem var klínísk mikilvæg var hærri hjá sjúklingum í hópnum sem fékk ixekizumab en hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Munurinn á meðferðarhópnum var greinanlegur þegar í viku 4.

Í samanburði við lyfleysu var í 12. viku sýnt fram á meiri bata á sóra í nöglum frá upphafi meðferðar (mælt með NAPSI-kvarðanum [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), lyfleysa 0% (0/12)]), sóra í hársverði (mælt með PSSI-kvarðanum [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), lyfleysa 16% (8/50)]) og sóra í lófum og iljum (mælt með PPASI-kvarðanum [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), lyfleysa 11% (1/9)]).

Sóraliðagigt

Lagt var mat á Taltz í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu, sem gerðar voru hjá 780 sjúklingum með virka sóraliðagigt (≥ 3 þrútnir liðir og ≥ 3 aumir liðir). Sjúklingar voru með greininguna sóraliðagigt samkvæmt CASPAR-viðmiðum (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) og var miðgildi tímalengdar frá greiningu 5,33 ár og voru samtímis með húðskemmdir af völdum skellusóra (94,0%) eða staðfesta sögu um skellusóra, og voru 12,1% sjúklinganna með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra við upphaf rannsóknarinnar. Meira en 58,9% sjúklinga með sóraliðagigt voru með festumein og 22,3% þeirra voru með fingurbólgu (dactylitis) við upphaf rannsóknarinnar. Aðalendapunktur beggja rannsókna var ACR (American College of Rheumatology) 20 svörun í viku 24, sem fylgt var eftir með langri framhaldsrannsókn frá viku 24 til viku 156 (3 ár).

Í SPIRIT-P1-rannsókninni (Psoriatic Arthritis Study 1) var sjúklingum með virka sóraliðagigt, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfjum, slembiraðað til að fá lyfleysu, adalimumab 40 mg á 2 vikna fresti (samanburður við virkt lyf), Taltz 80 mg á 2 vikna fresti (Q2W) eða 80 mg á 4 vikna fresti (Q4W). Í báðum hópnum sem fengu Taltz var upphafsskammtur 160 mg. 85,3% sjúklinga í rannsókninni höfðu áður fengið meðferð með ≥ 1 hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. 53% sjúklinga notuðu metótrexat samhliða og var meðalvikuskammtur 15,8 mg. 67% sjúklinga sem notuðu metótrexat samhliða notuðu skammta sem voru 15 mg eða stærri. Sjúklingar sem ekki sýndu fullnægjandi svörun í viku 16, fengu björgunarmeðferð (rescue therapy) (breytt bakgrunnsmeðferð). Sjúklingar sem fengu Taltz Q2W eða Q4W héldu áfram á upprunalegum skömmtum af Taltz.

Sjúklingum sem fengu adalimumab eða lyfleysu var slembiraðað á ný í viku 16 eða 24, eftir því hvernig þeir svöruðu meðferðinni, til að fá Taltz Q2W eða Q4W, í hlutföllunum 1:1. 243 sjúklingar luku 3 ára framhaldsrannsókninni og fengu Taltz.

Í SPIRIT-P2-rannsókninni (Psoriatic Arthritis Study 2) voru teknir inn sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með and-TNF lyfi, en hætt þeirri meðferð vegna skorts á verkun eða vegna þess að þeir þoldu hana ekki (and-TNF-IR sjúklingar). Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu, Taltz 80 mg á 2 vikna fresti (Q2W) eða 80 mg á 4 vikna fresti (Q4W). Í báðum hópunum sem fengu Taltz var upphafsskammtur 160 mg. 56% sjúklinga höfðu sýnt ófullnægjandi svörun við einu and-TNF lyfi og 35% sjúklinga höfðu sýnt ófullnægjandi svörun við tveimur and-TNF lyfjum. Í SPIRIT-P2-rannsókninni var lagt mat á 363 sjúklinga, en af þeim notuðu 41% metótrexat samhliða og var meðalvikuskammturinn 16,1 mg. 73,2% sjúklinga sem notuðu metótrexat samhliða notuðu skammta sem voru 15 mg eða stærri. Sjúklingar sem ekki sýndu fullnægjandi svörun í viku 16, fengu björgunarmeðferð (breytt bakgrunnsmeðferð). Sjúklingar sem fengu Taltz Q2W eða Q4W héldu áfram á upprunalegum skömmtum af Taltz. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var slembiraðað á ný í viku 16 eða 24, eftir því hvernig þeir svöruðu meðferðinni, til að fá Taltz Q2W eða Q4W, í hlutföllunum 1:1. 168 sjúklingar luku 3 ára framhaldsrannsókninni og fengu Taltz.

Ummerki og einkenni

Meðferð með Taltz leiddi til marktækrar bætingar í mælingum á sjúkdómsvirkni í viku 24, borið saman við lyfleysu (sjá töflu 10).

Tafla 10. Niðurstöður varðandi verkun í viku 24 í SPIRIT-P1- og SPIRIT-P2-rannsóknunum

Mæli- breytur	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2						
	Lyfleysa (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Munur á svörunartíðni borið saman við lyfleysu (95% öryggismörk)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	Lyfleysa (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Munur á svörunartíðni borið saman við lyfleysu (95% öryggismörk)	Taltz Q4W
ACR 20 svörun, n (%)												
Vika 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c	
ACR 50 svörun, n (%)												
Vika 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c	
ACR 70 svörun, n (%)												
Vika 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c	
Lágmarkssjúkdómsvirkni, n (%)												
Vika 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c	
ACR 50 og PASI 100 svörun hjá sjúklingum með söra á $\geq 3\%$ líkamsyfirborðs við upphaf rannsóknar, n (%)												
Vika 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c	

Skammstafanir: ACR 20/50/70 svörun = 20%/50%/70% svörun samkvæmt American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; Q4W = Taltz 80 mg á 4 vikna fresti; Q2W = Taltz 80 mg á 2 vikna fresti; N = fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu; n = fjöldi sjúklinga í tilteknum flokki; PASI 100

= 100% bati samkvæmt PASI-kvarðanum (psoriasis area and severity index).

Athugið: Við greiningu eftir 24 vikur var litið á sjúklinga sem fengu björgunarmeðferð í viku 16, hættu þátttöku eða gögn vantaði fyrir, eins og þeir hefðu ekki svarað meðferð.

Meðal hefðbundinna sjúkdómstemprandi gigtarlyfja sem notuð voru samhliða voru metótrexat, leflúnómíð og súlfasalazín.

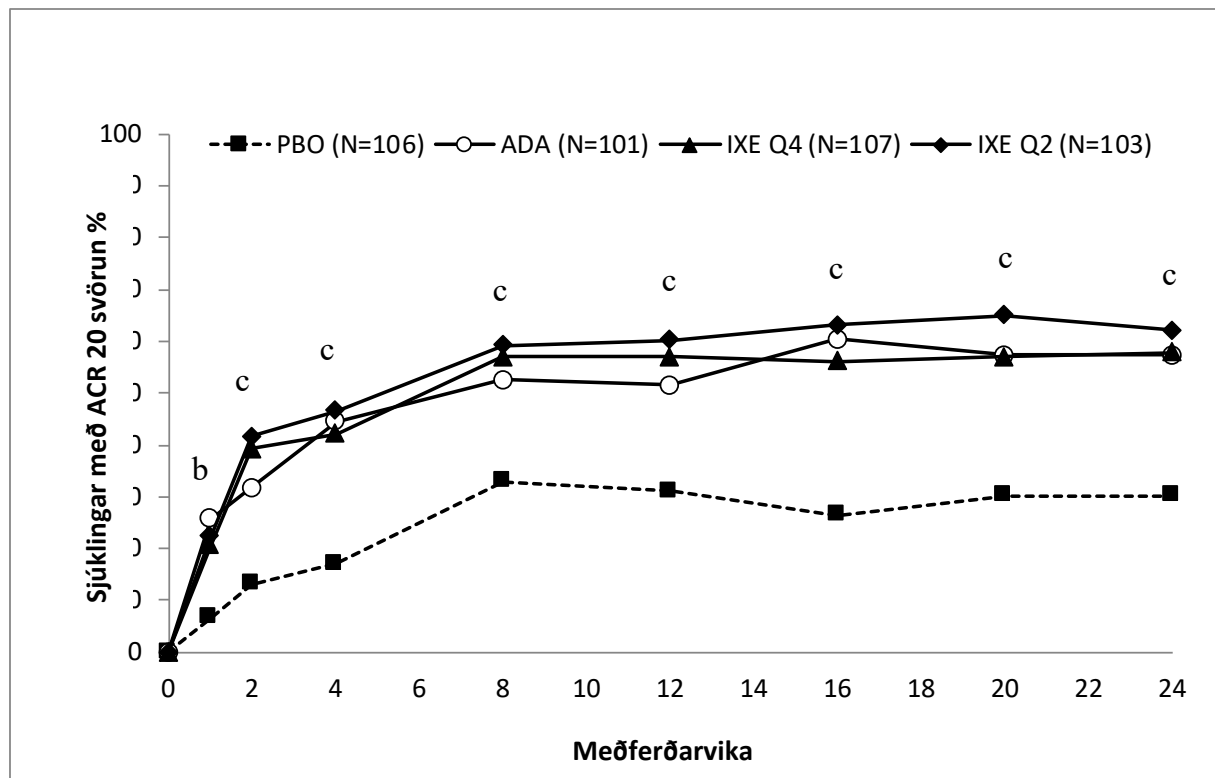
^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem fyrir voru með fingurbólgu eða festumein leiddi meðferð með Taltz Q4W til bata á fingurbólgu og festumeini í viku 24, borið saman við lyfleysu (bati: 78% borið saman við 24%; $p < 0,001$ fyrir fingurbólgu og 39% borið saman við 21%; $p < 0,01$ fyrir festumein).

Hjá sjúklingum með sóra á $\geq 3\%$ líkamsyfirborðs var bæting varðandi ástand húðar í viku 12, mælt sem 75% bæting á Psoriasis Area Severity Index-kvarðanum (PASI 75), 67% (94/141) hjá þeim sem fengu Q4W skömmtun en 9% (12/134) hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$). Hlutfall sjúklinga sem náði PASI 75, PASI 90 og PASI 100 svörun í viku 24 var hærra hjá þeim sem fengu Taltz Q4W en þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$). Hjá sjúklingum sem bæði voru með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sóra og sóraliðagigt sýndi meðferð með Taltz Q2W marktækt hærri PASI 75, PASI 90 og PASI 100 svörunartíðni borið saman við lyfleysu ($p < 0,001$) auk þess að sýna klínískt mikilvægan ávinning umfram meðferð með Q4W skömmtun.

Svörun við meðferð með Taltz var marktækt meiri en við meðferð með lyfleysu strax í viku 1 fyrir ACR 20, viku 4 fyrir ACR 50 og viku 8 fyrir ACR 70 og hélst fram í viku 24; áhrifin héldust í 3 ár hjá sjúklingum sem héldu áfram í rannsókninni.

Mynd 4. ACR 20 svörun í SPIRIT-P1-rannsókninni eftir tíma að viku 24



Fyrir bæði Taltz Q2W og Q4W: ^b $p < 0,01$ og ^c $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Í SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2-rannsóknunum var ACR 20/50/70-svörun svipuð hjá sjúklingum með sóraliðagigt, óháð því hvort þeir fengu samhliðameðferð með hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, þ.m.t. metótrexati, eða ekki.

Í SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2-rannsóknunum sást bati í öllum þáttum ACR-kvarðans, þ.m.t. mati sjúklinga á verkjum. Í viku 24 var hlutfall sjúklinga sem náði aðlagðri PsARC-svörun (modified Psoriatic Arthritis Response Criteria) hærra hjá þeim sem fengu Taltz en þeim sem fengu lyfleysu.

Í SPIRIT-P1-rannsókninni hélst verkun allt að viku 52 samkvæmt ACR 20/50/70, lágmarkssjúkdómsvirkni, bata festumeina, bata fingurbólgu og tíðni PASI 75/90/100 svörunar.

Sýnt var fram á verkun og öryggi Taltz, óháð aldri, kyni, kynþætti, sjúkdómslengd, líkamsþyngd við upphaf rannsókna, tilvist sóra við upphaf rannsókna, gildi CRP við upphaf rannsókna, DAS28-CRP við upphaf rannsókna, samhliðanotkunar barkstera og fyrri meðferðar með lífefnalyfjum. Taltz var virkt hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfjum, sjúklingum sem áður höfðu verið útsettir fyrir lífefnalyfjum og sjúklingum þar sem meðferð með lífefnalyfjum hafði brugðist.

Í SPIRIT-P1 rannsókninni luku 63 sjúklingar 3 ára meðferð með ixekizumab á 4 vikna fresti (Q4W). Af þeim 107 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá ixekizumab Q4W (NRI greining á meðferðarþýði (ITT)) voru 54 sjúklingar (50%) með ACR20 svörun, 41 sjúklingur (38%) með ACR50 svörun, 29 sjúklingar (27%) með ACR70 svörun og 36 sjúklingar (34%) með MDA svörun í viku 156.

