

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 mililitre tirpalo yra 80 mg iksekizumabo.

Iksekizumabas yra išgaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių (angl. *chinese hamster ovary, CHO*) ląstelių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Plokštelinė psoriazė (žvynelinė)

Taltz skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė (žvynelinė), kuriems skirtina sisteminė terapija.

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) vaikų populiacijos pacientams

Taltz skirtas gydyti vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, ir paaugliams, kuriems yra diagnozuota sunki plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) ir yra skirtina sisteminė terapija.

Psoriazinis artritas

Taltz, vienas arba kartu su metotreksatu, vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui, kai gydymas ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LEMARV) yra neefektyvus arba gydymas vienu ar daugiau LEMARV yra netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (ašinis spondiloartritas su radiografiniais požymiais)

Taltz skirtas gydyti aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantiems suaugusiems pacientams, kurie nepakankamai reagavo į įprastą gydymą.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Taltz skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, bet su objektyviais uždegimo požymiais, tokiais, kaip padidėjusi C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimas (MRT), kurie nepakankamai reagavo į gydymą nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skiriamas vartoti, vadovaujant ir prižiūrint gydytojui, turinčiam būklių, kurioms gydyti jis skiriamas, diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiųjų plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė)

Rekomenduojama dozė yra 160 mg injekcija po oda (dvi 80 mg injekcijos) 0 savaitę, vėliau – po 80 mg (viena injekcija) 2-ąją, 4-ąją, 6-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją savaitėmis, vėliau – palaikomoji 80 mg (viena injekcija) dozė kas 4 savaites (Q4W).

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) vaikų populiacijos pacientams (6 metų ir vyresniems)

Veiksmingumo ir saugumo jaunesniems kaip 6 metų vaikams duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių). Turimi duomenys nepatvirtina dozavimo pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg.

Vaikams po oda suleidžiama rekomenduojama dozė yra apskaičiuota nurodytoms kūno masės kategorijoms.

Vaikų kūno masė	Rekomenduojama pradinė dozė (0 savaitė)	Vėliau rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti kas 4 savaites (Q4W)
Didesnė kaip 50 kg	160 mg (dvi injekcijos po 80 mg)	80 mg
25-50 kg	80 mg	40 mg

Vaikui paskyrus 80 mg dozę, Taltz galima suleisti tiesiai iš užpildyto švirkšto.

Taltz 40 mg paruošimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Mažesnes kaip 80 mg dozes turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas.

Taltz nerekomenduojama vartoti vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg. Reikia registruoti vaikų populiacijos pacientų kūno masę ir reguliariai patikrinti dar kartą prieš dozės vartojimą.

Psoriazinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 160 mg injekcija po oda (dvi 80 mg injekcijos) 0 savaitę, vėliau – po 80 mg (viena injekcija) kas 4 savaites. Psoriazinio artritu sergantiems pacientams, kuriems kartu yra diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė žvynelinė, rekomenduojamas toks pat dozavimo planas, kaip ir gydant paprastąją žvynelinę.

Ašinis spondiloartritas (su radiografiniais požymiais ir be radiografinių požymių)

Rekomenduojama dozė yra 160 mg injekcija (dvi 80 mg injekcijos) po oda 0 savaitę, vėliau – po 80 mg kas 4 savaites (daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje).

Vartojant pagal visas indikacijas (plokštelinė psoriazė [paprastoji žvynelinė] suaugusiems ir vaikams, psoriazinis artritas, ašinis spondiloartritas), reikėtų apsvarstyti, ar tikslinga toliau vartoti šį vaistinį preparatą pacientams, kuriems nėra atsako po 16-20 gydymo savaitių. Kai kurių pacientų, kuriems iš pradžių pasireiškia tik dalinis atsakas, būklė gydant ilgiau kaip 20 savaitių pagerėjo.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Duomenys apie asmenis, kuriems yra ≥ 75 metų, yra riboti.

Pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas

Taltz vartojimas šios populiacijos pacientams netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) vaikų populiacijos pacientams (mažesnės kaip 25 kg kūno masės ir jaunesni kaip 6 metų)

Taltz taikymo vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg, ir jaunesniems kaip 6 metų vaikams, tiesiogiai susijusio su vidutinio sunkumo ar sunkios plokštelinės psoriazės (paprastosios žvynelinės) indikacija, nėra.

Psoriazinis artritas vaikų populiacijos pacientams

Taltz, vartojamo psoriaziniam artritui (juvenilinio idiopatinio artrito kategorija) gydyti, saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra. Taltz taikymo jaunesniems kaip 2 metų vaikams, tiesiogiai susijusio su psoriazinio artrito indikacija, nėra.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Taltz yra suleidžiamas injekcijos po oda būdu. Injekcijos vietas galima keisti. Jeigu galima, reikėtų vengti suleisti vaistinį preparatą žvynelinės pažeistose odos srityse. Tirpalo (švirkšto) negalima kratyti.

Tinkamai apmokius, kaip suleisti vaistinį preparatą po oda, pacientai Taltz gali susileisti patys, jeigu gydytojas nusprendžia, kad tai yra tikslinga. Vis dėlto, gydytojas turi užtikrinti tinkamą pacientų stebėjimą. Pakuotės lapelyje ir vartotojo vadove yra pateiktos išsamios vartojimo instrukcijos.

Mažesnes kaip 80 mg dozes, kurias reikia paruošti, turi suleisti tik sveikatos priežiūros specialistas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Sunkus padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kliniškai reikšmingos aktyvios infekcinės ligos (pvz., aktyvi tuberkuliozė, žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį

Infekcinės ligos

Gydymas Taltz yra susijęs su infekcinių ligų, pavyzdžiui, viršutinių kvėpavimo takų infekcinių ligų, burnos kandidamikozės, konjunktyvito ir grybelių sukeltų infekcinių ligų (dermatofitijų) padažnėjimu (žr. 4.8 skyrių).

Taltz reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga lėtine infekcine liga arba sirgusiems pasikartojančia infekcine liga. Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jei atsirastų infekciją rodančių požymių ar simptomų. Pasireiškus infekcinei ligai, pacientus reikia atidžiai stebėti ir Taltz vartojimą nutraukti, jeigu paciento organizmas nereaguoja į įprastą gydymą arba jeigu infekcija sunkėja. Taltz vartojimo atnaujinti negalima tol, kol infekcinė liga neišgydoma.

Taltz negalima vartoti pacientams, sergantiems aktyvia tuberkulioze (TB). Prieš pradėdant vartoti Taltz pacientams, kuriems yra diagnozuota latentinė TB, reikia apgalvotai skirti gydymą nuo TB.

Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant kai kuriuos anafilaksijos, angioneurozinės edemos, dilgėlinės ir retų vėlyvųjų (praėjus 10-14 parų po injekcijos) padidėjusio jautrumo reakcijų atvejus, įskaitant išplitusią dilgėlinę, dusulį ir antikūnų titrų padidėjimą. Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, reikia nedelsiant nutraukti Taltz vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Uždegiminė žarnų liga (įskaitant Krono ligą ir opinį kolitą)

Vartojant iksekizumabą, buvo pranešta apie pirmą kartą diagnozuotą uždegiminę žarnų ligą (žr. 4.8 skyrių). Iksekizumabo nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems uždegimine žarnų liga. Jeigu pacientui atsiranda uždegiminės žarnų ligos požymių ir simptomų arba pasireiškia iki gydymo buvusios uždegiminės žarnų ligos paūmėjimas, iksekizumabo vartojimas turi būti nutrauktas ir turi būti pradėtas tinkamas gydymas.

Imunizacija

Taltz negalima vartoti kartu su gyvomis vakcinomis. Duomenų apie atsaką į gyvas vakcinas nėra. Duomenų apie atsaką į inaktyvintas vakcinas nepakanka (žr. 5.1 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 80 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis paprastosios žvynelinės tyrimų duomenimis, Taltz saugumas vartojant kartu su kitais imuninės sistemos funkciją moduliuojančiais vaistiniais preparatais ar fototerapija nebuvo tirtas.

Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, kartu su geriamaisiais kortikosteroidais, NVNU, sulfasalazinu ar metotreksatu vartojamo iksekizumabo klirensas nepakito.

Citochromo P450 substratai

Sąveikos tyrimo, kuriame dalyvavo vidutinio sunkumo ar sunkia žvyneline sergantys pacientai, duomenys atskleidė, kad iksekizumabą 12 savaičių vartojant kartu su medžiagomis, kurių metabolizmą veikia CYP3A4 (pvz., midazolamu), CYP2C9 (pvz., varfarinu), CYP2C19 (pvz., omeprazolu), CYP1A2 (pvz., kofeinu) arba CYP2D6 (pvz., dekstrometorfanu), kliniškai reikšmingas poveikis šių medžiagų farmakokinetikai nepasireiškė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir ne trumpiau kaip 10 savaičių po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie iksekizumabo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar vystymuisi po gimdymo neparodė (žr. 5.3 skyrių). Imantis atsargumo priemonių, geriausia nevertoti Taltz nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar iksekizumabas išsiskiria į motinos pieną ir ar nurytas yra absorbuojamas į sisteminę kraujotaką. Vis dėlto, maži iksekizumabo kiekiai išsiskyrė į *cynomolgus* beždžionių pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą Taltz.

Vaisingumas

Iksekizumabo poveikis žmogaus vaisingumui netirtas. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Taltz gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (15,5 %) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos (16,4 %) (dažniausiai nazofaringitas).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (1 lentelė) yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Kiekvienos organų sistemų klasės nepageidaujamos reakcijos yra suklasifikuotos pagal dažnį, pirmiau nurodant dažniau pasireiškusias reakcijas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, nepageidaujamų reakcijų dažnis yra nurodytas, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$).

Koduotų ir atviru būdu atliktų plokštelinės psoriazės, psoriazinio artrito, ašinio spondiloartrito ir kitų autoimuninių sutrikimų klinikinių tyrimų metu Taltz iš viso buvo gydyti 8 956 pacientai. Iš jų, 6 385 pacientai Taltz ekspozicija buvo ne trumpesnė kaip vieneri metai – tai iš viso atitinka 19 833 paciento metų ekspoziciją suaugusiesiems, ir 196 vaikų populiacijos pacientai, kurių bendra ekspozicija atitinka 207 paciento metus.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė klinikinių tyrimų metu arba apie kurias buvo pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką, sąrašas

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga
	Dažnas	Grybelių sukeltos infekcinės ligos (dermatofitijos), paprastosios pūslelinės (<i>Herpes simplex</i>) virusų sukelta gleivinės ir odos infekcija
	Nedažnas	Gripas, rinitas, burnos kandidamikozė, konjunktyvitas, celiulitas
	Retas	Stemplės kandidamikozė

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Neutropenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Angioneurozinė edema
	Retas	Anafilaksija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Burnos ir ryklės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas
	Nedažnas	Uždegiminė žarnų liga
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Dilgėlinė, išbėrimas, egzema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Reakcijos injekcijos vietoje ^a

^aŽr. poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Reakcijos injekcijos vietoje

Dažniausios reakcijos injekcijos vietoje buvo paraudimas ir skausmas. Šios reakcijos dažniausiai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir dėl jų neprireikė nutraukti Taltz vartojimo.

Remiantis suaugusių plokštelinės psoriazės tyrimų duomenimis, reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė dažniau tiriamųjų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 60 kg, grupėje, palyginti su tiriamaisiais, kurių kūno masė yra 60 kg ar didesnė (įvertinus apibendrintus *Q2W* ir *Q4W* dozavimo grupių duomenis, 25 %, palyginti su 14 %). Remiantis psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė dažniau tiriamųjų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 100 kg, grupėje, palyginti su tiriamaisiais, kurių kūno masė yra 100 kg ar didesnė (įvertinus apibendrintus *Q2W* ir *Q4W* dozavimo grupių duomenis, 24 %, palyginti su 13 %). Remiantis ašinio spondiloartrito tyrimų duomenimis, reakcijų injekcijos vietoje dažnis tiriamųjų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 100 kg, grupėje buvo panašus į grupės, kurioje esančių tiriamųjų kūno masė yra 100 kg ar didesnė (įvertinus apibendrintus *Q2W* ir *Q4W* dozavimo grupių duomenis, 14 %, palyginti su 9 %). Įvertinus apibendrintus *Q2W* ir *Q4W* grupių duomenis, reakcijų injekcijos vietoje padažnėjimas nelėmė dažnesnio gydymo nutraukimo nei plokštelinės psoriazės, nei psoriazinio artrito ar ašinio spondiloartrito tyrimuose.

Pirmiau aprašyti duomenys buvo gauti vartojant pradinę Taltz formą. Viengubai koduoto atsitiktinių imčių kryžminio tyrimo, kuriame dalyvaujant 45 sveikiems tiriamiesiems pradinė vaistinio preparato forma buvo palyginta su pakeista vaistinio preparato forma be citratų, duomenimis, vartojant vaistinio preparato formą be citratų, palyginti su pradine vaistinio preparato forma, buvo nustatyti statistiškai reikšmingai mažesni balai pagal skausmo vizualių analogų skalę (VAS) injekcijos metu (vidutinio VAS mažiausiųjų kvadratų įvertinio [angl. *Least Squares, LS*] skirtumas buvo -21,69) ir praėjus 10 minučių po injekcijos (vidutinio VAS *LS* skirtumas buvo -4,47).

Infekcijos

Remiantis placebo kontroliuojamojo III fazės paprastosios žvynelinės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji, laikotarpio duomenimis, infekcinės ligos per iki 12 savaičių laikotarpį buvo diagnozuotos 27,2 % pacientų, gydytų Taltz, palyginti su 22,9 % pacientų, vartojusių placebo.

Dauguma infekcinių ligų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo, dauguma atvejų gydymo nutraukti neprireikė. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 13 (0,6 %) Taltz gydytų pacientų ir 3 (0,4 %) pacientų, vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių). Infekcinės ligos per visą gydymo laikotarpį buvo diagnozuotos 52,8 % Taltz gydytų pacientų (46,9 per 100 paciento metų), o sunkios infekcinės ligos buvo diagnozuotos 1,6 % Taltz gydytų pacientų (1,5 per 100 paciento metų).

Infekcinių ligų dažnis psoriazinio artrito ir ašinio spondiloartrito klinikinių tyrimų metu buvo panašus kaip ir paprastosios žvynelinės klinikiniuose tyrimuose, išskyrus gripo ir konjunktyvito dažnius, kurie psoriazinio artritu sergantiems pacientams įvertinti kaip „dažni“.

Neutropenijos ir trombocitopenijos nustatymas laboratoriniais tyrimais

Remiantis paprastosios žvynelinės tyrimų duomenimis, 9 % Taltz gydytų pacientų pasireiškė neutropenija. Dauguma atvejų neutrofilų kiekis kraujyje buvo $\geq 1\ 000$ ląstelių/mm³. Tokio laipsnio neutropenija gali išlikti ilgą laiką, didėti ar mažėti arba būti laikina. 0,1 % Taltz gydytų pacientų neutrofilų kiekis kraujyje sumažėjo iki $< 1\ 000$ ląstelių/mm³. Bendrai paėmus, dėl neutropenijos nutraukti gydymo Taltz neprireikė. Trijų procentų (3 %) Taltz gydytų pacientų trombocitų kiekis kraujyje sumažėjo nuo normalaus pradinio $< 150\ 000$ trombocitų ląstelių/mm³ iki $\geq 75\ 000$ trombocitų ląstelių/mm³. Trombocitopenija gali išlikti ilgą laiką, didėti ar mažėti arba būti laikina.

Neutropenijos ir trombocitopenijos dažniai psoriazinio artrito ir ašinio spondiloartrito klinikinių tyrimų metu buvo panašūs į nustatytus paprastosios žvynelinės tyrimuose.

Imunogeniškumas

Maždaug 9–17 % Taltz pagal rekomenduojamą gydymo planą gydytų suaugusių pacientų, kuriems buvo diagnozuota plokštelinė psoriazė (žvynelinė), organizme atsirado antikūnų prieš vaistinį preparatą, dauguma atvejų titrai buvo maži ir tai nebuvo susiję su klinikinio atsako sumažėjimu per 60 gydymo savaičių laikotarpį. Vis dėlto, maždaug 1 % Taltz gydytų pacientų buvo patvirtinta, kad neutralizuojamieji antikūnai yra susiję su mažomis vaistinio preparato koncentracijomis ir silpnesniu klinikiniu atsaku.

Remiantis Taltz pagal rekomenduojamą gydymo planą iki 52 savaičių gydytų psoriazinio artritu sergančių pacientų duomenimis, maždaug 11 % pacientų organizme atsirado antikūnų prieš vaistinį preparatą, dauguma atvejų titrai buvo maži ir maždaug 8 % atvejų buvo patvirtinti neutralizuojamieji antikūnai. Aiškiausio ryšio tarp neutralizuojamųjų antikūnų ir vaistinio preparato koncentracijos ar veiksmingumo nepastebėta.

Remiantis psoriaze (paprastąja žvyneline) sergančių vaikų populiacijos pacientų, gydytų Taltz pagal rekomenduojamą dozavimo planą iki 12 savaičių, duomenimis, 21 paciento (18 %) organizme atsirado antikūnų prieš vaistinį preparatą, maždaug pusės titrai buvo maži ir 5 pacientams (4 %) buvo patvirtinti neutralizuojamieji antikūnai, susiję su mažomis vaistinio preparato koncentracijomis. Ryšio su klinikiniu atsaku ar nepageidaujamais reiškiniais nepastebėta.

5,2 % ašiniu spondiloartritu su radiografiniais požymiais sergančių pacientų, gydytų Taltz pagal rekomenduojamą dozavimo planą iki 16 savaičių, organizme susiformavo antikūnai prieš vaistinį preparatą, dauguma atvejų jų titrai buvo maži ir 1,5 % (3 pacientai) buvo aptikti neutralizuojantieji antikūnai (*NAb*). Šių 3 pacientų mėginiuose, kuriuose buvo aptikti *NAb*, buvo mažos iksekizumabo koncentracijos ir nei vienam šių pacientų nebuvo pasiektas *ASAS40* atsakas (angl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society* – Tarptautinės spondiloartrito draugijos įvertis). 8,9 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių, gydytų Taltz pagal rekomenduojamą dozavimo planą iki 52 savaičių, organizme susiformavo antikūnai prieš vaistinį preparatą, visais atvejais jų titrai buvo maži. Nei vienas pacientas neturėjo neutralizuojančių antikūnų. Nebuvo pastebėta jokio akivaizdaus ryšio tarp antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimo ir vaistinio preparato koncentracijos, veiksmingumo ar saugumo.

Gydant pagal visas indikacijas, ryšys tarp imunogeniškumo ir gydymo sukeltų nepageidaujamų reiškinių nebuvo aiškiai nustatytas.

Vaikų populiacijos pacientai

Vaikų, kuriems diagnozuota plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė), gydymo Taltz kas 4 savaites saugumo duomenys atitinka saugumo suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota plokštelinė psoriazė, duomenis, išskyrus konjunktyvito, gripo ir dilgėlinės dažnį, kurie pasireiškė dažnai. Uždegiminė žarnų liga taip pat dažniau pasireiškė vaikų populiacijos pacientams, nors ir išliko nedažna. Remiantis klinikinio tyrimo su vaikų populiacijos pacientais duomenimis, per 12 savaičių placebo kontroliuojamąjį laikotarpį Krono liga pasireiškė 0,9 % Taltz grupės pacientų ir 0 % pacientų placebo grupėje. Bendrai per placebo kontroliuojamąjį ir palaikomojo gydymo laikotarpį Krono liga

klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai, pasireiškė iš viso 4 Taltz gydytiems tiriamiesiems (2,0 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu po oda buvo leistos iki 180 mg vaistinio preparato dozės ir jos nesukėlė dozės ribojančio toksinio poveikio. Leidžiant pernelyg dideles vienkartinės iki 240 mg vaistinio preparato dozes po oda klinikinių tyrimų metu, apie kokius nors sunkius nepageidaujamus reiškinius pranešta nebuvo. Perdozavus vaistinio preparato, rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia kokie nors nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai ir nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, interleukino inhibitoriai.
ATC kodas – L04AC13.

Veikimo mechanizmas

Iksekizumabas yra IgG4 monokloninis antikūnas, kuriam būdingas didelis afinitetas (< 3 pM), specifiskai prisijungia prie interleukino 17A (ir IL-17A, ir IL-17A/F). IL-17A koncentracijų padidėjimas yra susijęs su žvynelinės patologijos patogenezė, nes skatina keratinocitų proliferaciją ir aktyvinimą, o taip pat yra susijęs su psoriazinio artrito ir ašinio spondiloartrito patogenezė, nes sukeldamas uždegimą, sukelia erozinę kaulų pažeidimą ir patologinio naujo kaulo formavimąsi. Neutralizuodamas IL-17A, iksekizumabas slopina šį poveikį. Iksekizumabas neprisijungia prie IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ar IL-17F ligandų.

Prisijungimo mėginiai *in vitro* patvirtino, kad iksekizumabas neprisijungia prie žmogaus Fcγ receptorių I, IIa ir IIIa ar komplemento sudėtyje esančio C1q.

Farmakodinaminis poveikis

Iksekizumabas moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia arba reguliuoja IL-17A. Remiantis I fazės tyrimo metu paimtos žvynelinės pažeistos odos biopsijos medžiagos tyrimo duomenimis, buvo stebėtos nuo dozės priklausomos epidermio sluoksnio plonėjimo tendencijos, o taip pat lokalių uždegimo žymenų mažėjimas nuo pradinės patikros iki 43 paros. Tiesiogiai veikdamas pasekmes, gydymas iksekizumabu mažina paraudimą, sukietėjimą ir pleiskanojimą, kurie yra būdingi paprastosios žvynelinės pažeidimams.

Nustatyta, kad Taltz sumažina (per vieną gydymo savaitę) C reaktyviojo baltymo, kuris yra uždegimo žymuo, koncentracijas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusių plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė)

Taltz veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti trijų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamųjų III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja žvyneline (N = 3 866), kuriems buvo skirtina fototerapija ar

sisteminis gydymas, metu (*UNCOVER-1*, *UNCOVER-2* ir *UNCOVER-3*). Taltz veiksmingumas ir saugumas buvo palyginti su etanercepto veiksmingumu ir saugumu (*UNCOVER-2* ir *UNCOVER-3*). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti Taltz, o tie pacientai, kuriems pasireiškė *sPGA* (0,1) atsakas (angl. *static Physicians Global Assessment* – statiškas bendrasis įvertinimas pagal gydytoją), 12-ąją savaitę atsitiktinės atrankos būdu buvo perskirstyti į naujas grupes ir jiems buvo paskirta vartoti arba placebo, arba Taltz kitas 48 savaites (*UNCOVER-1* ir *UNCOVER-2*). Pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu paskyrus vartoti placebo, etanerceptą ar Taltz *sPGA* (0,1) atsakas nepasireiškė, vartojo Taltz iki 48 savaitių. Be to, visų trijų tyrimų metu buvo įvertintas ilgalaikio gydymo (iš viso iki 5 metų) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurie dalyvavo visame tyrime.

64 % pacientų pirmiau buvo skirtas sisteminis gydymas (biologinis, įprastas sisteminis gydymas arba gydymas psoralenu ir ultravioletiniais A spinduliais [PUVA]), 43,5 % – pirmesnė fototerapija, 49,3 % – pirmenis įprastas sisteminis gydymas ir 26,4 % – pirmesnė biologinė terapija. 14,9 % pacientų vartojo bent vieną TNF alfa slopinantį vaistinių preparatą ir 8,7 % vartojo antikūnų prieš IL-12 / IL-23. Prieš pradėdant tyrimą, 23,4 % pacientų buvo sirgę psoriazinio artritu.

Remiantis visų trijų tyrimų duomenimis, bendra svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems buvo pasiektas *PASI 75* (angl. *the psoriasis area and severity index* – žvynelinės apimto ploto ir sunkumo indeksas) atsakas ir *sPGA* „0“ (švari oda) arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balų atsakas 12-ąją savaitę, dalis, palyginti su placebo. Pradinės *PASI* balų medianos kitimo sritis buvo nuo 17,4 iki 18,3 balų. Nuo 48,3 % iki 51,2 % pacientų pradiniai *sPGA* balai rodė sunkų arba labai sunkų pažeidimą, o vidutinis pradinis niežulys pagal *itch NRS* (angl. *itch Numeric Rating Scale* – niežulio skaitinio vertinimo skalė) buvo įvertintas nuo 6,3 iki 7,1 balų.

Klinikinis atsakas 12-ąją savaitę

Į *UNCOVER-1* tyrime dalyvavę 1 296 pacientai atsitiktinės atrankos būdu (1:1:1) buvo suskirstyti į grupes ir 12 savaitių vartojo arba placebo, arba Taltz (80 mg kas dvi arba kas keturias savaites [*Q2W* arba *Q4W*] po pradinės 160 mg dozės).

2 lentelė. UNCOVER-1 tyrimo veiksmingumo 12-ąją savaitę duomenys

Vertinamosios baigtys	Pacientų skaičius (%)			Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	Placebas (N = 431)	Taltz 80 mg <i>Q4W</i> (N = 432)	Taltz 80 mg <i>Q2W</i> (N = 433)	Taltz 80 mg <i>Q4W</i>	Taltz 80 mg <i>Q2W</i>
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8, 77,5)	78,5 (74,5, 82,5)
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0, 39,0)	37,0 (32,4, 41,5)
<i>PASI 75</i>	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7, 82,7)	85,2 (81,7, 88,7)
<i>PASI 90</i>	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6, 68,7)	70,4 (66,1, 74,8)
<i>PASI 100</i>	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1, 38,0)	35,3 (30,8, 39,8)
<i>Itch NRS</i> sumažėjimas ≥ 4 balų ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5, 70,4)	70,4 (65,4, 75,5)

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytų gydyti pacientų populiacijoje.

Pastaba: pacientai, apie kuriuos nėra duomenų, buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

^a $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^b Pacientai, pradinis kurių *Itch NRS* buvo ≥ 4 balų: vartojusių placebo N = 374, Taltz 80 mg *Q4W* N = 379, Taltz 80 mg *Q2W* N = 391.

UNCOVER-2 tyrime dalyvavusiems 1 224 pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:2:2:2) buvo paskirta 12 savaičių vartoti arba placebo, arba Taltz (80 mg kas dvi arba kas keturias savaites [Q2W arba Q4W] po pradinės 160 mg dozės), arba 50 mg etanercepto dozę du kartus per savaitę.

3 lentelė. UNCOVER-2 tyrimo veiksmingumo 12-ąją savaitę duomenys

Vertinamosios baigtys	Pacientų skaičius (%)				Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	Placebas (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	50 mg etanercepto du kartus per savaitę (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
<i>s</i> PGA 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas	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)
PGA 0 (švari oda) balų	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 (3,0, 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2, 80,1)	87,4 (83,4, 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Itch NRS sumažėjimas ≥ 4 balų ^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)

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytų gydyti pacientų populiacijoje.

Pastaba: pacientai, apie kuriuos nėra duomenų, buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

^a $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^b $p < 0,001$, palyginti su etanerceptu.

^c $p < 0,01$, palyginti su placebo.

^d Pacientai, kurių pradinis Itch NRS buvo ≥ 4 balų: vartojusių placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanerceptą N = 306.

UNCOVER-3 tyrime dalyvavusiems 1 346 pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:2:2:2) buvo paskirta 12 savaičių vartoti arba placebo, arba Taltz (80 mg kas dvi arba kas keturias savaites [Q2W arba Q4W] po pradinės 160 mg dozės), arba 50 mg etanercepto dozę du kartus per savaitę.

4 lentelė. UNCOVER-3 tyrimo veiksmingumo 12-ąją savaitę duomenys

Vertinamosios baigtys	Pacientų skaičius (%)				Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	Placebas (N = 193)	Taltz 80 mg <i>Q4W</i> (N = 386)	Taltz 80 mg <i>Q2W</i> (N = 385)	50 mg etanercepto du kartus per savaitę (N = 382)	Taltz 80 mg <i>Q4W</i>	Taltz 80 mg <i>Q2W</i>
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas	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)
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų	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)
<i>PASI</i> 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8, 82,1)	80,0 (75,1, 85,0)
<i>PASI</i> 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
<i>PASI</i> 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
<i>Itch NRS</i> sumažėjimas ≥ 4 balų ^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)

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytų gydyti pacientų populiacijoje.

Pastaba: pacientai, apie kuriuos nėra duomenų, buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

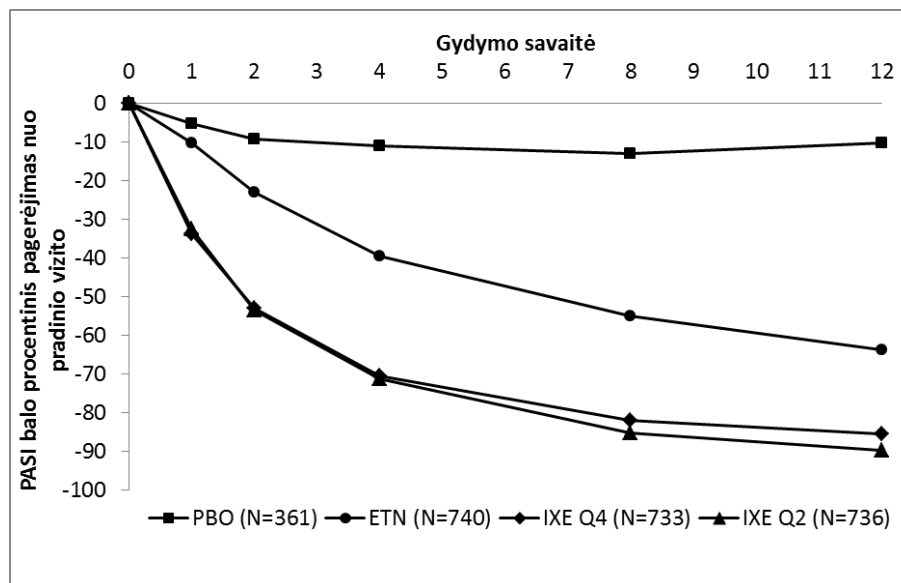
^a $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^b $p < 0,001$, palyginti su placebo etanerceptu.

^c *Pacientai, kurių pradinis Itch NRS buvo ≥ 4 balų: vartojusių placebo N = 158, Taltz 80 mg *Q4W* N = 313, Taltz 80 mg *Q2W* N = 320, etanerceptą N = 312.*

Taltz buvo susijęs su greita veiksmingumo pradžia $> 50\%$ sumažėjant vidutiniam *PASI* 2-ąją savaitę (1 paveikslėlis). Procentinė pacientų, kuriems buvo pasiektas *PASI* 75, dalis buvo reikšmingai didesnė vartojant Taltz, palyginti su placebo ir etanerceptu jau pirmąją savaitę. Maždaug 25% Taltz gydytų pacientų *PASI* balas < 5 buvo pasiektas 2-ąją savaitę, daugiau kaip 55% pacientų *PASI* balas < 5 buvo pasiektas 4-ąją savaitę ir padidėjo iki 85% 12-ąją savaitę (palyginti su 3%, 14% ir 50% vartojant etanerceptą). Reikšmingas niežulio sunkumo pagerėjimas Taltz gydytiems pacientams buvo stebėtas jau pirmąją savaitę.

1 paveikslėlis. PASI balo procentinis pagerėjimas per kiekvieną apsilankymą po pradinio vizito numatytų gydyti pacientų populiacijoje per pradiniu dozavimo laikotarpiu UNCOVER-2 ir UNCOVER-3 tyrimuose



Taltz veiksmingumas ir saugumas nepriklausė nuo amžiaus, lyties, rasės, kūno masės, pradinio *PASI* sunkumo įvertinimo, žvynelinės pažeidimų lokalizacijos, kartu esančio psoriazinio artrito ir pirmiau skirtos biologinės terapijos. Gydymas Taltz buvo veiksmingas ir saugus pacientams, kuriems nebuvo skirtas gydymas sisteminio poveikio vaistiniais preparatais, pacientams, kuriems nebuvo skirta biologinė terapija, pacientams, kuriems buvo skirta biologinė terapija ir gydymas anti-TNF vaistiniais preparatais, ir pacientams, kuriems biologinė terapija ir gydymas anti-TNF vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas.

73 % ir 83,5 % pacientų, kurie atsižvelgiant į *sPGA* (0,1) balą, buvo įvardyti kaip nereaguojantys į gydymą etanerceptu 12-ąją *UNCOVER-2* tyrimo savaitę (N = 200), ir vietoj etanercepto pradėjo vartoti 80 mg Taltz dozę *Q4W* po 4 savaičių pašalinimo iš organizmo laikotarpio, grupėje pasiekė atitinkamai *sPGA* (0,1) ir *PASI* 75 po 12 savaičių gydymo Taltz.

Remiantis 2 klinikinių tyrimų, kurių metu buvo vartotas aktyvus palyginamasis preparatas (*UNCOVER-2* ir *UNCOVER-3*), duomenimis, pavojingų nepageidaujamų reiškinių dažnis vartojant etanerceptą ar Taltz buvo 1,9 %, o gydymo nutraukimo dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 1,2 % vartojant etanerceptą ir 2,0 % vartojant Taltz. Infekcinių ligų dažnis vartojant etanerceptą buvo 21,5 %, o vartojant Taltz, – 26,0 %, pavojingos infekcijos pasireiškė 0,4 % atvejų vartojant etanerceptą ir 0,5 % – vartojant Taltz.

Atsako palaikymas 60-ąją savaitę ir iki 5 metų

Pacientai, kuriems iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas Taltz ir kuriems pasireiškė atsakas 12-ąją *UNCOVER-1* ir *UNCOVER-2* tyrimų savaitę (t. y. *sPGA* balas 0,1), atsitiktinės atrankos būdu buvo perskirstyti ir papildomas 48 savaites vartojo placebo arba Taltz (80 mg kas keturias arba dvylika savaičių [*Q4W* arba *Q12W*]).

Remiantis sujungtais *UNCOVER-1* ir *UNCOVER-2* tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems pasireiškė *sPGA* (0,1) atsakas 12-ąją savaitę ir kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo perskirstyti į gydymo nutraukimo (t. y. placebo) grupę, duomenimis, laikotarpio iki atkryčio mediana (*sPGA* \geq 3) buvo 164 paros. Atnaujinus gydymą Taltz 80 mg *Q4W*, 71,5 % šių pacientų per 12 savaičių vėl pasiekė ne mažesnę kaip *sPGA* (0,1) atsaką.

