

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Taltz 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține ixekizumab 80 mg în 1 ml de soluție.

Ixekizumab este produs în celulele OHC prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede și incoloră până la o culoare ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Psoriazis în plăci

Taltz este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Taltz este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la copii începând cu vârsta de 6 ani și cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Artrita psoriazică

Taltz, administrat singur sau împreună cu metotrexat, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) (vezi pct. 5.1).

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică)

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat la terapia convențională.

Spondiloartrită axială non-radiografică

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondiloartrită axială non-radiografică, cu semne obiective de inflamație indicate de concentrațiile crescute de proteină C reactivă (PCR) și/sau de examenul imagistic prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), al căror răspuns la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament este destinat utilizării la recomandarea și sub supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat.

Doze

Psoriazis în plăci la adulți

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni (Q4W).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (vârsta de 6 ani și peste)

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța la copii cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 5.1). Datele disponibile nu susțin administrarea dozelor la persoane cu greutate corporală sub 25 kg. Doza recomandată pentru administrarea prin injectare subcutanată la copii se bazează pe următoarele categorii de greutate corporală:

| Greutatea corporală a copiilor | Doza inițială recomandată (săptămâna 0) | Doza recomandată la fiecare 4 săptămâni (Q4W) ulterior |
|---------------------------------------|--|---|
| Mai mare de 50 kg | 160 mg (două injecții de 80 mg) | 80 mg |
| De la 25 la 50 kg | 80 mg | 40 mg |

La copiii cărora li s-a prescris doza de 80 mg, Taltz poate fi administrat direct din seringă preumplută. Pentru instrucțiuni privind pregătirea Taltz 40 mg, vezi pct. 6.6. Dozele mai mici de 80 mg trebuie pregătite de un profesionist din domeniul sănătății.

Taltz nu trebuie utilizat la copii cu greutatea corporală mai mică de 25 kg. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare.

Artrita psoriazică

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni. Pentru pacienții cu artrită psoriazică concomitent cu psoriazis în plăci moderat până la sever, schema recomandată de tratament este aceeași ca pentru psoriazis în plăci.

Spondiloartrita axială (radiografică și non-radiografică)

Doza recomandată este de 160 mg (două injecții a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni (vezi punctul 5.1 pentru informații suplimentare).

Pentru toate indicațiile (psoriazis în plăci la adulți și copii, artrită psoriazică, spondiloartrită axială), se va lua în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16-20 de săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot prezenta ulterior ameliorarea acestuia prin continuarea tratamentului peste 20 de săptămâni.

Populații speciale

Vârșnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi punctul 5.2). Există informații limitate la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani.

Insuficiență renală sau hepatică

Taltz nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Populația pediatrică

Psoriazis în plăci la copii (cu greutate corporală sub 25 kg și vârsta sub 6 ani)

Nu există date relevante privind utilizarea Taltz la copii cu greutatea corporală sub 25 kg și cu vârsta mai mică de 6 ani în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever.

Artrita psoriazică la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Taltz la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în tratamentul artritei psoriazice (un tip de artrită juvenilă idiopatică) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Nu există date relevante privind utilizarea Taltz la copiii cu vârsta sub 2 ani pentru indicația de artrită psoriazică.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Taltz este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția/seringa nu trebuie agitată.

După o instruire corespunzătoare în ceea ce privește tehnica de injectare subcutanată, pacienții își pot auto-administra Taltz dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că este cazul. Cu toate acestea, medicul ar trebui să asigure monitorizarea adecvată a acestor pacienți. Instrucțiuni detaliate pentru administrare sunt oferite în prospect și manualul utilizatorului.

Dozele mai mici de 80 mg care necesită pregătire se vor administra numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Pentru instrucțiuni privind pregătirea medicamentului înainte de administrare, a se vedea pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate gravă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active semnificative clinic (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitatea

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu exactitate.

Infecții

Tratamentul cu Taltz este asociat cu o rată mare a infecțiilor, cum sunt infecția tractului respirator superior, candidoza orală, conjunctivită și infecțiile de tip tinea (vezi pct. 4.8).

Taltz trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu infecție cronică semnificativă clinic sau cu istoric de infecție recurentă. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă manifestă semne sau simptome de infecție. În cazul apariției unei infecții, pacienții trebuie monitorizați cu atenție și administrarea Taltz trebuie întreruptă dacă pacientul nu răspunde la terapia standard sau dacă infecția se agravează. Tratamentul cu Taltz nu trebuie reluat până când nu se remite infecția.

Taltz nu trebuie administrat la pacienții cu tuberculoză (TB) activă. Terapia anti-TB înainte de inițierea tratamentului cu Taltz la pacienții cu TB latentă trebuie luată în considerare.