Í SPIRIT-P2 rannsókninni luku 70 sjúklingar 3 ára meðferð með ixekizumab á 4 vikna fresti (Q4W). Af þeim 122 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá ixekizumab Q4W (NRI greining á meðferðarþýði (ITT)) voru 56 sjúklingar (46%) með ACR20 svörun, 39 sjúklingar (32%) með ACR50 svörun, 24 sjúklingar (20%) með ACR70 svörun og 33 sjúklingar (27%) með MDA svörun í viku 156.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Í SPIRIT-P1-rannsókninni var lagt mat á hömlun framvindu liðskemmda með myndgreiningu og tjáð sem breyting á heildarstigum á aðlöguðum Sharp-kvarða (modified total Sharp Score, mTSS) auk undirþátta hans, úrátustigs (Erosion Score, ES) og liðbilsþrengingarstigs (Joint Space Narrowing score, JSN) í viku 24 og 52, borið saman við upphaf rannsóknarinnar. Gögn fyrir viku 24 eru sýnd í töflu 11.

Tafla 11. Breyting á heildarstigum á aðlöguðum Sharp-kvarða í SPIRIT-P1-rannsókninni

					Munur borið saman við lyfleysu (95% öryggismörk)	
	Lyfleysa (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Stig við upphaf rannsókna, meðaltal (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Breyting frá upphafi í viku 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;-0,09) ^b	-0,42 (-0,66;-0,19) ^c

Skammstafanir: ADA = adalimumab; Q4W = Taltz 80 mg á 4 vikna fresti; Q2W = Taltz 80 mg á 2 vikna fresti; LSM = meðaltal minnstu kvaðrata (least squares mean); N = fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu; SE = staðalskekkja (standard error); SD = staðalfrávik (standard deviation).
^b p<0.01; ^c p<0.001 borið saman við lyfleysu.

Taltz hindraði framvindu liðskemmda samkvæmt myndgreiningu í viku 24 (tafla 11) og hlutfall sjúklinga án framvindu liðskemmda samkvæmt myndgreiningu (skilgreint sem breyting um $\leq 0,5$ á mTSS frá upphafi rannsóknarinnar) frá slembiröðun fram í viku 24 var 94,8% fyrir Taltz Q2W (p<0,001), 89,0% fyrir Taltz Q4W (p=0,026), 95,8% fyrir adalimumab (p<0,001), allt borið saman við 77,4% fyrir lyfleysu. Í viku 52 var meðalbreyping á mTSS frá upphafi rannsóknarinnar 0,27 fyrir lyfleysu/Taltz Q4W, 0,54 fyrir Taltz Q4W/Taltz Q4W og 0,32 fyrir adalimumab/Taltz Q4W. Hlutfall sjúklinga án framvindu liðskemmda samkvæmt myndgreiningu slembiröðun fram í viku 52 var 90,9% fyrir lyfleysu/Taltz Q4W, 85,6% fyrir Taltz Q4W/Taltz Q4W og 89,4% fyrir adalimumab/Taltz Q4W. Hlutfall sjúklinga sem sýndi enga framvindu frá upphafi rannsóknarinnar (skilgreint sem

mTSS \leq 0,5) var sem hér segir í meðferðarhópunum: Lyfleysa/Taltz Q4W 81,5% (N=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6% (N=53/72) og adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (N=30/34).

Líkamleg geta og heilsutengd lífsgæði

Í bæði SPIRIT-P1- og SPIRIT-P2-rannsóknunum sýndu sjúklingar sem fengu Taltz Q2W ($p<0,001$) og Q4W ($p<0,001$) marktæka bætingu líkamlegrar getu, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu, samkvæmt HAQ-DI-kvarðanum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) í viku 24, sem hélst fram í viku 52 í SPIRIT-P1-rannsókninni.

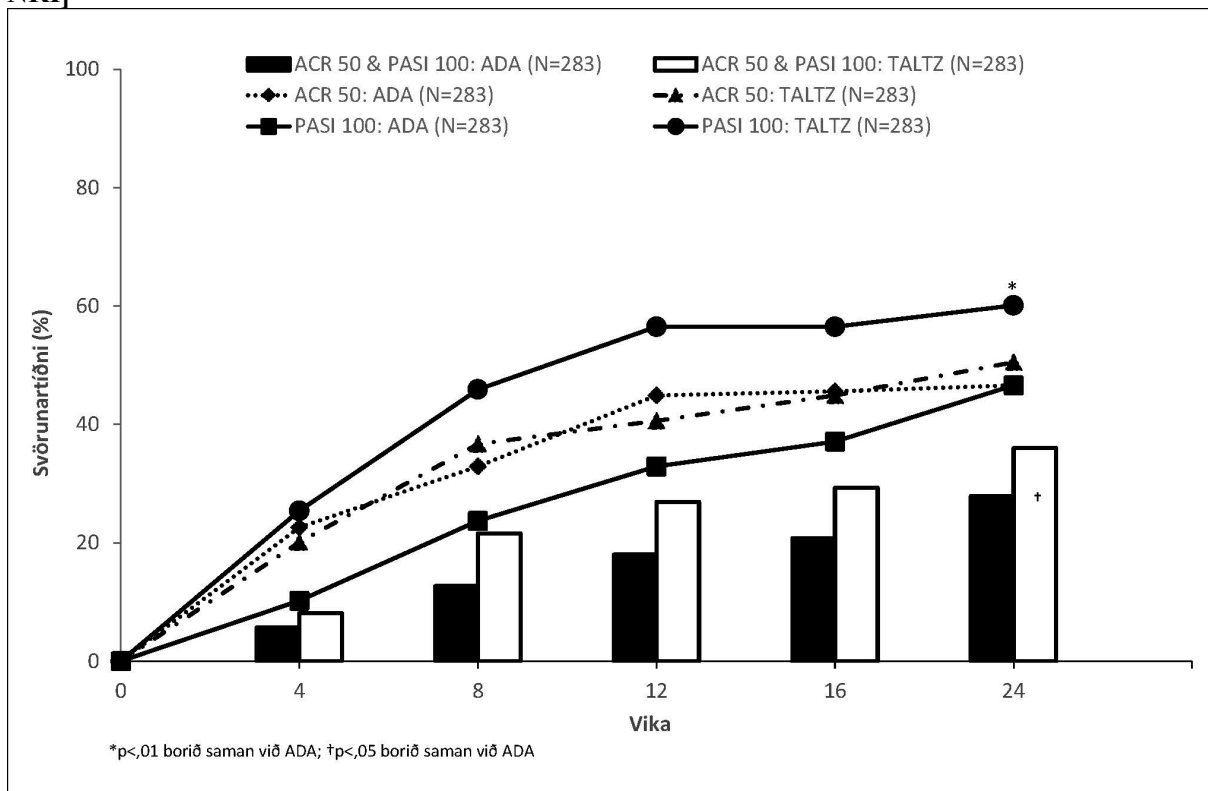
Sjúklingar sem fengu meðferð með Taltz tilkynntu um bætingu heilsutengdra lífsgæða samkvæmt SF-36 PCS-kvarðanum (Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey) ($p<0,001$). Einnig var sýnt fram á minni þreytu samkvæmt Fatigue severity NRS-kvarðanum ($p<0,001$).

4. stigs rannsókn eftir markaðssetningu lyfsins, með beinum samanburði

Verkun og öryggi Taltz voru rannsökuð í fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn á samhliða hópum, blindaðri gagnvart matsaðila (SPIRIT-H2H), með samanburði við adalimumab (ADA), hjá 566 sjúklingum með sóragigt sem ekki höfðu áður fengið meðferð með líffræðilegum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (bDMARD). Sjúklingum var lagskipt í upphafi rannsóknar eftir samhliða notkun hefðbundinna sjúkdómstemprandi gigtarlyfja og tilvist miðlungi alvarlegs eða alvarlegs sóra (PASI \geq 12, BSA \geq 10 og sPGA \geq 3).

Taltz reyndist betur en ADA varðandi aðalmarkmið rannsóknarinnar: að ná ACR 50 og PASI 100 svörun samtímis í viku 24 (Taltz 36,0% borið saman við ADA 27,9%; $p=0,036$; 95% öryggismörk [0,5%; 15,8%]). Ennfremur reyndist Taltz ekki verr en ADA (fyrirfram skilgreind mörk námu -12%) varðandi ACR 50 (greining á þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT): Taltz 50,5% borið saman við ADA 46,6%; 3,9% munur borið saman við ADA; 95% öryggismörk [-4,3%; 12,1%]; greining á þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (PPS): Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, munur: -0,8% [öryggismörk : -10,3%; 8,7%]) og betur varðandi PASI 100 í viku 24 (60,1% fyrir Taltz borið saman við 46,6% fyrir ADA, $p=0,001$), sem voru helstu viðbótarmælibreytur rannsóknarinnar. Í viku 52 náði herra hlutfall sjúklinga sem fengu Taltz en sjúklinga sem fengu ADA samtímis ACR50 og PASI 100 svörun [39% (111/283) borið saman við 26% (74/283)] og PASI 100 svörun [64% (182/283) borið saman við 41% (117/283)]. Meðferð með Taltz og ADA leiddi til svipaðrar svörunar varðandi ACR50 [49,8% (141/283) borið saman við 49,8% (141/283)]. Svörun við Taltz var sú sama hvort sem lyfið var notað eitt sér eða ásamt metótrexati.

Mynd 5. Aðalendapunktur (samþímis náð ACR 50 & PASI 100) og helstu viðbótarmælibreytur (ACR 50; PASI 100), svörunartíðni í vikum 0 – 24 [þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), NRI]**



Skammstafanir: NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation)

** Taltz 160 mg í viku 0, síðan 80 mg á 2 vikna fresti fram í viku 12 og á 4 vikna fresti eftir það handa sjúklingum með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra, eða 160 mg í viku 0, síðan 80 mg á 4 vikna fresti handa öðrum sjúklingum, ADA 80 mg í viku 0, síðan 40 mg á 2 vikna fresti frá viku 1 handa sjúklingum með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan skellusóra eða 40 mg í viku 0, síðan 40 mg á 2 vikna fresti handa öðrum sjúklingum.

Marktækni er eingöngu gefin upp fyrir mælibreytu sem var fyrirfram skilgreind og margfeldisprófuð (multiplicity tested).

Áslægur hryggbólgsjúkdómur

Lagt var mat á Taltz hjá alls 960 fullorðnum sjúklingum með áslægan hryggbólgsjúkdóm í þremur slembiröðuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (tveimur hjá sjúklingum með myndgreinanlegan áslægan hryggbólgsjúkdóm og einni hjá sjúklingum með ómyndgreinanlegan áslægan hryggbólgsjúkdóm).

Myndgreinanlegur áslægur hryggbólgsjúkdómur

Lagt var mat á Taltz við notkun hjá alls 657 fullorðnum sjúklingum í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (COAST-V og COAST-W) og voru þeir með virkan sjúkdóm, sem skilgreindur var sem ≥ 4 á BASDAI-kvarðanum (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) og ≥ 4 á tölulegum bakverkjakvarða, þrátt fyrir meðferð með bólguþyrndum gigtarlyfjum (NSAID). Þegar sjúklingar í báðum rannsóknum voru taldir saman höfðu þeir verið með einkenni að meðaltali í 17 ár þegar þeir hófu þátttöku í rannsóknum (miðgildi var 16 ár). Við upphaf rannsókna fengu u.þ.b. 32% sjúklinganna samhliða meðferð með hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (cDMARD).

Í COAST-V rannsókninni var lagt mat á 341 sjúkling sem ekki hafði áður fengið líffræðilegt lyf, og fengu þeir annaðhvort Taltz 80 mg eða 160 mg í viku 0 og síðan 80 mg á 2 vikna (Q2W) eða 4 vikna (Q4W) fresti, adalimumab 40 mg á 2 vikna fresti eða lyfleysu. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var

slembiraðað aftur í viku 16 til að fá Taltz (160 mg upphafsskammt og síðan 80 mg annaðhvort Q2W eða Q4W). Sjúklingum sem fengu adalimumab var slembiraðað aftur í viku 16 til að fá Taltz (80 mg annaðhvort Q2W eða Q4W).

Í COAST-W rannsókninni var lagt mat á 316 sjúklinga sem höfðu áður fengið með ferð með 1 eða 2 TNF-hemlum (90% sýndu ófullnægjandi svörun og 10% þöfdu ekki TNF-hemla). Allir sjúklingar fengu Taltz 80 eða 160 mg í viku 0 og síðan 80 mg Q2W eða Q4W, eða lyfleysu. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var slembiraðað aftur í viku 16 til að fá Taltz (160 mg upphafsskammt og síðan 80 mg annaðhvort Q2W eða Q4W).

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem náði ASAS40-svörun (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) í viku 16.

Klínísk svörun

Í báðum rannsóknum sást meiri bati varðandi ASAS40 og ASAS20 svörun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Taltz 80 mg á 2 vikna fresti eða 80 mg á 4 vikna fresti en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í viku 16 (tafla 12). Svörun var svipuð hjá sjúklingum, óháð annarri samhliða lyfjameðferð. Í COAST-W rannsókninni sást svörun óháð fjölda fyrri meðferða með TNF-hemlum.