5 lentelė. Atsako palaikymas ir veiksmingumas 60-ąją savaitę (UNCOVER-1 ir UNCOVER-2 tyrimai)

Vertinamosios baigtys	Pacientų skaičius (%)				Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	80 mg <i>Q4W</i> (pradinis dozavimas) / placebo (palaikomasis dozavimas) (N = 191)	80 mg <i>Q2W</i> (pradinis dozavimas) / placebo (palaikomasis dozavimas) (N = 211)	80 mg <i>Q4W</i> (pradinis dozavimas) / 80 mg <i>Q4W</i> (palaikomasis dozavimas) (N = 195)	80 mg <i>Q2W</i> (pradinis dozavimas) / 80 mg <i>Q4W</i> (palaikomasis dozavimas) (N = 221)	80 mg <i>Q4W</i> (pradinis dozavimas) / 80 mg <i>Q4W</i> (palaikomasis dozavimas)	80 mg <i>Q2W</i> (pradinis dozavimas) / 80 mg <i>Q4W</i> (palaikomasis dozavimas)
Palaikomas <i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas	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)
Palaikomas arba pasiektas <i>sPGA</i> 0 (švari oda)	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)
Palaikomas arba pasiektas <i>PASI</i> 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3, 73,)	74,3 (68,0, 80,5)
Palaikomas arba pasiektas <i>PASI</i> 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7, 69,2)	71,7 (65,4, 78,0)
Palaikomas arba pasiektas <i>PASI</i> 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9, 55,4)	54,6 (47,7, 61,5)

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytų gydyti pacientų populiacijoje.

Pastaba: pacientai, apie kuriuos nėra duomenų, buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

^ap < 0,001, palyginti su placebo.

Taltz veiksmingai palaikė atsaką pacientams, kuriems nebuvo skirtas gydymas sisteminio poveikio vaistiniaisiais preparatais, pacientams, kuriems nebuvo skirta biologinė terapija, pacientams, kuriems buvo skirta biologinė terapija ir gydymas anti-TNF vaistiniaisiais preparatais, ir pacientams, kuriems biologinė terapija ir gydymas anti-TNF vaistiniaisiais preparatais buvo neveiksmingas.

Reikšmingai didesnis būklės pagerėjimas 12-ąją savaitę per laikotarpį, praėjusį nuo gydymo pradžios, palyginti su placebo ar etanercepto vartojimu, buvo įrodytas gydant nagų žvynelinę (įvertintą pagal *NAPSI* [angl. *the nail psoriasis severity index* – nagų žvynelinės sunkumo indeksas]), plaukuotosios galvos dalies žvynelinę (įvertintą pagal *PSSI* [angl. *the psoriasis scalp severity index* – plaukuotosios galvos dalies žvynelinės sunkumo indeksas]) ir delnų ir padų žvynelinę (įvertintą pagal *PPASI* [angl. *the psoriasis palmoplantar severity index* – delnų ir padų žvynelinės sunkumo indeksas]) ir Taltz gydytiems pacientams, kurių *sPGA* (0,1) reagavo 12-ąją savaitę, buvo palaikomas ir 60-ąją savaitę.

Iš 591 tiriamojo, kurie vartojo Taltz *Q2W* įvadiniu (pradiniu) laikotarpiu, o vėliau – *Q4W* *UNCOVER-1*, *UNCOVER-2* ir *UNCOVER-3* tyrimų metu, 427 tiriamieji užbaigė 5 metų gydymo Taltz laikotarpį, iš jų 101 pacientui prirėkė dozės didinimo. Iš pacientų, kuriems užbaigtas 264-osios savaitės įvertinimas (N = 427), 264-ąją savaitę 295 pacientams (69 %) buvo stebėtas *sPGA* (0,1) atsakas, 289 pacientams (68 %) – *PASI* 90 atsakas ir 205 pacientams (48 %) – *PASI* 100 atsakas. *DLQI* (angl. *the Dermatology Life Quality Index* – dermatologinės gyvenimo kokybės indeksas) buvo įvertintas po *UNCOVER-1* ir *UNCOVER-2* tyrimo įvadinio (pradinio) laikotarpio, *DLQI* (0,1) atsakas buvo nustatytas 113 pacientų (66 %).

Gyvenimo kokybė arba baigtys, apie kurias pranešė pacientai

Remiantis visų tyrimų 12-osios savaitės duomenimis, Taltz buvo susijęs su statistiškai reikšmingu su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimu, atsižvelgiant į vidutinį dermatologinės gyvenimo kokybės indekso (angl. *the Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) ribų, palyginti su pradinėmis, sumažėjimą (vartojant Taltz 80 mg *Q2W* – nuo -10,2 iki -11,1, vartojant Taltz 80 mg *Q4W* – nuo -9,4 iki -10,7, vartojant etanerceptą – nuo -7,7 iki -8,0 ir vartojant placebo – nuo -1,0 iki -2,0). Reikšmingai didesnė Taltz gydytų pacientų dalis pasiekė *DLQI* 0 ar 1. Remiantis visų tyrimų duomenimis, reikšmingai didesnė dalis Taltz gydytų pacientų pasiekė *Itch NRS* balo sumažėjimą ≥ 4 balų 12-ąją gydymo savaitę (84,6 % vartojant Taltz *Q2W*, 79,2 % vartojant Taltz *Q4W* ir 16,5 % vartojant placebo) ir naudingas poveikis Taltz gydytiems pacientams, kuriems buvo *sPGA* (0 arba 1) atsakas į gydymą 12-ąją savaitę, buvo palaikomas per iki 60 savaičių laikotarpį. Remiantis depresijos simptomų greito savarankiško įvertinimo aprašu, kokių nors depresijos pablogėjimo požymių per iki 60 savaičių gydymo Taltz laikotarpį nebuvo.

Po vaistinio preparato registracijos atlikti tiesioginio palyginimo tyrimai

IXORA-S. Dvigubai koduoto tyrimo duomenimis, Taltz buvo pranašesnis už ustekinumabą, atsižvelgiant į pagrindinį tyrimo tikslą – *PASI 90* atsaką 12-ąją savaitę (6 lentelė). Buvo nustatytas pranašumas, atsižvelgiant į *PASI 75* atsako pradžią jau nuo 2-osios savaitės ($p < 0,001$) bei *PASI 90* ir *PASI 100* 4-ąją savaitę ($p < 0,001$). Taltz pranašumas, palyginti su ustekinumabu, buvo įrodytas ir sluoksniavimo pagal kūno masę pogrupiuose.

6 lentelė. *PASI* atsako dažnis iksekizumabo palyginimo su ustekinumabu tyrimo metu

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

* Buvo skirta 160 mg iksekizumabo įsotinamoji dozė, po to vartota po 80 mg 2-ąją, 4-ąją, 6-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją savaitėmis, o dar vėliau – po 80 mg kas 4 savaites.

** Dozavimas pagal kūno masę: ustekinumabu gydomi pacientai vartojo 45 mg arba 90 mg dozes 0 ir 4-ąją savaitę, po to – kas 12 savaičių iki 52-osios savaitės (dozavimas pagal kūno masę, atsižvelgiant į įteisintą dozavimą).

[§] $p < 0,001$, palyginti su ustekinumabu (p reikšmė nurodyta tik svarbiausiam vertinamajam baigčiam).

IXORA-R. Taltz veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo tirtas 24 savaičių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, lygiagrečių grupių tyrimo metu, kuriame Taltz buvo palygintas su guselkumabu, ir Taltz buvo pranašesnis, pradėdamas nuo 4-osios savaitės, atsižvelgiant į pasiektus visiška odos švarumą ir pagrindinį tyrimo tikslą (*PASI 100* 12-ąją savaitę), ir ne blogesnis, atsižvelgiant į *PASI 100* 24-ąją savaitę (7 lentelė).

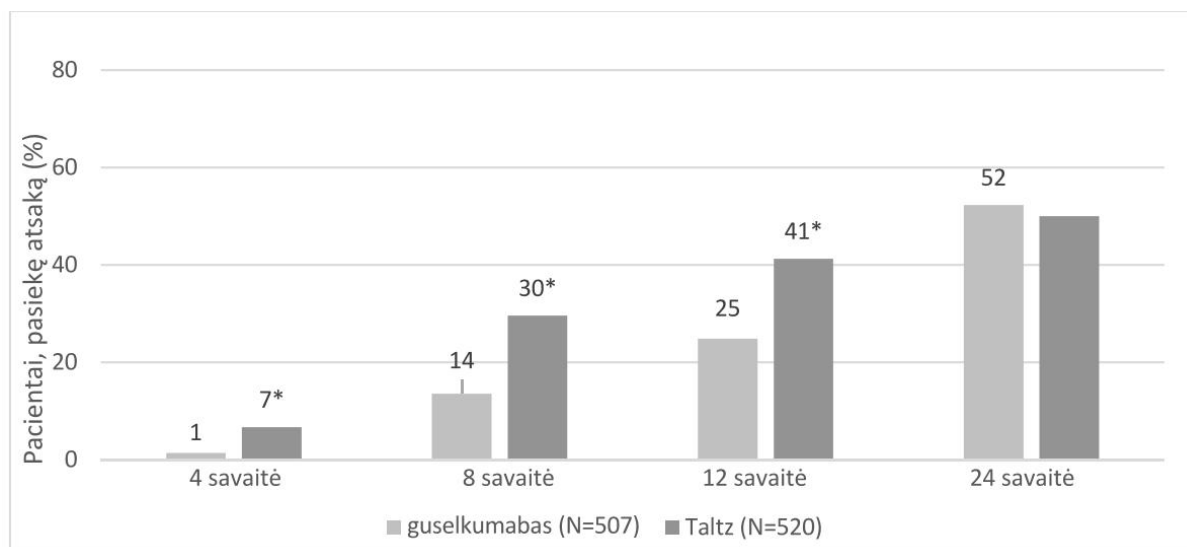
7 lentelė. Palyginamojo tyrimo, kurio metu iksekizumabas buvo palygintas su guselkumabu, atsako idealiojo veiksmingumo duomenys numatytų gydyti pacientų populiacijoje^a

Vertinamoji baigtis	Laiko momentas	Guselkumabas (N=507) atsakas, n (%)	Iksekizumabas (N=520) atsakas, n (%)	Skirtumas (IXE - GUS), % (PI)	P-reiškė
Pagrindinis tikslas					
PASI 100	12-oji savaitė	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Svarbesni antraeiliai tikslai					
PASI 75	2-oji savaitė	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	4-oji savaitė	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	4-oji savaitė	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	8-oji savaitė	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	12-oji savaitė	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	1-oji savaitė	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	8-oji savaitė	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	24-oji savaitė	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; GUS = guselkumabas; IXE = iksekizumabas; N = pacientų skaičius analizuojamoje populiacijoje; n = nurodytos kategorijos pacientų skaičius; PASI = angl. psoriasis area and severity index – žvynelinės apimto ploto ir sunkumo indeksas; sPGA = angl. static physician global assessment – statiškas bendrasis įvertinimas pagal gydytoją.

^a Vertinamosios baigtys buvo išdėstytos tokia tvarka.

2 paveikslėlis. PASI 100 4-ąją, 8-ąją, 12-ąją ir 24-ąją savaitėmis, NRI



*p < 0,001, palyginti su guselkumabu 4-ąją, 8-ąją ir 12-ąją savaitę.

NRI = angl. non-responder imputation – pacientai, kurie nereagavo į gydymą.

Veiksmingumas gydant lyties organų psoriazė (žvynelinę)

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime (IXORA-Q) dalyvavo 149 suaugę tiriamieji (24 % moteriškos lyties), kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki lyties organų psoriazė (lyties organų sPGA balas ≥ 3), minimalus kūno paviršiaus ploto (angl. body surface area [BSA]) pažeidimas 1% (60,4 % BSA buvo ≥ 10 %) ir pirmiau buvo neveiksmingas bent vienas lyties organų psoriazės lokalus gydymo būdas arba tiriamasis jo netoleravo. Pacientams buvo diagnozuota bent jau vidutinio sunkumo paprastoji (plokštelinė) psoriazė (žvynelinė) (apibrėžiama sPGA balu ≥ 3 , o tiriamieji – kandidatais fototerapijai ir [arba] sisteminiai terapijai) ne trumpiau kaip 6 mėnesius.

Tiriamiesiems, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas gydymas Taltz, buvo suleista pradinė 160 mg dozė, o po to kas 2 savaites 12 savaičių vartota 80 mg dozė. Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems buvo pasiektas ne mažesnis kaip 0 (švari oda) arba 1 (minimalus odos pažeidimas) lyties organų *sPGA* (lyties organų *sPGA* 0/1) balų atsakas į gydymą. Dvyliktąją (12) savaitę reikšmingai didesnei daliai Taltz grupės pacientų, palyginti su placebo grupe, buvo pasiektas lyties organų *sPGA* 0/1 ir *sPGA* 0/1, nustatyto nepriklausomai nuo pradinio *BSA* (pradinis *BSA* 1 % - < 10 %, atitinkamai ≥ 10 %: lyties organų *sPGA* 0 arba 1: Taltz 71 %, atitinkamai 75 %; placebo: 0 %, atitinkamai 13 %). Reikšmingai didesnei daliai Taltz gydomų pacientų buvo pasiektas lyties organų skausmo, lyties organų niežėjimo, lyties organų psoriazės įtakos lytiniam aktyvumui baigčių, apie kurias pranešė pacientai (angl. *the patient-reported outcome measure [PRO]*), sunkumo rodmenų ir dermatologinės gyvenimo kokybės indekso (angl. *the Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) sumažėjimas.

8 lentelė. Veiksmingumo suaugusiesiems, kuriems diagnozuota lyties organų psoriazė, rodmenys tyrimo IXORA-Q 12-ąją savaitę; NRI^a

Vertinamosios baigtys	Taltz	Placebas	Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)
Atsitiktinės atrankos būdu suskirstytų pacientų skaičius (N)	N = 75	N = 74	
Lyties organų <i>sPGA</i> 0 arba 1	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
<i>sPGA</i> 0 arba 1	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
<i>DLQI</i> 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N, kurių pradinis <i>GPSS Itch NRS</i> balas ≥ 3	N = 62	N = 60	
Lyties organų <i>GPSS Itch</i> (pagerėjimas ≥ 3 balų)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N, kurių pradinis <i>SFQ-Item 2</i> balas ≥ 2	N = 37	N = 42	
<i>SFQ-item 2</i> balas 0 (niekada neribojami) arba 1 (retai ribojami)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Santrumpos: NRI = angl. *the Non-Responder Imputation* – tiriamųjų, kuriems nebuvo atsako, apklausa; *sPGA* = angl. *the static Physician Global Assessment* – statiškas bendrasis įvertinimas pagal gydytoją; *GPSS* = angl. *the Genital Psoriasis Symptom Scale* – lyties organų psoriazės simptomų skalė; *SFQ* = angl. *the Sexual Frequency Questionnaire* – lytinių santykių dažnumo klausimynas; *DLQI* = angl. *the Dermatology Quality of Life Index* – dermatologinės gyvenimo kokybės indeksas; ^b Bendrasis *DLQI* balas 0,1 rodo, kad odos būklė visiškai nedaro įtakos paciento gyvenimui. *sPGA* 0 arba 1 atitinka odą be pažeidimų (švarią) arba minimaliai pažeistą odą; *NRS* = angl. *Numeric Rating Scale* – skaitinio vertinimo skalė.

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) vaikų populiacijos pacientams

Keliuose centruose atliktame atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamajame tyrime (*IXORA-Peds*) dalyvavo 201 vaikų populiacijos nuo 6 metų iki 18 metų pacientas, kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė), apibrėžiama 3 ar daugiau *sPGA* balų, apimanti 10 % ar didesnę kūno paviršiaus plotą ir 12 ar daugiau *PASI* balų, kuriems buvo galima skirti fototerapiją ar sisteminę terapiją arba jų būklė nebuvo tinkamai kontroliuojama skiriant lokalaus poveikio terapiją.

Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti placebo (n = 56), etanerceptą (n = 30) arba Taltz (n = 115), skiriant dozes pagal kūno masę:

- < 25 kg: 40 mg 0 savaitę, vėliau – po 20 mg *Q4W* (n = 4);
- 25-50 kg: 80 mg 0 savaitę, vėliau – po 40 mg *Q4W* (n = 50);
- > 50 kg: 160 mg 0 savaitę, vėliau – po 80 mg *Q4W* (n = 147).

Pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti etanerceptą (pacientai, kuriems diagnozuota sunki psoriazė [žvynelinė]), vartojo 0,8 mg/kg dozė, neviršijant 50 mg vienoje dozėje, kas savaitę nuo 0 iki 11-os savaitės.

Atsakas į gydymą buvo įvertintas po 12 savaičių ir apibrėžiamas pacientų, kuriems buvo pasiekta kompleksinė vertinamoji baigtis [*sPGA* 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas su būklės pagerėjimu beveik 2 balais, palyginti su pradiniu rodmeniu], ir pacientų, kuriems buvo pasiektas *PASI* balo sumažėjimas bent 75 % (*PASI* 75), palyginti su pradiniu rodmeniu, dalimi.

Kitos 12-ą savaitę įvertintos vertinamosios baigtys buvo: pacientų, kuriems buvo pasiekti *PASI* 90, *PASI* 100, *sPGA* 0 balų ir niežėjimo sunkumo palengvėjimas, atsižvelgiant į sumažėjimą bent 4 balais pagal 11 balų niežėjimo skaitmeninę skalę, dalis.

Pacientų pradinio *PASI* mediana – 17 balų (kitimo sritis: 12-49). Sunkų ar labai sunkų sutrikimą rodančių *sPGA* balų tyrimo pradžioje buvo 49 % tiriamųjų. 22 % visų pacientų pirmiau buvo gydyti skiriant fototerapiją ir 32 % buvo vartoję įprastų sisteminio poveikio vaistinių preparatų psoriazei (žvynelinei) gydyti. 25 % pacientų (n = 43) buvo jaunesni kaip 12 metų (14 % pacientų [n = 24] buvo 6-9 metų, 11 % pacientų [n = 19] buvo 10-11 metų); 75 % (n = 128) buvo 12 metų ar vyresni.

Duomenys apie klinikinį atsaką pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė. Veiksmingumo vaikų populiacijos pacientams, kuriems diagnozuota plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė), duomenys, *NRI*

Vertinamosios baigtys	Taltz ^a (N = 115) n (%)	Placebas (N = 56) n (%)	Skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	Etanerceptas ^b (N = 30) n (%)	Skirtumas, palyginti su etanerceptu (95 % PI) ^b
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas ^c					
4-oji savaitė	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
12-oji savaitė ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
<i>PASI</i> 75					
4-oji savaitė	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
12-oji savaitė ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
<i>PASI</i> 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
<i>PASI</i> 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
<i>Itch</i> NRS (≥ 4 balų pagerėjimas) ^{d,e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) ^f	Neįvertinta	---

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytųjų gydyti tiriamųjų populiacijoje (angl. *the intent-to-treat population, ITT*); *NRI* = pacientai, kurie nereagavo į gydymą (angl. *non-responder imputation*).

^a 0 savaitę tiriamieji vartojo 160 mg, 80 mg arba 40 mg Taltz dozes, vėliau, atsižvelgiant į kūno masės kategoriją, – 12 savaičių kas 4 savaites buvo vartotos 80 mg, 40 mg arba 20 mg dozės.

^b Palyginimai su etanerceptu buvo vykdyti tarp ne JAV ar Kanadoje esančių pogrupių pacientų, kuriems diagnozuota sunki psoriazė (žvynelinė) (N Taltz grupėje = 38).

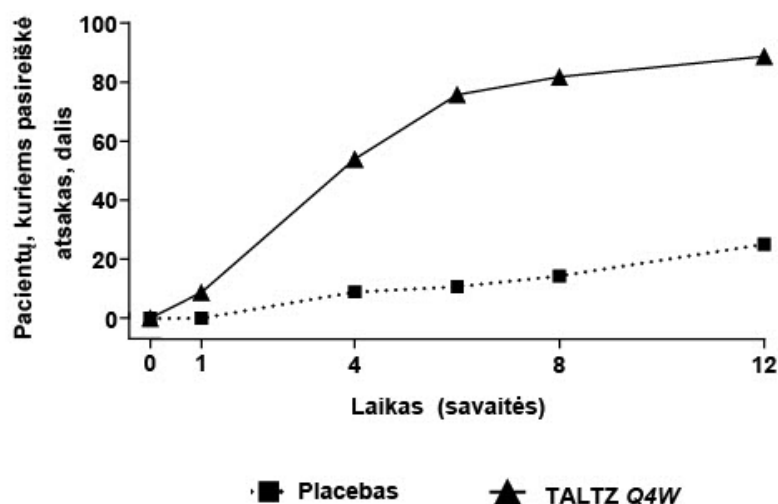
^c Kompleksinės pagrindinės vertinamosios baigtys.

^d Duomenys 12-ąją savaitę.

^e *Itch* NRS (≥ 4 balų palengvėjimas) pacientams, kurių pradinis *Itch* NRS ≥ 4 balų. *ITT* pacientų, kurių pradinis *Itch* NRS balas buvo ≥ 4 balų, skaičius: Taltz grupėje n = 83; PBO grupėje n = 40.

^f p < 0,001.

3 paveikslėlis. Pacientų, kuriems buvo pasiektas PASI 75, procentinė dalis psoriaze (žvyneline) sergančių vaikų populiacijoje nuo tyrimo pradžios iki 12-os savaitės pabaigos



Gydymo iksekizumabu grupėje pacientams pasireiškė kliniškai reikšmingai stipresnis *CDLQI / DLQI* (0,1) atsakas 12-ąją savaitę (*NRI*), palyginti su placebo. Skirtumas tarp gydymo grupių buvo akivaizdus jau nuo 4-osios savaitės.

12-ąją savaitę buvo stebėtas didesnis pagerėjimas, palyginti su placebo: nagų psoriazės (žvynelinės), išmatuotas pagal nagų psoriazės (žvynelinės) sunkumo indeksą (angl. *the Nail Psoriasis Severity Index* [*NAPSI* = 0: vartojant Taltz – 18 % (6 iš 34), vartojant placebo – 0 % (0 iš 12)]), galvos odos psoriazės (žvynelinės), išmatuotas pagal galvos odos psoriazės (žvynelinės) sunkumo indeksą (angl. *the Psoriasis Scalp Severity Index* [*PSSI* = 0: vartojant Taltz – 69 % (70 iš 102), vartojant placebo – 16 % (8 iš 50)]) bei delnų ir padų psoriazės (žvynelinės), išmatuotas pagal delnų ir padų psoriazės (žvynelinės) sunkumo indeksą (angl. *the Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [*PPASI* 75: vartojant Taltz – 53 % (9 iš 17), vartojant placebo – 11 % (1 iš 9)]).

Psoriazinis artritas

Taltz buvo tirtas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamųjų III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavusiems 780 pacientų buvo diagnozuotas aktyvus psoriazinis artritas (3 ar daugiau patinusių ir 3 ar daugiau skausmingų sąnarių), metu. Šių pacientų psoriazinio artrito (remiantis psoriazinio artrito klasifikacijos – angl. *Classification of Psoriatic Arthritis* [*CASPAR*] kriterijais) diagnozavimo mediana buvo 5,33 metų ir pacientai tuo metu turėjo paprastosios žvynelinės sukeltą odos pažaidą (94,0 %) arba turėjo diagnozuotos paprastosios žvynelinės istoriją, o 12,1 % pacientų pradėdant tyrimą buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė (žvynelinė). Prieš pradėdant tyrimą, atitinkamai 58,9 % ir 22,3 % psoriaziniu artritu sergančių pacientų buvo diagnozuotas entezitas ar daktilitas. Abiejų tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo *ACR* 20 atsakas (*ACR* – angl. *American College of Rheumatology* – Amerikos reumatologijos kolegija) 24-ąją savaitę, po to – ilgalaikiu pratęsimo laikotarpiu nuo 24-os savaitės iki 156-os savaitės (3 metus).

Remiantis psoriazinio artrito tyrimo 1 (*SPIRIT-PI*) duomenimis, aktyviu psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, kurie nebuvo gydyti biologiniais vaistinais preparatais, atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo, 40 mg adalimumabo dozė vieną kartą per parą kas 2 savaites (gydymo aktyviu vaistiniu preparatu kontrolinė grupė), Taltz 80 mg vieną kartą per parą kas 2 savaites (*Q2W*) arba 80 mg vieną kartą per parą kas 4 savaites (*Q4W*). Gydant pagal abu gydymo Taltz planus, buvo vartota 160 mg pradinė dozė. 85,3 % šiame tyrime dalyvavusių pacientų pirmiau buvo gydyti 1 ar daugiau cLEMARV. 53 % pacientų kartu vartojo MTX (vidutiniškai 15,8 mg dozė per savaitę). 67 % pacientų, kurie kartu vartojo MTX, vartojo 15 mg ar didesnes dozes. Pacientams, kurių atsakas 16-ąją savaitę buvo nepakankamas, buvo skirta gelbėjimo terapija (modifikuotas pagrindinis gydymas). Taltz *Q2W* ar *Q4W* grupių pacientai ir toliau vartojo iš pradžių paskirtą Taltz dozę. Pacientai, kurie vartojo

adalimumabą arba placebo, atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo perskirstyti į Taltz *Q2W* ar *Q4W* grupes 16-ąją arba 24-ąją savaitėmis, atsižvelgiant į atsako būseną. Gydomo Taltz pratęsimo 3 metų laikotarpį baigė 243 pacientai.

Psoriazinio artrito tyrime 2 (*SPIRIT-P2*) dalyvavę pacientai, kurie pirmiau buvo gydyti kuriuo nors TNF blokatoriumi ir nutraukė gydymą TNF blokatoriumi arba dėl nepakankamo veiksmingumo, arba dėl netoleravimo (anti-TNF-IR pacientai). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo, Taltz 80 mg vieną kartą per parą kas 2 savaites (*Q2W*) arba 80 mg vieną kartą per parą kas 4 savaites (*Q4W*). Gydant pagal abu gydymo Taltz planus, buvo vartota 160 mg pradinė dozė. Atitinkamai 56 % ir 35 % pacientų atsakas į 1 arba 2 TNF blokatorius buvo nepakankamas. Iš 363 *SPIRIT-P2* tyrime dalyvavusių pacientų, 41 % kartu vartojo MTX (vidutiniškai 16,1 mg per savaitę). 73,2 % pacientų kartu vartojo 15 mg ar didesnę MTX dozę. Pacientams, kurių atsakas 16-ąją savaitę buvo nepakankamas, buvo skirta gelbėjimo terapija (modifikuotas pagrindinis gydymas). Taltz *Q2W* ar *Q4W* grupių pacientai ir toliau vartojo iš pradžių paskirtą Taltz dozę. Pacientai, kurie vartojo placebo, atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo perskirstyti į Taltz *Q2W* ar *Q4W* o grupes 16-ąją arba 24-ąją savaitėmis, atsižvelgiant į atsako būseną. Gydomo Taltz pratęsimo 3 metų laikotarpį baigė 168 pacientai.

Požymiai ir simptomai

Gydymas Taltz, palyginti su placebo, lėmė reikšmingą ligos aktyvumo rodmenų pagerėjimą 24-ąją savaitę (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. SPIRIT-P1 ir SPIRIT-P2 tyrimų veiksmingumo 24-ąją savaitę duomenys

Vertinamosios baigtys	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz <i>Q4W</i> (N = 107)	Taltz <i>Q2W</i> (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz <i>Q4W</i>	Taltz <i>Q2W</i>	PBO (N = 118)	Taltz <i>Q4W</i> (N = 122)	Taltz <i>Q2W</i> (N = 123)	Taltz <i>Q4W</i>	Taltz <i>Q2W</i>	
ACR 20 atsakas, n (%)												
24-oji savaitė	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 atsakas, n (%)												
24-oji savaitė	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 atsakas, n (%)												
24-oji savaitė	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	
Minimalus ligos aktyvumas (MLA), n (%)												
24-oji savaitė	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 ir PASI 100 atsakas pacientams, kuriems pradedant gydymą, žvynelinės sukeltas odos pažeidimas apima 3 % ir didesnę KPP, n (%)												
24-oji savaitė	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	

Santrumpos: ACR 20 / 50 / 70 = 20 % / 50 % / 70 % atsakas pagal Amerikos reumatologijos kolegiją (angl. American College of Rheumatology) dažnis. ADA = adalimumabas. KPP = kūno paviršiaus plotas. PI = pasikliautinis intervalas. Q4W = Taltz 80 mg dozės vartojimas kas 4 savaites. Q2W = Taltz 80 mg dozės vartojimas kas 2 savaites. N = pacientų analizuojamojoje populiacijoje skaičius. n

= pacientų konkrečioje kategorijoje skaičius. NRI = pacientai, kurie nereagavo į gydymą (angl. non-responder imputation). PASI 100 = žvynelinės apimto ploto ir sunkumo indekso (angl. psoriasis area and severity index) pagerėjimas 100 %. PBO = placebo.

Pastaba: pacientai, kuriems buvo skirta gelbėjimo terapija 16-ąją savaitę ar nutraukė gydymą arba apie kuriuos nėra duomenų, 24-ąją savaitės analizėje buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą. Kartu vartoti cLEMARV buvo MTX, leflunomidis ir sulfasalazinas.

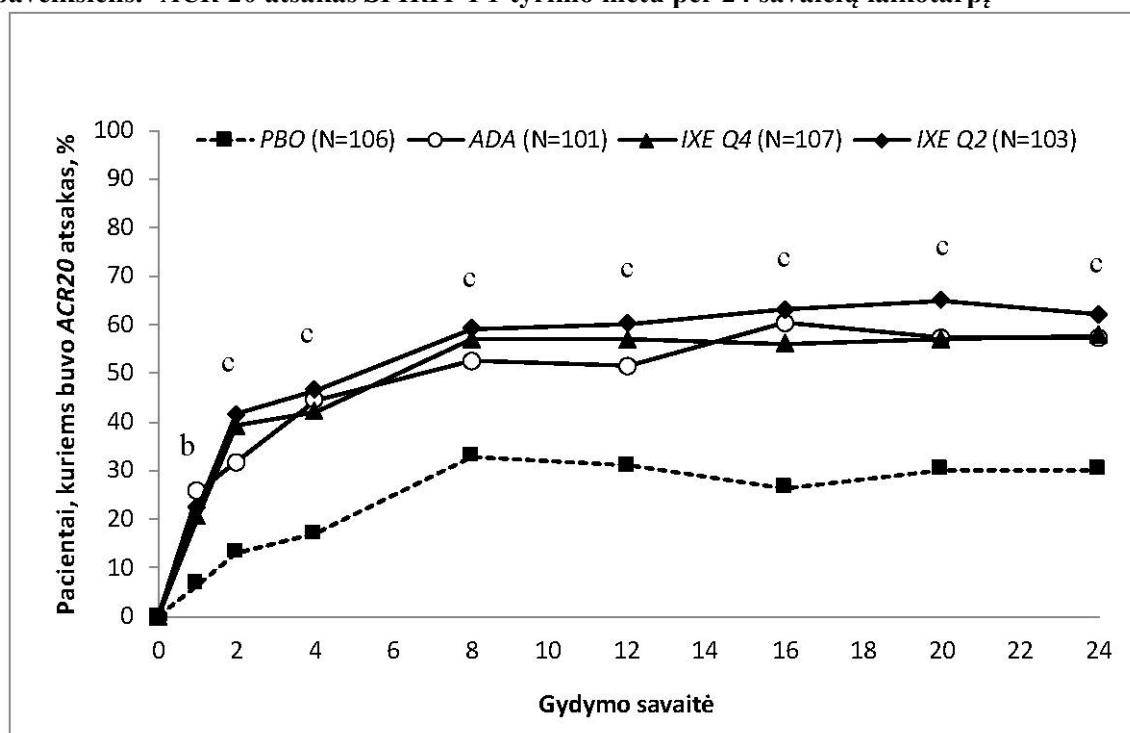
^a $p < 0,05$. ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Remiantis pacientų, kuriems prieš pradėdant gydymą buvo diagnozuotas daktilitas ar entezitas, gydymas Taltz *Q4W*, palyginti su placebo, palengvino daktilitą ir entezitą 24-ąją savaitę (sumažėjimas atitinkamai 78 %, palyginti su 24 %, $p < 0,001$, ir 39 %, palyginti su 21 %, $p < 0,01$).

Remiantis pacientų, kurių žvynelinė prieš pradėdant tyrimą buvo apėmusi 3 % ar didesnę KPP, duomenimis, odos pažeidimas sumažėjimas 12-ąją savaitę, įvertintas pagal žvynelinės pažeidimo ploto sunkumo indekso pagerėjimą 75 % (angl. *Psoriasis Area Severity Index [PASI 75]*), buvo 67 % (94 iš 141) gydant pagal *Q4W* planą, ir 9 % (12 iš 134) vartojant placebo ($p < 0,001$). Pacientų, kuriems buvo nustatytas PASI 75, PASI 90 ir PASI 100 atsakas, dalis 24-ąją savaitę buvo didesnė, gydant pagal *Q4W* planą, palyginti su placebo ($p < 0,001$). Remiantis pacientų, kuriems kartu pasireiškė vidutinio sunkumo ar sunki žvynelinė ir psoriazinis artritas, duomenimis, PASI 75, PASI 90 ir PASI 100 atsako dažnis vartojant Taltz pagal *Q2W* dozavimo planą buvo reikšmingai didesnis, palyginti su placebo vartojimu ($p < 0,001$), ir buvo pastebėta kliniškai reikšminga nauda, palyginti su gydymu pagal *Q4W* dozavimo planą.

Atsakas į gydymą Taltz buvo reikšmingai didesnis nei į placebo jau nuo pirmosios savaitės (ACR 20), 4-ąją savaitę (ACR 50) ir 8-ąją savaitę (ACR 70) ir išsilaikė per 24 savaites. Pacientams, kurie liko tyrime, poveikis išsilaikė 3 metus.

4 paveikslėlis. ACR 20 atsakas SPIRIT-P1 tyrimo metu per 24 savaitių laikotarpį



Vartojant Taltz ir pagal *Q2W*, ir pagal *Q4W*: ^b $p < 0,01$ ir ^c $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Remiantis SPIRIT-P1 ir SPIRIT-P2 duomenimis, pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, buvo nustatytas panašus ACR 20 / 50 / 70 atsakas, nepriklausomai nuo to, ar jie cLEMARV, įskaitant gydymą MTX, kartu vartojo ar nevartojo.

Remiantis *SPIRIT-P1* ir *SPIRIT-P2* duomenimis, buvo stebėtas visų *ACR* balo sudedamųjų dalių pagerėjimas, įskaitant paciento skausmo įvertinimą. Pacientų, pasiekusių atsaką pagal modifikuotą psoriazinio artrito atsako kriterijų (angl. *Psoriatic Arthritis Response Criteria [PsARC]*), dalis 24-ąją savaitę buvo didesnė Taltz gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe.

Remiantis *SPIRIT-P1* duomenimis, atsižvelgiant į *ACR 20 / 50 / 70*, *MLA*, entezito baigtis, daktilito baigtis ir *PASI 75 / 90 / 100* atsako dažnius, veiksmingumas išsilaikė iki 52-osios savaitės.