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv unele cazuri de reacție anafilactică, angioedem, urticarie și rar, reacții de hipersensibilitate întârziată gravă (la 10-14 de zile de la injectare) incluzând urticarie generalizată, dispnee și titruri înalte de anticorpi. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate gravă, administrarea Taltz trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Boala inflamatorie intestinală (inclusiv boala Crohn și colita ulcerativă)

Au fost raportate cazuri noi sau agravări ale unor cazuri existente de boală inflamatorie intestinală la pacienții cărora li s-a administrat ixekizumab (vezi pct. 4.8). Ixekizumab nu se recomandă pacienților cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne și simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea ixekizumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Imunizări

Taltz nu trebuie să fie utilizat cu vaccinuri vii. Nu sunt disponibile date privind răspunsul la vaccinuri vii; există date insuficiente cu privire la răspunsul la vaccinurile inactivate (vezi pct. 5.1).

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) la o doză de 80 mg, adică practic „nu conține sodiu“.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile efectuate pe psoriazis în plăci, siguranța Taltz în administrare concomitentă cu alți agenți imunomodulatori sau fototerapie nu a fost evaluată.

În cadrul analizelor farmacocinetice, clearance-ul plasmatic al ixekizumab nu a fost influențat de administrarea concomitentă a corticosteroizilor orali, AINS, sulfasalazinei sau metotrexatului.

Complexul enzimatic Citocrom P450

Rezultatele unui studiu de interacțiune medicamentoasă la pacienți cu psoriazis moderat până la sever au arătat că administrarea timp de 12 săptămâni a ixekizumab concomitent cu substanțe metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu midazolam), CYP2C9 (de exemplu warfarina), CYP2C19 (de exemplu omeprazol), CYP1A2 (de exemplu cafeina) sau CYP2D6 (de exemplu dextrometorfan) nu are un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii acestor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de cel puțin 10 săptămâni după tratament.

Sarcina

Există date limitate privind folosirea ixekizumab la femeile gravide. Studiile efectuate pe animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau

dezvoltării post-natale (vezi punctul 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Taltz în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă ixekizumab este excretat în laptele uman sau absorbit în circulația sistemică după ingerare. Cu toate acestea, ixekizumab este excretat la niveluri scăzute în laptele maimuțelor cynomolgus. Trebuie să se ia o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea Taltz având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul ixekizumab asupra fertilității la om nu a fost evaluat. Studiile pe animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității (vezi punctul 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Taltz nu are nicio influență sau o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost reacțiile la locul de injectare (15,5%) și infecțiile tractului respirator superior (16,4%) (cel mai frecvent rinofaringită).

Listă reacții adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din raportările -de după punerea pe piață (Tabelul 1) sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate după frecvență, reacțiile cele mai frecvente fiind primele. În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse la medicamente sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$).

În total, 8956 de pacienți au fost tratați cu Taltz în studii clinice cu design orb și deschise, pentru indicațiile de psoriazis în plăci, artrită psoriazică, spondiloartrită axială și alte afecțiuni autoimune. Dintre aceștia, 6385 de pacienți au fost expuși la Taltz timp de cel puțin un an, reprezentând cumulativ o expunere de 19833 pacienți adulți-ani expunere, și 196 copii, reprezentând o expunere cumulativă de 207 pacienți-ani.

Tabelul 1. Lista reacțiilor adverse din studiile clinice și din raportările de după punerea pe piață

| Aparate, sisteme și organe | Frecvența | Reacții adverse |
|--|---------------------|---|
| Infecții și infestări | Foarte frecvente | Infecții ale tractului respirator superior |
| | Frecvente | Infecția de tip tinea Herpes simplex (muco-cutanat) |
| | Mai puțin frecvente | Gripă Rinită Candidoză orală Conjunctivită Celulită |
| | Rare | Candidoză esofagiană |
| Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic | Mai puțin frecvente | Neutropenie Trombocitopenie |
| Tulburări ale sistemului imun | Mai puțin frecvente | Angioedem |
| | Rare | Reacție anafilactică |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Frecvente | Durere orofaringiană |
| Tulburări gastrointestinale | Frecvente | Greață |
| | Mai puțin frecvente | Boală inflamatorie intestinală |
| Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat | Mai puțin frecvente | Urticarie Erupții tranzitorii cutanate Eczemă |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Reacții la locul injectiei ^a |

^a A se consulta secțiunea *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

Cele mai frecvente reacții la locul injectării observate au fost eritem și durere. Aceste reacții au fost predominant ușoare până la moderate ca severitate și nu au determinat întreruperea tratamentului cu Taltz.