Tafla 12. Niðurstöður varðandi verkun í COAST-V og COAST-W rannsóknum í viku 16

	COAST-V, höfðu ekki áður fengið líffræðileg lyf				COAST-W, höfðu áður fengið TNF-hemla		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Lyfleysa (N=87)	Munur miðað við lyfleysu ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114)	Lyfleysa (N=104)	Munur miðað við lyfleysu ^g
ASAS20 svörun ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3; 38,6) **	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7; 31,1) **
ASAS40 svörun ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2; 43,3) ***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7; 23,2) *
ASDAS							
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
BASDAI stíg							
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
MRI Spine SPARCC ^d							
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50 ^e n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS <2,1; n (%) (lítill sjúkdómsvirkni), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS <1,3; n (%) (óvirkur sjúkdómur), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6%)*	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI ^f Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9; -0,1) *
SF-36 PCS Breyting frá upphafi Upphafsgildi	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

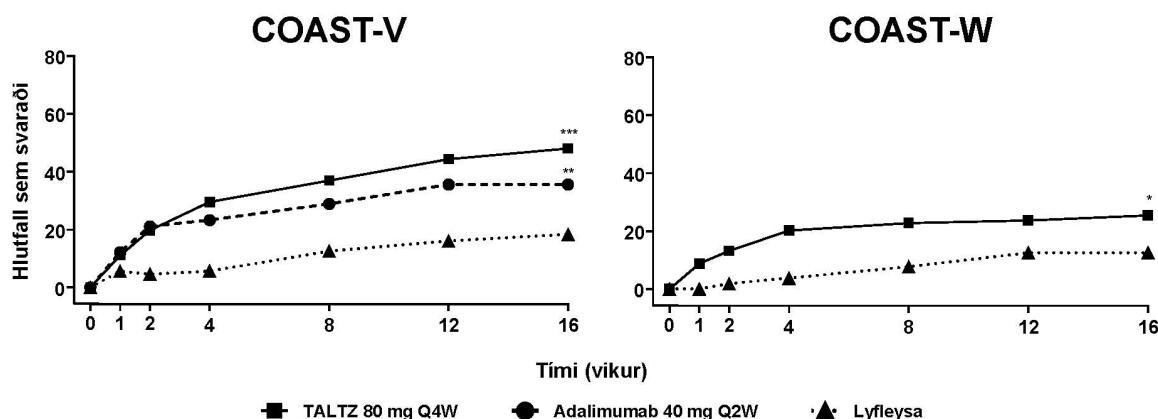
Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu (intent-to-treat population); NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation); Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Breyting frá upphafi = munur á meðaltali minnstu fervika (LSM) frá upphafi fram í viku 16; MRI Spine SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine (23 hryggjarliða kvarði)

- ^a Í viku 0 fengu sjúklingar 80 mg eða 160 mg af Taltz.
- ^b ASAS20 svörun er skilgreind sem $\geq 20\%$ bæting og töluleg bæting frá upphafi um ≥ 1 einingu (á bilinu 0 til 10) á ≥ 3 af 4 sviðum (Almennt heilsufar, Verkir frá hryggsúlu, Starfræn virkni og Bólga) og ekki $\geq 20\%$ versnun eða versnun um ≥ 1 einingu (á bilinu 0 til 10) á því sviði sem eftir stendur. ASAS40 svörun er skilgreind sem $\geq 40\%$ bæting og töluleg bæting frá upphafi um ≥ 2 einingar á ≥ 3 af 4 sviðum og engin versnun á því sviði sem eftir stendur.
- ^c Aðalendapunktur.
- ^d Fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu sem segulómunargögn lágu fyrir um við upphaf rannsókna var sem hér segir: COAST-V: Taltz, $n = 81$; lyfleysa, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: Taltz, $n = 58$; lyfleysa, $n = 51$.
- ^e BASDAI150 svörun var skilgreind sem bæting um $\geq 50\%$ á BASDAI kvarða frá upphafi.
- ^f ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) á öllum sviðum.
- ^g Uppgefin gildi eru munur í % (95% öryggismörk) fyrir flokkunarbreytur (categorical variables) og munur á meðaltali minnstu fervika (LSM) (95% öryggismörk) fyrir samfelldar breytur (continuous variables).
- ^h post hoc greining, ekki leiðrétt fyrir margfeldi (multiplicity corrected).
- ⁱ fyrirfram skilgreint en ekki margfeldisafmarkað (multiplicity gated).
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Bæting sást á helstu skilyrðum fyrir ASAS40 svörun (verk frá hryggsúlu, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), almennu heilsufari sjúklings, stírdleika) og öðrum mælikvörðum sjúkdómsvirkni, þ.m.t. CRP, í viku 16.

Mynd 6. Hlutfall sjúklinga sem náði ASAS40 svörun í COAST-V og COAST-W til og með viku 16, NRI^a



^a Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

ASAS40 svörun var svipuð hjá sjúklingum óháð CRP-gildum við upphaf rannsóknar, ASDAS-stigum við upphaf rannsóknar og MRI spine SPARCC stigum. ASAS40 svörun kom fram óháð aldri, kyni,

kynþætti, sjúkdómslengd, líkamsþyngd við upphaf rannsóknar, BASDAI stigum við upphaf rannsóknar eða fyrri notkun líffræðilegra lyfja.

Í COAST-V og COAST-W hélst verkun fram í viku 52 samkvæmt þeim mælibreytum sem sýndar eru í töflu 12, þ.m.t. tíðni ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI og ASAS HI svörunar.

Heilsutengdar niðurstöður

Þegar í viku 1 dró úr verk frá hryggsúlu hjá þeim sem fengu Taltz, borið saman við þá sem fengu lyfleysu, og hélst sú bæting til og með viku 16 [Taltz borið saman við lyfleysu: COAST-V -3,2 borið saman við -1,7; COAST-W -2,4 borið saman við -1,0]; í viku 16 sást einnig bæting varðandi þreytu og hreyfanleika hryggsúlu hjá þeim sem fengu Taltz, borið saman við þá sem fengu lyfleysu. Bæting varðandi verk frá hryggsúlu, þreytu og hreyfanleika hryggsúlu hélst til og með viku 52.

Ómyndgreinanlegur áslægur hryggbólgujúkdómur

Lagt var mat á Taltz við notkun hjá 303 fullorðnum sjúklingum sem höfðu verið með virkan áslægan hryggbólgujúkdóm í a.m.k. 3 mánuði, í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu í 52 vikur (COAST-X). Sjúklingar þurftu að hafa verið með hlutlæg merki um bólgu, sem sást af hækkuðu gildi C-virks próteins (CRP) og/eða spjald- og mjaðmarbeinsliðbólgu (sacroiliitis) samkvæmt segulómun og engar augljósar myndgreinanlegar vísbendingar um skemmdir á spjald- og mjaðmarbeinsliðum. Sjúklingarnir voru með virkan sjúkdóm, sem skilgreindur var sem ≥ 4 á BASDAI-kvarðanum (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) og ≥ 4 á tölulegum kvarða frá 0-10 fyrir verki frá hryggsúlu, þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID). Sjúklingarnir fengu Taltz 80 eða 160 mg í viku 0 og síðan 80 mg á 2 vikna (Q2W) eða 4 vikna (Q4W) fresti, eða lyfleysu. Leyfilegt var að breyta skömmtum og/eða hefja notkun annarra lyfja samhliða rannsóknarmeðferðinni (bólguþandi gigtarlyf (NSAID), hefðbundin sjúkdómstemprandi lyf (cDMARD), barksterar, verkjalyf) frá og með viku 16.

Við upphaf rannsóknarinnar höfðu sjúklingar verið með einkenni ómyndgreinanlegs áslægs hryggbólgujúkdóms að meðaltali í 11 ár. U.þ.b. 39% sjúklinganna fengu samhliða hefðbundin sjúkdómstemprandi gigtarlyf (cDMARD).

Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði ASAS40 svörun (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) í viku 16.

Klínísk svörun

Hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með Taltz 80 mg á 4 vikna fresti en sjúklinga sem fengu lyfleysu náði ASAS40 svörun í viku 16 (tafla 13). Svörun var svipuð hjá sjúklingum, óháð annarri samhliða lyfjameðferð.

Tafla 13. Niðurstöður varðandi verkun í COAST-X rannsókninni í viku 16, NRI ^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=96)	Lyfleysa (N=105)	Munur miðað við lyfleysu ^h
ASAS20 svörun ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
ASAS40 svörun ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
BASDAI stig			
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3; -0,1) *
MRI SIJ SPARCC ^f			
Breyting frá upphafi Upphafsgildi	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
ASDAS <2,1; n (%) (lítill sjúkdómsvirkni), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **

SF-36 PCS			
Breyting frá upphafi	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
Upphafsgildi	33,5	32,6	

^a Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu (intent-to-treat population); NRI = tilreikningur fyrir sjúklinga sem ekki svara meðferð (Non-Responder Imputation). ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Breyting frá upphafi = munur á meðaltali minnstu fervika (LSM) frá upphafi fram í viku 16; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint.

^b Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni.

^c Í viku 0 fengu sjúklingar 80 mg eða 160 mg af Taltz.

^d ASAS20 svörun er skilgreind sem $\geq 20\%$ bæting og töluleg bæting frá upphafi um ≥ 1 einingu (á bilinu 0 til 10) á ≥ 3 af 4 sviðum (Almennt heilsufar, Verkir frá hryggsúlu, Starfræn virkni og Bólga) og ekki $\geq 20\%$ versnun eða versnun um ≥ 1 einingu (á bilinu 0 til 10) á því sviði sem eftir stendur. ASAS40 svörun er skilgreind sem $\geq 40\%$ bæting og töluleg bæting frá upphafi um ≥ 2 einingar á ≥ 3 af 4 sviðum og engin versnun á því sviði sem eftir stendur.

^e Aðalendapunktur í viku 16.

^f Fjöldi sjúklinga í meðferðarþýðinu sem segulómunargögn lágu fyrir um við upphaf rannsóknarinnar og í viku 16 var sem hér segir: Taltz, n = 85; lyfleysa, n = 90.

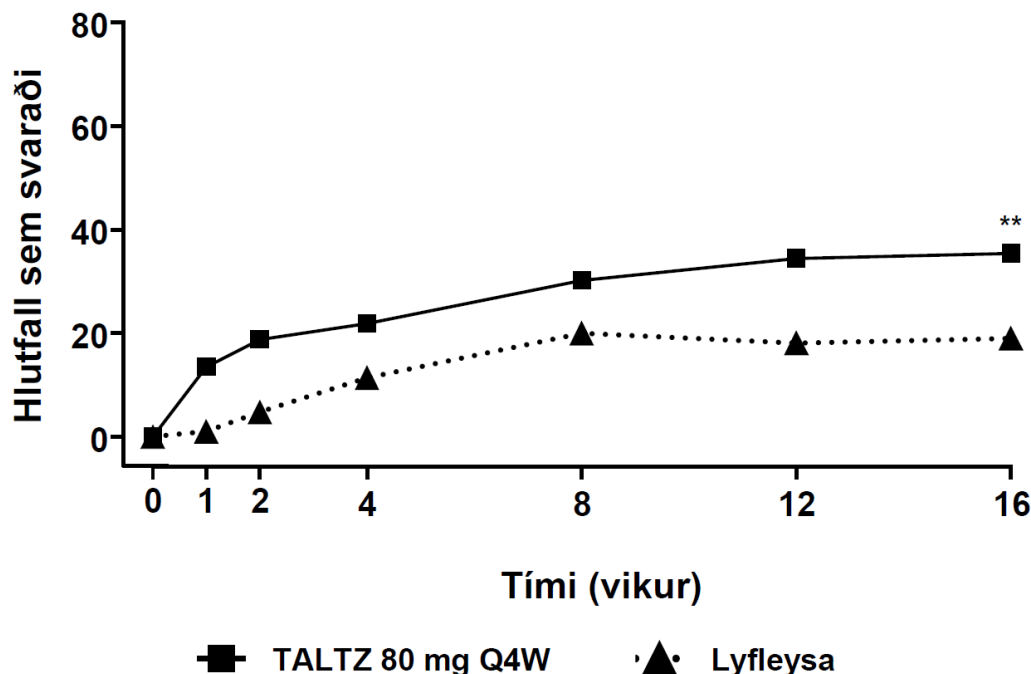
^g Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni. Hlutföll eru reiknuð út frá fjölda sjúklinga í meðferðarþýðinu með ASDAS $\geq 2,1$ við upphaf rannsóknarinnar.

^h Uppgefin gildi eru munur í % (95% öryggismörk) fyrir flokkunarbreytur og munur á meðaltali minnstu fervika (LSM) (95% öryggismörk) fyrir samfelldar breytur.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Marktæk klínísk bæting sást á helstu skilyrðum fyrir ASAS40 svörun (verk frá hryggsúlu, BASFI, almennu heilsufari sjúklings, stírðleika) og öðrum mælikvörðum sjúkdómsvirkni í viku 16.