Nustatyta, kad Taltz veiksmingumas ir saugumas nepriklauso nuo amžiaus, lyties, rasės, ligos trukmės, pradinės kūno masės, pradinės žvynelinės apimties, pradinio *CRB*, pradinio *DAS28-CRP*, kartu vartojamų kortikosteroidų ir ankstesnio gydymo biologiniais vaistinėmis preparatais. Taltz buvo veiksmingas anksčiau biologiniais vaistinėmis preparatais negydytiems ir gydytiems pacientams bei pacientams, kuriems gydymas biologiniais vaistinėmis preparatais buvo neveiksmingas.

Remiantis *SPIRIT-P1* duomenimis, 63 pacientai užbaigė 3 metų gydymo iksekizumabu *Q4W* laikotarpį. Iš 107 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti iksekizumabą *Q4W* (*NRI* analizė *ITT* populiacijoje), 156-ąją savaitę 54 pacientams (50 %) pasireiškė *ACR20*, 41 pacientui (38 %) – *ACR50*, 29 pacientams (27 %) – *ACR70* ir 36 pacientams (34 %) – *MLA* atsakas.

Remiantis *SPIRIT-P2* duomenimis, 70 pacientų užbaigė 3 metų gydymo iksekizumabu *Q4W* laikotarpį. Iš 122 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti iksekizumabą *Q4W* (*NRI* analizė *ITT* populiacijoje), 156-ąją savaitę 56 pacientams (46 %) pasireiškė *ACR20*, 39 pacientams (32 %) – *ACR50*, 24 pacientams (20 %) – *ACR70* ir 33 pacientams (27 %) – *MLA* atsakas.

Radiografinis atsakas

Remiantis *SPIRIT-P1* duomenimis, struktūrinės pažaidos progresavimo sulėtėjimas buvo įvertintas radiografiškai ir išreikštas modifikuoto bendrojo Sharp balo (angl. *modified total Sharp Score [mTSS]*) ir jo dedamųjų – erozijos balo (angl. *the Erosion Score [ES]*) ir sąnario ertmės susiaurėjimo balo (angl. *the Joint Space Narrowing score [JSN]*) pokyčiu 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis, palyginti su pradiniais duomenimis. 24-osios savaitės duomenys pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. Modifikuoto bendrojo Sharp balo pokytis *SPIRIT-P1* duomenimis

					Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	PBO (N = 106)	Taltz <i>Q4W</i> (N = 107)	Taltz <i>Q2W</i> (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz <i>Q4W</i>	Taltz <i>Q2W</i>
Pradinis balas, vidurkis (SN)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	ND	ND
Pokytis 24-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, <i>LSM</i> (SP)	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

Santrumpos: *ADA* = adalimumabas. *PI* = pasikliautinis intervalas. *Q4W* = Taltz 80 mg kas 4 savaites. *Q2W* = Taltz 80 mg kas 2 savaites. *LSM* = mažiausiųjų kvadratų vidurkis (angl. *least squares mean*). *N* = pacientų analizuojamojoje populiacijoje skaičius. *PBO* = placebo.

SN = standartinis nuokrypis. *SP* = standartinė paklaida.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Taltz sustabdė radiologinės pažaidos progresavimą (11 lentelė) 24-ąją savaitę. Procentinė pacientų, kuriems nebuvo radiologinio sąnarių pažaidos progresavimo (apibūdinamo *mTSS* 0,5 ar mažesniu pokyčiu, palyginti su pradiniu rodmeniu), dalis per laikotarpį nuo atsitiktinio suskirstymo į grupes iki 24-osios savaitės 94,8 % Taltz *Q2W* grupėje ($p < 0,001$), 89,0 % Taltz *Q4W* grupėje ($p < 0,026$), 95,8 % adalimumabo grupėje ($p < 0,001$) ir visais atvejais palyginti su 77,4 % vartojant placebo. Remiantis 52-osios savaitės duomenimis, vidutinis *mTSS* pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo 0,27 placebo / Taltz *Q4W*, 0,54 Taltz *Q4W* / Taltz *Q4W* ir 0,32 adalimumabo / Taltz *Q4W* atveju. Procentinė pacientų, kuriems nebuvo radiologinės sąnario pažaidos progresavimo per laikotarpį nuo atsitiktinio suskirstymo į grupes iki 52-osios savaitės, dalis buvo 90,9 % placebo / Taltz *Q4W*, 85,6 %

Taltz *Q4W* / Taltz *Q4W* ir 89,4 % adalimumabo / Taltz *Q4W* atveju. Pacientams nebuvo struktūrinio progresavimo nuo gydymo pradžios (apibrėžiamas kaip $mTSS \leq 0,5$) išvardytose gydymo grupėse: placebo / Taltz *Q4W* 81,5 % (N = 22/27), Taltz *Q4W* / Taltz *Q4W* 73,6 % (N = 53/72) ir adalimumabas / Taltz *Q4W* 88,2 % (N = 30/34).

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Remiantis *SPIRIT-P1* ir *SPIRIT-P2* duomenimis, pacientų, gydytų Taltz *Q2W* ($p < 0,001$) ir *Q4W* ($p < 0,001$), fizinės funkcijos pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis, palyginti su vartojusiais placebo, atsižvelgiant į negalios *HAQ-DI* (angl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* – negalios indeksas pagal sveikatos vertinimo klausimyną) indeksą 24-ąją savaitę ir išsilaikė iki 52-osios savaitės *SPIRIT-P1* tyrimo metu.

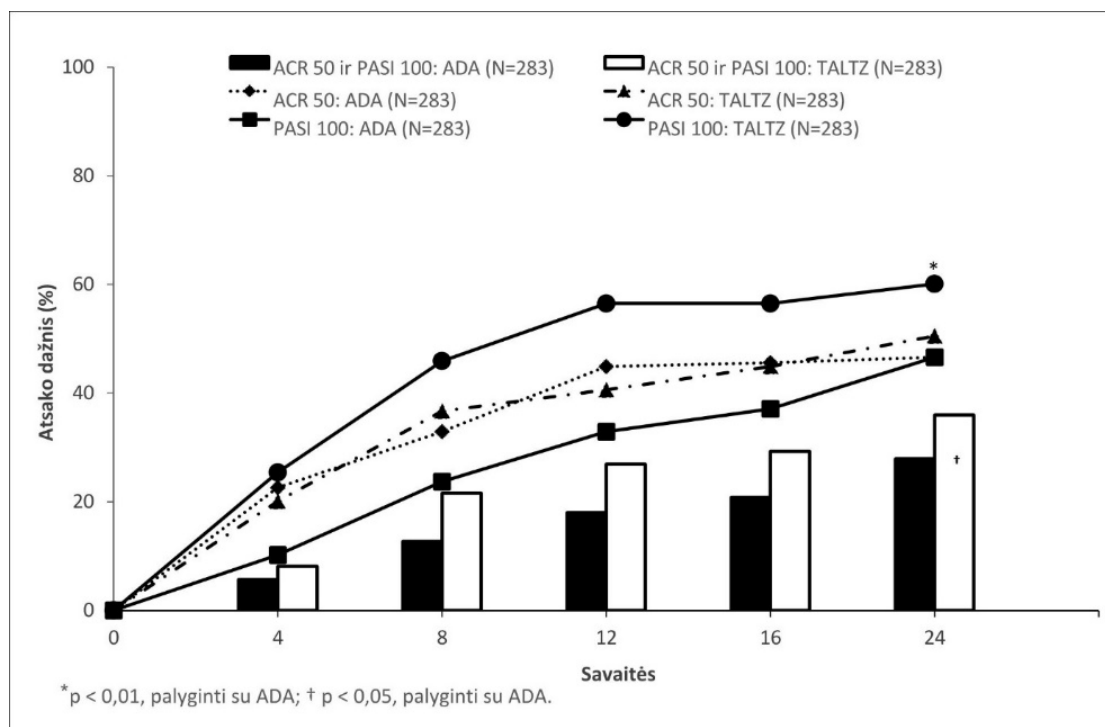
Taltz gydytiems pacientams buvo nustatytas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, kuris buvo įvertintas pagal *SF-36 PCS* (angl. *the Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey* – sveikatos tyrimo 36 trumposios formos fizinio komponento santrauka) balą ($p < 0,001$). Be to, buvo nustatytas nuovargio, įvertinto pagal nuovargio sunkumo NRS balą, palengvėjimas ($p < 0,001$).

IV fazės, tiesioginio palyginimo tyrimas po vaistinio preparato patekimo į rinką

Taltz veiksmingumas ir saugumas buvo tirti keliuose centruose atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, palyginimo su adalimumabu (ADA) tyrimo (*SPIRIT-H2H*) metu, kuriame dalyvavo 566 pacientai, sergantys PsA, pirmiau negydyti biologiniais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais (bLEMARV). Prieš pradėdant tyrimą, pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal tai, ar kartu vartojo cLEMARV ir sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia žvyneline ($PASI \geq 12$, $KPP \geq 10$ ir $sPGA \geq 3$).

Atsižvelgiant į pagrindinį tyrimo tikslą, Taltz buvo pranašesnis už ADA: tuo pačiu metu pasiektas *ACR 50* ir *PASI 100* atsakas 24-ąją savaitę (Taltz 36,0 %, palyginti su ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % pasikliautinis intervalas [0,5 %, 15,8 %]). Be to, buvo nustatyta, kad Taltz poveikis yra neblogesnis (prieš tyrimą apibrėžta neblogesnio vaistinio preparato riba -12 %) už ADA, atsižvelgiant į *ACR 50* (numatytų gydyti pacientų populiacijos [angl. *ITT*] duomenų analizė: 3,9 % skirtumas, palyginti su ADA; 95 % pasikliautinis intervalas [-4,3 %; 12,1 %]; išgyvenimo ligai neprogresuojant [angl. *PPS*] duomenų analizė: vartojant Taltz – 52,3 %, vartojant ADA – 53,1 %, skirtumas: -0,8 % [PI: -10,3 %; 8,7 %]) ir pranašumas, atsižvelgiant į *PASI 100* 24-ąją savaitę (60,1 % vartojant Taltz, palyginti su 46,6 % vartojant ADA, $p = 0,001$), kurios buvo pagrindinės antraeilės šio tyrimo vertinamosios baigtys. Didesnė dalis Taltz gydytų pacientų, palyginti su kartu vartojusiais ADA, 52-ąją savaitę pasiekė *ACR50* ir *PASI 100* [39 % (111 iš 283), palyginti su 26 % (74 iš 283)], ir *PASI 100* [64 % (182 iš 283), palyginti su 41 % (117 iš 283)]. Gydymas Taltz ir ADA sukėlė panašų *ACR50* atsaką [49,8 % (141 iš 283), palyginti su 49,8 % (141 iš 283)]. Skiriant monoterapiją arba vartojant kartu su metotreksatu, atsakai į Taltz buvo suderinami.

5 paveikslėlis. Pagrindinė vertinamoji baigtis (ACR 50 ir PASI 100 kartu paėmus) ir pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys (ACR 50; PASI 100) atsako dažnis 0-24-ąją savaitėmis [ITT populiacija, NRI]**



** Taltz 160 mg 0 savaitę, vėliau po 80 mg kas 2 savaites iki 12-os savaitės ir po to – kas 4 savaites pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja žvyneline, arba 160 mg 0 savaitę, vėliau po 80 mg kas 4 savaites kitiems pacientams, ADA 80 mg 0 savaitę, vėliau – po 40 mg kas 2 savaites nuo 1-os savaitės pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja žvyneline, arba 40 mg 0 savaitę, vėliau – po 40 mg kas 2 savaites kitiems pacientams. Reikšmingumo lygis nurodytas tik vertinamosios baigties, kuri buvo apibrėžta prieš tyrimą ir įvairiapusiškai iširta.

Ašinis spondiloartritas

Taltz buvo tirtas trijuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose (du ašinio spondiloartrito su radiografiniais požymiais ir vienas ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių), kuriuose dalyvavo 960 ašiniu spondiloartritu sergančių suaugusių pacientų.

Ašinis spondiloartritas su radiografiniais požymiais

Taltz buvo tirtas dviejuose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose (COAST-V ir COAST-W), gydant iš viso 657 suaugusius pacientus, kurių liga buvo aktyvi, apibrėžiama 4 BASDAI (angl. the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas) ar didesniu ir 4 balų ar didesniu pagal skaitmeninę skalę bendruoju nugaros skausmu, nepaisant nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) vartojimo. Pradedant abu tyrimus, pacientai turėjo simptomų vidutiniškai 17 metų (mediana 16 metų). Pradedant tyrimus, maždaug 32 % pacientų kartu vartojo įprastą LEMARV.

COAST-V buvo tirti 341 pirmiau biologiniais vaistinais preparatais negydytas pacientas, gydyti arba Taltz 80 mg ar 160 mg doze 0 savaitę, vėliau – po 80 mg kas 2 (Q2W) ar kas 4 savaites (Q4W), 40 mg adalimumabo kas 2 savaites arba placebo. Placebą vartojantiems pacientams po pakartotinės atsitiktinės atrankos 16-ą savaitę buvo paskirta vartoti Taltz (160 mg pradinė dozė, vėliau – po 80 mg Q2W ar Q4W). Adalimumabą vartojantiems pacientams po pakartotinės atsitiktinės atrankos 16-ą savaitę buvo paskirta vartoti Taltz (80 mg Q2W ar Q4W).

COAST-W buvo tirti 316 pacientų, kurie pirmiau buvo gydyti 1 ar 2 TNF inhibitoriais (90 % į gydymą reagavo nepakankamai ir 10 % netoleravo TNF inhibitorių). Visi pacientai buvo gydyti arba Taltz 80 mg ar 160 mg doze 0 savaitę, vėliau – po 80 mg kas *Q2W* ar *Q4W*, arba placebo. Placebą vartojantiems pacientams po pakartotinės atsitiktinės atrankos 16-ą savaitę buvo paskirta vartoti Taltz (160 mg pradinė dozė, vėliau – po 80 mg *Q2W* ar *Q4W*).

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16-ą savaitę buvo pasiektas 40 balų atsakas pagal Tarptautinės spondiloartrito draugijos įvertį (angl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS40*) procentinė dalis.

Klinikinis atsakas

Remiantis abiejų tyrimų duomenimis, Taltz 80 mg *Q2W* ar 80 mg *Q4W* gydytiems pacientams pasireiškė didesnis *ASAS40* ir *ASAS20* atsako pagerėjimas 16-ą savaitę, palyginti su placebo (12 lentelė). Pacientų atsakas buvo panašus ir nepriklausė nuo kartu taikomo gydymo. Remiantis *COAST-W* duomenimis, atsakas buvo stebėtas nepriklausomai nuo pirmiau vartotų TNF inhibitorių kiekio.

12 lentelė. *COAST-V* ir *COAST-W* veiksmingumo duomenys 16-ą savaitę

	<i>COAST-V</i> , pirmiau biologiniais vaistais negydyti				<i>COAST-W</i> , gydyti TNF inhibitoriumi		
	Taltz 80 mg <i>Q4W</i> ^a (N=81)	Placebas (N=87)	Skirtumas, palyginti su placebo ^g	adalimumabas 40 mg <i>Q2W</i> (N=90)	Taltz 80 mg <i>Q4W</i> ^c (N=114)	Placebas (N=104)	Skirtumas, palyginti su placebo ^g
<i>ASAS20</i> atsakas ^b , n (%), <i>NRI</i>	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)**
<i>ASAS40</i> atsakas ^{b,c} , n (%), <i>NRI</i>	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)*
<i>ASDAS</i>							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	-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)***
<i>BASDAI</i> balas							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	-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)***
<i>MRI Spine SPARCC</i> ^d							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	-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)**
<i>BASDAI50</i> ^e n (%), <i>NRI</i>	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)*
<i>ASDAS</i> <2,1, n (%) (mažas ligos aktyvumas), <i>NRI</i>	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)**
<i>ASDAS</i> <1,3, n (%) (liga neaktyvi), <i>NRI</i>	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)
<i>ASAS HI</i> ^f							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	-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)*
<i>SF-36 PCS</i>							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	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)***

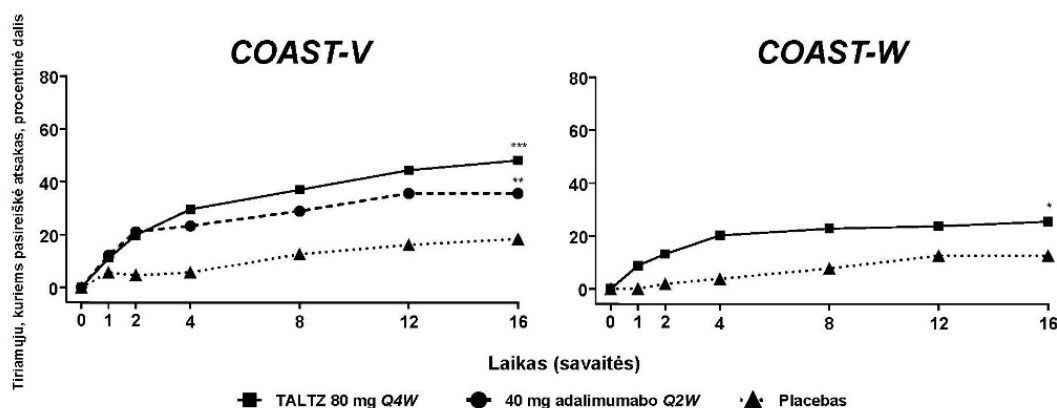
Santrumpos: N = pacientų numatytųjų gydyti (angl. intent-to-treat) populiacijoje skaičius. NRI = angl. Non-responder Imputation – tiriamųjų, kuriems nebuvo atsako, įtraukimas; pacientai, apie kuriuos trūksta duomenų, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nėra atsako.

ASAS HI = angl. Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index – Tarptautinės spondiloartrito draugijos sveikatos indekso įvertis. ASDAS = angl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas. BASDAI = angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas. Pokytis, palyginti su pradiniu = mažiausiųjų kvadratų vidurkis (angl. least square mean, LSM) pokytis 16-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu. MRI spine SPARCC = angl. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas – stuburo magnetinio rezonanso tomografija (23 diskovertebraliųjų vienetų skale).

- ^a 0 savaitę pacientai vartojo 80 mg ar 160 mg Taltz dozes.
- ^b ASAS20 atsakas apibrėžiamas kaip 20 % ar didesnis pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas, palyginti su pradiniu, 1 ar daugiau vienetų (kitimo sritis nuo 0 iki 10) 3 ar daugiau iš 4 domenų (bendras paciento įvertinimas, stuburo skausmas, funkcija ir uždegimas) ir nebuvimas likusių domenų pablogėjimo 20 % ar daugiau arba 1 ar daugiau vienetų (kitimo sritis nuo 0 iki 10). ASAS40 atsakas apibrėžiamas kaip ≥ 40 % pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas, palyginti su pradiniu, ≥ 2 vienetų ≥ 3 iš 4 domenų, nepablogėjant likusiems domenams.
- ^c Pagrindinė vertinamoji baigtis.
- ^d ITT pacientų, kuriems prieš tyrimo pradžią buvo MRT duomenų, skaičius: COAST-V: Taltz, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: Taltz, $n = 58$; PBO, $n = 51$.
- ^e BASDAI50 atsakas apibrėžiamas kaip BASDAI balo, palyginti su pradiniu, pagerėjimas 50 % ar daugiau.
- ^f ASAS HI: Tarptautinės spondiloartrito draugijos sveikatos indekso įvertis pagal visus domenų.
- ^g Pateiktų kategorinių kintamųjų verčių procentinis skirtumas (95 % PI) ir LSM (angl. least squares mean - mažiausiųjų kvadratų vidurkis) nuolatinių kintamųjų skirtumas (95 % PI).
- ^h Vėlesnė (angl. post hoc) analizė, nekoreguota atsižvelgiant į daugialypiškumą.
- ⁱ Apibrėžta iš anksto, bet nenumatyta daugialypiškumas.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Pagerėjo pagrindiniai ASAS40 atsako kriterijų komponentai (stuburo skausmas, BASFI, bendras paciento įvertinimas, sąstingis) ir kiti ligos aktyvumo rodmenys, įskaitant CRB, 16-ąją savaitę.

6 paveikslėlis. Procentinė dalis pacientų, per 16 savaičių pasiekusių ASAS40 atsaką COAST-V ir COAST-W tyrimuose, NRI^a



- ^a Pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nepasireiškė atsakas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Panašus ASAS40 atsakas pacientams buvo stebėtas nepriklausomai nuo pradinės CRB koncentracijos, pradinio ASDAS balo ir MRI spine SPARCC balo. ASAS40 atsakas pasireiškė nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rasės, ligos trukmės, pradinės kūno masės, pradinio BASDAI balo ir pirmesnio biologinio gydymo.

COAST-V ir COAST-W tyrimų duomenimis, įvertinus vertinamąsias baigtis, nurodytas 12 lentelėje, įskaitant ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI ir ASAS HI atsako dažnius, veiksmingumas išsilaiškė iki 52-os savaitės.

Su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

Palyginti su placebo, stuburo skausmo sumažėjimas buvo stebėtas nuo pirmosios savaitės ir pagerėjimas išsilaiškė 16 savaičių [Taltz, palyginti su placebo: COAST-V -3,2, palyginti su -1,7;

COAST-W -2,4, palyginti su -1,0]; palyginti su placebo, 16-ąją savaitę buvo stebėtas sumažėjęs nuovargis ir padidėjęs stuburo mobilumas. Stuburo skausmo ir nuovargio sumažėjimas bei stuburo mobilumo padidėjimas išsilaikė 52 savaites.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Taltz buvo tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame tyrime, kuriame buvo 52 savaičių placebo kontroliuojamasis laikotarpis (*COAST-X*), kuriame dalyvavo 303 suaugę pacientai, ne trumpiau kaip 3 mėnesius sergantys aktyviu ašiniu spondiloartritu. Pacientams turėjo būti objektyvių uždegimo požymių, nustatytų pagal padidėjusią C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentraciją ir (arba) sakroilijitą magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) duomenimis bei turėjo nebūti radiografiškai patvirtintos sakroilijiacinių sąnarių struktūrinės pažaidos. Pacientams buvo diagnozuota aktyvi liga, kuri apibrėžta 4 ar daugiau Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indekso (*BASDAI*) balų ir 4 ar daugiau balų nugaros skausmu pagal nuo 0 iki 10 skaitmeninio vertinimo skalę (angl. *Numerical Rating Scale, NRS*), nepaisant gydymo nesteroidiniais vaistais preparatais nuo uždegimo (NVNU). Pacientai suvartojo Taltz 80 mg ar 160 mg dozę 0 savaitę, po to – po 80 mg kas 2 savaites (*Q2W*) ar 80 mg kas 4 savaites (*Q4W*) arba su placebo. Buvo leidžiama keisti dozę ir (arba) pradėti kartu vartoti kitus vaistinius preparatus (NVNU, įprastus LEMARV, kortikosteroidus, analgetikus), pradedant nuo 16-os savaitės.

Pradedant tyrimą pacientams *axSpA* be radiografinių požymių simptomų buvo vidutiniškai 11 metų. Maždaug 39 % pacientų kartu vartojo įprastų LEMARV.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinė pacientų, kuriems 16-ąją savaitę buvo pasiektas Tarptautinės spondiloartrito draugijos sveikatos indekso *ASAS40* atsakas, dalis.

Klinikinis atsakas

ASAS40 atsaką 16-ąją savaitę pasiekė didesnė Taltz 80 mg *Q4W* gydomų pacientų dalis (13 lentelė). Atsakas buvo panašus nepriklausomai nuo kartu vartojamų kitų vaistinių preparatų.

13 lentelė. *COAST-X* veiksmingumo 16-ąją savaitę duomenys, *NRI*^{a,b}

	Taltz 80 mg <i>Q4W</i>^c (N=96)	Placebas (N=105)	Skirtumas, palyginti su placebo^h
<i>ASAS20</i> atsakas ^d , n (%), <i>NRI</i>	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5, 28,8)*
<i>ASAS40</i> atsakas ^{d,e} , n (%), <i>NRI</i>	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2, 28,5)**
<i>ASDAS</i>			
Pokytis, palyginti su pradiniu	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
<i>Pradinis</i>	3,8	3,8	
<i>BASDAI</i> balas			
Pokytis, palyginti su pradiniu	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
<i>Pradinis</i>	7,0	7,2	
<i>MRI SIJ SPARCC</i> ^f			
Pokytis, palyginti su pradiniu	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
<i>Pradinis</i>	5,1	6,3	
<i>ASDAS</i> < 2,1, n (%)	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3, 26,3) **
(mažas ligos aktyvumas), <i>NRI</i> ^g			
<i>SF-36 PCS</i>			
Pokytis, palyginti su pradiniu	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
<i>Pradinis</i>	33,5	32,6	

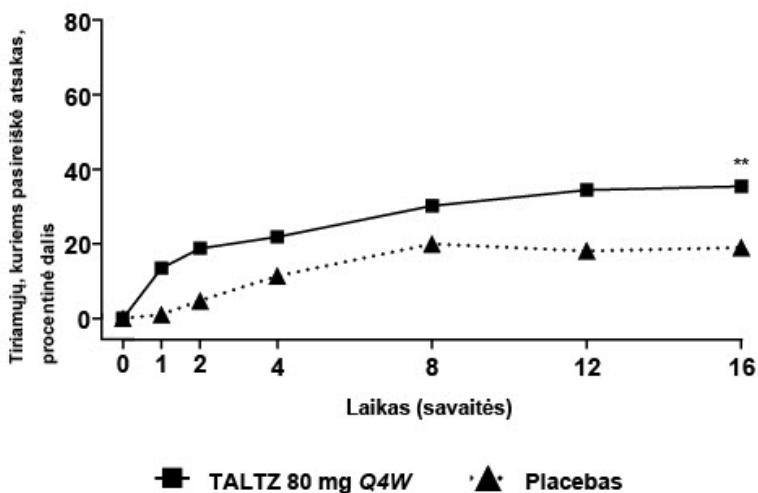
^a Santrumpos: *N* = pacientų numatytųjų gydyti (angl. *intent-to-treat*) populiacijoje skaičius. *NRI* = angl. *Non-responder Imputation* – tiriamųjų, kuriems nebuvo atsako. *ASDAS* = angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas. *BASDAI* = angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas. Pokytis, palyginti su pradiniu = mažiausiųjų kvadratų vidurkio pokytis 16-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu. *MRI SIJ SPARCC* = angl. *Spondyloarthritis Research Consortium*

of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas – sakroiliacinio sąnario magnetinio rezonanso tomografija.

- ^b Pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nepasireiškė atsakas.
- ^c 0 savaitę pacientai vartojo 80 mg ar 160 mg Taltz dozes.
- ^d ASAS20 atsakas apibrėžiamas kaip 20 % ar didesnis pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas, palyginti su pradiniu, 1 ar daugiau vienetų (kitimo sritis nuo 0 iki 10) 3 ar daugiau iš 4 domenų (bendras paciento įvertinimas, stuburo skausmas, funkcija ir uždegimas) ir nebuvimas likusių domenų pablogėjimo 20 % ar daugiau arba 1 ar daugiau vienetų (kitimo sritis nuo 0 iki 10). ASAS40 atsakas apibrėžiamas kaip 40 % ar didesnis pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas, palyginti su pradiniu, 2 ar daugiau vienetų 3 ar daugiau iš 4 domenų, nepablogėjant likusiems domenams.
- ^e Pagrindinė vertinamoji baigtis 16-ąją savaitę.
- ^f ITT pacientų, kuriems yra pradinių ir 16-os savaitės MRT duomenų, skaičius: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.
- ^g Pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nepasireiškė atsakas. Procentinė dalis apskaičiuota, atsižvelgiant į ITT pacientų, kurių pradinis ASDAS 2,1 ar daugiau, skaičių.
- ^h Pateiktų kategorinių kintamųjų verčių procentinis skirtumas (95 % PI) ir nuolatinių kintamųjų LSM skirtumas (95 % PI).
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Pagrindinių ASAS40 atsako kriterijaus dedamųjų (stuburo skausmas, BASFI, bendrasis paciento įvertinimas) ir kitų ligos aktyvumo rodmenų, įskaitant CRB, pagerėjimas rodo reikšmingą klinikinį pagerėjimą 16-ąją savaitę.

7 paveikslėlis. Procentinė dalis pacientų, per 16 savaitių pasiekusių ASAS40 atsaką COAST-X tyrime, NRI^a



- ^a Pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nepasireiškė atsakas. ** $p < 0,01$, palyginti su placebo.

Įvertinus 13 lentelėje nurodytas vertinamąsias baigtis, veiksmingumas išsilaikė iki 52-os savaitės.

Su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

Palyginti su placebo, stuburo skausmo sumažėjimas buvo stebėtas nuo pirmosios savaitės ir pagerėjimas išsilaikė 16 savaitių [Taltz, palyginti su placebo: COAST-X -2,4, palyginti su -1,5]. Be to, palyginti su placebo, daugiau Taltz gydomų pacientų buvo geros sveikatos būklės (ASAS HI ≤ 5) 16-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

Ilgalaikės ašinio spondiloartrito baigtys

Tris pagrindinius *COAST-V/W/X* (52 savaitės) tyrimus užbaigusiems pacientams buvo pasiūlyta dalyvauti ilgalaikiame tęsiamu gydymu ir atsitiktinių imčių nutraukimo tyrime (*COAST-Y*, į kurio Taltz vartojimo kas 4 [Q4W] ir 2 savaites [Q2W] grupės buvo įtraukti atitinkamai 350 ir 423 pacientai). Pacientų, kuriems buvo pasiekta remisija (ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas [angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS*] bent vieną kartą buvo mažesnis kaip 1,3 balo ir nebuvo 2,1 ar didesnių *ASDAS* balų 16-ąją ir 20-ąją savaitėmis), grupėje (157 iš 773, 20,3 %) 155 pacientai, kurie buvo gydyti Taltz iki 76 savaitių, 24-ąją *COAST-Y* tyrimo savaitę atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes (placebas, N = 53; Taltz Q4W, N = 48; ir Taltz Q2W, N = 54); iš jų, 148 (95,5 %) užbaigė tyrimą per 64-osios savaitės apsilankymą (placebas, N = 50; Taltz Q4W, N = 47; Taltz Q2W, N = 51). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu nutraukus gydymą, nebuvo paūmėjimo per 24-64 savaitių laikotarpį, dalis (bendri Taltz Q2W ir Taltz Q4W grupių duomenys, palyginti su placebo). Reikšmingai didesnė dalis Taltz grupių (83,3 %, 85 iš 102, $p < 0,001$) ir Taltz Q4W grupės (83,3 %, 40 iš 48, $p = 0,003$) pacientų (*NRI*) nepatyrė paūmėjimo per 24-64 savaitių laikotarpį, palyginti su tais pacientais, kuriems gydymas Taltz buvo pakeistas į placebo (54,7 %, 29 iš 53). Taltz (ir bendrai analizuojant gydymo Taltz grupių duomenis, ir Taltz Q4W grupėje) reikšmingai atitolino paūmėjimą (logaritminio rango kriterijus atitinkamai $p < 0,001$ ir $p < 0,01$), palyginti su placebo.

Remiantis Taltz Q4W nepertraukiamai vartojusių pacientų duomenimis (N = 157), *ASAS40*, mažesnio kaip 2,1 *ASDAS* ir *BASDAI50* atsakas buvo palaikomas iki 116-osios savaitės.

Imunizacija

Remiantis tyrimo su sveikais tiriamaisiais duomenimis, dviejų inaktyvintų vakcinų (*stabilgės ir pneumokokinės*), kuriomis buvo paskiepyta po dviejų iksekizumabo dozių (160 mg ir po dviejų savaitių – antroji 80 mg dozė), saugumo problemų nepastebėta. Vis dėlto, duomenys apie imunizaciją yra nepakankami, kad būtų galima padaryti išvadą apie imuninio atsako į šias vakcinas pakankamumą po Taltz pavartojimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti paprastosios žvynelinės ir psoriazinio artrito ar ašinio spondiloartrito gydymo Taltz tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vidutinės iksekizumabo koncentracijos žvyneline sergančių pacientų, kuriems buvo suleista viena vaistinio preparato dozė po oda, kraujyje buvo pasiektos per 4-7 parų laikotarpį (dozių kitimo sritis nuo 5 iki 160 mg). Vidutinė (SN) didžiausia iksekizumabo koncentracija plazmoje (C_{max}) po pradinės 160 mg dozės pavartojimo buvo 19,9 (8,15) µg/ml.

Pusiausvyros apykaitos sąlygos buvo pasiektos praėjus 8 savaitėms po pradinės 160 mg dozės pavartojimo, gydant pagal 80 mg Q2W dozavimo planą. Vidutiniai (SN) $C_{max,ss}$ ir $C_{trough,ss}$ rodmenys yra atitinkamai 21,5 (9,16) µg/ml ir 5,23 (3,19) µg/ml.

Dvyliktąją savaitę 80 mg Q2W dozavimo planą pakeitus į 80 mg Q4W dozavimo planą, pusiausvyros apykaitos sąlygos bus pasiektos maždaug po 10 savaitių. Vidutiniai (SN) $C_{max,ss}$ ir $C_{trough,ss}$ rodmenys yra atitinkamai 14,6 (6,04) µg/ml ir 1,87 (1,30) µg/ml.

Remiantis visų tyrimų duomenų analize, vidutinis iksekizumabo biologinis prieinamumas po suleidimo po oda buvo nuo 54 % iki 90 %.

Pasiskirstymas

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, bendras vidutinis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 7,11 l.

Biotransformacija

Iksekizumabas yra monokloninis antikūnas ir tikimasi, kad vykstant katabolizmui, jis suyra į smulkius peptidus bei amino rūgštis taip pat, kaip ir endogeniniai imunoglobulinai.

Eliminacija

Remiantis FK populiacijoje duomenų analize, vidutinis klirensas iš serumo buvo 0,0161 l per val. Klirensas nepriklauso nuo dozės. Vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo apskaičiuotas, remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, ir paprastąja žvyneline sergančių pacientų organizme truko 13 parų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Leidžiant po oda vaistinio preparato dozes, svyruojančias nuo 5 iki 160 mg, ekspozicija (*AUC*) didėjo proporcingai dozei.

Farmakokinetinės savybės pagal indikacijas

Taltz farmakokinetinės savybės gydant pagal plokštelinės psoriazės, psoriazinio artrito, ašinio spondiloartrito su radiografiniais požymiais ir ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių indikacijas buvo panašios.

Senyvi pacientai

Iš viso 301 pacientas iš 4 204 paprastąja žvyneline sergančių pacientų, vartojusių Taltz klinikinių tyrimų metu, buvo 65 metų amžiaus ar vyresni, o 36 pacientai buvo 75 metų amžiaus ar vyresni. Iš 1 118 psoriazinio artrito sergančių pacientų, vartojusių Taltz klinikinių tyrimų metu, iš viso 122 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 6 pacientai buvo 75 metų ar vyresni.