În studiile pe psoriazis în plăci la adulți, reacțiile la locul injectării au fost mai frecvente la pacienții cu o greutate corporală < 60 kg comparativ cu grupul cu o greutate corporală ≥ 60 kg (25 % comparativ cu 14 %, pentru grupurile combinate Q2W și Q4W). În studiile pe artrita psoriazică, reacțiile la locul injectării au fost mai frecvente la pacienții cu o greutate corporală < 100 kg comparativ cu grupul cu o greutate corporală ≥ 100 kg (24 % comparativ cu 13 %, pentru grupurile combinate Q2W și Q4W). În studiile asupra spondiloartritei axiale, reacțiile la locul injectării la pacienții cu o greutate corporală < 100 kg comparativ cu grupul cu o greutate corporală ≥ 100 kg au fost similare (14 % comparativ cu 9 %, pentru grupurile combinate Q2W și Q4W). Frecvența crescută a reacțiilor de la locul injectării în grupurile combinate Q2W și Q4W nu a condus la o rată crescută de discontinuare în studiile efectuate pe psoriazis în plăci, artrită psoriazică sau spondiloartrită axială.

Datele prezentate mai sus provin din studiile cu forma farmaceutică originală a Taltz. Într-un studiu încrucișat, simplu-orb, randomizat, pe 45 de subiecți sănătoși, ce a comparat forma farmaceutică originală cu cea fără citrat, scorurile VAS de durere obținute au fost semnificativ statistic mai reduse cu forma farmaceutică fără citrat comparativ cu forma farmaceutică originală, atât în timpul injectării (diferența scorurilor VAS de durere a fost de -21,69, conform mediilor celor mai mici pătrate) cât și la 10 minute după injectare (diferența scorurilor VAS de durere a fost de -4,47, conform mediilor celor mai mici pătrate).

Infecții

În perioada controlată cu placebo a studiilor clinice de fază III efectuate pe psoriazis în plăci la adulți, au fost raportate infecții la 27,2 % din pacienții tratați cu Taltz timp de până la 12 săptămâni, comparativ cu 22,9 % din pacienții tratați cu placebo.

Majoritatea infecțiilor nu au fost grave și au fost ușoare până la moderate ca severitate, majoritatea dintre ele nu au necesitat întreruperea tratamentului. Infecții grave au apărut la 13 (0,6 %) dintre pacienții tratați cu Taltz și la 3 (0,4 %) dintre pacienții tratați cu placebo (vezi punctul 4.4). Pe întreaga perioadă de tratament, au fost raportate infecții la 52,8 % din pacienții tratați cu Taltz (46,9 la 100 pacienți-ani). Infecții grave au fost raportate la 1,6 % dintre pacienții tratați cu Taltz (1,5 la 100 pacienți-ani).

Rata infecțiilor observate în studiile clinice pe artrita psoriazică și pe spondiloartrita axială au fost similare cu cele observate în studiile efectuate pe psoriazis în plăci cu excepția frecvenței reacțiilor adverse în cazul gripei și conjunctivitei, care au fost frecvente la pacienții cu artrită psoriazică.

Evaluarea de laborator a neutropeniei și trombocitopeniei

În studiile efectuate pe psoriazis în plăci, 9 % dintre pacienții tratați cu Taltz au dezvoltat neutropenie. În majoritatea cazurilor, numărul neutrofilelor a fost ≥ 1000 celule/mm³. Astfel de niveluri ale neutropeniei ar putea persista, fluctua sau ar putea fi tranzitorii. 0,1 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Taltz au prezentat un număr al neutrofilelor < 1000 celule/mm³. În general, neutropenia nu a necesitat întreruperea tratamentului cu Taltz. 3 % dintre pacienții expuși la Taltz au avut o tranziție a numărului trombocitelor de la un nivel bazal normal la un nivel < 150000 trombocite/mm³ și ≥ 75000 trombocite/mm³. Trombocitopenia poate persista, fluctua sau poate fi tranzitorie.

Frecvența neutropeniei și trombocitopeniei în studiile clinice efectuate pe artrita psoriazică și spondiloartrita axială este similară cu cea observată în studiile clinice efectuate pe psoriazis în plăci.

Imunogenicitate

Aproximativ 9 - 17 % dintre pacienții adulți cu psoriazis în plăci tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate au dezvoltat anticorpii anti-medicament, dintre care majoritatea au înregistrat titruri scăzute, neasociate cu un răspuns clinic redus până la 60 de săptămâni de tratament. Cu toate acestea, aproximativ 1 % dintre pacienții tratați cu Taltz au prezentat anticorpi confirmați ca neutralizanți, asociați cu concentrații mici de medicament și răspuns clinic redus.

Aproximativ 11 % dintre pacienții cu artrită psoriazică tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate, până la 52 de săptămâni de tratament, au dezvoltat anticorpi anti-medicament, dintre care majoritatea au înregistrat titruri scăzute și aproximativ 8 % dintre pacienți au prezentat anticorpi confirmați ca neutralizanți. Nu a fost observată nicio asociere aparentă între prezența anticorpilor neutralizanți și impactul asupra concentrației în medicament sau eficacitate.