Mynd 7. Hlutfall sjúklinga sem náði ASAS40 svörun í COAST-X til og með viku 16, NRI^a



^a Sjúklingar sem gögn vantaði fyrir voru ekki taldir hafa svarað meðferðinni.

** $p < 0,01$ borið saman við lyfleysu.

Verkun hélst allt að viku 52 samkvæmt mælibreytunum sem sýndar eru í töflu 13.

Heilsutengdar niðurstöður

Þegar í viku 1 dró úr verk frá hryggsúlu hjá þeim sem fengu Taltz, borið saman við þá sem fengu lyfleysu, og hélst sú bæting til og með viku 16 [Taltz borið saman við lyfleysu: COAST-X -2,4 borið saman við -1,5]. Auk þess náðu fleiri þeirra sjúklinga sem fengu Taltz en þeirra sem fengu lyfleysu góðri heilsufarsstöðu (ASAS HI \leq 5) í viku 16 og viku 52.

Langtímaniðurstöður - Áslægur hryggbólgu sjúkdómur

Sjúklingum sem luku einni af hinum þremur lykilrannsóknunum, COAST-V/W/X (52 vikur), var boðin þátttaka í langtímaframhaldsrannsókn þar sem þátttakendum var slembiraðað til að hætta notkun lyfsins (COAST-Y, inn í hana voru teknir 350 sjúklingar sem fengu Taltz á 4 vikna fresti og 423 sjúklingar sem fengu Taltz á 2 vikna fresti). Af þeim sem náðu sjúkdómshléi 157/773 (20,3%) (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] $<1,3$ a.m.k einu sinni og aldrei ASDAS stig $\geq 2,1$, í vikum 16 og 20), var 155 sjúklingum sem höfðu verið útsettir fyrir Taltz í allt að 76 vikur slembiraðað í viku 24 í COAST-Y rannsókninni (lyfleysa, N=53; Taltz á 4 vikna fresti, N=48; og Taltz á 2 vikna fresti, N=54); af þeim luku 148 (95,5%) endurkomu í viku 64 (lyfleysa, N=50; Taltz á 4 vikna fresti, N=47; Taltz á 2 vikna fresti, N=51). Aðalendapunktur var það hlutfall þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að hætta notkun lyfsins, sem ekki fékk kast í vikum 24-64 (samanlagt í hópnum sem fengu Taltz á 2 vikna fresti og Taltz á 4 vikna fresti, borið saman við lyfleysu). Marktækt herra hlutfall sjúklinga (NRI) í sameinuðum hópnum sem fengu Taltz (83,3% (85/102); $p<0,001$) og í hópnum sem fékk Taltz á 4 vikna fresti (83,3 % (40/48); $p=0,003$) fékk ekki kast í vikum 24-64 en í hópnum sem hætti notkun Taltz og fékk í staðinn lyfleysu (54,7% (29/53)). Taltz (bæði í sameinuðum hópnum sem fengu Taltz og í hópnum sem fékk Taltz á 4 vikna fresti) seinkaði köstum marktækt (Log-Rank próf $p<0,001$ og $p<0,01$, í sömu röð), borið saman við lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem fengu Taltz á 4 vikna fresti samfelld (N=157) hélst ASAS40-svörun, ASDAS-svörun $<2,1$ og BASDAI50-svörun fram í viku 116.

Bólusetningar

Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum, komu ekki fram nein áhyggjuefni hvað varðar öryggi þegar einstaklingunum hafði verið gefin tvö deydd bóluefni (gegn stífkrampa og pneumokokkum), eftir að hafa áður fengið tvo skammta af ixekizumabi (160 mg fylgt eftir með öðrum skammti af 80 mg tveimur vikum seinna). Upplýsingarnar er varða bólusetninguna eru þó ekki nógu fullnægjandi til að hægt sé að staðfesta nægilega ónæmissvörun við bóluefnunum eftir gjöf Taltz.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknunum á Taltz hjá einum eða fleiri undirhópum barna við skellusóra eða sóraliðagigt/áslægum hryggbólgu sjúkdóm (sjá kafla 4.2 varðandi upplýsingar um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að sjúklingar með sóra höfðu fengið stakan skammt af ixekizumab á bilinu 5 til 160 mg undir húð var hámarkspéttni að meðaltali náð eftir 4 til 7 daga. Meðaltal (SD) hámarkspéttni (C_{max}) ixekizumabs í blóðvökva eftir 160 mg upphafsskammt var 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Eftir 160 mg upphafsskammt var jafnvægi náð í 8. viku með skammtaáætluninni 80 mg á tveggja vikna fresti. Áætlað meðaltal (SD) $C_{max,ss}$ er 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ og áætlað meðaltal (SD) $C_{trough,ss}$ er 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Þegar skipt var úr skammtaáætluninni 80 mg á tveggja vikna fresti í skammtaáætlunina 80 mg á fjögurra vikna fresti í 12. viku ætti jafnvægi að nást eftir um það bil 10 vikur. Áætlað meðaltal (SD) $C_{max,ss}$ er 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ og áætlað meðaltal (SD) $C_{trough,ss}$ er 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Aðgengi ixekizumab eftir gjöf undir húð var að meðaltali á bilinu 54% til 90% í öllum útreikningum.

Dreifing

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu í ljós að heildardreifingarrúmmál í jafnvægi var að meðaltali 7,11 l.

Umbrot

Ixekizumab er einstofna mót efni og gert er ráð fyrir að það brotni niður í lítil peptíð og amínósýrur eftir sömu niðurbrotsleiðum og náttúruleg mót efni.

Brotthvarf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var úthreinsun úr sermi að meðaltali 0,0161 l/klst. Úthreinsun er óháð skammtastærð. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var helmingunartími brotthvarfs að meðaltali 13 dagar hjá sjúklingum með skellusóra.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning (AUC) jókst í réttu hlutfalli við skammtastærðir á bilinu 5 til 160 mg, gefið með inndælingu undir húð.

Lyfjahvörf við allar ábendingar

Lyfjahvörf Taltz voru svipuð hjá sjúklingum með skellusóra, sóraliðagigt, myndgreinanlegan og ómyndgreinanlegan áslægan hryggbólusjúkdóm.

Aldraðir

Af 4.204 sjúklingum með skellusóra sem fengu Taltz í klínískum rannsóknum voru 301 sjúklingar 65 ára eða eldri og 36 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Af 1.118 sjúklingum með sóraliðagigt sem voru útsettir fyrir Taltz í klínískum rannsóknum voru alls 122 sjúklingar 65 ára eða eldri og 6 sjúklingar voru 75 ára eða eldri.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá takmörkuðum fjölda aldraðra ($n = 94 \geq 65$ ára og $n = 12 \geq 75$ ára) var úthreinsun svipuð hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum yngri en 65 ára.

Skert nýrna - eða lifrarstarfsemi

Sérstakar klínískar lyfjafræðilegar rannsóknir til að meta áhrif skertrar nýrna- og lifrarstarfsemi á lyfjahvörf ixekizumab hafa ekki verið framkvæmdar. Brotthvarf einstofna IgG mót efnisins ixekizumab um nýru er talið vera í lágmarki og hafa lítil áhrif; úthreinsun einstofna IgG mót efnisins einnig að mestu fram með niðurbrotsferlum innan frumna og skert lifrarstarfsemi er ekki talin hafa áhrif á úthreinsun ixekizumab.

Börn

Börn með skellusóra (á aldrinum 6 ára til allt að 18 ára) fengu ixekizumab í ráðlögðum skömmtum fyrir börn í 12 vikur. Í viku 12 var lágildi þéttni við jafnvægi $3,8 \pm 2,2$ míkrog/ml hjá sjúklingum sem vógu >50 kg og $3,9 \pm 2,4$ míkrog/ml hjá sjúklingum sem vógu 25 til 50 kg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar sýndu ekki fram á sérstaka áhættu fyrir menn á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Gjöf ixekizumab undir húð hjá cynomolgus-öpum í 39 vikur í skömmtum sem námu allt að 50 mg/kg vikulega leiddi ekki til eituráhrifa á líffæri né aukaverkana á starfsemi ónæmiskerfisins (t.d. T-frumuháða mót efnasvörun og virkni NK frumna). Fáí api vikulega 50 mg/kg undir húð er það um það

bil 19-faldur 160 mg upphafsskammtur Taltz og í öpum veldur það útsetningu (AUC) sem er að minnsta kosti 61-föld á við það sem búast má við hjá mönnum sem fá ráðlagðar skammtastærðir.

Ekki hafa verið gerðar forklínískar rannsóknir til að meta krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif ixekizumab.

Ekki komu fram áhrif á æxlunarfæri, tíðahring eða sæðisfrumur hjá kynþroska cynomolgus-öpum sem fengu ixekizumab í 13 vikur í vikulegum 50 mg/kg skömmtum undir húð.

Í rannsóknum á eiturrhrifum á þroska kom í ljós að ixekizumab fer yfir fylgju og var til staðar í blóði afkvæma til allt að 6 mánaða aldurs. Afkvæmi apa sem fengu ixekizumab voru líklegri til að deyja eftir fæðingu en hjá samanburðarhóp. Þetta tengdist fyrst og fremst afkvæmum sem fæddust fyrir tímann eða mæðrum sem vanræktu afkvæmi sín, slíkar niðurstöður eru algengar í tilraunum með primata aðra en menn og eru þær ekki taldar skipta máli klínískt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf
Natríum hýdroxíð kann að vera notað til að stilla sýrustig.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taltz má geyma utan kælis í allt að 5 daga við lægri hita en 30 °C.

6.5 Gerð fláts og innihald

1 ml af lausn í gegnsærrí glersprautu úr gleri af tegund I. Sprautan er í einnota, stakskammta lyfjapenna. 1, 2, eða 3 áfylltir lyfjapennar í pakka. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja þarf vandlega notkunarleiðbeiningum um lyfjapennann, sem eru í fylgiseðli.

Áfyllti lyfjapenninn er einnota.

Ekki ætti að nota Taltz ef sjá má agnir eða ef lausnin er skýjuð og/eða brúnleit.

Ekki má nota Taltz sem hefur frosið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. apríl 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. desember 2020

10. DAGSETNINGENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA - ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Taltz 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ixekizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 80 mg af ixekizumab í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: súkrósi; pólýsorbit 80; vatn fyrir stungulyf. Auk þess kann natríum hýdroxíð að vera notað til að stilla sýrustig. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 áfyllt sprauta með 1 ml lausn

2 áfylltar sprautur með 1 ml lausn

3 áfylltar sprautur með 1 ml lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ef innsigli hefur verið rofið má ekki nota lyfið.

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1085/004 1 áfyllt sprauta
EU/1/15/1085/005 2 áfylltar sprautur
EU/1/15/1085/006 3 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Taltz

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Taltz 80 mg stungulyf
ixekizumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA - ÁFYLLTUR LYFJAPENNI

1. HEITI LYFS

Taltz 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
ixekizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af ixekizumab í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:súkrósi; pólýsorbit 80; vatn fyrir stungulyf. Auk þess kann natríum hýdroxíð að vera notað til að stilla sýrustig. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 áfylltur penni með 1 ml lausn

2 áfylltir pennar með 1 ml lausn

3 áfylltir pennar með 1 ml lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ef innsigli hefur verið rofið má ekki nota lyfið.

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1085/001 1 áfylltur penni
EU/1/15/1085/002 2 áfylltir pennar
EU/1/15/1085/003 3 áfylltir pennar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Taltz

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á ÁFYLLTAN LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Taltz 80 mg stungulyf, lausn
ixekizumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Taltz 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu ixekizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Taltz og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Taltz
3. Hvernig nota á Taltz
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Taltz
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Taltz og við hverju það er notað

Taltz inniheldur virka efnið ixekizumab.

Taltz er ætlað til meðferðar við eftirtöldum bólgusjúkdómum:

- Skellusóra hjá fullorðnum
- Skellusóra hjá börnum frá 6 ára aldri sem vege a.m.k. 25 kg og hjá unglingum
- Sóraliðagigt hjá fullorðnum
- Myndgreinanlegum áslægum hryggbólgujúkdóm hjá fullorðnum
- Ómyndgreinanlegum áslægum hryggbólgujúkdóm hjá fullorðnum

Ixekizumab tilheyrir flokki lyfja sem kallast interleukínhemlar (IL). Lyfið hindrar virkni próteinsins IL-17A sem stuðlar að sóra og bólgusjúkdómum í liðum og hryggsúlu.

Skellusóri

Taltz er notað til að meðhöndla húðsjúkdóm sem kallast „skellusóri“ hjá fullorðnum og börnum frá 6 ára aldri sem vege a.m.k. 25 kg og unglingum, með miðlungs til alvarlegan sjúkdóm. Taltz dregur úr einkennum sjúkdómsins.

Ávinningur þinn af að nota Taltz er bætt ástand húðar og vægari einkenni á borð við flögnun, kláða og verki.