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje, kurioje buvo ribotas skaičius (≥ 65 metų $n = 94$ ir ≥ 75 metų $n = 12$) senyvų pacientų, duomenų analize, klirensas iš senyvų pacientų organizmo ir iš jaunesnių kaip 65 metų pacientų organizmo buvo panašus.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Specialių klinikinių farmakologijos tyrimų, kuriais būtų įvertinta inkstų funkcijos sutrikimo ir kepenų funkcijos sutrikimo įtaka iksekizumabo farmakokinetikai, neatlikta. Tikimasi, kad per inkstus eliminuojamas tik labai mažas nepakitusio iksekizumabo (IgG MAb) kiekis ir eliminacijos per inkstus reikšmė yra menka. Panašiai IgG MAb vaistiniai preparatai daugiausiai eliminuojami katabolizmo ląstelėse būdu ir nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas darytų įtaką iksekizumabo klirensui.

Vaikų populiacija

Psoriaze (žvyneline) sergantys vaikų populiacijos pacientai (nuo 6 metų ir jaunesni kaip 18 metų) buvo 12 savaičių gydyti iksekizumabu pagal vaikų populiacijos pacientams rekomenduojamą dozavimo planą. Pacientų, kurių kūno masė buvo didesnė kaip 50 kg ar 25-50 kg, vidutinė žemiausia koncentracija \pm SN pusiausvyros apykaitos sąlygomis 12-ąją savaitę buvo atitinkamai $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ ar $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo, farmakologinio saugumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Cynomolgus beždžionėms 39 savaites leidžiant po oda iki 50 mg/kg iksekizumabo dozes per savaitę, toksinio poveikio organams ar nepageidaujamo poveikio imuninės sistemos funkcijai (pvz., nuo T ląstelių priklausomam antikūnų atsakui ir NK ląstelių aktyvumui) nebuvo. Kas savaitę beždžionėms po oda suleista iki 50 mg/kg iksekizumabo dozė yra maždaug 19 kartų didesnė už 160 mg pradinę Taltz dozę, o ekspozicija (*AUC*) beždžionių organizme būna ne mažiau kaip 61 kartą didesnė už numatytąją vidutinę pusiausvyros apykaitos ekspoziciją žmogaus, gydomo pagal rekomenduojamą gydymo planą, organizme.

Ikiklinikinių tyrimų kancerogeniniam ar mutageniniam iksekizumabo poveikiui įvertinti neatlikta.

Poveikio lytiškai subrendusių *cynomolgus* beždžionių, kurioms 13 savaitių kas savaitę buvo leistos 50 mg/kg iksekizumabo dozės po oda, reprodukciniams organams, menstruacijų ciklui ar spermai nepastebėta.

Remiantis toksinio poveikio vystymuisi duomenimis, iksekizumabas prasiskverbė per placentą ir buvo aptiktas jauniklių iki 6 mėnesių amžiaus kraujyje. Buvo stebėtas didesnis iksekizumabu gydytų beždžionių jauniklių postnatalinis mirtingumas, palyginti su kontrolinės grupės gyvūnais. Tai visų pirma buvo susiję su priešlaikiniu jauniklių atsivedimu ir palikuonių nepriežiūra (tai yra būdinga primatų, o ne žmonių tyrimų išvada) ir manoma, kad tai nėra kliniškai reikšminga.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo
Natrio hidroksidas (gali būti naudojamas *pH* koregavimui)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Taltz galima laikyti ne šaldytuve iki 5 dienų, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml tirpalo I tipo skaidraus stiklo švirkšte.
Pakuotėje yra 1, 2 arba 3 užpildyti švirkštai.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Būtina tiksliai laikytis švirkšto naudojimo instrukcijų, kurios yra aprašytos pakuotės lapelyje.

Užpildytas švirkštas, skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Taltz vartoti negalima, jeigu tirpale yra matomų dalelių arba tirpalas yra drumstas ir (arba) ryškiai rudas.

Jeigu Taltz buvo užšaldytas, tirpalo vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

40 mg iksekizumabo dozės paruošimas vaikams, kurių kūno masė yra 25-50 kg

40 mg iksekizumabo dozės turi paruošti ir suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Ruošiant vaikų populiacijos pacientams paskirtą 40 mg iksekizumabo dozę, galima naudoti tik Taltz 80 mg injekcinio tirpalo užpildytus švirkštus.

1. Išpilti visą užpildyto švirkšto turinį į sterilų, skaidraus stiklo flakoną. Flakono **NEGALIMA** kratyti ar sukioti.
2. Paskirtosios dozės (0,5 ml ruošiant 40 mg) ištraukimui iš flakono naudoti 0,5 ml arba 1 ml vienkartinį švirkštą ir sterilią adatą.
3. Pakeisti adatą ir paimti sterilią 27 dydžio adatą vaistinio preparato suleidimui pacientui. Flakoną su nesuvartoto iksekizumabo likučiais išmesti.

Paruoštą iksekizumabą reikia suleisti per 4 valandas, praėjusius nuo sterilaus flakono pradūrimo kambario temperatūroje.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. balandžio 25 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2020 m. gruodžio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 mililitre tirpalo yra 80 mg iksekizumabo.

Iksekizumabas yra išgaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių (angl. *chinese hamster ovary, CHO*) ląstelių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Plokštelinė psoriazė (žvynelinė)

Taltz skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė (žvynelinė), kuriems skirtina sisteminė terapija.

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) vaikų populiacijos pacientams

Taltz skirtas gydyti vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, ir paaugliams, kuriems yra diagnozuota sunki plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) ir yra skirtina sisteminė terapija.

Psoriazinis artritas

Taltz, vienas arba kartu su metotreksatu, vartojamas suaugusiųjų psoriazinio artrito gydymui, kai gydymas ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (LEMARV) yra neefektyvus arba gydymas vienu ar daugiau LEMARV yra netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (ašinis spondiloartritas su radiografiniais požymiais)

Taltz skirtas gydyti aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantiems suaugusiems pacientams, kurie nepakankamai reagavo į įprastą gydymą.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Taltz skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, bet su objektyviais uždegimo požymiais, tokiais, kaip padidėjusi C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentracija ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimas (MRT), kurie nepakankamai reagavo į gydymą nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skiriamas vartoti, vadovaujant ir prižiūrint gydytojui, turinčiam būklių, kurioms gydyti jis skiriamas, diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiųjų plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė)

Rekomenduojama dozė yra 160 mg injekcija po oda (dvi 80 mg injekcijos) 0 savaitę, vėliau – 80 mg (viena injekcija) 2-ąją, 4-ąją, 6-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją savaitėmis, vėliau – palaikomoji 80 mg (viena injekcija) dozė kas 4 savaites (Q4W).

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) vaikų populiacijos pacientams (6 metų ir vyresniems)

Veiksmingumo ir saugumo jaunesniems kaip 6 metų vaikams duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių). Turimi duomenys nepatvirtina dozavimo pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg.

Vaikams po oda suleidžiama rekomenduojama dozė yra apskaičiuota nurodytoms kūno masės kategorijoms.

Vaikų kūno masė	Rekomenduojama pradinė dozė (0 savaitė)	Vėliau rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti kas 4 savaites (Q4W)
Didesnė kaip 50 kg	160 mg (dvi injekcijos po 80 mg)	80 mg
25-50 kg	80 mg	40 mg

40 mg iksekizumabo dozės turi paruošti ir suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, panaudojant rinkoje esantį Taltz 80 mg/1 ml užpildytą švirškštą.

Taltz 80 mg užpildytą švirškštiklį galima vartoti tik tiems vaikams, kuriems reikia 80 mg dozės ir dozės nereikia paruošti.

Taltz nerekomenduojama vartoti vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg. Reikia registruoti vaikų populiacijos pacientų kūno masę ir reguliariai patikrinti dar kartą prieš dozės vartojimą.

Psoriazinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 160 mg injekcija po oda (dvi 80 mg injekcijos) 0 savaitę, vėliau – po 80 mg (viena injekcija) kas 4 savaites. Psoriazinio artritu sergantiems pacientams, kuriems kartu yra diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė (žvynelinė), rekomenduojamas toks pat dozavimo planas, kaip ir gydant plokštelinę psoriazė (žvynelinę).

Ašinis spondiloartritas (su radiografiniais požymiais ir be radiografinių požymių)

Rekomenduojama dozė yra 160 mg injekcija (dvi 80 mg injekcijos) po oda 0 savaitę, vėliau – po 80 mg kas 4 savaites (daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje).

Vartojant pagal visas indikacijas (plokštelinė psoriazė [paprastoji žvynelinė] suaugusiesiems ir vaikams, psoriazinis artritas, ašinis spondiloartritas), reikėtų apsvarstyti, ar tikslinga toliau vartoti šį vaistinį preparatą pacientams, kuriems nėra atsako po 16-20 gydymo savaitių. Kai kurių pacientų, kuriems iš pradžių pasireiškia tik dalinis atsakas, būklė gydant ilgiau kaip 20 savaitių pagerėjo.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Duomenys apie asmenis, kuriems yra ≥ 75 metų, yra riboti.

Pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas

Taltz vartojimas šios populiacijos pacientams netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) vaikų populiacijos pacientams (mažesnės kaip 25 kg kūno masės ir jaunesni kaip 6 metų)

Taltz taikymo vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg, ir jaunesniems kaip 6 metų vaikams, tiesiogiai susijusio su vidutinio sunkumo ar sunkios plokštelinės psoriazės (paprastosios žvynelinės) indikacija, nėra.

Psoriazinis artritas vaikų populiacijos pacientams

Taltz, vartojamo psoriaziniam artritui (juvenilinio idiopatinio artrito kategorija) gydyti, saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra. Taltz taikymo jaunesniems kaip 2 metų vaikams, tiesiogiai susijusio su psoriazinio artrito indikacija, nėra.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Taltz yra suleidžiamas injekcijos po oda būdu. Injekcijos vietas galima keisti. Jeigu galima, reikėtų vengti suleisti vaistinį preparatą žvynelinės pažeistose odos srityse. Tirpalo (švirkštiklio) negalima kratyti.

Tinkamai apmokius, kaip suleisti vaistinį preparatą po oda, pacientai Taltz gali susileisti patys, jeigu gydytojas nusprendžia, kad tai yra tikslinga. Vis dėlto, gydytojas turi užtikrinti tinkamą pacientų stebėjimą. Pakuotės lapelyje ir vartotojo vadove yra pateiktos išsamios vartojimo instrukcijos.

4.3 Kontraindikacijos

Sunkus padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kliniškai reikšmingos aktyvios infekcinės ligos (pvz., aktyvi tuberkuliozė, žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį

Infekcinės ligos

Gydymas Taltz yra susijęs su infekcinių ligų, pavyzdžiui, viršutinių kvėpavimo takų infekcinių ligų, burnos kandidamikozės, konjunktyvito ir grybelių sukeltų infekcinių ligų (dermatofitijų) padažnėjimu (žr. 4.8 skyrių).

Taltz reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga lėtine infekcine liga arba sirgusiems pasikartojančia infekcine liga. Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jei atsirastų infekciją rodančių požymių ar simptomų. Pasireiškus infekcinei ligai, pacientus reikia atidžiai stebėti ir Taltz vartojimą nutraukti, jeigu paciento organizmas nereaguoja į įprastą gydymą arba jeigu infekcija sunkėja. Taltz vartojimo atnaujinti negalima tol, kol infekcinė liga neišgydoma.

Taltz negalima vartoti pacientams, sergantiems aktyvia tuberkulioze (TB). Prieš pradėdant vartoti Taltz pacientams, kuriems yra diagnozuota latentinė TB, reikia apgalvotai skirti gydymą nuo TB.

Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant kai kuriuos anafilaksijos, angioneurozinės edemos, dilgėlinės ir retų vėlyvųjų (praėjus 10-14 parų po injekcijos) padidėjusio jautrumo reakcijų atvejus, įskaitant išplitusią dilgėlinę, dusulį ir antikūnų titrų padidėjimą. Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, reikia nedelsiant nutraukti Taltz vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Uždegiminė žarnų liga (įskaitant Krono ligą ir opinį kolitą)

Vartojant iksekizumabą, buvo pranešta apie pirmą kartą diagnozuotą uždegiminę žarnų ligą (žr. 4.8 skyrių). Iksekizumabo nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems uždegimine žarnų liga. Jeigu pacientui atsiranda uždegiminės žarnų ligos požymių ir simptomų arba pasireiškia iki gydymo buvusios uždegiminės žarnų ligos paūmėjimas, iksekizumabo vartojimas turi būti nutrauktas ir turi būti pradėtas tinkamas gydymas.

Imunizacija

Taltz negalima vartoti kartu su gyvomis vakcinomis. Duomenų apie atsaką į gyvas vakcinas nėra. Duomenų apie atsaką į inaktyvintas vakcinas nepakanka (žr. 5.1 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 80 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis paprastosios žvynelinės tyrimų duomenimis, Taltz saugumas vartojant kartu su kitais imuninės sistemos funkciją moduliuojančiais vaistiniais preparatais ar fototerapija nebuvo tirtas. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, kartu su geriamaisiais kortikosteroidais, NVNU, sulfasalazinu ar metotreksatu vartojamo iksekizumabo klirensas nepakito.

Citochromo P450 substratai

Sąveikos tyrimo, kuriame dalyvavo vidutinio sunkumo ar sunkia žvyneline sergantys pacientai, duomenys atskleidė, kad iksekizumabą 12 savaičių vartojant kartu su medžiagomis, kurių metabolizmą veikia CYP3A4 (pvz., midazolamu), CYP2C9 (pvz., varfarinu), CYP2C19 (pvz., omeprazolu), CYP1A2 (pvz., kofeinu) arba CYP2D6 (pvz., dekstrometorfanu), kliniškai reikšmingas poveikis šių medžiagų farmakokinetikai nepasireiškė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir ne trumpiau kaip 10 savaičių po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie iksekizumabo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar vystymuisi po gimdymo neparodė (žr. 5.3 skyrių). Imantis atsargumo priemonių, geriausia nevertoti Taltz nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar iksekizumabas išsiskiria į motinos pieną ir ar nurytas yra absorbuojamas į sisteminę kraujotaką. Vis dėlto, maži iksekizumabo kiekiai išsiskyrė į *cynomolgus* beždžionių pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą Taltz.

Vaisingumas

Iksekizumabo poveikis žmogaus vaisingumui netirtas. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Taltz gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (15,5 %) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos (16,4 %) (dažniausiai nazofaringitas).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (1 lentelė) yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Kiekvienos organų sistemų klasės nepageidaujamos reakcijos yra suklasifikuotos pagal dažnį, pirmiau nurodant dažniau pasireiškusias reakcijas. Kiekviename dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, nepageidaujamų reakcijų dažnis nurodytas, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$).

Koduotų ir atviru būdu atliktų plokštelinės psoriazės, psoriazinio artrito, ašinio spondiloartrito ir kitų autoimuninių sutrikimų klinikinių tyrimų metu Taltz iš viso buvo gydyti 8 956 pacientai. Iš jų, 6 385 pacientams Taltz ekspozicija buvo ne trumpesnė kaip vieneri metai – tai iš viso atitinka 19 833 paciento metų ekspoziciją suaugusiesiems, ir 196 vaikų populiacijos pacientai, kurių bendra ekspozicija atitinka 207 paciento metus.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė klinikinių tyrimų metu arba apie kurias buvo pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką, sąrašas

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga
	Dažnas	Grybelių sukeltos infekcinės ligos (dermatofitijos), paprastosios pūslelinės (<i>herpes simplex</i>) virusų sukelta gleivinės ir odos infekcija
	Nedažnas	Gripas, rinitas, burnos kandidamikozė, konjunktyvitas, celiulitas
	Retas	Stemplės kandidamikozė

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Neutropenija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Angioneurozinė edema
	Retas	Anafilaksija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Burnos ir ryklės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas
	Nedažnas	Uždegiminė žarnų liga
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Dilgėlinė, išbėrimas, egzema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Reakcijos injekcijos vietoje ^a

^aŽr. poskyrį „Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas

Reakcijos injekcijos vietoje

Dažniausios reakcijos injekcijos vietoje buvo paraudimas ir skausmas. Šios reakcijos dažniausiai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir dėl jų neprireikė nutraukti Taltz vartojimo.

Remiantis suaugusiųjų plokštelinės psoriazės tyrimų duomenimis, reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė dažniau tiriamųjų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 60 kg, grupėje, palyginti su tiriamaisiais, kurių kūno masė yra 60 kg ar didesnė (įvertinus apibendrintus *Q2W* ir *Q4W* dozavimo grupių duomenis, 25 %, palyginti su 14 %). Remiantis psoriazinio artrito tyrimų duomenimis, reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė dažniau tiriamųjų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 100 kg, grupėje, palyginti su tiriamaisiais, kurių kūno masė yra 100 kg ar didesnė (įvertinus apibendrintus *Q2W* ir *Q4W* dozavimo grupių duomenis, 24 %, palyginti su 13 %). Remiantis ašinio spondiloartrito tyrimų duomenimis, reakcijų injekcijos vietoje dažnis tiriamųjų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 100 kg, grupėje buvo panašus į grupės, kurioje esančių tiriamųjų kūno masė yra 100 kg ar didesnė (įvertinus apibendrintus *Q2W* ir *Q4W* dozavimo grupių duomenis, 14 %, palyginti su 9 %). Įvertinus apibendrintus *Q2W* ir *Q4W* grupių duomenis, reakcijų injekcijos vietoje padažnėjimas nelėmė dažnesnio gydymo nutraukimo nei plokštelinės psoriazės, nei psoriazinio artrito ar ašinio spondiloartrito tyrimuose.

Pirmiau aprašyti duomenys buvo gauti vartojant pradinę Taltz formą. Viengubai koduoto atsitiktinių imčių kryžminio tyrimo, kuriame dalyvaujant 45 sveikiems tiriamiesiems pradinė vaistinio preparato forma buvo palyginta su pakeista vaistinio preparato forma be citratų, duomenimis, vartojant vaistinio preparato formą be citratų, palyginti su pradine vaistinio preparato forma, buvo nustatyti statistškai reikšmingai mažesni balai pagal skausmo vizualių analogų skalę (VAS) injekcijos metu (vidutinio VAS mažiausių kvadratų įvertinio [angl. *Least Squares, LS*] skirtumas buvo -21,69) ir praėjus 10 minučių po injekcijos (vidutinio VAS *LS* skirtumas buvo -4,69).

Infekcijos

Remiantis placebo kontroliuojamojo III fazės paprastosios žvynelinės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji, laikotarpio duomenimis, infekcinės ligos per iki 12 savaičių laikotarpį buvo diagnozuotos 27,2 % pacientų, gydytų Taltz, palyginti su 22,9 % pacientų, vartojusių placebo.

Dauguma infekcinių ligų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo, dauguma atvejų gydymo nutraukti neprireikė. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 13 (0,6 %) Taltz gydytų pacientų ir 3 (0,4 %) pacientų, vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių). Infekcinės ligos per visą gydymo laikotarpį buvo diagnozuotos 52,8 % Taltz gydytų pacientų (46,9 per 100 paciento metų), o sunkios infekcinės ligos buvo diagnozuotos 1,6 % Taltz gydytų pacientų (1,5 per 100 paciento metų).

Infekcinių ligų dažnis psoriazinio artrito ir ašinio spondiloartrito klinikinių tyrimų metu buvo panašus kaip ir paprastosios žvynelinės klinikiniuose tyrimuose, išskyrus gripo ir konjunktyvito dažnius, kurie psoriazinio artritu sergantiems pacientams įvertinti kaip „dažni“.

Neutropenijos ir trombocitopenijos nustatymas laboratoriniais tyrimais

Remiantis paprastosios žvynelinės tyrimų duomenimis, 9 % Taltz gydytų pacientų pasireiškė neutropenija. Dauguma atvejų neutrofilų kiekis kraujyje buvo $\geq 1\ 000$ ląstelių/mm³. Tokio laipsnio neutropenija gali išlikti ilgą laiką, didėti ar mažėti arba būti laikina. 0,1 % Taltz gydytų pacientų neutrofilų kiekis kraujyje sumažėjo iki $< 1\ 000$ ląstelių/mm³. Bendrai paėmus, dėl neutropenijos nutraukti gydymo Taltz neprireikė. Trijų procentų (3 %) Taltz gydytų pacientų trombocitų kiekis kraujyje sumažėjo nuo normalaus pradinio $< 150\ 000$ trombocitų ląstelių/mm³ iki $\geq 75\ 000$ trombocitų ląstelių/mm³. Trombocitopenija gali išlikti ilgą laiką, didėti ar mažėti arba būti laikina.

Neutropenijos ir trombocitopenijos dažniai psoriazinio artrito ir ašinio spondiloartrito klinikinių tyrimų metu buvo panašūs į nustatytus paprastosios žvynelinės tyrimuose.

Imunogeniškumas

Maždaug 9–17 % Taltz pagal rekomenduojamą gydymo planą gydytų suaugusių pacientų, kuriems buvo diagnozuota plokštelinė psoriazė (žvynelinė), organizme atsirado antikūnų prieš vaistinį preparatą, dauguma atvejų titrai buvo maži ir tai nebuvo susiję su klinikinio atsako sumažėjimu per 60 gydymo savaitių laikotarpį. Vis dėlto, maždaug 1 % Taltz gydytų pacientų buvo patvirtinta, kad neutralizuojamieji antikūnai yra susiję su mažomis vaistinio preparato koncentracijomis ir silpnesniu klinikiniu atsaku.

Remiantis Taltz pagal rekomenduojamą gydymo planą iki 52 savaitių gydytų psoriazinio artritu sergančių pacientų duomenimis, maždaug 11 % pacientų organizme atsirado antikūnų prieš vaistinį preparatą, dauguma atvejų titrai buvo maži ir maždaug 8 % atvejų buvo patvirtinti neutralizuojamieji antikūnai. Aiškiausio ryšio tarp neutralizuojamųjų antikūnų ir vaistinio preparato koncentracijos ar veiksmingumo nepastebėta.

Remiantis psoriaze (žvyneline) sergančių vaikų populiacijos pacientų, gydytų Taltz pagal rekomenduojamą dozavimo planą iki 12 savaitių, duomenimis, 21 paciento (18 %) organizme atsirado antikūnų prieš vaistinį preparatą, maždaug pusės titrai buvo maži ir 5 pacientams (4 %) buvo patvirtinti neutralizuojamieji antikūnai, susiję su mažomis vaistinio preparato koncentracijomis. Ryšio su klinikiniu atsaku ar nepageidaujamais reiškiniais nepastebėta.

5,2 % ašiniu spondiloartritu su radiografiniais požymiais sergančių pacientų, gydytų Taltz pagal rekomenduojamą dozavimo planą iki 16 savaitių, organizme susiformavo antikūnai prieš vaistinį preparatą, dauguma atvejų jų titrai buvo maži ir 1,5 % (3 pacientai) buvo aptikti neutralizuojantieji antikūnai (NAb). Šių 3 pacientų mėginiuose, kuriuose buvo aptikti NAb, buvo mažos iksekizumabo koncentracijos ir nei vienam šių pacientų nebuvo pasiektas ASAS40 atsakas (angl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society* – Tarptautinės spondiloartrito draugijos įvertis). 8,9 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių, gydytų Taltz pagal rekomenduojamą dozavimo planą iki 52 savaitių, organizme susiformavo antikūnai prieš vaistinį preparatą, visais atvejais jų titrai buvo maži. Nei vienas pacientas neturėjo neutralizuojančių antikūnų. Nebuvo pastebėta jokio akivaizdaus ryšio tarp antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimo ir vaistinio preparato koncentracijos, veiksmingumo ar saugumo.

Gydant pagal visas indikacijas, ryšys tarp imunogeniškumo ir gydymo sukeltų nepageidaujamų reiškinų nebuvo aiškiai nustatytas.

Vaikų populiacijos pacientai

Vaikų, kuriems diagnozuota plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė), gydymo Taltz kas 4 savaites saugumo duomenys atitinka saugumo suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė), duomenis, išskyrus konjunktyvito, gripo ir dilgėlinės dažnį, kurie pasireiškė dažnai. Uždegiminė žarnų liga taip pat dažniau pasireiškė vaikų populiacijos pacientams,

nors ir išliko nedažna. Remiantis klinikinio tyrimo su vaikų populiacijos pacientais duomenimis, per 12 savaičių placebo kontroliuojamąjį laikotarpį Krono liga pasireiškė 0,9 % Taltz grupės pacientų ir 0 % pacientų placebo grupėje. Bendrai per placebo kontroliuojamąjį ir palaikomojo gydymo laikotarpį Krono liga klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai, pasireiškė iš viso 4 Taltz gydytiems tiriamiesiems (2,0 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu po oda buvo leistos iki 180 mg vaistinio preparato dozės ir jos nesukėlė dozę ribojančio toksinio poveikio. Leidžiant pernelyg dides vienkartines iki 240 mg vaistinio preparato dozes po oda klinikinių tyrimų metu, apie kokius nors sunkius nepageidaujamus reiškinius pranešta nebuvo. Perdozavus vaistinio preparato, rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia kokie nors nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai ir nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imuninę sistemą slopinantys vaistiniai preparatai, interleukino inhibitoriai.
ATC kodas – L04AC13.

Veikimo mechanizmas

Iksekizumabas yra IgG4 monokloninis antikūnas, kuriam būdingas didelis afinitetas (< 3 pM), specifiskai prisijungia prie interleukino 17A (ir IL-17A, ir IL-17A/F). IL-17A koncentracijų padidėjimas yra susijęs su žvynelinės patologijos, nes skatina keratinocitų proliferaciją ir aktyvinimą, o taip pat yra susijęs su psoriazinio artrito ir ašinio spondiloartrito patologijos, nes sukeldamas uždegimą, sukelia erozinę kaulų pažeidimą ir patologinio naujo kaulo formavimąsi. Neutralizuodamas IL-17A, iksekizumabas slopina šį poveikį. Iksekizumabas neprisijungia prie IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ar IL-17F ligandų.

Prisijungimo mėginiai *in vitro* patvirtino, kad iksekizumabas neprisijungia prie žmogaus Fcγ receptorių I, IIa ir IIIa ar komplemento sudėtyje esančio C1q.

Farmakodinaminis poveikis

Iksekizumabas moduliuoja biologinį atsaką, kurį sukelia arba reguliuoja IL-17A. Remiantis I fazės tyrimo metu paimtos žvynelinės pažeistos odos biopsijos medžiagos tyrimo duomenimis, buvo stebėtos nuo dozės priklausomos epidermio sluoksnio plonėjimo tendencijos, o taip pat lokalių uždegimo žymenų mažėjimas nuo pradinės patikros iki 43 paros. Tiesiogiai veikdamas pasekmes, gydymas iksekizumabu mažina paraudimą, sukietėjimą ir pleiskanojimą, kurie yra būdingi paprastosios žvynelinės pažeidimams.

Nustatyta, kad Taltz sumažina (per vieną gydymo savaitę) C reaktyviojo baltymo, kuris yra uždegimo žymuo, koncentracijas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė)

Taltz veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti trijų atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamųjų III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia paprastąja žvyneline (N = 3 866), kuriems buvo skirta fototerapija ar sisteminis gydymas, metu (*UNCOVER-1*, *UNCOVER-2* ir *UNCOVER-3*). Taltz veiksmingumas ir saugumas buvo palyginti su etanercepto veiksmingumu ir saugumu (*UNCOVER-2* ir *UNCOVER-3*). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti Taltz, o tie pacientai, kuriems pasireiškė *sPGA* (0,1) atsakas (angl. *static Physicians Global Assessment* – statiškas bendrasis įvertinimas pagal gydytoją), 12-ąją savaitę atsitiktinės atrankos būdu buvo perskirstyti į naujas grupes ir jiems buvo paskirta vartoti arba placebo, arba Taltz kitas 48 savaites (*UNCOVER-1* ir *UNCOVER-2*). Pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu paskyrus vartoti placebo, etanerceptą ar Taltz *sPGA* (0,1) atsakas nepasireiškė, vartojo Taltz iki 48 savaitių. Be to, visų trijų tyrimų metu buvo įvertintas ilgalaikio gydymo (iš viso iki 5 metų) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurie dalyvavo visame tyrime.

64 % pacientų pirmiau buvo skirtas sisteminis gydymas (biologinis, įprastas sisteminis gydymas arba gydymas psoralenu ir ultravioletiniais A spinduliais [PUVA]), 43,5 % – pirmesnė fototerapija, 49,3 % – pirmenis įprastas sisteminis gydymas ir 26,4 % – pirmesnė biologinė terapija. 14,9 % pacientų vartojo bent vieną TNF alfa slopinantį vaistinių preparatą ir 8,7 % vartojo antikūnų prieš IL-12 / IL-23. Prieš pradėdant tyrimą, 23,4 % pacientų buvo sirgę psoriazinio artritu.

Remiantis visų trijų tyrimų duomenimis, bendra svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems buvo pasiektas *PASI 75* (angl. *the psoriasis area and severity index* – žvynelinės apimto ploto ir sunkumo indeksas) atsakas ir *sPGA* „0“ (švari oda) arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balų atsakas 12-ąją savaitę, dalis, palyginti su placebo. Pradinės *PASI* balų medianos kitimo sritis buvo nuo 17,4 iki 18,3 balų. Nuo 48,3 % iki 51,2 % pacientų pradiniai *sPGA* balai rodė sunkų arba labai sunkų pažeidimą, o vidutinis pradinis niežulys pagal *itch NRS* (angl. *itch Numeric Rating Scale* – niežulio skaitinio vertinimo skalė) buvo įvertintas nuo 6,3 iki 7,1 balų.

Klinikinis atsakas 12-ąją savaitę

UNCOVER-1 tyrime dalyvavę 296 pacientai atsitiktinės atrankos būdu (1:1:1) buvo suskirstyti į grupes ir 12 savaitių vartojo arba placebo, arba Taltz (80 mg kas dvi arba kas keturias savaites [*Q2W* arba *Q4W*] po pradinės 160 mg dozės).

2 lentelė. UNCOVER-1 tyrimo veiksmingumo 12-ąją savaitę duomenys

Vertinamosios baigtys	Pacientų skaičius (%)			Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	Placebas (N = 431)	Taltz 80 mg <i>Q4W</i> (N = 432)	Taltz 80 mg <i>Q2W</i> (N = 433)	Taltz 80 mg <i>Q4W</i>	Taltz 80 mg <i>Q2W</i>
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8, 77,5)	78,5 (74,5, 82,5)
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0, 39,0)	37,0 (32,4, 41,5)
<i>PASI</i> 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7, 82,7)	85,2 (81,7, 88,7)
<i>PASI</i> 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6, 68,7)	70,4 (66,1, 74,8)
<i>PASI</i> 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1, 38,0)	35,3 (30,8, 39,8)
<i>Itch NRS</i> sumažėjimas ≥ 4 balų ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5, 70,4)	70,4 (65,4, 75,5)

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytų gydyti pacientų populiacijoje.

Pastaba: pacientai, apie kuriuos nėra duomenų, buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

^a $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^b Pacientai, pradinis kurių Itch NRS buvo ≥ 4 balų: vartojusių placebo $N = 374$, Taltz 80 mg Q4W $N = 379$, Taltz 80 mg Q2W $N = 391$.

UNCOVER-2 tyrime dalyvavusiems 1 224 pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:2:2) buvo paskirta 12 savaičių vartoti arba placebo, arba Taltz (80 mg kas dvi arba kas keturias savaites [Q2W arba Q4W] po pradinės 160 mg dozės), arba 50 mg etanercepto dozę du kartus per savaitę.

3 lentelė. UNCOVER-2 tyrimo veiksmingumo 12-ąją savaitę duomenys

Vertinamosios baigtys	Pacientų skaičius (%)				Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	Placebas (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	etanerceptas 50 mg du kartus per savaitę (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA 0 (švari oda) arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas	4 (2,4)	253 (72,9) _{a,b}	292 (83,2) _{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
sPGA 0 (švari oda) balų	1 (0,6)	112 (32,3) _{a,b}	147 (41,9) _{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6, 36,7)	41,3 (36,0, 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) _{a,b}	315 (89,7) _{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2, 80,1)	87,4 (83,4, 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) _{a,b}	248 (70,7) _{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) _{a,b}	142 (40,5) _{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Itch NRS sumažėjimas ≥ 4 balų ^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)

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytų gydyti pacientų populiacijoje.

Pastaba: pacientai, apie kuriuos nėra duomenų, buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

^a $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^b $p < 0,001$, palyginti su etanerceptu.

^c $p < 0,01$, palyginti su placebo.

^d Pacientai, kurių pradinis Itch NRS buvo ≥ 4 balų: vartojusių placebo $N = 135$, Taltz 80 mg Q4W $N = 293$, Taltz 80 mg Q2W $N = 303$, etanerceptą $N = 306$.

UNCOVER-3 tyrime dalyvavusiems 1 346 pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:2:2) buvo paskirta 12 savaičių vartoti arba placebo, arba Taltz (80 mg kas dvi arba kas keturias savaites [Q2W arba Q4W] po pradinės 160 mg dozės), arba 50 mg etanercepto dozę du kartus per savaitę.

4 lentelė. **UNCOVER-3** tyrimo veiksmingumo 12-ąją savaitę duomenys

Vertinamosios baigtys	Pacientų skaičius (%)				Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	Placebas (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	etanerceptas 50 mg du kartus per savaitę (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas	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)
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų	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)
<i>PASI</i> 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8, 82,1)	80,0 (75,1, 85,0)
<i>PASI</i> 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
<i>PASI</i> 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
<i>Itch NRS</i> sumažėjimas ≥ 4 balų ^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)

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytų gydyti pacientų populiacijoje.

Pastaba: pacientai, apie kuriuos nėra duomenų, buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

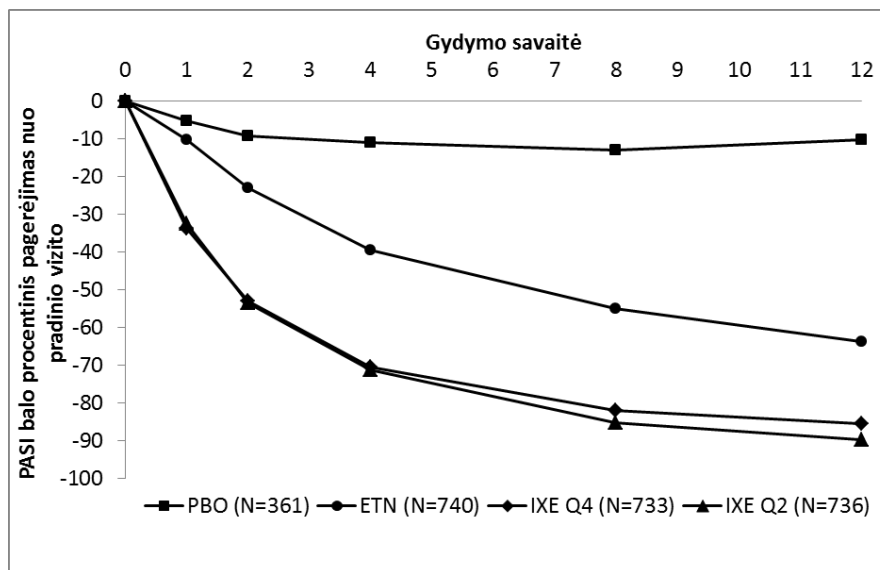
^a $p < 0,001$, palyginti su placebo.