Dintre pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate, timp de până la 12 de săptămâni, 21 pacienți (18 %) au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproape jumătate dintre aceștia prezentând titruri scăzute, și la 5 pacienți (4 %) s-a confirmat prezența anticorpilor neutralizanți asociată cu concentrații plasmatice scăzute de medicament. Nu s-a observat nicio corelație cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Dintre pacienții cu spondiloartrită axială radiografică tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate, timp de până la 16 de săptămâni, 5,2 % au dezvoltat anticorpi anti-medicament, majoritatea acestora prezentând titruri scăzute, și 1,5 % (3 pacienți) au prezentat anticorpi neutralizanți (AcN). La acești 3 pacienți, concentrațiile de ixekizumab din probele pozitive pentru AcN erau scăzute și niciunul dintre pacienți nu a obținut răspuns ASAS40. Dintre pacienții cu spondiloartrită axială non-radiografică tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate, timp de până la 52 de săptămâni, 8,9 % au dezvoltat anticorpi anti-medicament, toți prezentând titruri scăzute; niciun pacient nu a dezvoltat anticorpi neutralizanți; și nu s-a observat nicio corelație evidentă între prezența anticorpilor anti-medicament și concentrațiile, eficacitatea și siguranța medicamentului.

Nu a fost clar stabilită o asociere între imunogenitate și efectele adverse apărute ca urmare a tratamentului, indiferent de indicație.

Copii și adolescenți

În general, profilul de siguranță observat la copiii cu psoriazis în plăci tratați cu Taltz la intervale de 4 săptămâni concordă cu profilul de siguranță observat la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, cu excepția cazurilor de conjunctivită, gripă și urticarie, care au fost frecvente. Apariția bolii inflamatorii intestinale a fost, de asemenea, mai frecventă la copii, deși a rămas, în continuare, în categoria reacțiilor mai puțin frecvente. În studiul clinic derulat la copii și adolescenți, boala Crohn a apărut la 0,9 % dintre pacienți în grupul tratat cu Taltz și la 0 % dintre pacienți în grupul la care s-a administrat placebo pe parcursul perioadei de 12 săptămâni controlate cu placebo. Boala Crohn a fost înregistrată, în total, la 4 subiecți tratați cu Taltz (2,0 %) în intervalul cumulativ al perioadelor cu control placebo și tratament de întreținere din cadrul studiului clinic la copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele de până la 180 mg au fost administrate subcutanat în studiile clinice fără apariția toxicității care să impună limitarea dozelor. Supradoze de până la 240 mg, subcutanat, ca administrare unică, în studii clinice, au fost raportate fără evenimente adverse grave.

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC13

Mecanism de acțiune

Ixekizumab este un anticorp monoclonal IgG4 care se leagă cu afinitate mare (< 3 pM) și specificitate de interleukina 17A (atât IL-17A cât și IL-17A/F). Concentrațiile crescute de IL-17A au fost implicate în patogenia psoriazisului prin promovarea proliferării și activării keratinocitelor, ca și în patogenia artritei psoriazice și a spondiloartritei axiale prin declanșarea inflamației ce determină apariția eroziunilor osoase și procesul patologic de formare de țesut osos nou. Neutralizarea IL-17A de către ixekizumab inhibă aceste acțiuni. Ixekizumab nu se leagă la liganzii IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E sau IL-17F.

Testele de legare in vitro au confirmat că ixekizumab nu se leagă de receptorii umani Fcγ I, IIa, și IIIa sau de receptorul pentru Complement C1q.

Efectele farmacodinamice

Ixekizumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de IL-17A. Pe baza datelor biopsiei pielii psoriazice de la un studiu de fază I, a existat o tendință dependentă de doză de diminuare a grosimii epidermice, a numărului de keratinocite proliferative, celulele T, și celulele dendritice, precum și reduceri ale markerilor inflamatorii locali de la vizita inițială până la ziua 43. Ca o consecință directă,

tratamentul cu ixekizumab reduce eritemul, indurația și descuamarea prezente la nivelul leziunilor de psoriazis în plăci.

Taltz a demonstrat scăderea (după 1 săptămână de tratament) a concentrației de proteină C-reactivă, care este un marker al inflamației.