Sóraliðagigt

Taltz er notað til að meðhöndla sjúkdóm hjá fullorðnum sem kallast „sóraliðagigt“ og er bólgusjúkdómur í liðum, sem oft fylgir sóra. Ef þú ert með sóraliðagigt munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þú svarar þeim ekki nógu vel eða þólin þau ekki verður þér gefið Taltz til að draga úr ummerkjum og einkennum sjúkdómsins. Hægt er að nota Taltz eitt sér eða ásamt öðru lyfi sem nefnist metótrexat.

Notkun Taltz mun gagnast þér til að draga úr ummerkjum og einkennum sjúkdómsins, bæta líkamlega getu (getu til að framkvæma daglegar athafnir) og hægja á liðskemmdum.

Áslægur hryggbólusjúkdómur

Taltz er notað til meðferðar hjá fullorðnum með bólusjúkdóm sem nefnist áslægur hryggbólusjúkdómur og kemur einkum fram í hryggsúlu og veldur bólgu í hryggjarliðamótum. Ef unnt er að greina kvillann með röntgenmynd er hann kallaður myndgreinanlegur áslægur hryggbólusjúkdómur, en ef hann kemur fram án sýnilegra ummerkja á röntgenmynd er hann kallaður ómyndgreinanlegur áslægur hryggbólusjúkdómur. Ef þú ert með áslægan hryggbólusjúkdóm munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þú svarar meðferð með þeim lyfjum ekki nógu vel verður þér gefið Taltz til að draga úr ummerkjum og einkennum sjúkdómsins, minnka bólgu og auka líkamlega getu þína.

2. Áður en byrjað er að nota Taltz

Ekki má nota Taltz

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ixekizumab eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi skaltu ráðfæra þig við lækni þinn áður en þú byrjar að nota Taltz.
- ef þú ert með sýkingu sem lækningur þinn telur að geti haft áhrif (til dæmis virka berkla).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Taltz er notað:

- ef þú ert með sýkingu eða ef þú ert með langtíma- eða endurteknar sýkingar.
- ef þú ert með bólusjúkdóm í þörmum sem nefnist svæðisgarnabólga (Crohns sjúkdómur).
- ef þú ert með bólusjúkdóm í ristli sem nefnist sáraristilbólga.
- ef þú færð aðra meðferð við sóra (svo sem ónæmisbælandi lyf eða ljósamedferð með útfjólubláu ljósi) eða við sóraliðagigt.

Bólusjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga)

Ef vart verður við krampa og verki í kviðarholi, niðurgang, þyngdartap eða blóð í hægðum (einkenni þarmavandamála) á að hætta notkun Taltz og láta lækningu vita eða leita læknishjálpar tafarlaust.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ræða við lækni eða hjúkrunarfræðing áður en þú byrjar að nota Taltz.

Vertu á varðbergi gagnvart sýkingum og ofnæmisviðbrögðum

Taltz getur mögulega valdið alvarlegum aukaverkunum, þar á meðal sýkingum og ofnæmisviðbrögðum. Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart slíkum einkennum meðan þú notar Taltz.

Ef þú tekur eftir einkennum um alvarlega sýkingu eða ofnæmisviðbrögðum skaltu hætta töku Taltz og leita lækni aðstoðar tafarlaust. Slík einkenni eru talin upp undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Börn og unglingar

Ekki á að nota þetta lyf til meðferðar við skellusóra hjá börnum yngri en 6 ára þar sem notkun lyfsins hjá þeim aldurshópi hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki á að nota þetta lyf til meðferðar við sóraliðagigt hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem notkun lyfsins hjá þeim aldurshópi hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Taltz

Láttu lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita

- ef þú notar, hefur nýlega notað eða kynnir að nota önnur lyf.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Þú mátt ekki fá sumar gerðir bóluefna meðan á meðferð með Taltz stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Það er æskilegt að forðast notkun Taltz á meðgöngu. Áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðlagt að forðast þungun og nota viðunandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Taltz stendur og í að minnsta kosti 10 vikur eftir að meðferð með Taltz lýkur.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf skaltu ráðfæra þig við lækni þinn áður en þú notar þetta lyf. Þú skalt ákveða í samráði við lækni þinn hvort þú gefur brjóst eða notar Taltz. Þú ættir ekki að gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Taltz hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Taltz inniheldur natríum

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í 80 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Taltz

Notið lyfið alltaf eins og lækni þinn eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Taltz er gefið með inndælingu undir húð. Þú skalt ákveða í samráði við lækni þinn eða hjúkrunarfræðinginn hvort þú sérð sjálf/sjálfur um inndælingu Taltz.

Heilbrigðisstarfsfólk með viðeigandi þjálfun á að útbúa og gefa 40 mg skammta af ixekizumabi handa börnum sem vega 25-50 kg.

Mikilvægt er að fá þjálfun hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi áður en þú byrjar að sprauta þig sjálf/sjálfur. Þjálfaður umönnunaraðili getur einnig gefið þér Taltz.

Gott er að nota dagatal eða dagbók til að minna sig á næsta lyfjaskammt. Þannig minnka líkur á að gleyma lyfjaskammti eða endurtaka hann.

Taltz er langtímameðferð. Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast reglulega með ástandi þínu til að meta hvort meðferðin sé að skila æskilegum árangri.

Hver sprauta inniheldur einn skammt af Taltz (80 mg). Hver sprauta gefur aðeins einn skammt. Ekki má hrista sprautuna.

Lesið notkunarleiðbeiningar sem fylgja sprautunni vandlega áður en Taltz er notað.

Magn og tímalengd lyfjagjafar með Taltz

Læknir þinn mun útskýra fyrir þér hvaða magn Taltz sem hentar þér og lengd meðferðarinnar.

Skellusóri hjá fullorðnum

- Upphafsskammtur er 160 mg (tvær sprautur, 80 mg hvor) undir húð. Læknir eða hjúkrunarfræðingur gæti gefið þér lyfið.
- Eftir upphafsskammtinn notar þú 80 mg skammt (eina sprautu) í viku 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Eftir 12. viku færð þú 80 mg skammt (eina sprautu) á fjögurra vikna fresti.

Skellusóri hjá börnum (6 ára og eldri sem vege a.m.k. 25 kg) og unglíngum.

Ráðlagðir skammtar til inndælingar undir húð hjá börnum eru byggðir á eftirfarandi þyngdarflokkum:

Líkamsþyngd barns	Ráðlagður upphafsskammtur (vika 0)	Ráðlagður skammtur á 4 vikna fresti eftir það
Meiri en 50 kg	160 mg (tvær sprautur)	80 mg (ein sprauta)
25 til 50 kg	80 mg (ein sprauta)	40 mg (þarf að undirbúa)

Undirbúningur 40 mg skammts af íxekizumabi handa börnum

Heilbrigðisstarfsfólk með viðeigandi þjálfun á að útbúa og gefa 40 mg skammts af íxekizumabi.

Taltz er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem vege minna en 25 kg.

Sóraliðagigt

Sjúklingar með sóraliðagigt sem einnig eru með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sóra:

- Upphafsskammtur er 160 mg (tvær sprautur, 80 mg hvor) undir húð. Læknir eða hjúkrunarfræðingur gæti gefið þér lyfið.
- Eftir upphafsskammtinn notar þú 80 mg skammt (eina sprautu) í viku 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Eftir 12. viku færð þú 80 mg skammt (eina sprautu) á fjögurra vikna fresti.

Aðrir sjúklingar með sóraliðagigt

- Upphafsskammtur er 160 mg (tvær sprautur, 80 mg hvor) undir húð. Læknir eða hjúkrunarfræðingur gæti gefið þér lyfið.
- Eftir upphafsskammtinn notar þú 80 mg skammt (eina sprautu) á fjögurra vikna fresti.

Áslægur hryggbólgujúkdómur

Ráðlagður skammtur er 160 mg (tvær sprautur, 80 mg hvor) undir húð í viku 0, og síðan 80 mg (1 sprauta) á 4 vikna fresti.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur fengið stærri skammt af Taltz en mælt er fyrir um eða ef skammtur hefur verið gefinn fyrir en ráðlagt er skaltu láta lækni þinn vita.

Ef gleymist að nota Taltz

Ef gleymst hefur að gefa skammt af Taltz skaltu láta lækni þinn vita.

Ef hætt er að nota Taltz

Ekki ætti að hætta að nota Taltz nema ráðfæra sig fyrst við lækni. Ef meðferð er hætt gætu einkenni sóra eða sóraliðagigtar komið fram á ný.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hætta skal töku Taltz og að láta lækni vita eða leita læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við einhverjar þessara aukaverkana. Læknir mun ákveða hvort og hvenær óhætt er að hefja meðferð á ný:

Sýkingar sem gætu verið alvarlegar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) - möguleg einkenni:

- sótthiti, flensulík einkenni, nætursviti
- þreytutilfinning, mæði, þrálátur hósti
- hiti, roði eða sviði í húð, eða sársaukafull húðútbrot með blöðrum

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) - möguleg einkenni:

- erfiðleikar við öndun eða kyngingu
- lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
- bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi
- mikill kláði í húð, ásamt rauðum eða upphleypum útbrotum

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í efri öndunarvegi með einkennum eins og særindum í hálsi og nefstíflu.
- viðbrögð á stungustað (t.d. húðroði, verkur).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði.
- sveppasýkingar, t.d. fótisveppir.
- verkur aftarlega í hálsi.
- frunsur í munni, á húð eða slímhúð (herpes simplex sýking í slímhúð eða húð).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- þruskusýking í munni.
- inflúensa.
- nefrennsli.
- bakteríusýking í húð.
- ofsakláði.
- útferð frá augum með kláða, roða og bólgu (tárubólga).
- merki um fækkun hvítra blóðkorna í blóði, svo sem sótthiti, hálssærindi eða sár í munni vegna sýkinga (daufkyrningafæð).
- lág talning blóðflagna (blóðflagnafæð).
- exem.
- útbrot.
- hraðvaxandi þroti í hálsi, andliti, munni eða koki (ofsabjúgur).
- krampar og verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (einkenni þarmavandamála).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- sveppasýking í vélinda (hvítsveppasýking í vélinda)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint í samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Taltz

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða á sprautunni og á ytri öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið ekki aftast í kælikáp.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taltz má vera utan kælis í allt að 5 daga við lægri hita en 30 °C.

Ekki má nota lyfið ef sprautan er skemmd, eða ef lyfið er skýjað, brúnleitt eða inniheldur agnir.

Lyfið er eingöngu einnota.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða hjá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Taltz inniheldur

- Virka efnið er ixekizumab.
Hver áfyllt sprauta inniheldur 80 mg af ixekizumab í 1 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi; pólýsorbate 80; vatn fyrir stungulyf. Auk þess kann natríum hýdroxíð að vera notað til að stilla sýrustig.

Lýsing á útliti Taltz og pakkningastærðir

Taltz er lausn í gegnsæri glersprautu. Lausnin getur verið litlaus eða gulleit.

Pakkningastærðir með 1, 2 eða 3 áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu í boði í þínu landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Undirbúningur 40 mg skammta af ixekizumabi handa börnum sem vega 25-50 kg

Heilbrigðisstarfsfólk með viðeigandi þjálfun á að útbúa og gefa 40 mg skammta af ixekizumabi. Eingöngu á að nota Taltz 80 mg stungulyf, lausn, í áfylltum sprautum til að útbúa 40 mg skammta sem hefur verið ávísað handa börnum.

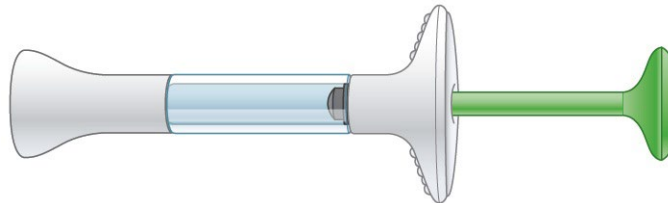
1. Sprautið öllu innihaldi áfylltu sprautunnar í sæft hettuglas úr gleri. EKKI hrista eða hvirfla hettuglasinu.
2. Notið 0,5 ml eða 1 ml einnota sprautu og sæfða nál til að draga ávísaðan skammt (0,5 ml fyrir 40 mg) upp úr hettuglasinu.
3. Skiptið um nál og notið sæfða nál af stærð 27 til að sprauta sjúklinginn. Fargið ónotuðu ixekizumabi sem eftir er í hettuglasinu.

Gefa á tilbúinn skammt af ixekizumabi innan 4 klukkustunda við herbergishita eftir að stungið er á innsiglið á sæfða hettuglasinu.