^b $p < 0,001$, palyginti su placebo etanerceptu.

^c Pacientai, kurių pradinis *Itch NRS* buvo ≥ 4 balų: vartojusių placebo $N = 158$, Taltz 80 mg Q4W $N = 313$, Taltz 80 mg Q2W $N = 320$, etanerceptą $N = 312$.

Taltz buvo susijęs su greita veiksmingumo pradžia $> 50\%$ sumažėjant vidutiniam *PASI* 2-ąją savaitę (1 paveikslėlis). Procentinė pacientų, kuriems buvo pasiektas *PASI* 75, dalis buvo reikšmingai didesnė vartojant Taltz, palyginti su placebo ir etanerceptu jau pirmąją savaitę. Maždaug 25 % Taltz gydytų pacientų *PASI* balas < 5 buvo pasiektas 2-ąją savaitę, daugiau kaip 55 % pacientų *PASI* balas < 5 buvo pasiektas 4-ąją savaitę ir padidėjo iki 85 % 12-ąją savaitę (palyginti su 3 %, 14 % ir 50 % vartojant etanerceptą). Reikšmingas nežulio sunkumo pagerėjimas Taltz gydytiems pacientams buvo stebėtas jau pirmąją savaitę.

1 paveikslėlis. PASI balo procentinis pagerėjimas per kiekvieną apsilankymą po pradinio vizito numatytų gydyti pacientų populiacijoje per pradiniu dozavimo laikotarpiu UNCOVER-2 ir UNCOVER-3 tyrimuose



Taltz veiksmingumas ir saugumas nepriklausė nuo amžiaus, lyties, rasės, kūno masės, pradinio *PASI* sunkumo įvertinimo, žvynelinės pažeidimų lokalizacijos, kartu esančio psoriazinio artrito ir pirmiau skirtos biologinės terapijos. Gydymas Taltz buvo veiksmingas ir saugus pacientams, kuriems nebuvo skirtas gydymas sisteminio poveikio vaistiniais preparatais, pacientams, kuriems nebuvo skirta biologinė terapija, pacientams, kuriems buvo skirta biologinė terapija ir gydymas anti-TNF vaistiniais preparatais, ir pacientams, kuriems biologinė terapija ir gydymas anti-TNF vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas.

73 % ir 83,5 % pacientų, kurie atsižvelgiant į *sPGA* (0,1) balą, buvo įvardyti kaip nereaguojantys į gydymą etanerceptu 12-ąją *UNCOVER-2* tyrimo savaitę (N = 200), ir vietoj etanercepto pradėjo vartoti 80 mg Taltz dozę *Q4W* po 4 savaičių pašalinimo iš organizmo laikotarpio, grupėje pasiekė atitinkamai *sPGA* (0,1) ir *PASI* 75 po 12 savaičių gydymo Taltz.

Remiantis 2 klinikinių tyrimų, kurių metu buvo vartotas aktyvus palyginamasis preparatas (*UNCOVER-2* ir *UNCOVER-3*), duomenimis, pavojingų nepageidaujamų reiškinių dažnis vartojant etanerceptą ar Taltz buvo 1,9 %, o gydymo nutraukimo dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 1,2 % vartojant etanerceptą ir 2,0 % vartojant Taltz. Infekcinių ligų dažnis vartojant etanerceptą buvo 21,5 %, o vartojant Taltz, – 26,0 %, pavojingos infekcijos pasireiškė 0,4 % atvejų vartojant etanerceptą ir 0,5 % – vartojant Taltz.

Atsako palaikymas 60-ąją savaitę ir iki 5 metų

Pacientai, kuriems iš pradžių atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas Taltz ir kuriems pasireiškė atsakas 12-ąją *UNCOVER-1* ir *UNCOVER-2* tyrimų savaitę (t. y. *sPGA* balas 0,1) atsitiktinės atrankos būdu buvo perskirstyti į naujas grupes ir kitas 48 savaites vartojo placebą arba Taltz (80 mg kas keturias arba dvylika savaičių [*Q4W* arba *Q12W*]).

Remiantis sujungtais *UNCOVER-1* ir *UNCOVER-2* tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems pasireiškė *sPGA* (0,1) atsakas 12-ąją savaitę ir kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo perskirstyti į gydymo nutraukimo (t. y. placebo) grupę, duomenimis, laikotarpio iki atkryčio mediana (*sPGA* ≥ 3) buvo 164 paros. Tarp šių pacientų, atnaujinus gydymą Taltz 80 mg *Q4W*, 71,5 % per 12 savaičių vėl pasiekė ne mažesnę kaip *sPGA* (0,1) atsaką.

5 lentelė. Atsako palaikymas ir veiksmingumas 60-ąją savaitę (UNCOVER-1 ir UNCOVER-2 tyrimai)

Vertinamosios baigtys	Pacientų skaičius (%)				Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	80 mg <i>Q4W</i> (pradinis dozavimas) / placebo (palaikomasis dozavimas) (N = 191)	80 mg <i>Q2W</i> (pradinis dozavimas) / placebo (palaikomasis dozavimas) (N = 211)	80 mg <i>Q4W</i> (pradinis dozavimas) / 80 mg <i>Q4W</i> (palaikomasis dozavimas) (N = 195)	80 mg <i>Q2W</i> (pradinis dozavimas) / 80 mg <i>Q4W</i> (palaikomasis dozavimas) (N = 221)	80 mg <i>Q4W</i> (pradinis dozavimas) / 80 mg <i>Q4W</i> (palaikomasis dozavimas)	80 mg <i>Q2W</i> (pradinis dozavimas) / 80 mg <i>Q4W</i> (palaikomasis dozavimas)
Palaikomas <i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas	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)
Palaikomas arba pasiektas <i>sPGA</i> 0 (švari oda)	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)
Palaikomas arba pasiektas <i>PASI</i> 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3; 73,)	74,3 (68,0; 80,5)
Palaikomas arba pasiektas <i>PASI</i> 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Palaikomas arba pasiektas <i>PASI</i> 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytų gydyti pacientų populiacijoje.

Pastaba: pacientai, apie kuriuos nėra duomenų, buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

^a p < 0,001, palyginti su placebo.

Taltz veiksmingai palaikė atsaką pacientams, kuriems nebuvo skirtas gydymas sisteminio poveikio vaistiniaisiais preparatais, pacientams, kuriems nebuvo skirta biologinė terapija, pacientams, kuriems buvo skirta biologinė terapija ir gydymas anti-TNF vaistiniaisiais preparatais, ir pacientams, kuriems biologinė terapija ir gydymas anti-TNF vaistiniaisiais preparatais buvo neveiksmingas.

Reikšmingai didesnis būklės pagerėjimas 12-ąją savaitę per laikotarpį, praėjusį nuo gydymo pradžios, palyginti su placebo ar etanercepto vartojimu, buvo įrodytas gydant nagų žvynelinę (įvertintą pagal *NAPSI* [angl. *the nail psoriasis severity index* – nagų žvynelinės sunkumo indeksas]), plaukuotosios galvos dalies žvynelinę (įvertintą pagal *PSSI* [angl. *the psoriasis scalp severity index* – plaukuotosios galvos dalies žvynelinės sunkumo indeksas]) ir delnų ir padų žvynelinę (įvertintą pagal *PPASI* [angl. *the psoriasis palmoplantar severity index* – delnų ir padų žvynelinės sunkumo indeksas]) ir Taltz gydytiems pacientams, kurių *sPGA* (0,1) reagavo 12-ąją savaitę, buvo palaikomas ir 60-ąją savaitę.

Iš 591 tiriamąjo, kurie vartojo Taltz *Q2W* įvadiniu (pradiniu) laikotarpiu, o vėliau – *Q4W* *UNCOVER-1*, *UNCOVER-2* ir *UNCOVER-3* tyrimų metu, 427 tiriamieji užbaigė 5 metų gydymo Taltz laikotarpį, iš jų 101 pacientui prirėkė dozės didinimo. Iš pacientų, kuriems užbaigtas 264-osios savaitės įvertinimas (N = 427), 264-ąją savaitę 295 pacientams (69 %) buvo stebėtas *sPGA* (0,1) atsakas, 289 pacientams (68 %) – *PASI* 90 atsakas ir 205 pacientams (48 %) – *PASI* 100 atsakas. *DLQI* (angl. *the Dermatology Life Quality Index* – dermatologinės gyvenimo kokybės indeksas) buvo įvertintas po *UNCOVER-1* ir *UNCOVER-2* tyrimo įvadinio (pradinio) laikotarpio, *DLQI* (0,1) atsakas buvo nustatytas 113 pacientų (66 %).

Gyvenimo kokybė arba baigtys, apie kurias pranešė pacientai

Remiantis visų tyrimų 12-osios savaitės duomenimis, Taltz buvo susijęs su statistiškai reikšmingu su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimu, atsižvelgiant į vidutinį dermatologinės gyvenimo kokybės indekso (angl. *the Dermatology Life Quality Index, DLQI*) ribų, palyginti su pradinėmis, sumažėjimą (vartojant Taltz 80 mg *Q2W* – nuo -10,2 iki -11,1, vartojant Taltz 80 mg *Q4W* – nuo -9,4 iki -10,7, vartojant etanerceptą – nuo -7,7 iki -8,0 ir vartojant placebo – nuo -1,0 iki -2,0). Reikšmingai didesnė Taltz gydytų pacientų dalis pasiekė *DLQI* 0 ar 1. Remiantis visų tyrimų duomenimis, reikšmingai didesnė dalis Taltz gydytų pacientų pasiekė *Itch NRS* balo sumažėjimą ≥ 4 balų 12-ąją gydymo savaitę (84,6 % vartojant Taltz *Q2W*, 79,2 % vartojant Taltz *Q4W* ir 16,5 % vartojant placebo) ir naudingas poveikis Taltz gydytiems pacientams, kuriems buvo *sPGA* (0 arba 1) atsakas į gydymą 12-ąją savaitę, buvo palaikomas per iki 60 savaičių laikotarpį. Remiantis depresijos simptomų greito savarankiško įvertinimo aprašu, kokių nors depresijos pablogėjimo požymių per iki 60 savaičių gydymo Taltz laikotarpį nebuvo.

Po vaistinio preparato registracijos atlikti tiesioginio palyginimo tyrimai

IXORA-S. Dvigubai koduoto tyrimo duomenimis, Taltz buvo pranašesnis už ustekinumabą, atsižvelgiant į pagrindinį gydymo tikslą – *PASI 90* atsaką 12-ąją savaitę (6 lentelė). Buvo nustatytas pranašumas, atsižvelgiant į *PASI 75* atsako pradžią jau nuo 2-osios savaitės ($p < 0,001$) bei *PASI 90* ir *PASI 100* 4-ąją savaitę ($p < 0,001$). Taltz pranašumas, palyginti su ustekinumabu, buvo įrodytas ir sluoksniavimo pagal kūno masę pogrupiuose.

6 lentelė. *PASI* atsako dažnis iksekizumabo palyginimo su ustekinumabu tyrimo metu

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

* Buvo skirta 160 mg iksekizumabo įsotinamoji dozė, po to vartota po 80 mg 2-ąją, 4-ąją, 6-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją savaitėmis, o dar vėliau – po 80 mg kas 4 savaites.

** Dozavimas pagal kūno masę: ustekinumabu gydomi pacientai vartojo 45 mg arba 90 mg dozes 0 ir 4-ąją savaitę, po to – kas 12 savaičių iki 52-osios savaitės (dozavimas pagal kūno masę, atsižvelgiant į įteisintą dozavimą).

[§] $p < 0,001$, palyginti su ustekinumabu (p reikšmė nurodyta tik svarbiausiajai vertinamajai baigčiai).

IXORA-R. Taltz veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo tirtas 24 savaičių atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, lygiagrečių grupių tyrimo metu, kuriame Taltz buvo palygintas su guselkumabu, ir Taltz buvo pranašesnis, pradėdamas nuo 4-osios savaitės, atsižvelgiant į pasiektus visiška odos švarumą ir pagrindinį tyrimo tikslą (*PASI 100* 12-ąją savaitę), ir ne blogesnis, atsižvelgiant į *PASI 100* 24-ąją savaitę (7 lentelė).

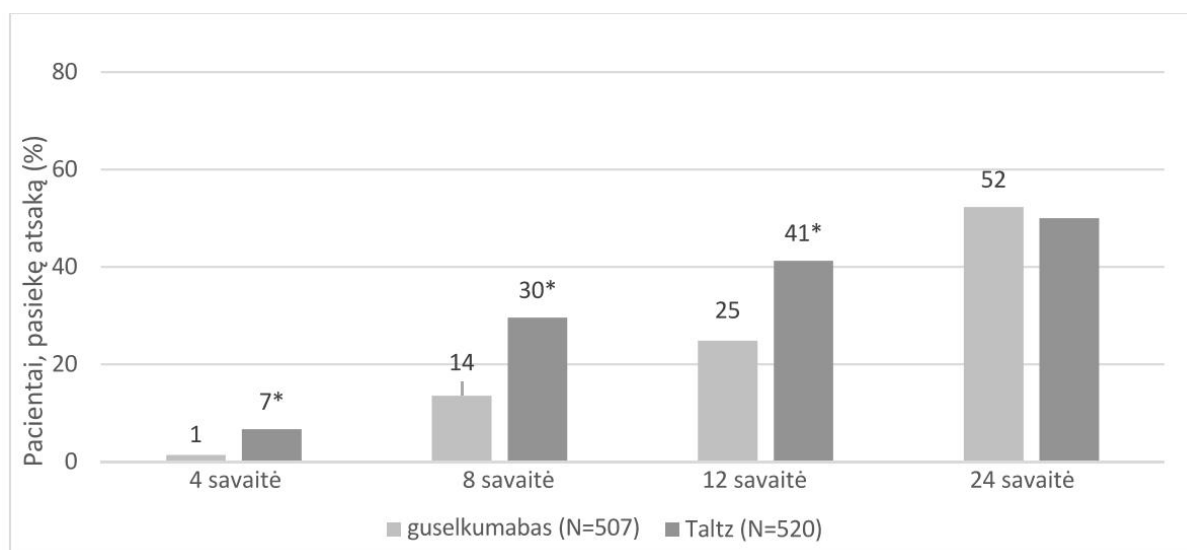
7 lentelė. Palyginamojo tyrimo, kurio metu iksekizumabas palygintas su guselkumabu, atsako idealiojo veiksmingumo duomenys numatytų gydyti pacientų populiacijoje ^a

Vertinamoji baigtis	Laiko momentas	Guselkumabas (N=507) atsakas, n (%)	Iksekizumabas (N=520) atsakas, n (%)	Skirtumas (IXE - GUS), % (PI)	p-reiškė
Pagrindinis tikslas					
PASI 100	12-oji savaitė	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8, 22,2)	<0,001
Svarbesni antraeiliai tikslai					
PASI 75	2-oji savaitė	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	4-oji savaitė	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	4-oji savaitė	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	8-oji savaitė	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	12-oji savaitė	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	1-oji savaitė	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	8-oji savaitė	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	24-oji savaitė	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; GUS = guselkumabas; IXE = iksekizumabas; N = pacientų skaičius analizuojamoje populiacijoje; n = nurodytos kategorijos pacientų skaičius; PASI = angl. psoriasis area and severity index – žvynelinės apimto ploto ir sunkumo indeksas; sPGA = angl. static physician global assessment – statiškas bendrasis įvertinimas pagal gydytoją.

^a NRI = angl. non-responder imputation – pacientai, kurie nereagavo į gydymą.

2 paveikslėlis. PASI 100 4-ąją, 8-ąją, 12-ąją ir 24-ąją savaitėmis, NRI



*p < 0,001, palyginti su guselkumabu 4-ąją, 8-ąją ir 12-ąją savaitę.

NRI = angl. non-responder imputation – pacientai, kurie nereagavo į gydymą.

Veiksmingumas gydant lyties organų psoriazė (žvynelinę)

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime (IXORA-Q) dalyvavo 149 suaugę tiriamieji (24 % moteriškos lyties), kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki lyties organų psoriazė (lyties organų sPGA balas ≥ 3), minimalus kūno paviršiaus ploto (angl. body surface area [BSA]) pažeidimas 1 % (60,4 % BSA buvo ≥ 10 %) ir pirmiau buvo neveiksmingas bent vienas lyties organų psoriazės lokalus gydymo būdas arba tiriamasis jo netoleravo. Pacientams buvo diagnozuota bent jau vidutinio sunkumo paprastoji (plokštelinė) psoriazė (žvynelinė) (apibrėžiama sPGA balu ≥ 3 , o tiriamieji – kandidatais fototerapijai ir [arba] sistemei terapijai) ne trumpiau kaip 6 mėnesius.

Tiriamiesiems, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas gydymas Taltz, buvo suleista pradinė 160 mg dozė, o po to kas 2 savaites 12 savaitių vartota 80 mg dozė. Pirminė vertinamoji baigtis buvo

pacientų, kuriems buvo pasiektas ne mažesnis kaip 0 (švari oda) arba 1 (minimalus odos pažeidimas) lyties organų *sPGA* (lyties organų *sPGA* 0/1) balų atsakas į gydymą. Dvyliktąją (12) savaitę reikšmingai didesnei daliai Taltz grupės pacientų, palyginti su placebo grupe, buvo pasiektas lyties organų *sPGA* 0/1 ir *sPGA* 0/1, nustatyto nepriklausomai nuo pradinio *BSA* (pradinis *BSA* 1 % - < 10 %, atitinkamai ≥ 10 %: lyties organų *sPGA* 0 arba 1: Taltz 71 %, atitinkamai 75 %; placebo: 0 %, atitinkamai 13 %). Reikšmingai didesnei daliai Taltz gydomų pacientų buvo pasiektas lyties organų skausmo, lyties organų niežėjimo, lyties organų psoriazės įtakos lytiniam aktyvumui baigčių, apie kurias pranešė pacientai (angl. *the patient-reported outcome measure [PRO]*), sunkumo rodmenų ir dermatologinės gyvenimo kokybės indekso (angl. *the Dermatology Life Quality Index [DLQI]*) sumažėjimas.

8 lentelė. Veiksmingumo suaugusiesiems, kuriems diagnozuota lyties organų psoriazė, rodmenys tyrimo IXORA-Q 12-ąją savaitę; *NRI*^a

Vertinamosios baigtys	Taltz	Placebas	Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)
Atsitiktinės atrankos būdu suskirstytų pacientų skaičius (N)	N = 75	N = 74	
Lyties organų <i>sPGA</i> 0 arba 1	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
<i>sPGA</i> 0 arba 1	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
<i>DLQI</i> 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N, kurių pradinis <i>GPSS Itch NRS</i> balas ≥ 3	N = 62	N = 60	
Lyties organų <i>GPSS Itch</i> (pagerėjimas ≥ 3 balų)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N, kurių pradinis <i>SFQ-Item 2</i> balas ≥ 2	N = 37	N = 42	
<i>SFQ-item 2</i> balas 0 (niekada neribojami) arba 1 (retai ribojami)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Santrumpos: *NRI* = angl. *the Non-Responder Imputation* – tiriamųjų, kuriems nebuvo atsako, apklausa; *sPGA* = angl. *the static Physician Global Assessment* – statiškas bendrasis įvertinimas pagal gydytoją; *GPSS* = angl. *the Genital Psoriasis Symptom Scale* – lyties organų psoriazės simptomų skalė; *SFQ* = angl. *the Sexual Frequency Questionnaire* – lytinių santykių dažnumo klausimynas; *DLQI* = angl. *the Dermatology Quality of Life Index* – dermatologinės gyvenimo kokybės indeksas; ^b Bendrasis *DLQI* balas 0,1 rodo, kad odos būklė visiškai nedaro įtakos paciento gyvenimui. *sPGA* 0 arba 1 atitinka odą be pažeidimų (švarią) arba minimaliai pažeistą odą; *NRS* = angl. *Numeric Rating Scale* – skaitinio vertinimo skalė.

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė) vaikų populiacijos pacientams

Keliuose centruose atliktame atsitiktinių imčių būdu, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamajame tyrime (*IXORA-Peds*) dalyvavo 201 vaikų populiacijos nuo 6 metų iki 18 metų pacientas, kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė), apibrėžiama 3 ar daugiau *sPGA* balų, apimanti 10 % ar didesnę kūno paviršiaus plotą ir 12 ar daugiau *PASI* balų, kuriems buvo galima skirti fototerapiją ar sisteminę terapiją arba jų būklė nebuvo tinkamai kontroliuojama skiriant lokalaus poveikio terapiją.

Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti placebo (n = 56), etanerceptą (n = 30) arba Taltz (n = 115), skiriant dozes pagal kūno masę:

- < 25 kg: 40 mg 0 savaitę, vėliau – po 20 mg *Q4W* (n = 4);
- 25-50 kg: 80 mg 0 savaitę, vėliau – po 40 mg *Q4W* (n = 50);
- > 50 kg: 160 mg 0 savaitę, vėliau – po 80 mg *Q4W* (n = 147).

Pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti etanerceptą (pacientai, kuriems diagnozuota sunki psoriazė [žvynelinė]), vartojo 0,8 mg/kg dozę, neviršijant 50 mg vienoje dozėje, kas savaitę nuo 0 iki 11-os savaitės.

Atsakas į gydymą buvo įvertintas po 12 savaičių ir apibrėžiamas pacientų, kuriems buvo pasiekta kompleksinė vertinamoji baigtis [*sPGA* 0 balų (švari oda) arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas su būklės pagerėjimu beveik 2 balais, palyginti su prieš gydymą buvusiu rodmeniu], ir pacientų,

kuriems buvo pasiektas *PASI* balo sumažėjimas bent 75 % (*PASI 75*), palyginti su prieš gydymą buvusiu rodmeniu, dalimi.

Kitos 12-ą savaitę įvertintos vertinamosios baigtys buvo: pacientų, kuriems buvo pasiekti *PASI 90*, *PASI 100*, 0 balų *sPGA* ir niežėjimo sunkumo palengvėjimas, atsižvelgiant į sumažėjimą bent 4 balais pagal 11 balų niežėjimo skaitmeninę skalę, dalis.

Pacientų pradinio *PASI* mediana – 17 balų (kitimo sritis: 12-49). Sunkų ar labai sunkų sutrikimą rodančių *sPGA* balų prieš gydymo pradžią buvo 49 % tiriamųjų. 22 % visų pacientų pirmiau buvo gydyti skiriant fototerapiją ir 32 % buvo vartoję įprastų sisteminio poveikio vaistinių preparatų psoriazei (žvynelinei) gydyti.

25 % pacientų (n = 43) buvo jaunesni kaip 12 metų (14 % pacientų [n = 24] buvo 6-9 metų, 11 % pacientų [n = 19] buvo 10-11 metų); 75 % (n = 128) buvo 12 metų ar vyresni.

Duomenys apie klinikinį atsaką pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė. Veiksmingumo vaikų populiacijos pacientams, kuriems diagnozuota plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė), duomenys, *NRI*

Vertinamosios baigtys	Taltz ^a (N = 115) n (%)	Placebas (N = 56) n (%)	Skirtumas, palyginti su placebu (95 % PI)	Etanerceptas ^b (N = 30) n (%)	Skirtumas, palyginti su etanerceptu (95 % PI) ^b
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) balų arba 1 (minimalus odos pažeidimas) balas ^c					
4-oji savaitė	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
12-oji savaitė ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
<i>sPGA</i> 0 (švari oda) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
<i>PASI 75</i>					
4-oji savaitė	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
12-oji savaitė ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
<i>PASI 90</i> ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
<i>PASI 100</i> ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
<i>Itch NRS</i> (≥ 4 balų pagerėjimas) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) ^f	Neįvertinta	---

Santrumpos: N = pacientų skaičius numatytųjų gydyti tiriamųjų populiacijoje (angl. *the intent-to-treat population, ITT*); *NRI* = pacientai, kurie nereagavo į gydymą (angl. *non-responder imputation*).

^a 0 savaitę tiriamieji vartojo 160 mg, 80 mg arba 40 mg Taltz dozes, vėliau, atsižvelgiant į kūno masės kategoriją, – 12 savaitių kas 4 savaites buvo vartotos 80 mg, 40 mg arba 20 mg dozės.

^b Palyginimai su etanerceptu buvo vykdyti tarp ne JAV ar Kanadoje esančių pogrūpių pacientų, kuriems diagnozuota sunki psoriazė (žvynelinė) (N Taltz grupėje = 38).

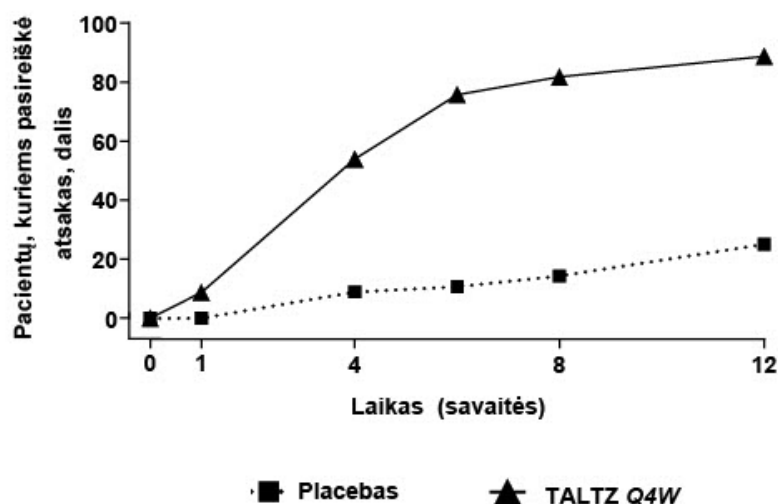
^c Kompleksinės pagrindinės vertinamosios baigtys.

^d Duomenys 12-ąją savaitę.

^e *Itch NRS* (≥ 4 balų palengvėjimas) pacientams, kurių pradinis *Itch NRS* ≥ 4 balų. *ITT* pacientų, kurių pradinis *Itch NRS* balas buvo ≥ 4 balų, skaičius: Taltz grupėje n = 83; PBO grupėje n = 40.

^f p < 0,001.

3 paveikslėlis. Pacientų, kuriems buvo pasiektas PASI 75, procentinė dalis psoriaze (žvyneline) sergančių vaikų populiacijoje nuo tyrimo pradžios iki 12-os savaitės pabaigos



Gydymo iksekizumabu grupėje pacientams pasireiškė kliniškai reikšmingai stipresnis *CDLQI / DLQI* (0,1) atsakas 12-ąją savaitę (*NRI*), palyginti su placebo. Skirtumas tarp gydymo grupių buvo akivaizdus jau nuo 4-osios savaitės.

12-ąją savaitę buvo stebėtas didesnis pagerėjimas, palyginti su placebo: nagų psoriazės (žvynelinės), išmatuotas pagal nagų psoriazės (žvynelinės) sunkumo indeksą (angl. *the Nail Psoriasis Severity Index* [*NAPSI* = 0: vartojant Taltz – 18 % (6 iš 34), vartojant placebo – 0 % (0 iš 12)]), galvos odos psoriazės (žvynelinės), išmatuotas pagal galvos odos psoriazės (žvynelinės) sunkumo indeksą (angl. *the Psoriasis Scalp Severity Index* [*PSSI* = 0: vartojant Taltz – 69 % (70 iš 102), vartojant placebo – 16 % (8 iš 50)]) bei delnų ir padų psoriazės (žvynelinės), išmatuotas pagal delnų ir padų psoriazės (žvynelinės) sunkumo indeksą (angl. *the Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [*PPASI* 75: vartojant Taltz – 53 % (9 iš 17), vartojant placebo – 11 % (1 iš 9)]).

Psoriazinis artritas

Taltz buvo tirtas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamųjų III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavusiems 780 pacientų buvo diagnozuotas aktyvus psoriazinis artritas (3 ar daugiau patinusių ir 3 ar daugiau skausmingų sąnarių), metu. Šių pacientų psoriazinio artrito (remiantis psoriazinio artrito klasifikacijos – angl. *Classification of Psoriatic Arthritis* [*CASPAR*] kriterijais) diagnozavimo mediana buvo 5,33 metų ir pacientai tuo metu turėjo paprastosios žvynelinės sukeltą odos pažaidą (94,0 %) arba turėjo diagnozuotos paprastosios žvynelinės istoriją, o 12,1 % pacientų pradedant tyrimą buvo diagnozuota vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė (žvynelinė). Prieš pradedant tyrimą, atitinkamai 58,9 % ir 22,3 % psoriaziniu artritu sergančių pacientų buvo diagnozuotas entezitas ar daktilitas. Abiejų tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo *ACR* 20 atsakas (*ACR* – angl. *American College of Rheumatology* – Amerikos reumatologijos kolegija) 24-ąją savaitę, po to – ilgalaikiu pratęsimo laikotarpiu nuo 24-os savaitės iki 156-os savaitės (3 metus).

Remiantis psoriazinio artrito tyrimo 1 (*SPIRIT-PI*) duomenimis, aktyviu psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, kurie nebuvo gydyti biologiniais vaistinais preparatais, atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtos placebo, 40 mg adalimumabo dozė vieną kartą per parą kas 2 savaites (gydymo aktyviu vaistiniu preparatu kontrolinė grupė), Taltz 80 mg vieną kartą per parą kas 2 savaites (*Q2W*) arba 80 mg vieną kartą per parą kas 4 savaites (*Q4W*). Gydant pagal abu gydymo Taltz planus, buvo vartota 160 mg pradinė dozė. 85,3 % šiame tyrime dalyvavusių pacientų pirmiau buvo gydyti 1 ar daugiau cLEMARV. 53 % pacientų kartu vartojo MTX (vidutiniškai 15,8 mg dozė per savaitę). 67 % pacientų, kurie kartu vartojo MTX, vartojo 15 mg ar didesnes dozes. Pacientams, kurių atsakas 16-ąją savaitę buvo nepakankamas, buvo skirta gelbėjimo terapija (modifikuotas pagrindinis gydymas). Taltz

Q2W ar *Q4W* grupių pacientai ir toliau vartojo iš pradžių paskirtą Taltz dozę. Pacientai, kurie vartojo adalimumabą arba placebo, atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo perskirstyti į Taltz *Q2W* ar *Q4W* grupes 16-ąją arba 24-ąją savaitėmis, atsižvelgiant į atsako būseną. Gydomo Taltz pratęsimo 3 metų laikotarpį baigė 243 pacientai.

Psoriazinio artrito tyrime 2 (*SPIRIT-P2*) dalyvavę pacientai, kurie pirmiau buvo gydyti kuriuo nors TNF blokatoriumi ir nutraukė gydymą TNF blokatoriumi arba dėl nepakankamo veiksmingumo, arba dėl netoleravimo (anti-TNF-IR pacientai). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebo, Taltz 80 mg vieną kartą per parą kas 2 savaites (*Q2W*) arba 80 mg vieną kartą per parą kas 4 savaites (*Q4W*). Gydant pagal abu gydymo Taltz planus, buvo vartota 160 mg pradinė dozė. Atitinkamai 56 % ir 35 % pacientų atsakas į 1 arba 2 TNF blokatorius buvo nepakankamas. Iš 363 *SPIRIT-P2* tyrime dalyvavusių pacientų, 41 % kartu vartojo MTX (vidutiniškai 16,1 mg per savaitę). 73,2 % pacientų kartu vartojo 15 mg ar didesnę MTX dozę. Pacientams, kurių atsakas 16-ąją savaitę buvo nepakankamas, buvo skirta gelbėjimo terapija (modifikuotas pagrindinis gydymas). Taltz *Q2W* ar *Q4W* grupių pacientai ir toliau vartojo iš pradžių paskirtą Taltz dozę. Pacientai, kurie vartojo placebo, atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo perskirstyti į Taltz *Q2W* ar *Q4W* grupes 16-ąją arba 24-ąją savaitėmis, atsižvelgiant į atsako būseną. Gydomo Taltz pratęsimo 3 metų laikotarpį baigė 168 pacientai.

Požymiai ir simptomai

Gydymas Taltz, palyginti su placebo, lėmė reikšmingą ligos aktyvumo rodmenų pagerėjimą 24-ąją savaitę (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. SPIRIT-P1 ir SPIRIT-P2 tyrimų veiksmingumo 24-ąją savaitę duomenys

Vertinamosios baigtys	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2						
	PBO (N = 106)	Taltz <i>Q4W</i> (N = 107)	Taltz <i>Q2W</i> (N = 103)	ADA (N = 101)	Atsako dažnio skirtumas, palyginti su placebo (95% PI)	Taltz <i>Q4W</i>	Taltz <i>Q2W</i>	PBO (N = 118)	Taltz <i>Q4W</i> (N = 122)	Taltz <i>Q2W</i> (N = 123)	Taltz <i>Q4W</i>	Taltz <i>Q2W</i>
ACR 20 atsakas, n (%)												
24-oji savaitė	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 atsakas, n (%)												
24-oji savaitė	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 atsakas, n (%)												
24-oji savaitė	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	
Minimalus ligos aktyvumas (MLA), n (%)												
24-oji savaitė	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 ir PASI 100 atsakas pacientams, kuriems pradedant gydymą, žvynelinės sukeltas odos pažeidimas apima 3 % ir didesnę KPP, n (%)^d												
24-oji savaitė	1 (1,)	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	

Santrumpos: ACR 20 / 50 / 70 = 20 % / 50 % / 70 % atsakas pagal Amerikos reumatologijos kolegiją (angl. American College of Rheumatology) dažnis. ADA = adalimumabas. KPP = kūno paviršiaus plotas. PI = pasikliautinis intervalas. *Q4W* = Taltz 80 mg dozės vartojimas kas 4 savaites. *Q2W* =

Taltz 80 mg dozės vartojimas kas 2 savaites. *N* = pacientų analizuojamojoje populiacijoje skaičius. *n* = pacientų konkrečioje kategorijoje skaičius. *NRI* = pacientai, kurie nereagavo į gydymą (angl. non-responder imputation). *PASI 100* = žvynelinės apimto ploto ir sunkumo indekso (angl. psoriasis area and severity index) pagerėjimas 100 %. *PBO* = placebo.