Eficacitate clinică și siguranță

Psoriazis în plăci la adulți

Eficacitatea și siguranța Taltz au fost evaluate în trei studii de fază III randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienții adulți (N=3866) cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care au fost eligibili pentru fototerapie sau terapia sistemică (UNCOVER - 1, UNCOVER - 2, și UNCOVER-3). Eficacitatea și siguranța Taltz au fost evaluate comparativ cu etanercept (UNCOVER-2 și UNCOVER - 3). Pacienții randomizați la Taltz care au fost respondenți (pe scala static Physician Global Assessment) sPGA (0,1) în Săptămâna 12 au fost re-randomizați pentru a primi placebo sau Taltz pentru încă 48 de săptămâni (UNCOVER - 1 și UNCOVER - 2); pacienții randomizați la placebo, etanercept sau Taltz care au fost non-respondenți sPGA (0,1) au primit Taltz timp de până la 48 săptămâni. În plus, eficacitatea și siguranța pe termen lung au fost evaluate în toate cele 3 studii pentru o perioadă de până la 5 ani la pacienții care au participat pe toată durata studiului.

64 % dintre pacienți au primit tratament sistemic anterior (biologic, convențional sistemic sau psoralen și ultraviolete A (PUVA)), 43,5 % fototerapie anterior, 49,3 % tratament sistemic conventional anterior, și 26,4 % au primit tratament biologic anterior. 14,9 % au primit cel puțin un agent anti-TNF alfa și 8,7 % un anti-IL-12 / IL-23. 23,4 % dintre pacienți au avut n istoric de artrită psoriazică la momentul inițial.

În toate cele trei studii, criteriile de evaluare primare au fost procentul de pacienți care au atins un răspuns PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) și un răspuns sPGA de „0” („curat”) sau 1 („minim”) în săptămâna 12, comparativ cu placebo. Scorul PASI de referință median a variat între 17,4 și 18,3; între 48,3 % și 51,2 % dintre pacienți au avut un scor sPGA de referință sever sau foarte sever, iar valoarea medie a Scalei de evaluare numerică a pruritului (SEN pentru prurit) a variat între 6,3 și 7,1.

Răspunsul clinic la 12 săptămâni

UNCOVER-1 a inclus 1296 de pacienți. Pacienții au fost randomizați (1:1:1) pentru a primi fie placebo, fie Taltz (80 mg la fiecare două sau patru săptămâni [Q2W sau Q4w] în urma unei doze inițiale de 160 mg) timp de 12 săptămâni.

Tabelul 2. Rezultatele de eficacitate în săptămâna 12 în UNCOVER-1

| Obiective | Număr de pacienți (%) | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (ÎI 95%) | |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---|-------------------|
| | Placebo (N = 431) | Taltz 80 mg Q4W (N = 432) | Taltz 80 mg Q2W (N = 433) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA de „0” (curat) sau „1” (minim) | 14 (3,2) | 330 (76,4) ^a | 354 (81,8) ^a | 73,1 (68,8, 77,5) | 78,5 (74,5, 82,5) |
| sPGA de „0” (curat) | 0 | 149 (34,5) ^a | 160 (37,0) ^a | 34,5 (30,0, 39,0) | 37,0 (32,4, 41,5) |
| PASI 75 | 17 (3,9) | 357 (82,6) ^a | 386 (89,1) ^a | 78,7 (74,7, 82,7) | 85,2 (81,7, 88,7) |
| PASI 90 | 2 (0,5) | 279 (64,6) ^a | 307 (70,9) ^a | 64,1 (59,6, 68,7) | 70,4 (66,1, 74,8) |
| PASI 100 | 0 | 145 (33,6) ^a | 153 (35,3) ^a | 33,6 (29,1, 38,0) | 35,3 (30,8, 39,8) |

| | | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Reducere SEN pentru prurit $\geq 4^b$ | 58 (15,5) | 305 (80,5) ^a | 336 (85,9) ^a | 65,0 (59,5, 70,4) | 70,4 (65,4, 75,5) |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|

Abrevieri: N = numărul de pacienți din populația în intenție de tratament

Notă: pacienții cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți

^a $p < 0,001$ comparativ cu placebo

^b Pacienții cu SEN pentru prurit ≥ 4 la vizita inițială: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

UNCOVER - 2 a randomizat 1224 de pacienți (1:2:2:2) pentru a primi fie placebo, fie Taltz (80 mg la fiecare două sau patru săptămâni [Q2W sau Q4w] în urma unei doze inițiale de 160 mg) fie etanercept 50 mg de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni.

Tabelul 3. Rezultatele de eficacitate în săptămâna 12 în UNCOVER-2

| Obiective | Număr de pacienți (%) | | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (ÎI 95%) | |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---|---|-------------------|
| | Placebo (N = 168) | Taltz 80 mg Q4W (N = 347) | Taltz 80 mg Q2W (N = 351) | Etanercept 50 mg de două ori pe săptămână (N = 358) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA de „0” (curat) sau „1” (minim) | 4 (2,4) | 253 (72,9) ^{a,b} | 292 (83,2) ^{a,b} | 129 (36,0) ^a | 70,5 (65,3, 75,7) | 80,8 (76,3, 85,4) |
| sPGA de „0” (curat) | 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) |
| Reducere SEN pentru prurit $\geq 4^d$ | 19 (14,1) | 225 (76,8) ^{a,b} | 258 (85,1) ^{a,b} | 177 (57,8) ^a | 62,7 (55,1, 70,3) | 71,1 (64,0, 78,2) |

Abrevieri: N = numărul de pacienți din populația în intenție de tratament

Notă: pacienții cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți.