Notkunarleiðbeiningar

Taltz 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

ixekizumab



Áður en þú notar áfylltu sprautuna:

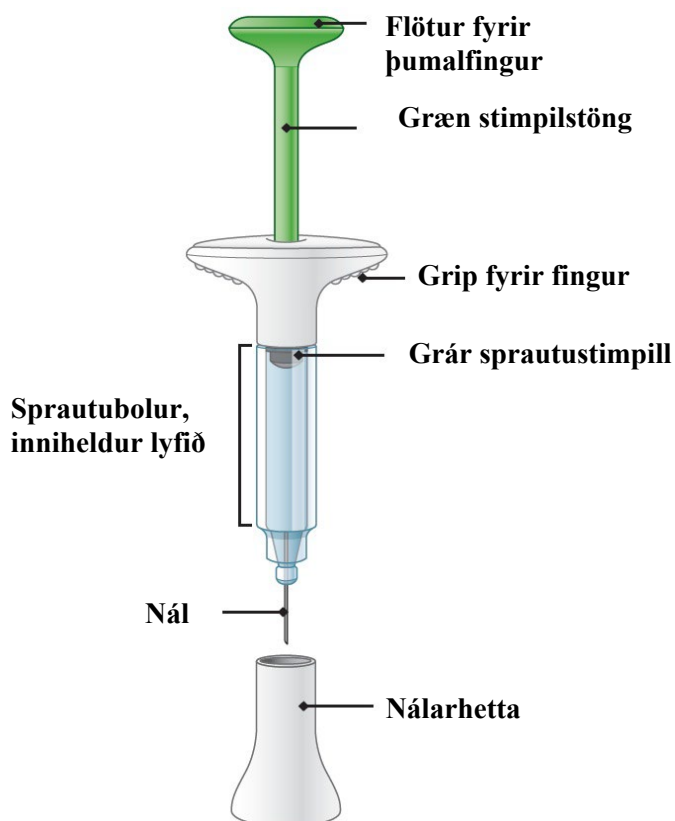
Atriði sem mikilvægt er að vita

- Áður en þú notar áfylltu sprautuna með Taltz skaltu lesa leiðbeiningarnar og fara vandlega eftir þeim, skref fyrir skref. Geymið notkunarleiðbeiningarnar og vísið til þeirra eftir þörfum.
- Áfyllta sprautan inniheldur 1 skammt af Taltz. Sprautan er EINGÖNGU EINNOTA.
- Ekki má hrista sprautuna.
- Læknirinn þinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur getur aðstoðað þig við að ákveða á hvaða svæði líkamans á að dæla inn skammtinum.
- Lestu Taltz fylgiseðilinn sem er í þessum kassa til að fræðast betur um lyfið.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Áður en þú notar áfylltu sprautuna með Taltz skaltu lesa leiðbeiningarnar og fara vandlega eftir þeim, skref fyrir skref.

Útskýringar á hlutum sprautunnar



1 UNDIRBÚNINGUR LYFJAGJAFAR

1a Taktu sprautuna úr kæli. Láttu nálarhlífina vera á sprautunni þar til þú ert tilbúinn/tilbúin að dæla inn lyfinu. **Bíddu í 30 mínútur** svo sprautan nái stofuhita fyrir notkun.

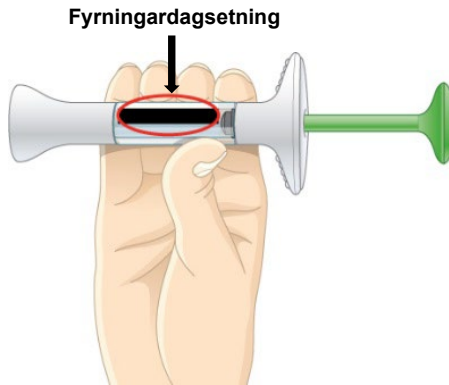


EKKI nota neina hitagjafa til að hita lyfið, s.s: örbylgjuofn, heitt vatn eða beint sólarljós.

1b Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælingu:

- 1 sprittklút
- 1 bómullarhnoðra eða grisju
- 1 ílát fyrir oddhvassa hluti til að henda sprautum í

1c



Athugaðu hvort einhverjar skemmdir séu sjáanlegar utan á áfylltu sprautunni. Láttu nálarhlífina vera á sprautunni þar til þú ert tilbúinn/tilbúin að dæla inn lyfinu. Athugaðu merkimiðann. Gakktu úr skugga um að nafnið Taltz komi fram á merkimiðanum.

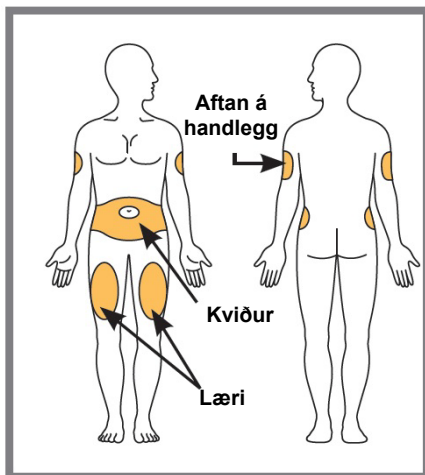
Lyfið ætti að vera tært. Það á að vera litlaust eða gulleitt.

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirtöldu **SKALTU EKKI NOTA** sprautuna heldur farga henni eins og mælt hefur verið fyrir um:

- Lyfið er komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- Lyfið virðist vera skemmt.
- Lyfið er skýjað, brúnleitt eða litlar agnir sjást í því.

1d Þvoðu hendur áður en þú dælir inn lyfinu.

1e



Veldu inndælingarstað.

Þú mátt dæla í kvið, læri eða aftan á handlegg. Til að dæla í handlegg þarftu að biðja einhvern um aðstoð.

EKKI dæla í svæði þar sem húðin er aum, marin, rauð eða hörð eða þar sem sjást ör eða merki um húðslit.

EKKI dæla nær naflanum en 2,5 cm.

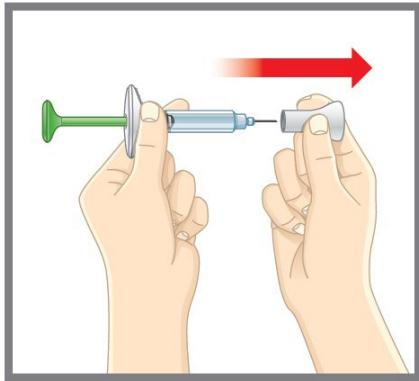
Skiptu um stungustaði. EKKI nota sama stungustað í hvert sinn. Ef síðasta inndæling var í vinstra læri ætti næsta inndæling til dæmis að vera í hægri læri, kvið eða aftan á annan hvorn handlegginn.

1f Undirbúðu húðina. Hreinsaðu húðina með sprittklút. Láttu stungustaðinn þorna af sjálfu sér áður en þú dælir inn lyfinu.

2

INNDÆLING

2a

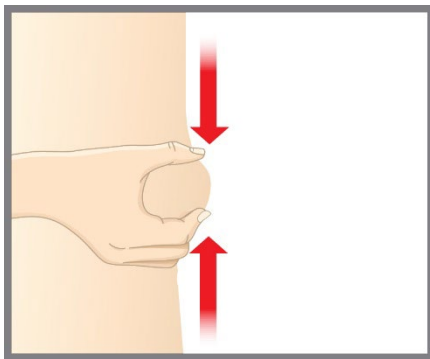


Taktu nálarhettuna af og fleygðu henni.

EKKI setja nálarhettuna aftur á - þú gætir skemmt nálina eða skaðað þig fyrir slysi.

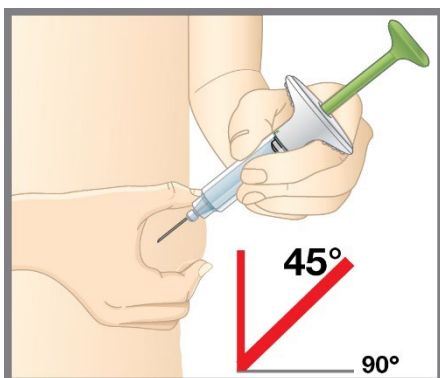
EKKI snerta nálina.

2b



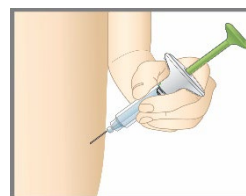
Klíptu varlega í húðina á stungustaðnum og haltu takinu.

2c

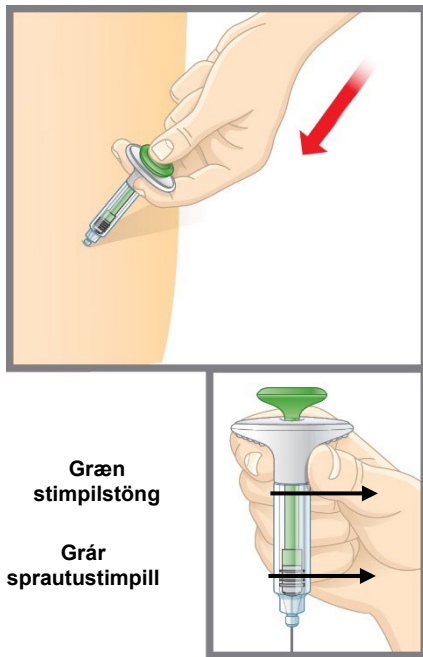


Stingdu nálinni inn með 45 gráðu horni.

Slepptu síðan varlega takinu á húðinni. Gættu þess að nálín sé enn á sínum stað.



2d



Þrýstu stimplinum inn.

Þrýstu stimplinum rólega alla leið þar til öllu lyfinu hefur verið dælt inn. Þrýsta á gráa sprautustimplinum alla leið niður í enda sprautunnar. Fjarlægðu nálina varlega úr húðinni.

Þrýstu á stungustaðinn með bómullarhnoðra eða grisju. **EKKI** nudda stungustaðinn, það getur valdið marblettum. Það getur blætt lítillega frá stungustaðnum. Það er eðlilegt.

Þú átt að geta séð grænu stimpilstöngina í gegnum sprautubolinn þegar inndælingunni er lokið.

3

FRÁGANGUR

3a



Fleygðu áfylltu sprautunni.

EKKI setja nálarhettuna aftur á. Fleygðu sprautunni í ílát fyrir oddhvassa hluti eða samkvæmt leiðbeiningum frá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Þegar þú fargar sprautum og ílát fyrir oddhvassa hluti:

- Fleygðu sprautunni í ílát fyrir oddhvassa hluti eða samkvæmt leiðbeiningum frá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.
- Ekki skal endurvinnna ílát fyrir oddhvassa hluti.
- Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

Til öryggis

- Ef þú vilt spyrja að einhverju eða þarft aðstoð við að nota áfylltu sprautuna skaltu hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.
- Ef þú ert með sjóngalla SKALTU EKKI nota áfylltu sprautuna án aðstoðar frá einstaklingi sem hefur fengið þjálfun í notkun hennar.
- EKKI deila Taltz áfylltri sprautu eða nota hana aftur. Það getur valdið því að þú eða aðrir fái sýkingu
- Geymið sprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ef þú átt ekki ílát fyrir oddhvassa hluti skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing um hvar þú færð slíkt ílát.

Algengar spurningar

SPURNING Hvað ef sjá má loftbólur í sprautunni?

SVAR Það er eðlilegt að sjá stundum loftbólur í sprautunni. Taltz er dælt inn undir húð. Loftbólur skapa ekki vandamál við slíkar inndælingar. Þær munu ekki skaða þig eða hafa áhrif á skammtinn.

SPURNING Hvað ef dropi af vökva er á nálaroddinum þegar ég tek nálarhettuna af?

SVAR Það er allt í lagi þó dropi af vökva sé á nálaroddinum. Það mun ekki skaða þig eða hafa áhrif á skammtinn.

SPURNING Hvað ef ég get ekki ýtt stimplinum inn?

SVAR Ef stimpillinn er fastur eða skemmdur:

- EKKI halda áfram að nota sprautuna.
- Fjarlægðu nálina úr húðinni.

SPURNING Hvernig veit ég hvort inndælingunni er lokið?

SVAR Þegar inndælingunni er lokið:

- Græna stimpilstöngin á að sjást í gegnum sprautubolinn.
- Grái sprautustimpillinn á að vera kominn alla leið niður í enda sprautunnar.

SPURNING Hvað ef sprautan er við herbergishita lengur en í 30 mínútur?

SVAR Ef þörf krefur má geyma sprautuna utan kælis, við hitastig sem ekki er hærra en 30°C, í allt að 5 daga ef hún er varin gegn beinu sólarljósi. Farga á Taltz ef lyfið er ekki notað innan þessa 5 daga tímabils við herbergishita.

Til að fræðast betur um lyfið skaltu lesa notkunarleiðbeiningarnar og fylgiseðilinn sem eru í þessum kassa.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Taltz 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna ixekizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Taltz og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Taltz
3. Hvernig nota á Taltz
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Taltz
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Taltz og við hverju það er notað

Taltz inniheldur virka efnið ixekizumab.

Taltz er ætlað til meðferðar við eftirtöldum bólgusjúkdómum:

- Skellusóra hjá fullorðnum
- Skellusóra hjá börnum frá 6 ára aldri sem vega a.m.k. 25 kg og hjá unglingum
- Sóraliðagigt hjá fullorðnum
- Myndgreinanlegum áslægum hryggbólgujúkdóm hjá fullorðnum
- Ómyndgreinanlegum áslægum hryggbólgujúkdóm hjá fullorðnum

Ixekizumab tilheyrir flokki lyfja sem kallast interleukínhemlar (IL). Lyfið hindrar virkni próteinsins IL-17A sem stuðlar að sóra og bólgusjúkdómum í liðum og hryggsúlu.