Pastaba: pacientai, kurie buvo skirta gelbėjimo terapija 16-ąją savaitę ar nutraukė gydymą arba apie kuriuos nėra duomenų, 24-ąją savaitės analizėje buvo skaičiuojami kaip nereagavę į gydymą.

Kartu vartoti cLEMARV buvo MTX, leflunomidis ir sulfasalazinas.

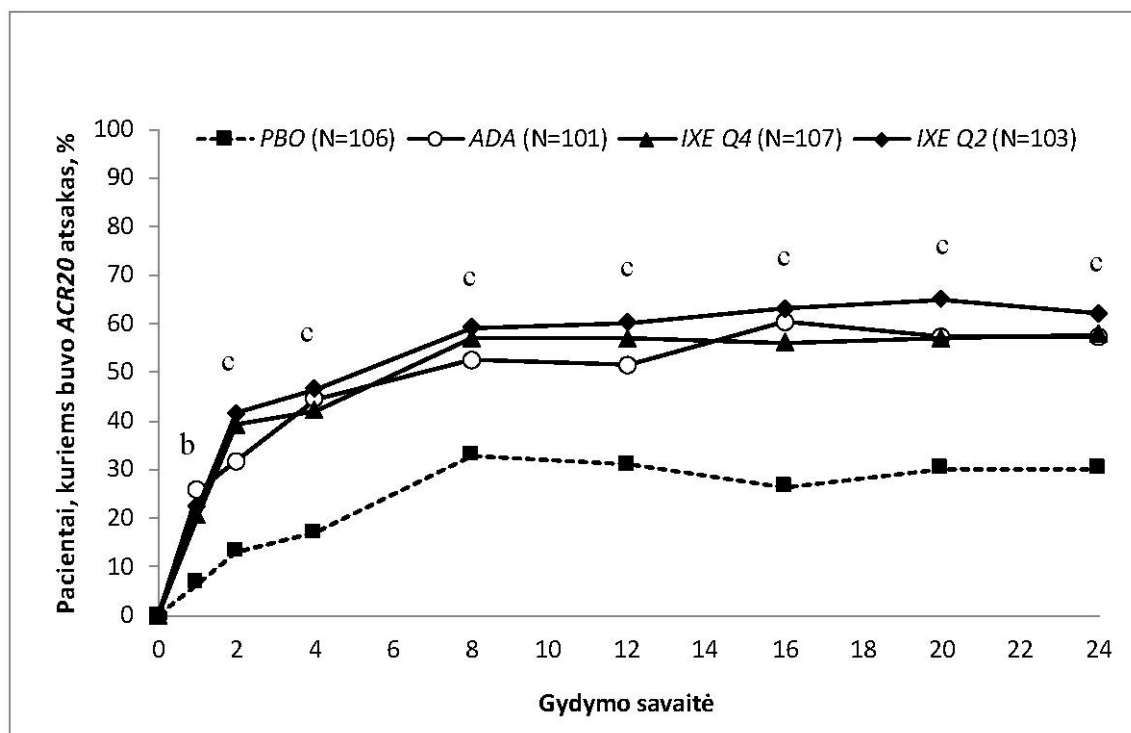
^a *p* < 0,05. ^b *p* < 0,01; ^c *p* < 0,001, palyginti su placebo.

Remiantis pacientų, kuriems prieš pradėdant gydymą buvo diagnozuotas daktilitas ar entezitas, gydymas Taltz *Q4W*, palyginti su placebo, palengvino daktilitą ir entezitą 24-ąją savaitę (sumažėjimas atitinkamai 78 %, palyginti su 24 %, *p* < 0,001, ir 39 %, palyginti su 21 %, *p* < 0,01).

Remiantis pacientų, kurių žvynelinė prieš pradėdant tyrimą buvo apėmusi 3 % ar didesnę KPP, duomenimis, odos pažeidimas sumažėjimas 12-ąją savaitę, įvertintas pagal žvynelinės pažeidimo ploto sunkumo indekso pagerėjimą 75 % (angl. *Psoriasis Area Severity Index [PASI 75]*), buvo 67 % (94 iš 141) gydant pagal *Q4W* planą, ir 9 % (12 iš 134) vartojant placebo (*p* < 0,001). Pacientų, kuriems buvo nustatytas *PASI 75*, *PASI 90* ir *PASI 100* atsakas, dalis 24-ąją savaitę buvo didesnė, gydant pagal *Q4W* planą, palyginti su placebo (*p* < 0,001). Remiantis pacientų, kuriems kartu pasireiškė vidutinio sunkumo ar sunki žvynelinė ir psoriazinis artritas, duomenimis, *PASI 75*, *PASI 90* ir *PASI 100* atsako dažnis vartojant Taltz pagal *Q2W* dozavimo planą buvo reikšmingai didesnis, palyginti su placebo vartojimu (*p* < 0,001), ir buvo pastebėta kliniškai reikšminga nauda, palyginti su gydymu pagal *Q4W* dozavimo planą.

Atsakas į gydymą Taltz buvo reikšmingai didesnis nei į placebo jau nuo pirmosios savaitės (*ACR 20*), 4-ąją savaitę (*ACR 50*) ir 8-ąją savaitę (*ACR 70*) ir išsilaikė per 24 savaites. Poveikis pacientams, kurie liko tyrime, išsilaikė 3 metus.

4 paveikslėlis. *ACR 20* atsakas *SPIRIT-P1* tyrimo metu per 24 savaičių laikotarpį



Vartojant Taltz ir pagal *Q2W*, ir pagal *Q4W*: ^b *p* < 0,01 ir ^c *p* < 0,001, palyginti su placebo.

Remiantis *SPIRIT-P1* ir *SPIRIT-P2* duomenimis, pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, buvo nustatytas panašus *ACR 20 / 50 / 70* atsakas, nepriklausomai nuo to, ar jie cLEMARV, įskaitant gydymą MTX, kartu vartojo ar nevartojo.

Remiantis *SPIRIT-P1* ir *SPIRIT-P2* duomenimis, buvo stebėtas visų *ACR* balo sudedamųjų dalių pagerėjimas, įskaitant paciento skausmo įvertinimą. Pacientų, pasiekusių atsaką pagal modifikuotą psoriazinio artrito atsako kriterijų (angl. *Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC*), dalis 24-ąją savaitę buvo didesnė Taltz gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe.

Remiantis *SPIRIT-P1* duomenimis, atsižvelgiant į *ACR 20 / 50 / 70*, *MLA*, entezito baigtis, daktilito baigtis ir *PASI 75 / 90 / 100* atsako dažnius, veiksmingumas išsilaikė iki 52-osios savaitės.

Nustatyta, kad Taltz veiksmingumas ir saugumas nepriklauso nuo amžiaus, lyties, rasės, ligos trukmės, pradinės kūno masės, pradinės žvynelinės apimties, pradinio *CRB*, pradinio *DAS28-CRP*, kartu vartojamų kortikosteroidų ir ankstesnio gydymo biologiniais vaistinėmis preparatais. Taltz buvo veiksmingas anksčiau biologiniais vaistinėmis preparatais negydytiems ir gydytiems pacientams bei pacientams, kuriems gydymas biologiniais vaistinėmis preparatais buvo neveiksmingas.

Remiantis *SPIRIT-P1* duomenimis, 63 pacientai užbaigė 3 metų gydymo iksekizumabu *Q4W* laikotarpį. Iš 107 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti iksekizumabą *Q4W* (*NRI* analizė *ITT* populiacijoje), 156-ąją savaitę 54 pacientams (50 %) pasireiškė *ACR20*, 41 pacientui (38 %) – *ACR50*, 29 pacientams (27 %) – *ACR70* ir 36 pacientams (34 %) – *MLA* atsakas.

Remiantis *SPIRIT-P2* duomenimis, 70 pacientų užbaigė 3 metų gydymo iksekizumabu *Q4W* laikotarpį. Iš 122 pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti iksekizumabą *Q4W* (*NRI* analizė *ITT* populiacijoje), 156-ąją savaitę 56 pacientams (46 %) pasireiškė *ACR20*, 39 pacientams (32 %) – *ACR50*, 24 pacientams (20 %) – *ACR70* ir 33 pacientams (27 %) – *MLA* atsakas.

Radiografinis atsakas

Remiantis *SPIRIT-P1* duomenimis, struktūrinės pažaidos progresavimo sulėtėjimas buvo įvertintas radiografiškai ir išreikštas modifikuoto bendrojo Sharp balo (angl. *modified total Sharp Score, mTSS*) ir jo dedamųjų – erozijos balo (angl. *the Erosion Score, ES*) ir sąnario erdmės susiaurėjimo balo (angl. *the Joint Space Narrowing score, JSN*) pokyčiu 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis, palyginti su pradiniais duomenimis. 24-osios savaitės duomenys pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. Modifikuoto bendrojo Sharp balo pokytis *SPIRIT-P1* duomenimis

					Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	
	PBO (N = 106)	Taltz <i>Q4W</i> (N = 107)	Taltz <i>Q2W</i> (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz <i>Q4W</i>	Taltz <i>Q2W</i>
Pradinis balas, vidurkis (SN)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	ND	ND
Pokytis 24-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, <i>LSM</i> (SP)	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

Santrumpos: *ADA* = adalimumabas. *PI* = pasikliautinis intervalas. *Q4W* = Taltz 80 mg kas 4 savaites. *Q2W* = Taltz 80 mg kas 2 savaites. *LSM* = mažiausių kvadratų vidurkis (angl. *least squares mean*). *N* = pacientų analizuojamojoje populiacijoje skaičius. *PBO* = placebo.

SP = standartinė paklaida. *SN* = standartinis nuokrypis.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Taltz sustabdė radiologinės pažaidos progresavimą (11 lentelė) 24-ąją savaitę. Procentinė pacientų, kuriems nebuvo radiologinio sąnarių pažaidos progresavimo (apibūdinamo *mTSS* 0,5 ar mažesniu pokyčiu, palyginti su pradiniu rodmeniu), dalis per laikotarpį nuo atsitiktinio suskirstymo į grupes iki 24-osios savaitės 94,8 % Taltz *Q2W* grupėje ($p < 0,001$), 89,0 % Taltz *Q4W* grupėje ($p < 0,026$), 95,8 % adalimumabo grupėje ($p < 0,001$) ir visais atvejais palyginti su 77,4 % vartojant placebo. Remiantis 52-osios savaitės duomenimis, vidutinis *mTSS* pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo 0,27 placebo / Taltz *Q4W*, 0,54 Taltz *Q4W* / Taltz *Q4W* ir 0,32 adalimumabo / Taltz *Q4W* atveju. Procentinė pacientų, kuriems nebuvo radiologinės sąnario pažaidos progresavimo per laikotarpį nuo

atsitiktinio suskirstymo į grupes iki 52-osios savaitės, dalis buvo 90,9 % placebo / Taltz Q4W, 85,6 % Taltz Q4W / Taltz Q4W ir 89,4 % adalimumabo / Taltz Q4W atveju. Pacientams nebuvo struktūrinio progresavimo nuo gydymo pradžios (apibrėžiamas kaip $mTSS \leq 0,5$) išvardytose gydymo grupėse: placebo / Taltz Q4W 81,5 % (N = 22/27), Taltz Q4W / Taltz Q4W 73,6 % (N = 53/72) ir adalimumabas / Taltz Q4W 88,2 % (N = 30/34).

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Remiantis SPIRIT-P1 ir SPIRIT-P2 duomenimis, pacientų, gydytų Taltz Q2W ($p < 0,001$) ir Q4W ($p < 0,001$), fizinės funkcijos pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis, palyginti su vartojusiais placebo, atsižvelgiant į negalios HAQ-DI (angl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* – negalios indeksas pagal sveikatos vertinimo klausimyną) indeksą 24-ąją savaitę ir išsilaiškė iki 52-osios savaitės SPIRIT-P1 tyrimo metu.

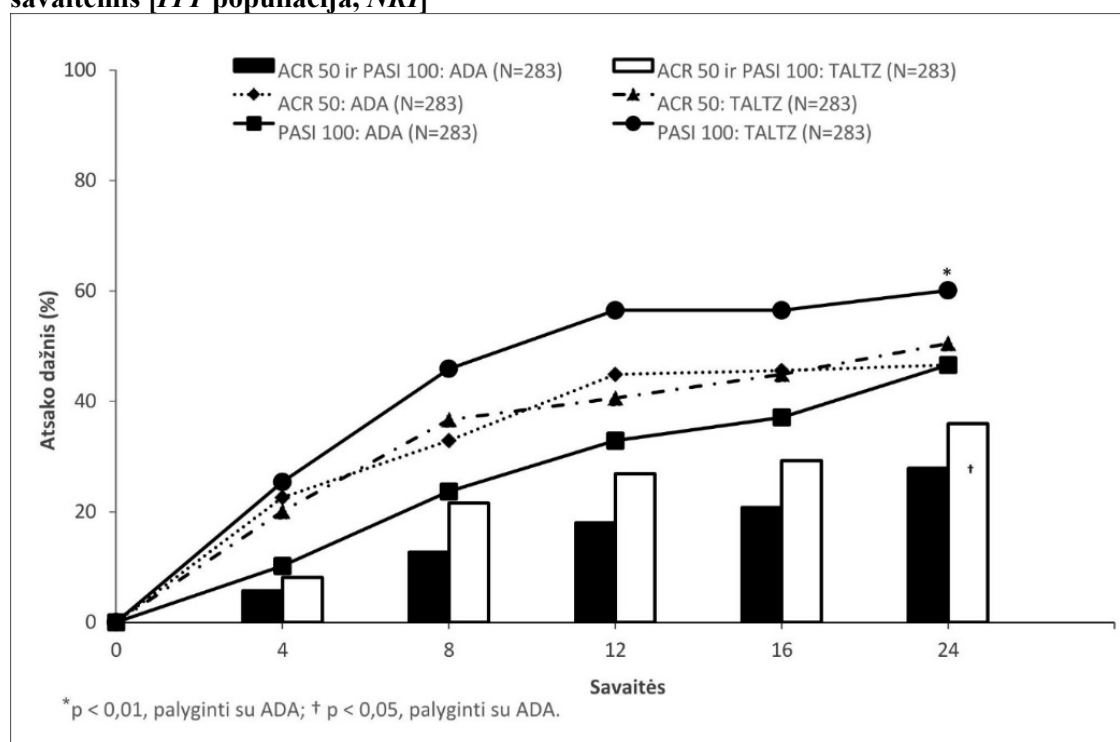
Taltz gydytiems pacientams buvo nustatytas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, kuris buvo įvertintas pagal SF-36 PCS (angl. *the Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey* – sveikatos tyrimo 36 trumposios formos fizinio komponento santrauka) balą ($p < 0,001$). Be to, buvo nustatytas nuovargio, įvertinto pagal nuovargio sunkumo NRS balą, palengvėjimas ($p < 0,001$).

IV fazės, tiesioginio palyginimo tyrimas po vaistinio preparato patekimo į rinką

Taltz veiksmingumas ir saugumas buvo tirti keliuose centruose atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, palyginimo su adalimumabu (ADA) tyrimo (SPIRIT-H2H) metu, kuriame dalyvavo 566 pacientai, sergantys PsA, pirmiau negydyti biologiniais ligos eigą modifikuojančiais antireumatiniais vaistiniais preparatais (bLEMARV). Prieš pradėdant tyrimą, pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal tai, ar kartu vartojo cLEMARV ir sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia žvyneline ($PASI \geq 12$, $KPP \geq 10$ ir $sPGA \geq 3$).

Atsižvelgiant į pagrindinį tyrimo tikslą, Taltz buvo pranašesnis už ADA: tuo pačiu metu pasiektas ACR 50 ir PASI 100 atsakas 24-ąją savaitę (Taltz 36,0 %, palyginti su ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % pasikliautinis intervalas [0,5 %, 15,8 %]). Be to, buvo nustatyta, kad Taltz poveikis yra neblogesnis (prieš tyrimą apibrėžta neblogesnio vaistinio preparato riba -12 %) už ADA, atsižvelgiant į ACR 50 (numatytų gydyti pacientų populiacijos [angl. *ITT*] duomenų analizė: 3,9 % skirtumas, palyginti su ADA; 95 % pasikliautinis intervalas [-4,3 %; 12,1 %]; išgyvenimo ligai neprogresuojant [angl. *PPS*] duomenų analizė: vartojant Taltz – 52,3 %, vartojant ADA – 53,1 %, skirtumas: -0,8 % [PI: -10,3 %; 8,7 %]) ir pranašumas, atsižvelgiant į PASI 100 24-ąją savaitę (60,1 % vartojant Taltz, palyginti su 46,6 % vartojant ADA, $p = 0,001$), kurios buvo pagrindinės antraeilės šio tyrimo vertinamosios baigtys. Didesnė dalis Taltz gydytų pacientų, palyginti su kartu vartojusiais ADA, 52-ąją savaitę pasiekė ACR50 ir PASI 100 [39 % (111 iš 283), palyginti su 26 % (74 iš 283)], ir PASI 100 [64 % (182 iš 283), palyginti su 41 % (117 iš 283)]. Gydymas Taltz ir ADA sukėlė panašų ACR50 atsaką [49,8 % (141 iš 283), palyginti su 49,8 % (141 iš 283)]. Skiriant monoterapiją arba vartojant kartu su metotreksatu atsakai į Taltz buvo suderinami.

5 paveikslėlis. Pagrindinė vertinamoji baigtis (ACR 50 ir PASI 100 kartu paėmus) ir pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys (ACR 50; PASI 100) atsako dažnis 0-24-ąją savaitėmis [ITT populiacija, NRI]**



** Taltz 160 mg 0 savaitę, vėliau po 80 mg kas 2 savaites iki 12-os savaitės ir po to – kas 4 savaites pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja žvyneline, arba 160 mg 0 savaitę, vėliau po 80 mg kas 4 savaites kitiems pacientams, ADA 80 mg 0 savaitę, vėliau – po 40 mg kas 2 savaites nuo 1-os savaitės pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja žvyneline, arba 40 mg 0 savaitę, vėliau – po 40 mg kas 2 savaites kitiems pacientams. Reikšmingumo lygis nurodytas tik vertinamosios baigties, kuri buvo apibrėžta prieš tyrimą ir kuri buvo įvairiapusiškai iširta.

Ašinis spondiloartritas

Taltz buvo tirtas trijuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose (du ašinio spondiloartrito su radiografiniais požymiais ir vienas ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių), kuriuose dalyvavo 960 ašiniu spondiloartritu sergančių suaugusių pacientų.

Ašinis spondiloartritas su radiografiniais požymiais

Taltz buvo tirtas dviejuose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose (COAST-V ir COAST-W), gydant iš viso 657 suaugusius pacientus, kurių liga buvo aktyvi, apibrėžiama 4 BASDAI (angl. the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas) ar didesniu ir 4 balų ar didesniu pagal skaitmeninę skalę bendruoju nugaros skausmu, nepaisant nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) vartojimo. Pradedant abu tyrimus, pacientai turėjo simptomų vidutiniškai 17 metų (mediana 16 metų). Pradedant tyrimus, maždaug 32 % pacientų kartu vartojo įprastą LEMARV.

COAST-V buvo tirti 341 pirmiau biologiniais vaistiniaisiais preparatais negydytas pacientas, gydyti arba Taltz 80 mg ar 160 mg doze 0 savaitę, vėliau – po 80 mg kas 2 (Q2W) ar kas 4 savaites (Q4W), 40 mg adalimumabo doze kas 2 savaites arba placebo. Placebą vartojantiems pacientams po pakartotinės atsitiktinės atrankos 16-ą savaitę buvo paskirta vartoti Taltz (160 mg pradinė dozė, vėliau – po 80 mg Q2W ar Q4W). Adalimumabą vartojantiems pacientams po pakartotinės atsitiktinės atrankos 16-ą savaitę buvo paskirta vartoti Taltz (80 mg Q2W ar Q4W).

COAST-W buvo tirti 316 pacientų, kurie pirmiau buvo gydyti 1 ar 2 TNF inhibitoriais (90 % į gydymą reagavo nepakankamai ir 10 % netoleravo TNF inhibitorių). Visi pacientai buvo gydyti arba Taltz 80 mg ar 160 mg doze 0 savaitę, vėliau – po 80 mg kas *Q2W* ar *Q4W*, arba placebo. Placebą vartojantiems pacientams po pakartotinės atsitiktinės atrankos 16-ą savaitę buvo paskirta vartoti Taltz (160 mg pradinė dozė, vėliau – po 80 mg *Q2W* ar *Q4W*).

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 16-ą savaitę buvo pasiektas 40 balų atsakas pagal Tarptautinės spondiloartrito draugijos įvertį (angl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS40*) procentinė dalis.

Klinikinis atsakas

Remiantis abiejų tyrimų duomenimis, Taltz 80 mg *Q2W* ar 80 mg *Q4W* gydytiems pacientams pasireiškė didesnis *ASAS40* ir *ASAS20* atsako pagerėjimas 16-ą savaitę, palyginti su placebo (12 lentelė). Pacientų atsakas buvo panašus ir nepriklausė nuo kartu taikomo gydymo. Remiantis *COAST-W* duomenimis, atsakas buvo stebėtas nepriklausomai nuo pirmiau vartotų TNF inhibitorių kiekio.

12 lentelė. *COAST-V* ir *COAST-W* veiksmingumo duomenys 16-ą savaitę

	<i>COAST-V</i> , pirmiau biologiniais vaistais negydyti				<i>COAST-W</i> , gydyti TNF inhibitoriumi		
	Taltz 80 mg <i>Q4W</i> ^a (N=81)	Placebas (N=87)	Skirtumas, palyginti su placebo ^g	adalimumabas 40 mg <i>Q2W</i> (N=90)	Taltz 80 mg <i>Q4W</i> ^c (N=114)	Placebas (N=104)	Skirtumas, palyginti su placebo ^g
<i>ASAS20</i> atsakas ^b , n (%), <i>NRI</i>	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)**
<i>ASAS40</i> atsakas ^{b,c} , n (%), <i>NRI</i>	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)*
<i>ASDAS</i>							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	-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)***
<i>BASDAI</i> balas							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	-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)***
<i>MRI Spine SPARCC</i> ^d							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	-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)**
<i>BASDAI50</i> ^e n (%), <i>NRI</i>	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)*
<i>ASDAS</i> <2,1, n (%) (mažas ligos aktyvumas), <i>NRI</i>	35 (43,2%) ^b	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)**
<i>ASDAS</i> <1,3, n (%) (liga neaktyvi), <i>NRI</i>	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)
<i>ASAS HI</i> ^f							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	-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)*
<i>SF-36 PCS</i>							
Pokytis, palyginti su pradiniu Pradinis	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)***

Santrumpos: N = pacientų numatytųjų gydyti (angl. intent-to-treat) populiacijoje skaičius. NRI = angl.

Non-responder Imputation – tiriamųjų, kuriems nebuvo atsako, įtraukimas; pacientai, apie kuriuos trūksta duomenų, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nėra atsako.

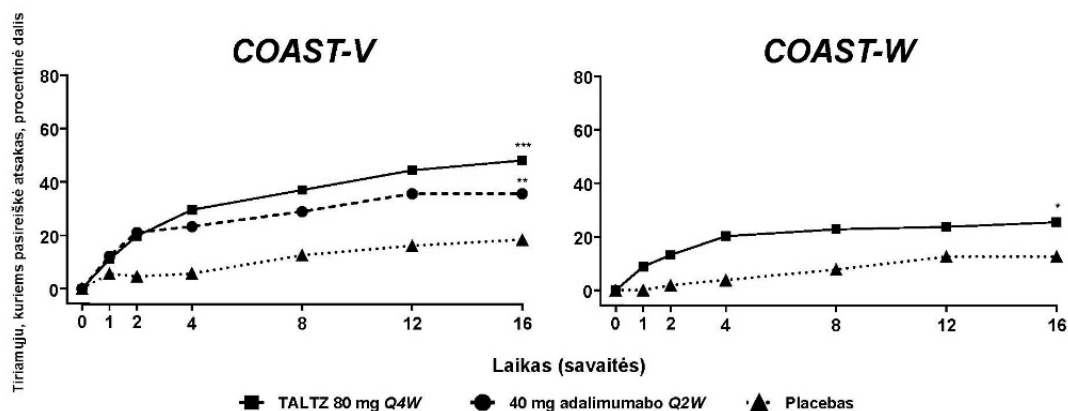
ASAS HI = angl. Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index – Tarptautinės spondiloartrito draugijos sveikatos indekso įvertis. ASDAS = angl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas. BASDAI = angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas. Pokytis, palyginti su pradiniu = mažiausiųjų kvadratų vidurkis (angl. least square mean, LSM) pokytis 16-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu. MRI spine SPARCC = angl. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine – Kanados spondiloartrito

tyrimų konsorciumas – stuburo magnetinio rezonanso tomografija (23 diskovertebraliųjų vienetų skalė).

- ^a 0 savaitę pacientai vartojo 80 mg ar 160 mg Taltz dozes.
- ^b ASAS20 atsakas apibrėžiamas kaip 20 % ar didesnis pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas, palyginti su pradiniu, 1 ar daugiau vienetų (kitimo sritis nuo 0 iki 10) 3 ar daugiau iš 4 domenų (bendras paciento įvertinimas, stuburo skausmas, funkcija ir uždegimas) ir nebuvimas likusių domenų pablogėjimo 20 % ar daugiau arba 1 ar daugiau vienetų (kitimo sritis nuo 0 iki 10). ASAS40 atsakas apibrėžiamas kaip ≥ 40 % pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas, palyginti su pradiniu, ≥ 2 vienetų ≥ 3 iš 4 domenų, nepablogėjant likusiems domenams.
- ^c Pagrindinė vertinamoji baigtis.
- ^d ITT pacientų, kuriems prieš tyrimo pradžią buvo MRT duomenų, skaičius: COAST-V: Taltz, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: Taltz, $n = 58$; PBO, $n = 51$.
- ^e BASDAI50 atsakas apibrėžiamas kaip BASDAI balo, palyginti su pradiniu, pagerėjimas 50 % ar daugiau.
- ^f ASAS HI: Tarptautinės spondiloartrito draugijos sveikatos indekso įvertis pagal visus domenų.
- ^g Pateiktų kategorinių kintamųjų verčių procentinis skirtumas (95 % PI) ir LSM (angl. least squares mean - mažiausių kvadratų vidurkis) nuolatinių kintamųjų skirtumas (95 % PI).
- ^h Vėlesnė (angl. post hoc) analizė, nekeguota atsižvelgiant į daugialypiškumą.
- ⁱ Apibrėžta iš anksto, bet nenumatyta daugialypiškumas.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Pagerėjo pagrindiniai ASAS40 atsako kriterijų komponentai (stuburo skausmas, BASFI, bendras paciento įvertinimas, sąstingis) ir kiti ligos aktyvumo rodmenys, įskaitant CRB, 16-ąją savaitę.

6 paveikslėlis. Procentinė dalis pacientų, per 16 savaičių pasiekusių ASAS40 atsaką COAST-V ir COAST-W tyrimuose, NRI^a



- ^a Pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nepasireiškė atsakas.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Panašus ASAS40 atsakas pacientams buvo stebėtas nepriklausomai nuo pradinės CRB koncentracijos, pradinio ASDAS balo ir MRI spine SPARCC balo. ASAS40 atsakas pasireiškė nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rasės, ligos trukmės, pradinės kūno masės, pradinio BASDAI balo ir pirmesnio biologinio gydymo.

COAST-V ir COAST-W tyrimų duomenimis, įvertinus vertinamąsias baigtis, nurodytas 12 lentelėje, įskaitant ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI ir ASAS HI atsako dažnius, veiksmingumas išsilaikė iki 52-os savaitės.

Su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

Palyginti su placebo, stuburo skausmo sumažėjimas buvo stebėtas nuo pirmosios savaitės ir pagerėjimas išsilaikė 16 savaičių [Taltz, palyginti su placebo: *COAST-V* -3,2, palyginti su -1,7; *COAST-W* -2,4, palyginti su -1,0]; palyginti su placebo, 16-ąją savaitę buvo stebėtas sumažėjęs nuovargis ir padidėjęs stuburo mobilumas. Stuburo skausmo ir nuovargio sumažėjimas bei stuburo mobilumo padidėjimas išsilaikė 52 savaites.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Taltz buvo tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame tyrime, kuriame buvo 52 savaičių placebo kontroliuojamasis laikotarpis (*COAST-X*), kuriame dalyvavo 303 suaugę pacientai, ne trumpiau kaip 3 mėnesius sergantys aktyviu ašiniu spondiloartritu. Pacientams turėjo būti objektyvių uždegimo požymių, nustatytų pagal padidėjusią C reaktyvaus baltymo (CRB) koncentraciją ir (arba) sakroilijitą magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) duomenimis bei turėjo nebūti radiografiškai patvirtintos sakroilijiacinių sąnarių struktūrinės pažeidimo. Pacientams buvo diagnozuota aktyvi liga, kuri apibrėžta 4 ar daugiau Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indekso (*BASDAI*) balų ir 4 ar daugiau balų nugaros skausmu pagal nuo 0 iki 10 skaitmeninio vertinimo skalę (angl. *Numerical Rating Scale, NRS*), nepaisant gydymo nesteroidiniais vaistais preparatais nuo uždegimo (NVNU). Pacientai suvartojo Taltz 80 mg ar 160 mg dozę 0 savaitę, po to – po 80 mg kas 2 savaites (*Q2W*) ar 80 mg kas 4 savaites (*Q4W*) arba su placebo. Buvo leidžiama keisti dozę ir (arba) pradėti kartu vartoti kitus vaistinius preparatus (NVNU, įprastus LEMARV, kortikosteroidus, analgetikus), pradedant nuo 16-os savaitės.

Pradedant tyrimą, pacientai *axSpA* be radiografinių požymių simptomų buvo vidutiniškai 11 metų. Maždaug 39 % pacientų kartu vartojo įprastų LEMARV.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinė pacientų, kuriems 16-ąją savaitę buvo pasiektas Tarptautinės spondiloartrito draugijos sveikatos indekso *ASAS40* atsakas, dalis.

Klinikinis atsakas

ASAS40 atsaką 16-ąją savaitę pasiekė didesnė Taltz 80 mg *Q4W* gydomų pacientų dalis (13 lentelė). Atsakas buvo panašus nepriklausomai nuo kartu vartojamų kitų vaistinių preparatų.

13 lentelė. *COAST-X* veiksmingumo 16-ąją savaitę duomenys, *NRI*^{a,b}

	Taltz 80 mg <i>Q4W</i>^c (N = 96)	Placebas (N = 105)	Skirtumas, palyginti su placebo^h
<i>ASAS20</i> atsakas ^d , n (%), <i>NRI</i>	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5, 28,8)*
<i>ASAS40</i> atsakas ^{d,e} , n (%), <i>NRI</i>	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2, 28,5)**
<i>ASDAS</i>			
Pokytis, palyginti su pradiniu <i>Pradinis</i>	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
<i>BASDAI</i> balas			
Pokytis, palyginti su pradiniu <i>Pradinis</i>	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3, -0,1) *
<i>MRI SIJ SPARCC</i>^f			
Pokytis, palyginti su pradiniu <i>Pradinis</i>	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
<i>ASDAS</i> < 2,1, n (%) (mažas ligos aktyvumas), <i>NRI</i> ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3, 26,3) **
<i>SF-36 PCS</i>			
Pokytis, palyginti su pradiniu <i>Pradinis</i>	8,1 33,5	5,2 32,6	2,9 (0,6, 5,1) *

^a Santrumpos: *N* = pacientų numatytųjų gydyti (angl. *intent-to-treat*) populiacijoje skaičius. *NRI* = angl. *Non-responder Imputation* – tiriamųjų, kuriems nebuvo atsako. *ASDAS* = angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas. *BASDAI* = angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – Bato ankilozinio spondilito ligos aktyvumo

indeksas. Pokytis, palyginti su pradiniu = mažiausiųjų kvadratų vidurkio pokytis 16-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu. MRI SIJ SPARCC = angl. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas – sakroiliacinio sąnario magnetinio rezonanso tomografija.

^b Pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nepasireiškė atsakas.

^c 0 savaitę pacientai vartojo 80 mg ar 160 mg Taltz dozes.

^d ASAS20 atsakas apibrėžiamas kaip 20 % ar didesnis pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas, palyginti su pradiniu, 1 ar daugiau vienetų (kitimo sritis nuo 0 iki 10) 3 ar daugiau iš 4 domenu (bendras paciento įvertinimas, stuburo skausmas, funkcija ir uždegimas) ir nebuvimas likusių domenu pablogėjimo 20 % ar daugiau arba 1 ar daugiau vienetų (kitimo sritis nuo 0 iki 10). ASAS40 atsakas apibrėžiamas kaip 40 % ar didesnis pagerėjimas ir absoliutus pagerėjimas, palyginti su pradiniu, 2 ar daugiau vienetų 3 ar daugiau iš 4 domenu, nepablogėjant likusiems domenams.

^e Pagrindinė vertinamoji baigtis 16-ąją savaitę.

^f ITT pacientų, kuriems yra pradinių ir 16-os savaitės MRT duomenų, skaičius: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.

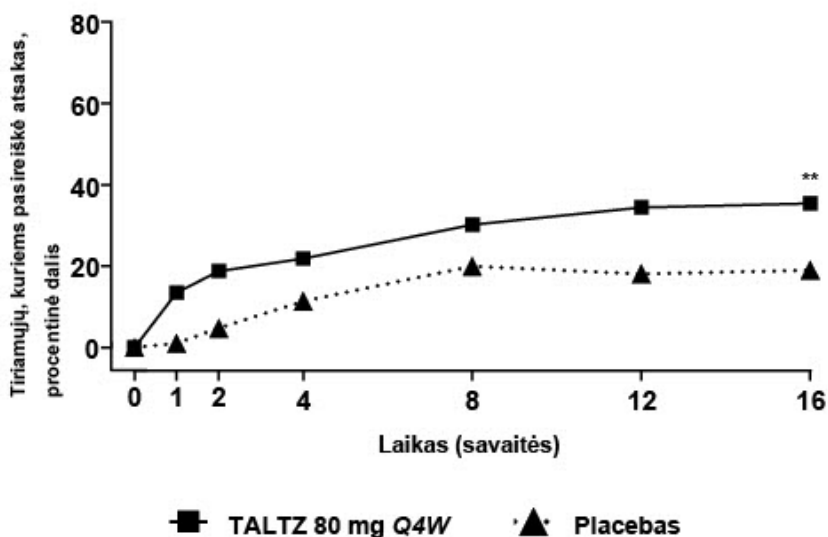
^g Pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nepasireiškė atsakas. Procentinė dalis apskaičiuota, atsižvelgiant į ITT pacientų, kurių pradinis ASDAS 2,1 ar daugiau, skaičių.

^h Pateiktų kategorinių kintamųjų verčių procentinis skirtumas (95 % PI) ir nuolatinių kintamųjų LSM skirtumas (95 % PI).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, palyginti su placebo.