^a $p < 0,001$ comparativ cu placebo

^b $p < 0,001$ comparativ cu etanercept

^c $p < 0,01$ comparativ cu placebo

^d Pacienții cu SEN pentru prurit ≥ 4 la vizita inițială: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, Etanercept N = 306

UNCOVER - 3 a randomizat 1346 de pacienți. Pacienții au fost randomizați (1:2:2:2) pentru a primi fie placebo, fie Taltz (80 mg la fiecare două sau patru săptămâni [Q2W sau Q4w] în urma unei doze inițiale de 160 mg) fie etanercept 50 mg de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni.

Tabelul 4. Rezultatele de eficacitate în săptămâna 12 în UNCOVER - 3

| Obiective | Număr de pacienți (%) | | | | Diferența față de Placebo la Rata de răspuns (ÎI 95%) | |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---|---|-------------------|
| | Placebo (N = 193) | Taltz 80 mg Q4W (N = 386) | Taltz 80 mg Q2W (N = 385) | Etanercept 50 mg de două ori pe săptămână (N = 382) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA de „0” (curat) sau „1” (minim) | 13 (6,7) | 291 (75,4) ^{a,b} | 310 (80,5) ^{a,b} | 159 (41,6) ^a | 68,7 (63,1, 74,2) | 73,8 (68,5, 79,1) |
| sPGA de „0” (curat) | 0 | 139 (36,0) ^{a,b} | 155 (40,3) ^{a,b} | 33 (8,6) ^a | 36,0 (31,2, 40,8) | 40,3 (35,4, 45,2) |
| PASI 75 | 14 (7,3) | 325 (84,2) ^{a,b} | 336 (87,3) ^{a,b} | 204 (53,4) ^a | 76,9 (71,8, 82,1) | 80,0 (75,1, 85,0) |
| PASI 90 | 6 (3,1) | 252 (65,3) ^{a,b} | 262 (68,1) ^{a,b} | 98 (25,7) ^a | 62,2 (56,8, 67,5) | 64,9 (59,7, 70,2) |
| PASI 100 | 0 | 135 (35,0) ^{a,b} | 145 (37,7) ^{a,b} | 28 (7,3) ^a | 35 (30,2, 39,7) | 37,7 (32,8, 42,5) |
| Reducere SEN pentru prurit $\geq 4^c$ | 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) |