Skellusóri

Taltz er notað til að meðhöndla húðsjúkdóm sem kallast „skellusóri“ hjá fullorðnum og börnum frá 6 ára aldri sem vega a.m.k. 25 kg og unglingum, með miðlungs til alvarlegan sjúkdóm. Taltz dregur úr einkennum sjúkdómsins.

Ávinningur þinn af að nota Taltz er bætt ástand húðar og vægari einkenni á borð við flögnun, kláða og verki.

Sóraliðagigt

Taltz er notað til að meðhöndla sjúkdóm hjá fullorðnum sem kallast „sóraliðagigt“ og er bólgusjúkdómur í liðum, sem oft fylgir sóra. Ef þú ert með sóraliðagigt munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þú svarar þeim ekki nógu vel eða þolir þau ekki verður þér gefið Taltz til að draga úr ummerkjum og einkennum sjúkdómsins. Hægt er að nota Taltz eitt sér eða ásamt öðru lyfi sem nefnist metótrexat.

Notkun Taltz mun gagnast þér til að draga úr ummerkjum og einkennum sjúkdómsins, bæta líkamlega getu (getu til að framkvæma daglegar athafnir) og hægja á liðskemmdum.

Áslægur hryggbólgsjúkdómur

Taltz er notað til meðferðar hjá fullorðnum með bólgsjúkdóm sem nefnist áslægur hryggbólgsjúkdómur og kemur einkum fram í hryggsúlu og veldur bólgu í hryggjarliðamótum. Ef unnt er að greina kvillann með röntgenmynd er hann kallaður myndgreinanlegur áslægur hryggbólgsjúkdómur, en ef hann kemur fram án sýnilegra ummerkja á röntgenmynd er hann kallaður ómyndgreinanlegur áslægur hryggbólgsjúkdómur. Ef þú ert með áslægan hryggbólgsjúkdóm munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þú svarar meðferð með þeim lyfjum ekki nógu vel verður þér gefið Taltz til að draga úr ummerkjum og einkennum sjúkdómsins, minnka bólgu og auka líkamlega getu þína.

2. Áður en byrjað er að nota Taltz

Ekki má nota Taltz

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ixekizumab eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi skaltu ráðfæra þig við lækni þinn áður en þú byrjar að nota Taltz.
- ef þú ert með sýkingu sem lækningur þinn telur að geti haft áhrif (til dæmis virka berkla).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Taltz er notað:

- ef þú ert með sýkingu eða ef þú ert með langtíma- eða endurteknar sýkingar.
- ef þú ert með bólgsjúkdóm í þörmum sem nefnist svæðisgarnabólga (Crohns sjúkdómur).
- ef þú ert með bólgsjúkdóm í ristli sem nefnist sáraristilbólga.
- ef þú færð aðra meðferð við sóra (svo sem ónæmisbælandi lyf eða ljósamedferð með útfjólubláu ljósi) eða við sóraliðagigt.

Bólgsjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga)

Ef vart verður við krampa og verki í kviðarholi, niðurgang, þyngdartap eða blóð í hægðum (einkenni þarmavandamála) á að hætta notkun Taltz og láta lækningu vita eða leita læknishjálpar tafarlaust.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ræða við lækni eða hjúkrunarfræðing áður en þú byrjar að nota Taltz.

Vertu á varðbergi gagnvart sýkingum og ofnæmisviðbrögðum

Taltz getur mögulega valdið alvarlegum aukaverkunum, þar á meðal sýkingum og ofnæmisviðbrögðum. Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart slíkum einkennum meðan þú notar Taltz.

Ef þú tekur eftir einkennum um alvarlega sýkingu eða ofnæmisviðbrögðum skaltu hætta töku Taltz og leita lækni aðstoðar tafarlaust. Slík einkenni eru talin upp undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Börn og unglingar

Ekki á að nota þetta lyf til meðferðar við skellusóra hjá börnum yngri en 6 ára þar sem notkun lyfsins hjá þeim aldurshópi hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki á að nota þetta lyf til meðferðar við sóraliðagigt hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem notkun lyfsins hjá þeim aldurshópi hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Taltz

Láttu lækni þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita

- ef þú notar, hefur nýlega notað eða kynnir að nota önnur lyf.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Þú mátt ekki fá sumar gerðir bóluefna meðan á meðferð með Taltz stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Það er æskilegt að forðast notkun Taltz á meðgöngu. Áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðlagt að forðast þungun og nota viðunandi getnaðarvarnir meðan á meðferð með Taltz stendur og í að minnsta kosti 10 vikur eftir að meðferð með Taltz lýkur.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf skaltu ráðfæra þig við lækni þinn áður en þú notar þetta lyf. Þú skalt ákveða í samráði við lækni þinn hvort þú gefur brjóst eða notar Taltz. Þú ættir ekki að gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Taltz hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Taltz inniheldur natríum

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í 80 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Taltz

Notið lyfið alltaf eins og lækni þinn eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Taltz er gefið með inndælingu undir húð. Þú skalt ákveða í samráði við lækni þinn eða hjúkrunarfræðinginn hvort þú sérð sjálf/sjálfur um inndælingu Taltz.

Heilbrigðisstarfsfólk með viðeigandi þjálfun á að útbúa og gefa 40 mg skammta af ixekizumabi handa börnum sem vega 25-50 kg.

Eingöngu á að nota Taltz 80 mg áfyllta lyfjapenna handa börnum sem þurfa 80 mg skammt sem ekki þarf að útbúa sérstaklega.

Mikilvægt er að fá þjálfun hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi áður en þú byrjar að sprauta þig sjálf/sjálfur. Þjálfaður umönnunaraðili getur einnig gefið þér Taltz.

Gott er að nota dagatal eða dagbók til að minna sig á næsta lyfjaskammt. Þannig minnka líkur á að gleyma lyfjaskammti eða endurtaka hann.

Taltz er langtímeðferð. Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast reglulega með ástandi þínu til að meta hvort meðferðin sé að skila æskilegum árangri.

Hver lyfjapenni inniheldur einn skammt af Taltz (80 mg). Hver lyfjapenni gefur aðeins einn skammt. Ekki má hrista lyfjapennann.

Lesið notkunarleiðbeiningar sem fylgja lyfjapennanum vandlega áður en Taltz er notað.

Magn og tímalengd lyfjagjafar með Taltz

Læknir þinn mun útskýra fyrir þér hvaða magn Taltz sem hentar þér og lengd meðferðarinnar.

Skellusóri hjá fullorðnum

- Upphafsskammtur er 160 mg (tveir pennar, 80 mg hvor) undir húð. Læknir eða hjúkrunarfræðingur gæti gefið þér lyfið.
- Eftir upphafsskammtinn notar þú 80 mg skammt (einn penna) í viku 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Eftir 12. viku færð þú 80 mg skammt (einn penna) á fjögurra vikna fresti.

Skellusóri hjá börnum (6 ára og eldri sem vega a.m.k. 25 kg) og unglíngum
Ráðlagðir skammtar til inndælingar undir húð hjá börnum eru byggðir á eftirfarandi þyngdarflokkum:

Líkamsþyngd barns	Ráðlagður upphafsskammtur (vika 0)	Ráðlagður skammtur á 4 vikna fresti (Q4W) eftir það
Meiri en 50 kg	160 mg (tveir pennar)	80 mg (einn penni)
25 til 50 kg	80 mg (einn penni)	40 mg (þarf að undirbúa)

Heilbrigðisstarfsfólk með viðeigandi þjálfun á að útbúa og gefa 40 mg skammta af ixekizumabi og nota til þess Taltz 80 mg/1 ml áfylltar sprautur.
Eingöngu á að nota Taltz 80 mg áfylltan lyfjapenna handa börnum sem þurfa 80 mg skammt. Ekki á að nota Taltz 80 mg áfylltan lyfjapenna til að útbúa 40 mg skammt.
Taltz er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem vega minna en 25 kg.

Sóraliðagigt

Sjúklingar með sóraliðagigt sem einnig eru með miðlungi alvarlegan eða alvarlegan sóra:

- Upphafsskammtur er 160 mg (tveir pennar, 80 mg hvor) undir húð. Læknir eða hjúkrunarfræðingur gæti gefið þér lyfið.
- Eftir upphafsskammtinn notar þú 80 mg skammt (einn penna) í viku 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Eftir 12. viku færð þú 80 mg skammt (einn penna) á fjögurra vikna fresti.

Aðrir sjúklingar með sóraliðagigt

- Upphafsskammtur er 160 mg (tveir pennar, 80 mg hvor) undir húð. Læknir eða hjúkrunarfræðingur gæti gefið þér lyfið.
- Eftir upphafsskammtinn notar þú 80 mg skammt (einn penna) á fjögurra vikna fresti.

Áslægur hryggbólusjúkdómur

Ráðlagður skammtur er 160 mg (tveir pennar, 80 mg hvor) undir húð í viku 0, og síðan 80 mg (1 penni) á 4 vikna fresti.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur fengið stærri skammt af Taltz en mælt er fyrir um eða ef skammtur hefur verið gefinn fyrir en ráðlagt er skaltu láta lækni þinn vita.

Ef gleymist að nota Taltz

Ef gleymst hefur að gefa skammt af Taltz skaltu láta lækni þinn vita.

Ef hætt er að nota Taltz

Ekki ætti að hætta að nota Taltz nema ráðfæra sig fyrst við lækni. Ef meðferð er hætt gætu einkenni sóra eða sóraliðagigtar komið fram á ný.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hætta skal töku Taltz og að láta lækni vita eða leita læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við einhverjar þessara aukaverkana. Læknir mun ákveða hvort og hvenær óhætt er að hefja meðferð á ný:

Sýkingar sem gætu verið alvarlegar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) - möguleg einkenni:

- sótthiti, flensulík einkenni, nætursviti
- þreytutilfinning, mæði, þrálátur hósti

- hiti, roði eða sviði í húð, eða sársaukafull húðútbrot með blöðrum

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum) - möguleg einkenni:

- erfiðleikar við öndun eða kyngingu
- lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
- bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi
- mikill kláði í húð, ásamt rauðum eða upphleyptum útbrotum

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í efri öndunarvegi með einkennum eins og særindum í hálsi og nefstíflu.
- viðbrögð á stungustað (t.d. húðroði, verkur).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði.
- sveppasýkingar, t.d. fótssveppir.
- verkur aftarlega í hálsi.
- frunsur í munni, á húð eða slímhúð (herpes simplex sýking í slímhúð eða húð).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- þruskusýking í munni.
- inflúensa.
- nefrennsli.
- bakteríusýking í húð.
- ofsakláði.
- útferð frá augum með kláða, roða og bólgu (tárubólga).
- merki um fækkun hvítra blóðkorna í blóði, svo sem sótthiti, hálssærindi eða sár í munni vegna sýkinga (daufkyrningafæð).
- lág talning blóðflagna (blóðflagnafæð).
- exem.
- útbrot.
- hraðvaxandi þroti í hálsi, andliti, munni eða koki (ofsabjúgur).
- krampar og verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (einkenni þarmavandamála).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- sveppasýking í vélinda (hvítsveppasýking í vélinda)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Taltz

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða á lyfjapennanum og á ytri öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið ekki aftast í kælikáp.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taltz má vera utan kælis í allt að 5 daga við lægri hita en 30 °C.

Ekki má nota lyfið ef lyfjapenninn er skemmdur, eða ef lyfið er skýjað, brúnleitt eða inniheldur agnir.

Lyfið er eingöngu einnota.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða hjá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Taltz inniheldur

- Virka efnið er ixekizumab.
Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af ixekizumab í 1 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi; pólýsorbate 80; vatn fyrir stungulyf. Auk þess kann natriúm hýdroxíð að vera notað til að stilla sýrustig.

Lýsing á útliti Taltz og pakkningastærðir

Taltz er lausn í gegnsærri glersprautu. Lausnin getur verið litlaus eða gulleit.

Sprautan er í einnota, stakskammta lyfjapenna.