Pagrindinių ASAS40 atsako kriterijaus dedamųjų (stuburo skausmas, BASFI, bendrasis paciento įvertinimas) ir kitų ligos aktyvumo rodmenų, įskaitant CRB, pagerėjimas rodo reikšmingą klinikinį pagerėjimą 16-ąją savaitę.

7 paveikslėlis. Procentinė dalis pacientų, per 16 savaičių pasiekusių ASAS40 atsaką COAST-X tyrime, NRI^a



^a Pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo skaičiuojami kaip tiriamieji, kuriems nepasireiškė atsakas. ** $p < 0,01$, palyginti su placebo.

Įvertinus vertinamąsias baigtis, nurodytas 13 lentelėje, veiksmingumas išsilaikė iki 52-os savaitės.

Su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

Palyginti su placebo, stuburo skausmo sumažėjimas buvo stebėtas nuo pirmosios savaitės ir pagerėjimas išsilaikė 16 savaičių [Taltz, palyginti su placebo: COAST-X -2,4, palyginti su -1,5]. Be to,

palyginti su placebo, daugiau Taltz gydymų pacientų buvo geros sveikatos būklės ($ASAS\ HI \leq 5$) 16-ąją ir 52-ąją savaitėmis.

Ilgalaikės ašinio spondiloartrito baigtys

Tris pagrindinius *COAST-V/W/X* (52 savaitės) tyrimus užbaigusiams pacientams buvo pasiūlyta dalyvauti ilgalaikiame tęsiamame gydymo ir atsitiktinių imčių nutraukimo tyrime (*COAST-Y*, į kurio Taltz vartojimo kas 4 [*Q4W*] ir 2 savaites [*Q2W*] grupės buvo įtraukti atitinkamai 350 ir 423 pacientai). Pacientų, kuriems buvo pasiekta remisija (ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas [angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS*] bent vieną kartą buvo mažesnis kaip 1,3 balo ir nebuvo 2,1 ar didesnių *ASDAS* balų 16-ąją ir 20-ąją savaitėmis), grupėje (157 iš 773, 20,3 %) 155 pacientai, kurie buvo gydyti Taltz iki 76 savaitių, 24-ąją *COAST-Y* tyrimo savaitę atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes (placebas, $N = 53$; Taltz *Q4W*, $N = 48$; ir Taltz *Q2W*, $N = 54$); iš jų, 148 (95,5 %) užbaigė tyrimą per 64-osios savaitės apsilankymą (placebas, $N = 50$; Taltz *Q4W*, $N = 47$; Taltz *Q2W*, $N = 51$). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu nutraukus gydymą, nebuvo paūmėjimo per 24-64 savaitių laikotarpį, dalis (bendri Taltz *Q2W* ir Taltz *Q4W* grupių duomenys, palyginti su placebo). Reikšmingai didesnė dalis Taltz grupių (83,3 %, 85 iš 102, $p < 0,001$) ir Taltz *Q4W* grupės (83,3 %, 40 iš 48, $p = 0,003$) pacientų (*NRI*) nepatyrė paūmėjimo per 24-64 savaitių laikotarpį, palyginti su tais pacientais, kuriems gydymas Taltz buvo pakeistas į placebo (54,7 %, 29 iš 53). Taltz (ir bendrai analizuojant gydymo Taltz grupių duomenis, ir Taltz *Q4W* grupėje) reikšmingai atitolino paūmėjimą (logaritminio rango kriterijus atitinkamai $p < 0,001$ ir $p < 0,01$), palyginti su placebo.

Remiantis Taltz *Q4W* nepertraukiamai vartojusių pacientų duomenimis ($N = 157$), *ASAS40*, mažesnio kaip 2,1 *ASDAS* ir *BASDAI50* atsakas buvo palaikomas iki 116-osios savaitės.

Imunizacija

Remiantis tyrimo su sveikais tiriamaisiais duomenimis, dviejų inaktyvintų vakcinų (*stabligės ir pneumokokinės*), kuriomis buvo paskiepyta po dviejų iksekizumabo dozių (160 mg ir po dviejų savaitių – antroji 80 mg dozė), saugumo problemų nepastebėta. Vis dėlto, duomenys apie imunizaciją yra nepakankami, kad būtų galima padaryti išvadą apie imuninio atsako į šias vakcinas pakankamumą po Taltz pavartojimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti paprastosios žvynelinės ir psoriazinio artrito ar ašinio spondiloartrito gydymo Taltz tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vidutinės iksekizumabo koncentracijos žvyneline sergančių pacientų, kuriems buvo suleista viena vaistinio preparato dozė po oda, kraujyje buvo pasiektos per 4-7 parų laikotarpį (dozių kitimo sritis nuo 5 iki 160 mg). Vidutinė (SN) didžiausia iksekizumabo koncentracija plazmoje (C_{max}) po pradinės 160 mg dozės pavartojimo buvo 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Pusiausvyros apykaitos sąlygos buvo pasiektos praėjus 8 savaitėms po pradinės 160 mg dozės pavartojimo, gydant pagal 80 mg *Q2W* dozavimo planą. Vidutiniai (SN) $C_{max,ss}$ ir $C_{trough,ss}$ rodmenys yra atitinkamai 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ ir 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Dvyliktąją savaitę 80 mg *Q2W* dozavimo planą pakeitus į 80 mg *Q4W* dozavimo planą, pusiausvyros apykaitos sąlygos bus pasiektos maždaug po 10 savaitių. Vidutiniai (SN) $C_{max,ss}$ ir $C_{trough,ss}$ rodmenys yra atitinkamai 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ ir 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Remiantis visų tyrimų duomenų analize, vidutinis iksekizumabo biologinis prieinamumas po suleidimo po oda buvo nuo 54 % iki 90 %.

Pasiskirstymas

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, bendras vidutinis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 7,11 l.

Biotransformacija

Iksekizumabas yra monokloninis antikūnas ir tikimasi, kad vykstant katabolizmui, jis suyra į smulkius peptidus bei amino rūgštis taip pat, kaip ir endogeniniai imunoglobulinai.

Eliminacija

Remiantis FK populiacijoje duomenų analize, vidutinis klirensas iš serumo buvo 0,0161 l per val. Klirensas nepriklauso nuo dozės. Vidutinis pusinės eliminacijos periodas buvo apskaičiuotas, remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, ir paprastąja žvyneline sergančių pacientų organizme truko 13 parų.

Tiesinis/netiesinis pobūdis

Leidžiant po oda vaistinio preparato dozes, svyruojančias nuo 5 iki 160 mg, ekspozicija (*AUC*) didėjo proporcingai dozei.

Farmakokinetinės savybės pagal indikacijas

Taltz farmakokinetinės savybės gydant pagal plokštelinės psoriazės, psoriazinio artrito, ašinio spondiloartrito su radiografiniais požymiais ir ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių indikacijas buvo panašios.

Senyvi pacientai

Iš viso 301 pacientas iš 4 204 paprastąja žvyneline sergančių pacientų, vartojusių Taltz klinikinių tyrimų metu, buvo 65 metų amžiaus ar vyresni, o 36 pacientai buvo 75 metų amžiaus ar vyresni. Iš 1 118 psoriazinio artritu sergančių pacientų, vartojusių Taltz klinikinių tyrimų metu, iš viso 122 pacientai buvo 65 metų ar vyresni ir 6 pacientai buvo 75 metų ar vyresni. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje, kurioje buvo ribotas skaičius (≥ 65 metų $n = 94$ ir ≥ 75 metų $n = 12$) senyvų pacientų, duomenų analize, klirensas iš senyvų pacientų organizmo ir iš jaunesnių kaip 65 metų pacientų organizmo buvo panašus.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Specialių klinikinių farmakologijos tyrimų, kuriais būtų įvertinta inkstų funkcijos sutrikimo ir kepenų funkcijos sutrikimo įtaka iksekizumabo farmakokinetikai, neatlikta. Tikimasi, kad per inkstus eliminuojamas tik labai mažas nepakitusio iksekizumabo (IgG MAb) kiekis ir eliminacijos per inkstus reikšmė yra menka. Panašiai IgG MAb vaistiniai preparatai daugiausiai eliminuojami katabolizmo ląstelėse būdu ir nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas darytų įtaką iksekizumabo klirensui.

Vaikų populiacija

Psoriaze (žvyneline) sergantys vaikų populiacijos pacientai (nuo 6 metų ir jaunseni kaip 18 metų) buvo 12 savaičių gydyti iksekizumabu pagal vaikų populiacijos pacientams rekomenduojamą dozavimo planą. Pacientų, kurių kūno masė buvo didesnė kaip 50 kg ar 25-50 kg, vidutinė žemiausia koncentracija \pm SN 12-ąją savaitę pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo atitinkamai $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ ar $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo, farmakologinio saugumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Cynomolgus beždžionėms 39 savaites leidžiant po oda iki 50 mg/kg iksekizumabo dozes per savaitę, toksinio poveikio organams ar nepageidaujamo poveikio imuninės sistemos funkcijai (pvz., nuo T ląstelių priklausomam antikūnų atsakui ir NK ląstelių aktyvumui) nebuvo. Kas savaitę beždžionėms po oda suleista iki 50 mg/kg iksekizumabo dozė yra maždaug 19 kartų didesnė už 160 mg pradinę Taltz dozę, o ekspozicija (*AUC*) beždžionių organizme būna ne mažiau kaip 61 kartą didesnė už numatytąją vidutinę pusiausvyros apykaitos ekspoziciją žmogaus, gydomo pagal rekomenduojamą gydymo planą, organizme.

Ikiklinikinių tyrimų kancerogeniniam ar mutageniniam iksekizumabo poveikiui įvertinti neatlikta.

Poveikio lytiškai subrendusių *cynomolgus* beždžionių, kurioms 13 savaitių kas savaitę buvo leistos 50 mg/kg iksekizumabo dozės po oda, reprodukciniams organams, menstruacijų ciklui ar spermai nepastebėta.

Remiantis toksinio poveikio vystymuisi duomenimis, iksekizumabas prasiskverbė per placentą ir buvo aptiktas jauniklių iki 6 mėnesių amžiaus kraujyje. Buvo stebėtas didesnis iksekizumabu gydytų beždžionių jauniklių postnatalinis mirtingumas, palyginti su kontrolinės grupės gyvūnais. Tai visų pirma buvo susiję su priešlaikiniu jauniklių atsivedimu ir palikuonių nepriežiūra (tai yra būdinga primatų, o ne žmonių tyrimų išvada) ir manoma, kad tai nėra kliniškai reikšminga.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo
Natrio hidroksidas (gali būti naudojamas *pH* koregavimui)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C -8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Taltz galima laikyti ne šaldytuve iki 5 dienų, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml tirpalo I tipo skaidraus stiklo švirkšte.
Švirkštas yra įdėtas į vienkartinį, vienos dozės švirkštiklį.
Pakuotėje yra 1, 2 arba 3 užpildyti švirkštikliai.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Būtina tiksliai laikytis švirkštiklio naudojimo instrukcijų, kurios yra aprašytos pakuotės lapelyje.

Užpildytas švirkštiklis, skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Taltz vartoti negalima, jeigu tirpale yra matomų dalelių arba tirpalas yra drumstas ir (arba) ryškiai rudas.

Jeigu Taltz buvo užšaldytas, tirpalo vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. balandžio 25 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2020 m. gruodžio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Airija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte
iksekizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirškšte 1 mililitre tirpalo yra 80 mg iksekizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Be to, *pH* koregavimui gali būti pridėta natrio hidroksido. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 užpildytas švirškštas, kuriame yra 1 ml tirpalo.

2 užpildyti švirškštai, kuriuose yra po 1 ml tirpalo.

3 užpildyti švirškštai, kuriuose yra po 1 ml tirpalo.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Jeigu sandari pakuotė pažeista, vartoti negalima.

Negalima kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Dunderrow,

Kinsale,

Co. Cork

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1085/004 1 užpildytas švirkštas

EU/1/15/1085/005 2 užpildyti švirkštai

EU/1/15/1085/006 3 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Taltz

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Taltz 80 mg injekcija
iksekizumabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
iksekizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 mililitre tirpalo yra 80 mg iksekizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Be to, *pH* koregavimui gali būti pridėta natrio hidroksido. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 užpildytas švirkštiklis, kuriame yra 1 ml tirpalo.

2 užpildyti švirkštikliai, kuriuose yra po 1 ml tirpalo.

3 užpildyti švirkštikliai, kuriuose yra po 1 ml tirpalo.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Jeigu sandari pakuotė pažeista, vartoti negalima.

Negalima kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Dunderrow,

Kinsale,

Co. Cork

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1085/001 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/15/1085/002 2 užpildyti švirkštikliai

EU/1/15/1085/003 3 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Taltz

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas
iksekizumabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte iksekizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Taltz ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Taltz
3. Kaip vartoti Taltz
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Taltz
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Taltz ir kam jis vartojamas

Taltz sudėtyje yra veikliosios medžiagos iksekizumabo.

Taltz yra skirtas gydyti nuo toliau išvardytų uždegiminių ligų.

- Suaugusiųjų plokštelinės psoriazės (paprastosios žvynelinės).
- Vyresnių kaip 6 metų vaikų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, ir paauglių plokštelinės psoriazės (paprastosios žvynelinės).
- Suaugusiųjų psoriazinio artrito.
- Suaugusiųjų ašinio spondiloartrito su radiografiniais požymiais.
- Suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių.

Iksekizumabas priklauso vaistų, vadinamų interleukino (IL) inhibitoriais, grupei. Šis vaistas veikia, slopindamas baltymo, vadinamo IL-17A, kuris skatina žvynelinės ir sąnarių ar stuburo uždegiminių ligų atsiradimą.

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė)

Taltz vartojamas odos būklei, kuri vadinama plokšteline psoriaze (paprastąja žvyneline), gydyti suaugusiems žmonėms, vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, ir paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia liga. Taltz mažina šios ligos požymius ir simptomus.

Taltz vartojimas bus naudingas, nes pagerins Jūsų odos būklę pašalindamas odos pažeidimus bei mažindamas simptomus, pavyzdžiui: pleiskanojimą, niežėjimą ir skausmą.

Psoriazinis artritas

Taltz vartojamas suaugusiems žmonėms būklei, kuri vadinama psoriaziniu artritu, gydyti. Tai yra uždegiminė sąnarių liga, kuri dažnai pasireiškia kartu su žvyneline. Jeigu Jūs sergate psoriaziniu artritu, pirmiausia Jums bus paskirti kitokie vaistai. Jeigu Jūsų organizmo reakcija į šiuos vaistus bus nepakankama arba jų netoleravimo atveju, Jums paskirs Taltz ligos požymiams ir simptomams mažinti. Taltz galima vartoti vieną arba kartu su kitu vaistu, kuris vadinamas metotreksatu.

Taltz vartojimas Jums bus naudingas mažinant ligos požymius ir simptomus, pagerinant fizinį aktyvumą (gebėjimas užsiimti kasdienine veikla) ir lėtinant sąnarių pažeidimą.

Ašinis spondiloartritas

Taltz gydomi suaugusieji, kuriems diagnozuota uždegiminė liga, pirmiausia pažeidžianti stuburą, sukelianti stuburo sąnarių uždegimą, vadinamą ašiniu spondiloartritu. Būklė, kurią gali parodyti radiografinis tyrimas, vadinama ašiniu spondiloartritu su radiografiniais požymiais, o būklė, kuriai esant, radiografinis tyrimas pokyčių neparodo, vadinama ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių. Jeigu sergate ašiniu spondiloartritu, pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jeigu nebus reikiamo atsako gydant tais vaistais, ligos požymiams ir simptomams mažinti, uždegimui slopinti ir Jūsų fizinėms funkcijoms gerinti Jums bus paskirtas Taltz.

2. Kas žinotina prieš vartojant Taltz

Taltz vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija iksekizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu galvojate, kad Jums yra alergija, pasitarkite su gydytoju prieš vartodami Taltz;
- jeigu sergate infekcine liga ir gydytojas mano, kad ji yra reikšminga (pvz., aktyvi tuberkuliozė).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Taltz:

- jeigu šiuo metu sergate infekcine liga arba sergate ilgai trunkančiomis arba pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis;
- jeigu sergate lėtine uždegimine virškinamojo trakto liga, kuri vadinama Krono liga;
- jeigu Jums pasireiškia lėtinis storosios žarnos uždegimas, vadinamas opinis kolitas;
- jeigu kitaip gydotės nuo žvynelinės arba psoriazinio artrito (pvz., vartojate imuninę sistemą slopinančių vaistų arba Jums taikoma fototerapija ultravioletiniais spinduliais).

Uždegiminė žarnų liga (Krono liga ar opinis kolitas)

Pasireiškus pilvo diegliams ar skausmui, viduriavimui, pastebėję mažėjančią kūno masę ar kraują išmatose (bet kokius žarnyno sutrikimų požymius), nedelsdami nutraukite Taltz vartojimą ir pasakykite savo gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos.

Jeigu abejojate, ar yra tokių aplinkybių, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš vartodami Taltz.

Saugokitės infekcinių ligų ir alerginių reakcijų

Taltz gali sukelti šalutinį poveikį, įskaitant infekcines ligas ir alergines reakcijas. Jūs turite atkreipti dėmesį į šių būklių požymius Taltz vartojimo metu.

Nutraukite Taltz vartojimą ir nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėsite bet kokių sunkių infekcinių ligų požymių arba alerginę reakciją. Tokie požymiai yra išvardyti 4 skyriuje skyrelyje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Vaikai ir paaugliai

Šio vaisto draudžiama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze (paprastąja žvyneline), nes vaisto vartojimas šios amžiaus grupės pacientams netirtas.

Šio vaisto draudžiama vartoti psoriazinio artritu sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes vaisto vartojimas šios amžiaus grupės pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Taltz

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui

- jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri;
- jeigu neseniai buvote paskiepyti arba planuojate skiepytis. Vartojant Taltz, negalima skiepyti kai kurių rūšių vakcinomis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumo metu geriausia nevertoti Taltz. Šio vaisto poveikis nėštumo metu nežinomas. Jeigu esate pastoti galinti moteris, rekomenduojama vengti nėštumo bei naudoti tinkamą kontracepcijos metodą Taltz vartojimo metu ir vėliau bent 10 savaičių po paskutiniosios Taltz dozės suvartojimo.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui prieš vartodama šį vaistą. Jūs ir Jūsų gydytojas turėsite nuspręsti, ar galite žindyti arba vartoti Taltz. Negalima žindyti ir kartu vartoti šį vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Taltz veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Taltz sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 80 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Taltz

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Taltz injekcija yra suleidžiama po oda (poodinė injekcija). Jūs ir Jūsų gydytojas ar slaugytojas turite nuspręsti, ar galite susileisti Taltz patys.

Gydant vaikus, kurių kūno masė yra 25-50 mg, 40 mg iksekizumabo dozės paruošti ir suleisti turi kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas.

Svarbu, kad nebandytumėte susileisti vaisto patys tol, kol tai padaryti Jūsų neišmokė gydytojas arba slaugytojas. Tinkamai apmokyti Jūsų globėjai taip pat gali suleisti Jums Taltz injekciją.

Naudokite kokį nors priminimo būdą, pavyzdžiui, užrašus kalendoriuje ar dienoraštyje, kurie padėtų prisiminti, kada reikia suleisti kitą dozę, ir nepraleistumėte arba nesusileistumėte pakartotinės dozės.

Taltz gydymas yra ilgalaikis. Jūsų gydytojas ir slaugytojas reguliariai stebės Jūsų odos būklę, kad įsitikintų, jog gydymas sukelia pageidaujamą poveikį.

Kiekviename švirkšte yra viena Taltz dozė (80 mg). Vienu švirkštu galima suleisti tik vieną dozę. Švirkšto negalima kratyti.

Prieš leisdami Taltz, atidžiai perskaitykite švirkšto naudojimo instrukcijas.

Kiek Taltz ir kiek laiko reikia leisti

Kiek Taltz reikia Jums suleisti ir kiek laiko truks gydymas, Jums paaiškins Jūsų gydytojas.

Suaugusiesiems, sergantiems plokšteline psoriaze (paprastąja žvyneline)

- Pirmoji dozė yra 160 mg (2 švirkštai, po 80 mg) injekcija po oda. Vaistą suleis gydytojas arba slaugytojas.
- Po pirmosios dozės bus leidžiama 80 mg dozė (1 švirkštas) 2-ąją, 4-ąją, 6-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją savaitėmis. Po 12-osios savaitės bus leidžiama 80 mg dozė (1 švirkštas) kas 4 savaites.

Vaikams (6 metų ir vyresniems, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg) ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze (paprastąja žvyneline)

Dozė, kurią rekomenduojama suleisti po oda vaikams, priklauso nuo kūno masės kategorijos.

Vaikų kūno masė	Rekomenduojama pradinė dozė (0 savaitė)	Vėliau rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti kas 4 savaites (Q4W)
Didesnė kaip 50 kg	160 mg (2 švirkštai)	80 mg (1 švirkštas)
25-50 kg	80 mg (1 švirkštas)	40 mg (dozė reikia paruošti)

40 mg iksekizumabo dozės vaikams paruošimas

40 mg iksekizumabo dozės turi paruošti ir suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas.

Taltz nerekomenduojama vartoti vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg.

Psoriazinis artritas

Psoriazininiu artritu sergantiems pacientams, kuriems kartu yra vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė žvynelinė

- Pirmoji dozė yra 160 mg (2 švirkštai, po 80 mg) injekcija po oda. Vaistą suleis gydytojas arba slaugytoja.
- Po pirmosios dozės bus leidžiama 80 mg dozė (1 švirkštas) 2-ąją, 4-ąją, 6-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją savaitėmis. Po 12-osios savaitės bus leidžiama 80 mg dozė (1 švirkštas) kas 4 savaites.

Kitiems psoriazininiu artritu sergantiems pacientams

- Pirmoji dozė yra 160 mg (2 švirkštai po 80 mg) injekcija po oda. Vaistą suleis gydytojas arba slaugytoja.
- Po pirmosios dozės bus suleidžiama 80 mg dozė (1 švirkštas) kas 4 savaites.

Ašinis spondiloartritas

Rekomenduojama dozė yra 160 mg (2 švirkštai, po 80 mg) suleidžiama po oda 0 savaitę, po to – kas 4 savaites po 80 mg (1 švirkštas).

Ką daryti pavartojus per didelę Taltz dozę?

Suleidus daugiau nei buvo paskirta Taltz arba anksčiau nei paskirta suleidus kitą Taltz dozę, apie tai pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Taltz

Pamiršus suleisti Taltz dozę, apie tai pasakykite gydytojui.

Nustojus vartoti Taltz

Negalima nutraukti Taltz vartojimo pirmiau nepasitarus su gydytoju. Nutraukus gydymą, žvynelinės ar psoriazinio artrito simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nutraukite Taltz vartojimą ir nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėsite bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį. Jūsų gydytojas nuspręs, ar galite ir kada galima atnaujinti gydymą.

Galimos sunkios infekcinės ligos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Požymiai gali būti:

- karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, prakaitavimas naktimis;
- nuovargio jautimas arba dusulys, nepraeinantis kosulys;
- šilta, raudona ir skausminga oda arba skausmingas odos bėrimas su pūslėmis.

Sunki alerginė reakcija (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų). Požymiai gali būti:

- kvėpavimo ar rijimo pasunkėjimas;
- sumažėjęs kraujospūdis, dėl kurio gali pasireikšti galvos svaigimas ar apsvaigimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- sunkus odos niežulys su raudonu išbėrimu ar iškiliais mazgeliais.

Kitas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, pasireiškiančios tokiais simptomais, kaip gerklės skausmas ir nosies užgulimas;
- reakcijos injekcijos vietoje (pvz., raudona oda, skausmas).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pykinimas;
- grybelių sukeltos infekcinės ligos, pavyzdžiui: pėdos grybelis (atleto pėda);
- nugarinės gerklės sienelės skausmas;
- skausmingos burnos, odos ir gleivinės opelės (pūslelinės [*Herpes*] virusų sukelta odos ir gleivinės infekcinė liga).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- burnos pienligė (burnos kandidamikozė);
- gripas;
- skystos išskyros iš nosies;
- bakterijų sukeltos odos infekcinės ligos;
- dilgėlinė;
- išskyros iš akių, pasireiškiančios kartu su niežėjimu, paraudimu ir patinimu (konjunktyvitas)
- baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimo požymiai, pavyzdžiui: karščiavimas, gerklės skausmas arba burnos opos dėl infekcinės ligos (neutropenija);
- mažas trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija);
- egzema;
- išbėrimas;
- greitai atsirandantis kaklo, veido ar gleivinės audinių patinimas (angioneurozinė edema).
- pilvo diegliai ar skausmas, viduriavimas, kūno masės mažėjimas ar kraujas išmatose (bet kokie žarnyno sutrikimų požymiai).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- grybelių sukelta stemplės infekcija (stemplės kandidamikozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Taltz

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant švirkšto etiketės ir išorinės kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Negalima priglauti prie šaldytuvo galinės sienelės.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Taltz galimi būti paliktas ne šaldytuve iki 5 dienų, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Jeigu švirkštas yra sugadintas arba tirpalas yra drumstas ir (arba) ryškiai rudas arba jame yra matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo, slaugytojo ar vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Taltz sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra iksekizumabas.
Kiekviename užpildytame švirkšte 1 mililitre tirpalo yra 80 mg iksekizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Be to, *pH* koregavimui gali būti pridėta natrio hidroksido.

Taltz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Taltz yra tirpalas, tiekiamas skaidraus stiklo švirkšte. Tirpalas gali būti bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Pakuotėje yra 1, 2, 3 užpildyti švirkštai. Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΔΙΛΛΥ 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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

40 mg iksekizumabo dozės vaikams, kurių kūno masė yra 25-50 kg. paruošimas

40 mg iksekizumabo dozės turi paruošti ir suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas. Jeigu vaikų populiacijos pacientui yra paskirta 40 mg dozė, gali būti naudojamas tik Taltz 80 mg injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas.

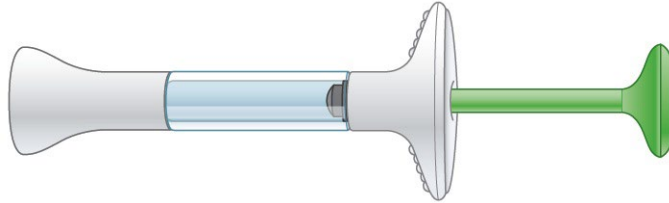
1. Išpilkite visą užpildyto švirkšto turinį į sterilų, skaidraus stiklo flakoną. Flakono NEGALIMA kratyti ar sukioti.
2. Paskirtosios dozės (0,5 ml ruošiant 40 mg) ištraukimui iš flakono naudokite 0,5 ml arba 1 ml vienkartinį švirkštą ir sterilią adatą.
3. Pakeiskite adatą ir paimkite sterilią 27 dydžio adatą vaistinio preparato suleidimui pacientui. Flakoną su nesuvartoto iksekizumabo likučiais išmeskite.

Paruoštą iksekizumabą reikia suleisti per 4 valandas, praėjusius nuo sterilaus flakono pradūrimo kambario temperatūroje.

Naudojimo instrukcijos

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

iksekizumabas



Prieš naudojant užpildytą švirkštą

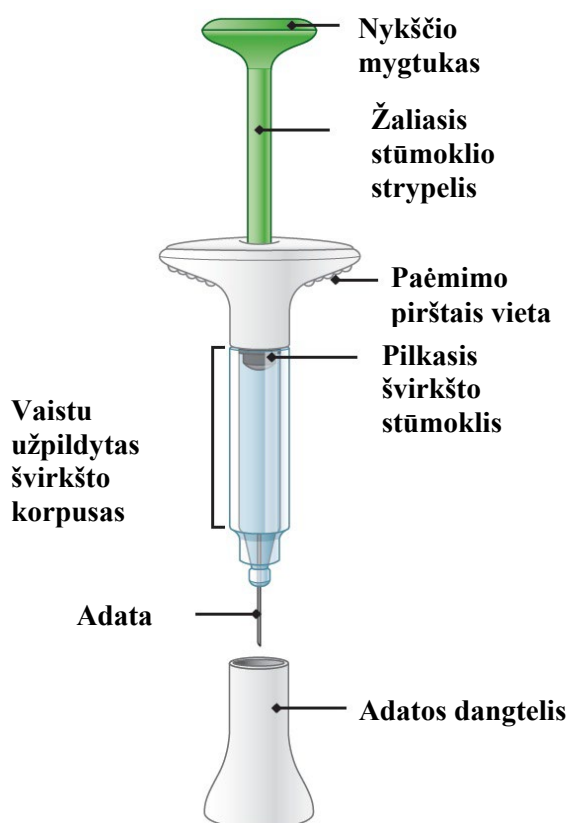
Svarbu žinoti

- Prieš naudojant Taltz užpildytą švirkštą, perskaitykite ir tiksliai vykdykite visas veiksmas po veiksmo instrukcijas. Neišmeskite šių instrukcijų, nes vėl gali prireikti jas perskaityti.
- Užpildytame švirkšte yra 1 Taltz dozė. Švirkštas yra skirtas VIENKARTINIAM NAUDOJIMUI.
- Užpildyto švirkšto negalima kratyti.
- Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas gali padėti Jums apsispręsti, į kurią kūno vietą suleisti vaisto dozę.
- Perskaitykite šioje dėžutėje esantį Taltz pakuotės lapelį, kad sužinotumėte daugiau apie vaistą.

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

Prieš naudodami Taltz užpildytą švirkštą, perskaitykite ir tiksliai vykdykite veiksmas po veiksmo instrukcijas.

Dalių apžvalga



1 PASIRUOŠIMAS

- 1a Išimkite švirkštą iš šaldytuvo.** Adatos dangtelį palikti uždėtą ant švirkšto tol, kol nebūssite pasiruošę suleisti vaistą. **Palaukite 30 minučių**, kol švirkštas apšils kambario temperatūroje prieš naudojimą.

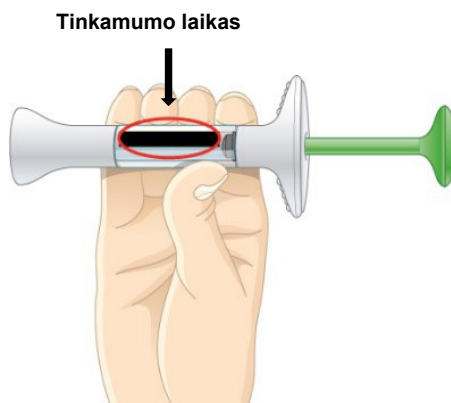


NEGALIMA vaisto pašildyti, naudojant kokius nors šilumos šaltinius, pavyzdžiui: šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje arba tiesioginėje saulės šviesoje.

1b Paruoškite priemones injekcijos suleidimui

- 1 alkoholiu suvilgytas tamponėlis.
- 1 medvilnės rutuliukas arba marlės gabalėlis.
- 1 aštrių atliekų talpyklė švirkštams išmesti.

1c



Apžiūrėkite užpildyto švirkšto išorę, ar nėra pažeidimų. Adatos dangtelį palikti uždėtą ant švirkšto tol, kol nesate pasiruošę suleisti vaisto. Patikrinkite etiketę. Įsitikinkite, kad etiketėje yra užrašytas Taltz pavadinimas.

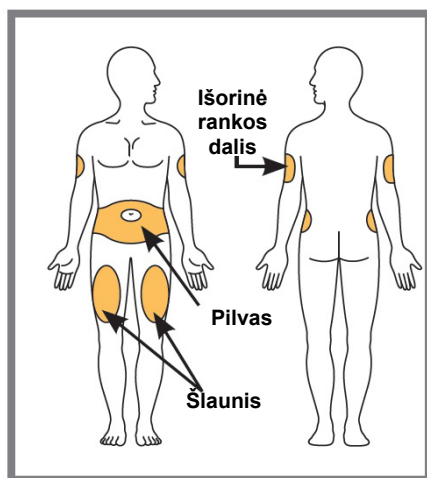
Švirkšte esantis vaistas turi būti skaidrus. Tirpalo spalva gali būti nuo bespalvės iki šviesiai gelsvos.

Jeigu pastebėjote bet kurią iš toliau nurodytų aplinkybių, švirkšto **NAUDOTI NEGALIMA**, išmeskite jį taip, kaip aprašyta toliau.

- Pasibaigęs tinkamumo laikas.
- Atrodo, kad švirkštas yra sugadintas.
- Vaistas yra drumstas, ryškiai rudos spalvos arba jame matosi mažų dalelių.

1d **Nusiplaukite rankas prieš suleidami vaisto injekciją.**

1e



Pasirinkite vietą injekcijai.

Vaistą galima suleisti į pilvą (pilvo srityje), šlaunį ar išorinę rankos dalį. Norėdami suleisti vaistą į ranką, turėsite paprašyti kitų žmonių pagalbos.

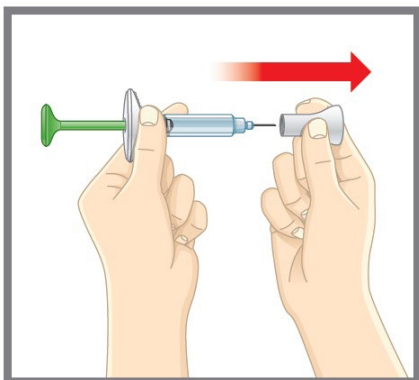
NEGALIMA vaisto suleisti į vietas, kuriose oda yra jautri, pažeista, paraudusi ar sukietėjusi, arba ten, kur yra randų ar strijų. **NEGALIMA** vaisto suleisti arčiau kaip per 2,5 centimetrų atstumą nuo bambos.

Keiskite vaisto suleidimo vietas. NEGALIMA vaisto leisti tiksliai į tą pačią vietą kiekvieną kartą. Pavyzdžiui, jeigu paskutinį kartą injekcija buvo suleista į kairiąją šlaunį, kitą injekciją reikia suleisti į dešiniąją šlaunį, pilvą arba išorinę bet kurios rankos dalį.

1f **Paruoškite odą.** Odą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponėliu. Leiskite injekcijos vietai nudžiūti prieš suleidami vaistą.

2 SULEIDIMAS

2a

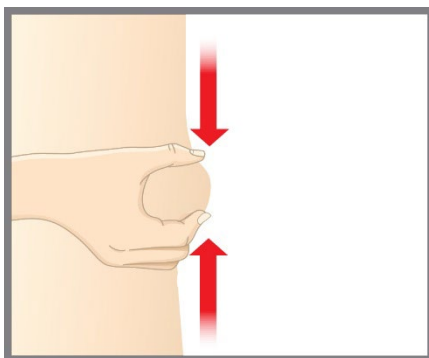


Nuimkite adatos dangtelį ir jį išmeskite.