Abrevieri: N = numărul de pacienți din populația în intenție de tratament

Notă: pacienții cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți

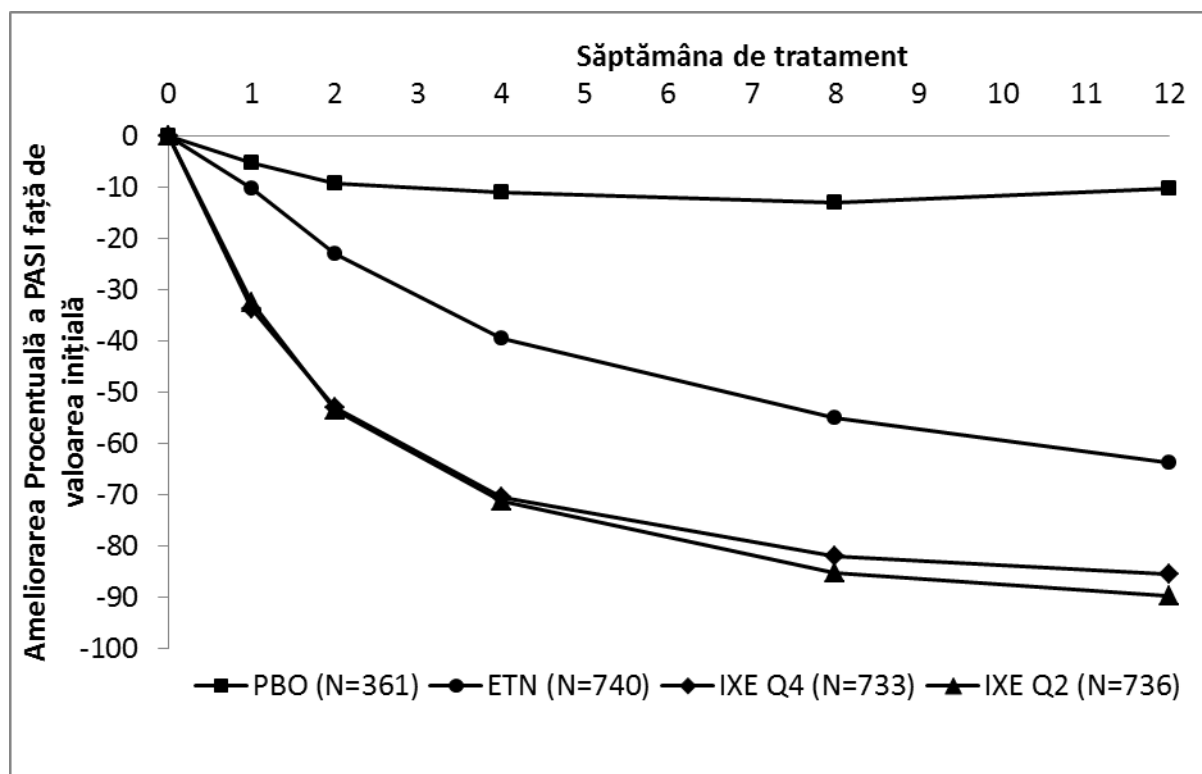
^a $p < 0,001$ comparativ cu placebo

^b $p < 0,001$ comparativ cu etanercept

^c Pacienții cu SEN pentru prurit ≥ 4 la vizita inițială: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, Etanercept N = 312

Taltz a fost asociat cu un debut mai rapid al eficacității, cu reducere de > 50 % a PASI mediu până la săptămâna 2 (Figura 1). Procentul de pacienți care au obținut PASI 75 a fost semnificativ mai mare pentru Taltz comparativ cu placebo și etanercept chiar din săptămâna 1. Aproximativ 25 % din pacienții tratați cu Taltz au obținut un scor PASI < 5 până la săptămâna 2, mai mult de 55 % au obținut scorul PASI < 5 până la săptămâna 4, și procentul a crescut la 85 % până la săptămâna 12 (față de 3 %, 14 % și 50 % pentru etanercept). Îmbunătățiri semnificative ale severității mâncărimii au fost observate în săptămâna 1 la pacienții tratați cu Taltz.

Figura 1. Scorul PASI, ameliorarea procentuală la fiecare vizită după cea inițială (mBOCF) la populația în intenție de tratament în timpul perioadei dozei de inducție – UNCOVER - 2 și UNCOVER -3



Eficacitatea și siguranța Taltz a fost demonstrată, indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate corporală, severitate inițială PASI, locația plăcilor, artrita psoriazică concurentă și tratamentul anterior cu un agent biologic. Taltz a fost eficient la pacienții naivi la tratamentul sistemic, la cel biologic, la pacienții expuși la tratament biologic/anti-TNF și cu eșec la tratamentul biologic/anti-TNF.

Pentru pacienții identificați ca fiind non-responderi la tratament cu etanercept conform criteriului sPGA (0,1) în săptămâna 12 în UNCOVER - 2 (N = 200) și care au fost trecuți pe Taltz 80 mg Q4w după o perioadă de eliminare de 4 săptămâni, 73 % și respectiv 83,5 % dintre pacienți au obținut sPGA (0,1) și PASI 75, după 12 săptămâni de tratament cu Taltz.

În cele 2 studii clinice care au inclus un comparator activ (UNCOVER - 2 și UNCOVER - 3), rata evenimentelor adverse grave a fost de 1,9 % atât pentru etanercept cât și pentru Taltz, iar rata de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 1,2 % pentru etanercept și de 2,0 % pentru Taltz. Rata infecțiilor a fost de 21,5 % pentru etanercept și 26,0 % pentru Taltz. 0,4% pentru etanercept au fost infecții grave și 0,5% pentru Taltz.

Menținerea răspunsului la săptămâna 60 și pe o perioadă de până la 5 ani

Pacienții randomizați inițial pentru Taltz și care au fost respondenți în săptămâna 12 (de exemplu, scor sPGA de 0,1), în UNCOVER - 1 și UNCOVER - 2 au fost re-randomizați pentru încă 48 de săptămâni la una dintre următoarele scheme de tratament: placebo sau Taltz (80 mg la fiecare patru sau douăsprezece săptămâni [Q4W sau Q12W]).

Pentru respondenții sPGA (0,1) la săptămâna 12 re-randomizați pentru întreruperea tratamentului (adică placebo), timpul median până până la recădere (sPGA ≥ 3) a fost de 164 de zile în studiile UNCOVER – 1 și UNCOVER – 2. Dintre acești pacienți, 71,5 % au recâștigat cel puțin un răspuns sPGA (0,1) în 12 săptămâni de la reluarea tratamentului cu Taltz 80 mg la 4 săptămâni.