Pakkningastærðir með 1, 2 eða 3 áfylltum lyfjapenum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu í boði í þínu landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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.
+48 22 440 33 00

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Notkunarleiðbeiningar

Taltz 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

ixekizumab



Áður en þú notar áfyllta lyfjapennann:

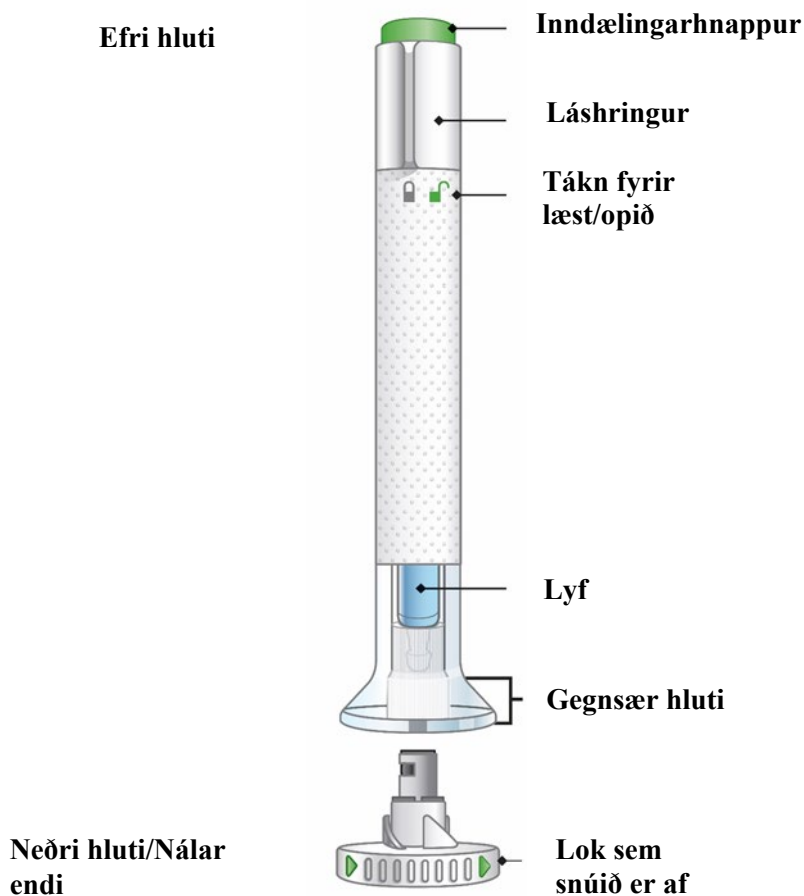
Atriði sem mikilvægt er að vita

- Áður en þú notar áfyllta lyfjapennann með Taltz skaltu lesa leiðbeiningarnar og fara vandlega eftir þeim, skref fyrir skref. Geymið notkunarleiðbeiningarnar og vísið til þeirra eftir þörfum.
- Áfyllti lyfjapenninn inniheldur 1 skammt af Taltz. Áfyllti lyfjapenninn er EINGÖNGU EINNOTA.
- Ekki má hrista áfyllta lyfjapennann.
- Áfyllti lyfjapenninn inniheldur glerhluta. Meðhöndlaðu hann varlega. Ekki skal nota hann ef hann fellur á hart yfirborð. Notaðu þá nýjan áfylltan lyfjapenna fyrir inndælinguna.
- Læknirinn þinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur getur aðstoðað þig við að ákveða á hvaða svæði líkamans á að dæla inn skammtinum.
- Lestu Taltz fylgiseðilinn sem er í þessum kassa til að fræðast betur um lyfið.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Áður en þú notar áfyllta lyfjapennann með Taltz skaltu lesa leiðbeiningarnar og fara vandlega eftir þeim, skref fyrir skref.

Útskýringar á hlutum lyfjapennans



1 UNDIRBÚNINGUR LYFJAGJAFAR

1a Taktu áfyllta lyfjapennann úr kæli. Láttu lokið vera á þar til þú ert tilbúinn/tilbúin að dæla inn lyfinu. **Bíddu í 30 mínútur** svo áfyllti lyfjapenninn nái stofuhita fyrir notkun.

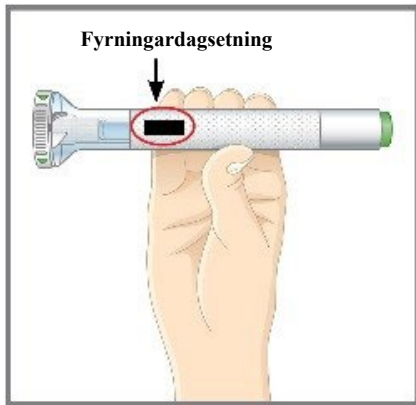
EKKI nota neina hitagjafa til að hita lyfið, s.s: örbylgjuofn, heitt vatn eða beint sólarljós.



1b Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælingu:

- 1 sprittklút
- 1 bómullarhnoðra eða grisju
- 1 ílát fyrir oddhvassa hluti til að henda áfyllta lyfjapennanum í

1c



Skoðaðu áfyllta lyfjapennann. Athugaðu merkimiðann. Gakktu úr skugga um að nafnið Taltz komi fram á merkimiðanum.

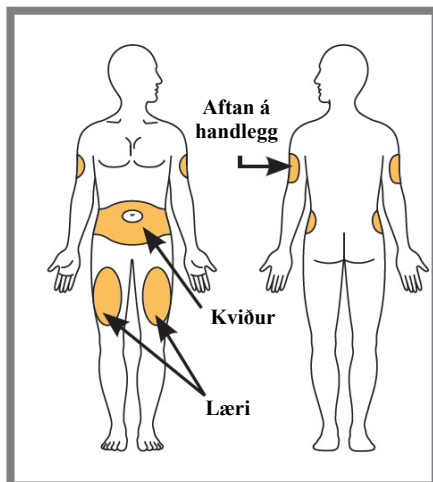
Lyfið ætti að vera tært. Það á að vera litlaust eða gulleitt.

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirtöldu **SKALTU EKKI NOTA** áfyllta lyfjapennann heldur farga honum eins og mælt hefur verið fyrir um:

- Lyfið er komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- Lyfið virðist vera skemmt.
- Lyfið er skýjað, brúnleitt eða litlar agnir sjást í því.

1d Þvoðu hendur áður en þú dælir inn lyfinu.

1e



Veldu inndælingarstað.

Þú mátt dæla í kvið, læri eða aftan á handlegg. Til að dæla í handlegg þarftu að biðja einhvern um aðstoð.

EKKI dæla í svæði þar sem húðin er aum, marin, rauð eða hörð eða þar sem sjást ör eða merki um húðslit.

EKKI dæla nær naflanum en 2,5 cm.

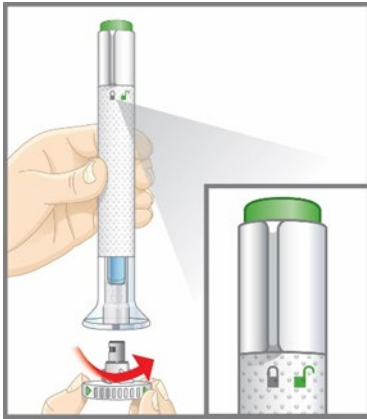
Skiptu um stungustaði. **EKKI** nota sama stungustað í hvert sinn. Ef síðasta inndæling var í vinstra læri ætti næsta inndæling til dæmis að vera í hægri læri, kvið eða aftan á annan hvorn handlegginn.

1f Undirbúðu húðina. Hreinsaðu húðina með sprittklút. Láttu stungustaðinn þorna af sjálfu sér áður en þú dælir inn lyfinu.

2

INNDÆLING

2a



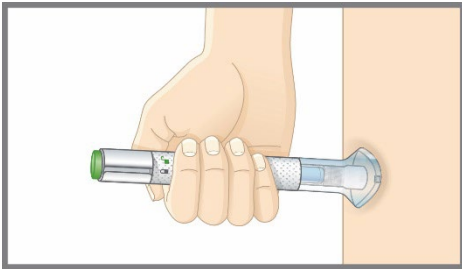
Gættu þess að láshringurinn sé í læstri stöðu.

Láttu lokið vera á þar til þú ert tilbúinn/tilbúin að dæla inn lyfinu. **EKKI** snerta nálina.

Snúðu lokinu af.

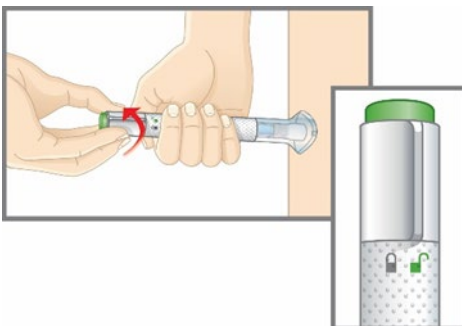
Hentu lokinu í almennt rusl. Þú þarft ekki að setja lokið aftur á – það gæti skemmt nálina eða skaðað þig fyrir slysi.

2b



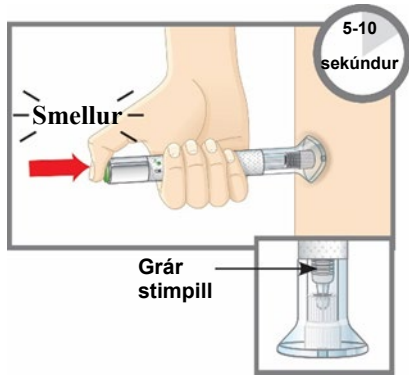
Settu gegnsæja hlutann þétt að húðinni.

2c



Haltu gegnsæja hlutanum við húðina og snúðu láshringnum í ólæsta stöðu. Nú er allt tilbúið til inndælingar.

2d



Þrýstu á græna inndælingarhnappinn. Það mun heyrast hár smellur.

Haltu gegnsæja hlutanum áfram þétt við húðina. Þú munt heyra annan háan smell um það bil 5 til 10 sekúndum eftir fyrri smellinn. **Seinni smellurinn gefur til kynna að inndælingunni sé lokið.**

Þú munt einnig sjá gráa stimpilinn efst í gegnsæja hlutanum.

Taktu áfyllta pennann af húðinni.

Þrýstu á stungustaðinn með bómullarhnoðra eða grisju. **EKKI** nudda stungustaðinn, það getur valdið marblettum. Það getur blætt lítillega frá stungustaðnum. Það er eðlilegt.

3 FRÁGANGUR

3a



Fleygðu áfyllta lyfjapennanum.

EKKI setja lokið aftur á. Fleygðu áfyllta lyfjapennanum í ílát fyrir oddhvassa hluti eða samkvæmt leiðbeiningum frá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Þegar þú fargar áfyllta lyfjapennanum og ílátinu fyrir oddhvassa hluti:

- Fleygðu lyfjapennanum í ílát fyrir oddhvassa hluti eða samkvæmt leiðbeiningum frá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.
- Ekki skal endurvinna ílát fyrir oddhvassa hluti.
- Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

Til öryggis

- Ef þú vilt spyrja að einhverju eða þarft aðstoð við að nota áfyllta lyfjapennann skaltu hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.
- Ef þú ert með sjóngalla **SKALTU EKKI** nota áfyllta lyfjapennann án aðstoðar frá einstaklingi sem hefur fengið þjálfun í notkun hans.
- Geymið áfyllta lyfjapennann þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ef þú átt ekki ílát fyrir oddhvassa hluti skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing um hvar þú færð slíkt ílát.

Algengar spurningar

- SPURNING** **Hvað ef sjá má loftbólur í áfyllta lyfjapennanum?**
SVAR Það er eðlilegt að sjá loftbólur í áfyllta lyfjapennanum. Taltz er dælt inn undir húð. Loftbólur skapa ekki vandamál við slíkar inndælingar. Þær munu ekki skaða þig eða hafa áhrif á skammtinn.
- SPURNING** **Hvað ef dropi af vökva er á nálaroddinum þegar ég tek lokið af?**
SVAR Það er allt í lagi þó dropi af vökva sé á nálaroddinum. Það mun ekki skaða þig eða hafa áhrif á skammtinn.
- SPURNING** **Hvað ef ég aflæsti áfyllta lyfjapennanum og þrýsti á græna inndælingarhnappinn áður en ég sneri lokinu af?**
SVAR Ekki taka lokið af. Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.
- SPURNING** **Þarf ég að halda inndælingarhnappinum inni þar til inndælingunni er lokið?**
SVAR Það er ekki nauðsynlegt. Hins vegar gæti það hjálpað þér við að halda áfyllta lyfjapennanum stöðugum á húðinni.
- SPURNING** **Hvað ef nálin fór ekki til baka eftir inndælinguna?**
SVAR Ekki snerta nálina né setja lokið á. Hentu áfyllta lyfjapennanum í ílát fyrir oddhvassa hluti, sem hægt er að loka. Ráðfærðu þig við lækinn þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.
- SPURNING** **Hvað ef ég heyrði fleiri en 2 smelli við inndælingu – 2 háa smelli og svo einn lægri. Fékk ég allan lyfjaskammtinn?**
SVAR Sumir sjúklingar kunna að heyra lágan smell rétt á undan seinni háa smellinum. Það er eðlilegt. Ekki taka áfyllta lyfjapennann frá húðinni fyrir en þú heyrir seinni háa smellinn.
- SPURNING** **Hvernig veit ég hvort inndælingunni er lokið?**
SVAR Eftir að þú þrýstir á græna inndælingarhnappinn heyrir þú 2 háa smelli. Seinni smellurinn gefur þér til kynna að inndælingunni sé lokið. Þú munt einnig sjá gráa stimpilinn efst í gagnsæja hlutanum.
- SPURNING** **Hvað ef áfyllti lyfjapenninn er við herbergishita lengur en í 30 mínútur?**
SVAR Ef þörf krefur má geyma áfyllta lyfjapennann utan kælis, við hitastig sem ekki er hærra en 30°C, í allt að 5 daga ef hann er varinn gegn beinu sólarljósi. Farga á Taltz ef lyfið er ekki notað innan þessa 5 daga tímabils við herbergishita.

Til að fræðast betur um lyfið skaltu lesa notkunarleiðbeiningarnar og fylgiseðilinn sem eru í þessum kassa.