Adatos dangtelio vėl uždėti **NEGALIMA** – uždėdami, galite sugadinti adatą arba atsitiktinai susižaloti.

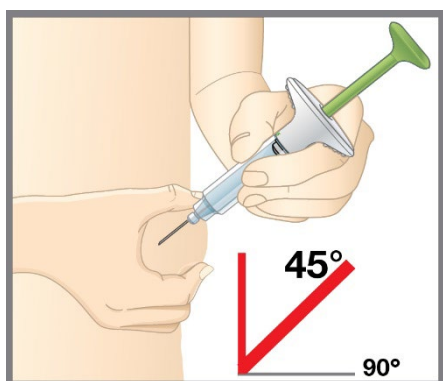
NEGALIMA liesti adatos.

2b

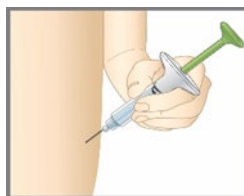


Švelniai suimkite ir palaikykite odos raukšlę, į kurią bus leidžiama injekcija.

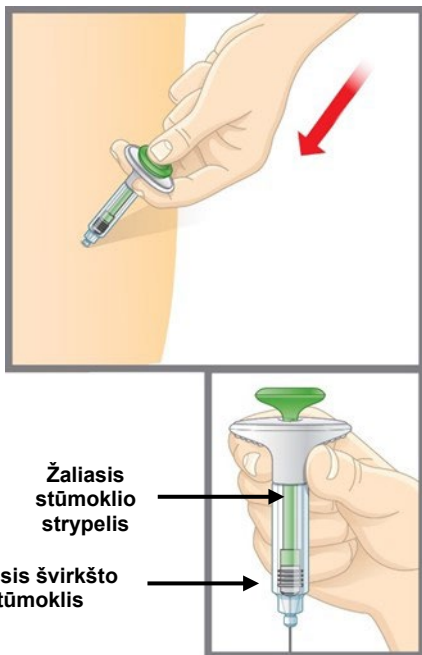
2c



Įdurkite adatą 45 laipsnių kampu. Tada švelniai atleiskite odos raukšlę. Nepajudinkite adatos.



2d



Įspauskite stūmoklį.

Lėtai įspauskite stūmoklį iki galo, kol bus suleistas visas švirkšte esantis vaistas. Pilkasis švirkšto stūmoklis turi būti įstumtas į švirkšto galą. Atsargiai ištraukite adatą iš odos.

Injekcijos vietą prispauskite medvilnės rutuliuku arba marlės gabalėliu. Injekcijos vietos **NEGALIMA** trinti, nes dėl to gali susiformuoti kraujosruva. Gali šiek tiek pakraujuoti. Tai yra normalu.

Užbaigus injekciją, švirkšto korpuse turite matyti žaliąjį stūmoklio strypelį.

3 UŽBAIGIMAS

3a



Užpildytą švirkštą išmeskite.

Dangtelio ant adatos vėl uždėti **NEGALIMA**. Švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklę arba taip, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas.

Kaip tvarkyti švirkštus ir aštrių atliekų talpyklę?

- Išmeskite švirkštą į aštrių atliekų talpyklę arba taip, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas.
- Užpildytos aštrių atliekų talpyklės perdirbti negalima.
- Kaip tvarkyti vaistus, kurių vartoti daugiau nereikia, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Saugumo patarimai

- Jeigu kiltų klausimų arba prireiktų patarimo naudojant užpildytą švirkštą, paskambinkite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.
- Jeigu yra sutrikęs Jūsų regėjimas, užpildyto švirkšto naudoti be kitų žmonių, kurie moka tai daryti, pagalbos NEGALIMA.
- Taltz užpildytais švirkštais dalytis su kitais žmonėmis arba naudoti užpildytą švirkštą pakartotinai NEGALIMA. Jūs galite užkrėsti kitus žmonės arba patys užsikrėsti infekcine liga.
- Švirkštus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Jeigu neturite aštrių atliekų talpyklės, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo, kur galėtumėte tokią įsigyti.

Dažnai užduodami klausimai

K. Ką daryti, jeigu švirkšte matoma oro burbuliukų?

- A. Normalu, jeigu švirkšte matoma šiek tiek oro burbuliukų. Taltz yra suleidžiamas po oda (poodinė injekcija). Tokių injekcijų atveju oro burbuliukai neturi reikšmės. Jie nepakenks Jums ir neturės įtakos dozei.

K. Ką daryti, jeigu nuėmus adatos dangtelį, ant adatos galiuko matomas skysčio lašas?

- A. Viskas yra gerai, jeigu ant adatos galiuko matomas skysčio lašas. Tai nepakenks Jums ir neturės įtakos dozei.

K. Ką daryti, jeigu negaliu paspausti stūmoklio?

A. Jeigu stūmoklis įstrigo arba yra sugadintas

- Toliau naudoti švirkšto NEGALIMA.
- Ištraukite adatą iš odos.

K. Kaip aš sužinosiu, kad vaisto injekcija yra baigta?

A. Užbaigus injekciją

- Švirkšto korpuse turi matytis žaliasis stūmoklio strypelis.
- Pilkasis švirkšto stūmoklis turi būti įstumtas į švirkšto galą.

K. Ką daryti, jeigu švirkštas buvo palaikytas kambario temperatūroje ilgiau kaip 30 minučių?

- A. Jeigu reikia, švirkštas gali būti ne ilgiau kaip 5 paras laikomas ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 30 ° temperatūroje, jeigu yra apsaugotas nuo tiesioginių saulės spindulių. Taltz, kuris laikomas kambario temperatūroje ir nesuvartojamas per 5 paras, turi būti išmestas.

Perskaitykite visas naudojimo instrukcijas ir dėžutėje esantį pakuotės lapelį, kad daugiau sužinotumėte apie šį Jums paskirtą vaistą.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje iksekizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Taltz ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Taltz
3. Kaip vartoti Taltz
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Taltz
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Taltz ir kam jis vartojamas

Taltz sudėtyje yra veikliosios medžiagos iksekizumabo.

Taltz yra skirtas gydyti nuo toliau išvardytų uždegiminių ligų.

- Suaugusiųjų plokštelinės psoriazės (paprastosios žvynelinės).
- Vyresnių kaip 6 metų vaikų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, ir paauglių plokštelinės psoriazės (paprastosios žvynelinės).
- Suaugusiųjų psoriazinio artrito.
- Suaugusiųjų ašinio spondiloartrito su radiografiniais požymiais.
- Suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių.

Iksekizumabas priklauso vaistų, vadinamų interleukino (IL) inhibitoriais, grupei. Šis vaistas veikia, slopindamas baltymo, vadinamo IL-17A, kuris skatina psoriazės (žvynelinės) bei sąnarių ir sąnarių ir stuburo uždegiminių ligų atsiradimą, aktyvumą.

Plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė)

Taltz vartojamas odos būklei, kuri vadinama plokšteline psoriaze (paprastąja žvyneline), gydyti suaugusiems žmonėms, vyresniems kaip 6 metų vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, ir paaugliams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia liga. Taltz mažina šios ligos požymius ir simptomus.

Taltz vartojimas bus naudingas, nes pagerins Jūsų odos būklę pašalindamas odos pažeidimus bei mažindamas simptomus, pavyzdžiui: pleiskanojimą, niežėjimą ir skausmą.

Psoriazinis artritas

Taltz vartojamas suaugusiems žmonėms būklei, kuri vadinama psoriaziniu artritu, gydyti. Tai yra uždegiminė sąnarių liga, kuri dažnai pasireiškia kartu su žvyneline. Jeigu Jūs sergate psoriaziniu artritu, pirmiausia Jums bus paskirti kitokie vaistai. Jeigu Jūsų organizmo reakcija į šiuos vaistus bus nepakankama arba jų netoleravimo atveju, Jums paskirs Taltz ligos požymiams ir simptomams mažinti. Taltz galima vartoti vieną arba kartu su kitu vaistu, kuris vadinamas metotreksatu.

Taltz vartojimas Jums bus naudingas mažinant ligos požymius ir simptomus, pagerinant fizinį aktyvumą (gebėjimas užsiimti kasdienine veikla) ir lėtinant sąnarių pažeidimą.

Ašinis spondiloartritas

Taltz gydomi suaugusieji, kuriems diagnozuota uždegiminė liga, pirmiausia pažeidžianti stuburą, sukelianti stuburo sąnarių uždegimą, vadinamą ašiniu spondiloartritu. Būklė, kurią gali parodyti radiografinis tyrimas, vadinama ašiniu spondiloartritu su radiografiniais požymiais, o būklė, kuriai esant, radiografinis tyrimas pokyčių neparodo, vadinama ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių. Jeigu sergate ašiniu spondiloartritu, pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jeigu nebus reikiamo atsako gydant tais vaistais, ligos požymiams ir simptomams mažinti, uždegimui slopinti ir Jūsų fizinėms funkcijoms gerinti Jums bus paskirtas Taltz.

2. Kas žinotina prieš vartojant Taltz

Taltz vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija iksekizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu galvojate, kad Jums yra alergija, pasitarkite su gydytoju prieš vartodami Taltz;
- jeigu sergate infekcine liga ir gydytojas mano, kad ji yra reikšminga (pvz., aktyvi tuberkuliozė).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Taltz:

- jeigu šiuo metu sergate infekcine liga arba sergate ilgai trunkančiomis arba pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis;
- jeigu sergate lėtine uždegimine virškinamojo trakto liga, kuri vadinama Krono liga;
- jeigu Jums pasireiškia lėtinis storosios žarnos uždegimas, vadinamas opinium kolitu;
- jeigu kitaip gydotės nuo žvynelinės arba psoriazinio artrito (pvz., vartojate imuninę sistemą slopinančių vaistų arba Jums taikoma fototerapija ultravioletiniais spinduliais).

Uždegiminė žarnų liga (Krono liga ar opinis kolitas)

Pasireiškus pilvo diegliams ar skausmui, viduriavimui, pastebėję mažėjančią kūno masę ar kraują išmatose (bet kokius žarnyno sutrikimų požymius), nedelsdami nutraukite Taltz vartojimą ir pasakykite savo gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos.

Jeigu abejojate, ar yra tokių aplinkybių, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš vartodami Taltz.

Saugokitės infekcinių ligų ir alerginių reakcijų

Taltz gali sukelti šalutinį poveikį, įskaitant infekcines ligas ir alergines reakcijas. Jūs turite atkreipti dėmesį į šių būklių požymius Taltz vartojimo metu.

Nutraukite Taltz vartojimą ir nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėsite bet kokių sunkių infekcinių ligų požymių arba alerginę reakciją. Tokie požymiai yra išvardyti 4 skyriuje skyrelyje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Vaikai ir paaugliai

Šio vaisto draudžiama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems plokšteline psoriaze (paprastąja žvyneline), nes vaisto vartojimas šios amžiaus grupės pacientams netirtas.

Šio vaisto draudžiama vartoti psoriazinio artritu sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes vaisto vartojimas šios amžiaus grupės pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Taltz

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui

- jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri;
- jeigu neseniai buvote paskiepyti arba planuojate skiepytis. Vartojant Taltz, negalima skiepyti kai kurių rūšių vakcinomis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo metu geriausia nevartoti Taltz. Šio vaisto poveikis nėštumo metu nežinomas. Jeigu esate pastoti galinti moteris, rekomenduojama vengti nėštumo bei naudoti tinkamą kontracepcijos metodą Taltz vartojimo metu ir vėliau bent 10 savaičių po paskutiniosios Taltz dozės suvartojimo.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui prieš vartodama šį vaistą. Jūs ir Jūsų gydytojas turėsite nuspręsti, ar galite žindyti arba vartoti Taltz. Negalima žindyti ir kartu vartoti šį vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Taltz veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Taltz sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 80 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Taltz

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Taltz injekcija yra suleidžiama po oda (poodinė injekcija). Jūs ir Jūsų gydytojas ar slaugytojas turite nuspręsti, ar galite susileisti Taltz patys.

Gydant vaikus, kurių kūno masė yra 25-50 mg, 40 mg iksekizumabo dozės paruošti ir suleisti turi kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas.

Taltz 80 mg užpildytą švirkštiklį galima vartoti tik tiems vaikams, kuriems reikia 80 mg dozės ir dozės ruošti nereikia

Svarbu, kad nebandytumėte susileisti vaisto patys tol, kol tai padaryti Jūsų neišmokė gydytojas arba slaugytojas. Tinkamai apmokyti Jūsų globėjai taip pat gali suleisti Jums Taltz injekciją.

Naudokite kokį nors priminimo būdą, pavyzdžiui, užrašus kalendoriuje ar dienoraštyje, kurie padėtų prisiminti, kada reikia suleisti kitą vaisto dozę, ir nepraleistumėte arba nesusileistumėte pakartotinės vaisto dozės.

Taltz gydymas yra ilgalaikis. Jūsų gydytojas ir slaugytojas reguliariai stebės Jūsų odos būklę, kad įsitikintų, jog gydymas sukelia pageidaujamą poveikį. Kiekviename švirkštiklyje yra viena Taltz dozė (80 mg). Vienu švirkštikliu galima suleisti tik vieną dozę. Švirkštiklio negalima kratyti.

Prieš leisdami Taltz, atidžiai perskaitykite švirkštiklio naudojimo instrukcijas.

Kiek Taltz ir kiek laiko reikia leisti

Kiek Taltz reikia Jums suleisti ir kiek laiko truks gydymas, Jums paaiškins Jūsų gydytojas.

Suaugusiesiems, sergantiems plokšteline psoriaze (paprastąja žvyneline)

- Pirmoji dozė 160 mg (2 švirkštikliai po 80 mg) yra suleidžiama po oda. Vaistą suleis gydytojas arba slaugytojas.
- Po pirmosios dozės bus leidžiama 80 mg dozė (1 švirkštiklis) 2-ąją, 4-ąją, 6-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją savaitėmis. Po 12-osios savaitės bus leidžiama 80 mg dozė (1 švirkštiklis) kas 4 savaites.

Vaikams (6 metų ir vyresniems, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg) ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze (paprastąja žvyneline)

Dozė, kurią rekomenduojama suleisti po oda vaikams, priklauso nuo kūno masės kategorijos.

Vaikų kūno masė	Rekomenduojama pradinė dozė (0 savaitė)	Vėliau rekomenduojama dozė, kurią reikia suleisti kas 4 savaites (Q4W)
Didesnė kaip 50 kg	160 mg (2 švirkštai)	80 mg (1 švirkštas)
25-50 kg	80 mg (1 švirkštas)	40 mg (dozė reikia paruošti)

40 mg iksekizumabo dozės turi paruošti ir suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas Taltz 80 mg/1 ml užpildytus švirkštus, kuriais prekiaujama.

Taltz 80 mg užpildytą švirkštiklį galima vartoti tik tiems vaikams, kuriems reikia 80 mg dozės. Taltz 80 mg užpildyto švirkštiklio naudoti 40 mg dozės paruošimui negalima.

Taltz nerekomenduojama vartoti vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg.

Psoriazinis artritas

Psoriazinio artritu sergantiems pacientams, kuriems kartu yra vidutinio sunkumo ar sunki plokštelinė psoriazė (paprastoji žvynelinė)

- Pirmoji dozė 160 mg (2 švirkštikliai, po 80 mg) yra suleidžiama po oda. Vaistą suleis gydytojas arba slaugytoja.
- Po pirmosios dozės bus leidžiama 80 mg dozė (1 švirkštiklis) 2-ąją, 4-ąją, 6-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją savaitėmis. Po 12-osios savaitės bus leidžiama 80 mg dozė (1 švirkštiklis) kas 4 savaites.

Kitiems psoriazinio artritu sergantiems pacientams

- Pirmoji dozė 160 mg (2 švirkštikliai po 80 mg) yra suleidžiama po oda. Vaistą suleis gydytojas arba slaugytoja.
- Po pirmosios dozės bus suleidžiama 80 mg dozė (1 švirkštiklis) kas 4 savaites.

Ašinis spondiloartritas

Rekomenduojama dozė 160 mg (2 švirkštikliai po 80 mg) yra suleidžiama po oda 0 savaitę, po to – kas 4 savaites po 80 mg (1 švirkštiklis).

Ką daryti pavartojus per didelę Taltz dozę?

Suleidus daugiau nei buvo paskirta Taltz arba anksčiau nei paskirta suleidus kitą Taltz dozę, apie tai pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Taltz

Pamiršus suleisti Taltz dozę, apie tai pasakykite gydytojui.

Nustojus vartoti Taltz

Negalima nutraukti Taltz vartojimo pirmiau nepasitarus su gydytoju. Nutraukus gydymą, žvynelinės ar psoriazinio artrito simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nutraukite Taltz vartojimą ir nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėsite bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį. Jūsų gydytojas nuspręs, ar galite ir kada galima atnaujinti gydymą.

Galimos sunkios infekcinės ligos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Požymiai gali būti:

- karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, prakaitavimas naktimis;
- nuovargio jautimas arba dusulys, nepraeinantis kosulys;
- šilta, raudona ir skausminga oda arba skausmingas odos bėrimas su pūslėmis.

Sunki alerginė reakcija (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų). Požymiai gali būti:

- kvėpavimo ar rijimo pasunkėjimas;
- sumažėjęs kraujospūdis, dėl kurio gali pasireikšti galvos svaigimas ar apsvaigimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- sunkus odos niežulys su raudonu išbėrimu ar iškiliais mazgeliais.

Kitas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, pasireiškiančios tokiais simptomais, kaip gerklės skausmas ir nosies užgulimas;
- reakcijos injekcijos vietoje (pvz., raudona oda, skausmas);

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pykinimas;
- grybelių sukeltos infekcinės ligos, pavyzdžiui: pėdos grybelis (atleto pėda);
- nugarinės gerklės sienelės skausmas.
- skausmingos burnos, odos ir gleivinės opelės (pūslelinės [*Herpes*] virusų sukelta odos ir gleivinės infekcinė liga).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- burnos pienligė (burnos kandidamikozė);
- gripas;
- skystos išskyros iš nosies;
- bakterijų sukeltos odos infekcinės ligos;
- dilgėlinė;
- išskyros iš akių, pasireiškiančios kartu su niežėjimu, paraudimu ir patinimu (konjunktyvitas)
- baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimo požymiai, pavyzdžiui: karščiavimas, gerklės skausmas arba burnos opos dėl infekcinės ligos (neutropenija);
- mažas trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija);
- egzema;
- išbėrimas;
- greitai atsirandantis kaklo, veido ar gleivinės audinių patinimas (angioneurozinė edema).
- pilvo diegliai ar skausmas, viduriavimas, kūno masės mažėjimas ar kraujas išmatose (bet kokie žarnyno sutrikimų požymiai)

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- grybelių sukelta stemplės infekcija (stemplės kandidamikozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Taltz

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant švirkštiklio etiketės ir išorinės kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Negalima priglauti prie šaldytuvo galinės sienelės.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Taltz galima laikyti ne šaldytuve iki 5 dienų, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Jeigu švirkštiklis yra sugadintas arba tirpalas yra drumstas ir (arba) ryškiai rudas arba jame yra matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo, slaugytojo ar vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Taltz sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra iksekizumabas.
Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 mililitre tirpalo yra 80 mg iksekizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Be to, *pH* koregavimui gali būti pridėta natrio hidroksido.

Taltz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Taltz yra tirpalas, tiekiamas skaidraus stiklo švirkšte. Tirpalas gali būti bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Švirkštas yra įdėtas į vienkartinį, vienos dozės švirkštiklį.

Pakuotėje yra 1, 2, 3 užpildyti švirkštikliai. Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΔΙΛΛΥ 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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

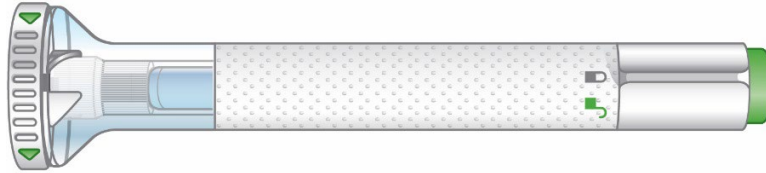
Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Naudojimo instrukcijos

Taltz 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

iksekizumabas



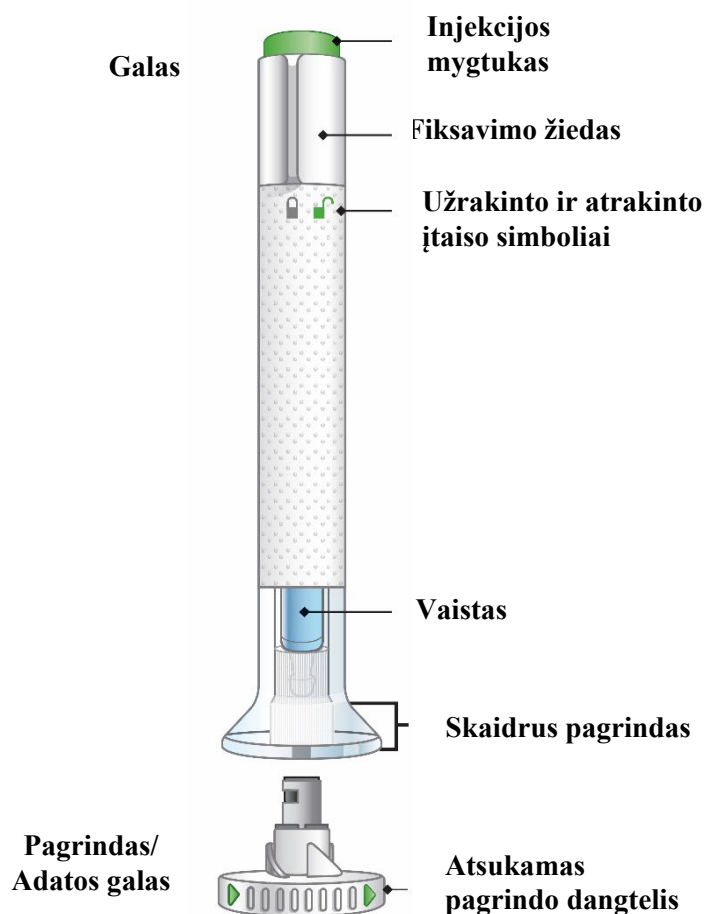
Svarbu žinoti

- Prieš naudojant Taltz užpildytą švirkštiklį, perskaitykite ir tiksliai vykdykite visas veiksmas po veiksmo instrukcijas. Neišmeskite šių instrukcijų, nes vėl gali prireikti jas perskaityti.
- Užpildytame švirkštiklyje yra 1 Taltz dozė. Švirkštiklis yra skirtas VIENKARTINIAM NAUDOJIMUI.
- Užpildyto švirkštiklio negalima kratyti.
- Užpildytame švirkštiklyje yra stiklinių detalių. Elkitės atsargiai. Jeigu įtaisas iškrito iš rankų ant kieto paviršiaus, jo naudoti negalima. Injekciją suleiskite paėmę naują užpildytą švirkštiklį.
- Gydytojas, vaistininkas ar slaugytojas gali padėti Jums apsispręsti, į kurią kūno vietą suleisti vaisto dozę.
- Perskaitykite šioje dėžutėje esantį Taltz pakuotės lapelį, kad sužinotumėte daugiau apie vaistą.

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

Prieš naudodami Taltz užpildytą švirkštiklį, perskaitykite ir tiksliai vykdykite veiksmas po veiksmo instrukcijas.

Dalių apžvalga



1 PASIRUOŠIMAS

- 1a Išimkite užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo.** Adatos dangtelį palikti uždėtą ant švirkštiklio tol, kol nebūsite pasiruošę suleisti vaistą. **Palaukite 30 minučių**, kol švirkštiklis apšils kambario temperatūroje prieš naudojimą.



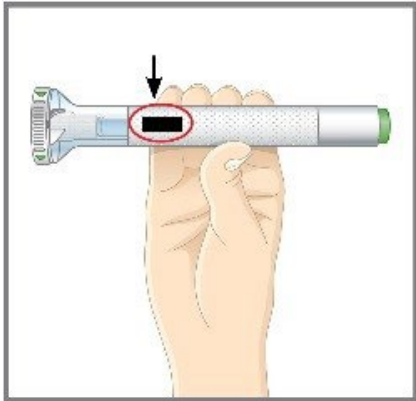
Vaisto **NEGALIMA** pašildyti, naudojant kokius nors šilumos šaltinius, pavyzdžiui: šildyti mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje arba tiesioginėje saulės šviesoje.

- 1b Paruoškite priemones injekcijos suleidimui**

- 1 alkoholiu suvilgytas tamponėlis.
- 1 medvilnės rutuliukas arba marlės gabalėlis.
- 1 aštrių atliekų talpyklė švirkštikliams išmesti.

1c

Tinkamumo laikas



Apžiūrėkite užpildyto švirkštiklio išorę. Patikrinkite etiketę. Įsitikinkite, kad etiketėje yra užrašytas Taltz pavadinimas.

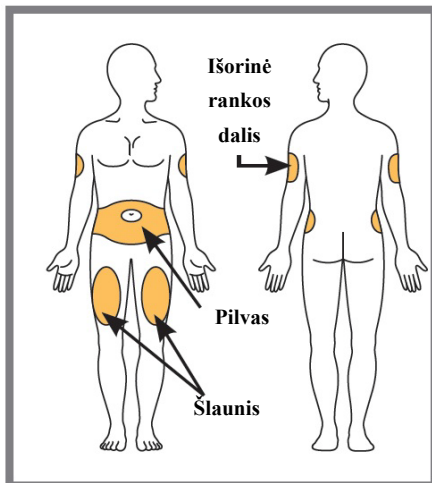
Švirkštiklyje esantis vaistas turi būti skaidrus. Tirpalo spalva gali būti nuo bespalvės iki šviesiai gelsvos.

Jeigu pastebėjote bet kurią iš toliau nurodytų aplinkybių, švirkštiklio **NAUDOTI NEGALIMA**, išmeskite jį taip, kaip aprašyta toliau.

- Pasibaigęs tinkamumo laikas.
- Atrodo, kad švirkštiklis yra sugadintas.
- Vaistas yra drumstas, ryškiai rudos spalvos arba jame matosi mažų dalelių.

1d Nusiplaukite rankas prieš suleidami vaisto injekciją.

1e



Pasirinkite vietą injekcijai.

Vaistą galima suleisti į pilvą (pilvo srityje), šlaunį ar išorinę rankos dalį. Norėdami suleisti vaistą į ranką, turėsite paprašyti kitų žmonių pagalbos.

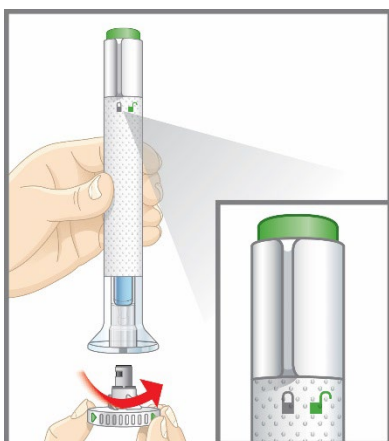
NEGALIMA vaisto suleisti į vietas, kuriose oda yra jautri, pažeista, paraudusi ar sukietėjusi, arba ten, kur yra randų ar strijų. **NEGALIMA** vaisto suleisti arčiau kaip per 2,5 centimetrų atstumą nuo bambos.

Keiskite vaisto suleidimo vietas. **NEGALIMA** vaisto leisti tiksliai į tą pačią vietą kiekvieną kartą. Pavyzdžiui, jeigu paskutinį kartą injekcija buvo suleista į kairiąją šlaunį, kitą injekciją reikia suleisti į dešiniąją šlaunį, pilvą arba išorinę bet kurios rankos dalį.

1f Paruoškite odą. Odą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponėliu. Leiskite injekcijos vietai nudžiūti prieš suleidami vaistą.

2 SULEIDIMAS

2a



Įsitikinkite, kad fiksacijos žiedas yra užrakinto įtaiso padėtyje.

Adatos dangtelį palikti uždėtą ant švirkštiklio tol, kol nesate pasiruošę injekcijai.

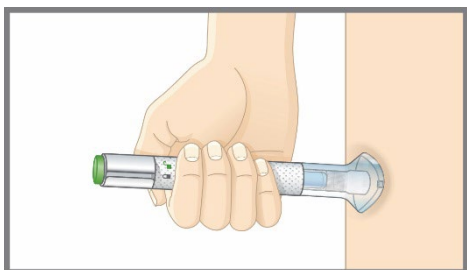
NEGALIMA liesti adatos.

Atsukite pagrindo dangtelį.

Išmeskite pagrindo dangtelį į šiukšlių dėžę.

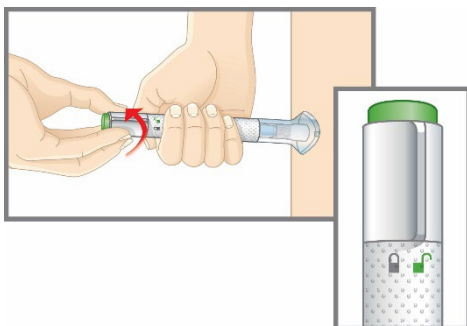
Pagrindo dangtelio vėl uždėti nereikės – uždėdami, galite sugadinti adatą arba atsitiktinai susižaloti.

2b



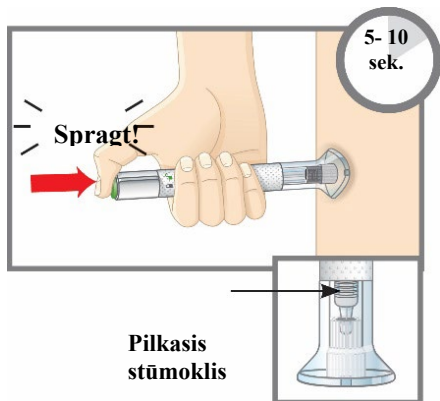
Padėkite skaidrą pagrindą tvirtai ant odos.

2c



Spausdami pagrindą prie odos, pasukite fiksavimo žiedą į atrakinto įtaiso padėtį. Dabar galima suleisti vaistą.

2d



Paspauskite žaliajį injekcijos mygtuką.
Pasigirs garsus spragtelėjimas.

Laikykite skaidrų pagrindą tvirtai prispaustą prie odos. Praėjus maždaug 5 - 10 sekundžių po pirmojo spragtelėjimo, išgirsite antrąjį garsų spragtelėjimą. **Antrasis garsus spragtelėjimas reiškia, kad injekcija yra baigta.**

Be to, skaidraus pagrindo gale matysis pilkasis stūmoklis.

Atitraukite užpildytą švirkštitklį nuo odos.

Injekcijos vietą prispauskite medvilnės rutuliuku arba marlės gabalėliu. Injekcijos vietos **NEGALIMA** trinti, nes dėl to gali susiformuoti kraujosruva. Gali šiek tiek pakraujuoti. Tai yra normalu.

3 UŽBAIGIMAS

3a



Užpildytą švirkštitklį išmeskite.

Pagrindo dangtelio vėl uždėti **NEGALIMA**. Užpildytą švirkštitklį išmeskite į aštrių atliekų talpyklę arba taip, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas.

Kaip tvarkyti užpildytus švirkštitklus ir aštrių atliekų talpyklę?

- Išmeskite švirkštitklį į aštrių atliekų talpyklę arba taip, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas.
- Užpildytos aštrių atliekų talpyklės perdirbti negalima.
- Kaip tvarkyti vaistus, kurių vartoti daugiau nereikia, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Saugumo patarimai

- Jeigu kiltų klausimų arba prireiktų patarimo naudojant užpildytą švirkštitklį, paskambinkite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.
- Jeigu yra sutrikęs Jūsų regėjimas, užpildyto švirkštitkliaus naudoti be kitų žmonių, kurie moka tai daryti, pagalbos **NEGALIMA**.
- Švirkštitklus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- Jeigu neturite aštrių atliekų talpyklės, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo, kur galėtumėte tokią įsigyti.

Dažnai užduodami klausimai

- K. Ką daryti, jeigu švirkštiklyje matoma oro burbuliukų?**
- A. Normalu, jeigu švirkštiklyje matoma šiek tiek oro burbuliukų. Taltz yra suleidžiamas po oda (poodinė injekcija). Tokių injekcijų atveju oro burbuliukai neturi reikšmės. Jie nepakenks Jums ir neturės įtakos dozei.
- K. Ką daryti, jeigu nuėmus adatos dangtelį, ant adatos galiuko matomas skysčio lašas?**
- A. Viskas yra gerai, jeigu ant adatos galiuko matomas skysčio lašas. Tai nepakenks Jums ir neturės įtakos dozei.
- K. Ką daryti, jeigu atrakinau užpildytą švirkštiklį ir paspaudžiau žaliajį injekcijos mygtuką prieš atsukdamas pagrindo dangtelį?**
- A. Pagrindo dangtelio nuimti negalima. Kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- K. Ar turiu spausti injekcijos mygtuką tol, kol injekcija bus baigta leisti?**
- A. Tai nebūtina, bet gali padėti stabiliai išlaikyti prie odos prispaustą užpildytą švirkštiklį.
- K. Ką daryti, jeigu po injekcijos neįsitraukė adata?**
- A. Adatos nelieskite ir neuždėkite vėl dangtelio ant pagrindo. Užpildytą švirkštiklį išmeskite į uždaromą, dūriams atsparią aštrių atliekų talpyklę. Kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- K. Ką daryti, jeigu injekcijos metu išgirdau daugiau kaip 2 spragtelėjimus – 2 garsius spragtelėjimus ir vieną tylesnį. Ar man buvo suleista visa dozė?**
- A. Kai kurie pacientai gali išgirsti tylų spragtelėjimą prieš antrąjį garsų spragtelėjimą. Tai yra normalu. Neatitraukite užpildyto švirkštiklio nuo odos tol, kol neišgirdote antrojo garsaus spragtelėjimo.
- K. Kaip aš sužinosiu, kad mano injekcija baigta?**
- A. Po to, kai paspausite žaliajį injekcijos mygtuką, išgirsite 2 garsius spragtelėjimus. Antrasis garsus spragtelėjimas rodo, kad injekcija yra baigta. Be to, skaidraus pagrindo gale matysis pilkasis stūmoklis.
- K. Ką daryti, jeigu užpildytas švirkštiklis buvo palaikytas kambario temperatūroje ilgiau kaip 30 minučių?**
- A. Jeigu reikia, užpildytas švirkštiklis gali būti ne ilgiau kaip 5 paras laikomas ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 30 ° temperatūroje, jeigu yra apsaugotas nuo tiesioginių saulės spindulių. Taltz, kuris laikomas kambario temperatūroje ir nesuvartojamas per 5 paras, turi būti išmestas.

Perskaitykite visas naudojimo instrukcijas ir dėžutėje esantį pakuotės lapelį, kad daugiau sužinotumėte apie šį Jums paskirtą vaistą.