Tabelul 5. Menținerea răspunsului și eficacității la săptămâna 60 (Studiile UNCOVER - 1 și UNCOVER - 2)

| Criterii de evaluare | Număr de pacienți (%) | | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (Î 95%) | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | 80 mg Q4W (inducție) / Placebo (întreținere) (N = 191) | 80 mg Q2W (inducție) / Placebo (întreținere) (N = 211) | 80 mg Q4W (inducție) / 80 mg Q4W (întreținere) (N = 195) | 80 mg Q2W (inducție) / 80 mg Q4W (întreținere) (N = 221) | 80 mg Q4W (inducție) / 80 mg Q4W (întreținere) | 80 mg Q2W (inducție) / 80 mg Q4W (întreținere) |
| Păstrat sPGA de „0” (curat) sau „1” (minim) | 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) |
| sPGA 0 menținut sau obținut (curat) | 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) |
| PASI 75 menținut sau obținut | 15 (7,9) | 19 (9,0) | 145 (74,4) ^a | 184 (83,3) ^a | 66,5 (59,3, 73,7) | 74,3 (68,0, 80,5) |
| PASI 90 menținut sau obținut | 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) |
| PASI 100 menținut sau obținut | 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) |

Abrevieri: N = numărul de pacienți din populația de analiză

Notă: pacienții cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți

^a p < 0,001 comparativ cu placebo

Taltz a fost eficace în menținerea răspunsului la pacienții naivi la tratamentul sistemic, la cel biologic, la pacienții expuși la tratament biologic/anti-TNF și cu eșec la tratamentul biologic/anti-TNF.

Îmbunătățiri semnificativ mai mari în săptămâna 12 de la momentul de referință, comparativ cu placebo și etanercept au fost demonstrate la psoriazisul unghiilor (după măsurătorile conform Indexului de Severitate a Psoriazisului Unghiilor [NAPSI]), la psoriazisul scalpului (după măsurătorile conform Indexului de Severitate a Psoriazisului Scalpului [PSSI]) și la psoriazisul palmoplantar (după măsurătorile conform Indexului de Severitate a Psoriazisului Palmoplantar [PPASI]) și s-au menținut până la săptămâna 60 la pacienții tratați cu Taltz care erau respondenți sPGA (0,1) în săptămâna 12.

Dintre cei 591 subiecți cărora li s-a administrat Taltz Q2W în timpul perioadei de inducție, iar apoi li s-a administrat Taltz Q4W în studiile UNCOVER 1, UNCOVER 2 și UNCOVER 3 427 subiecți au finalizat 5 ani de tratament, iar dintre aceștia, 101 pacienți au necesitat creșterea dozei. La pacienții care au finalizat evaluarea la săptămâna 264 (N = 427) s-a observat că 295 pacienți (69%), 289 pacienți (68%) și 205 pacienți (48%) au obținut sPGA (0,1), răspuns PASI 90, respectiv răspuns PASI 100 în săptămâna 264. DLQI a fost evaluat după perioada de inducție în studiile UNCOVER 1 și UNCOVER 2, 113 pacienți (66%) obținând DLQI (0,1).

Calitatea vieții/Rezultate raportate de Pacienți

La săptămâna 12, în toate studiile, Taltz a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă statistic a Calității Vieții legate de Sănătate conform descreșterii mediei a valorilor Indexului Dermatologic de Calitate a Vieții (DLQI) față de nivelul bazal. (Taltz 80mg Q2W de la -10,2 la -11,1, Taltz 80mg Q4W de la -9,4 la -10,7, etanercept de la -7,7 la -8,0 și placebo de la -1,0 la -2,0). O proporție semnificativ

mai mare dintre pacienții tratați cu Taltz au obținut un DLQI de 0 sau 1. În toate studiile, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Taltz au obținut o reducere a SEN a pruritului ≥ 4 puncte la săptămâna 12 (84,6 % pentru Taltz Q2W, 79,2 % pentru Taltz Q4W și 16,5 % pentru placebo) iar beneficiul a fost menținut în timp până la săptămâna 60 pentru pacienții tratați cu Taltz care au fost respondenți sPGA (0 sau 1) la săptămâna 12. Nu au existat dovezi ale agravării depresiei până la săptămâna 60 de tratament cu Taltz conform evaluării prin Inventarul Rapid Auto-Raportat pentru Simptomatologie Depresivă.

Studii comparative directe, de după punerea pe piață

Studiul IXORA-S: Într-un studiu dublu-orb, Taltz a fost superior comparativ cu ustekinumab în ceea ce privește criteriul primar de evaluare (răspuns PASI 90 la săptămâna 12, Tabelul 6). Rapiditatea instalării răspunsului PASI 75 a fost superioară încă din săptămâna 2 ($p < 0,001$), iar pentru PASI 90 și PASI 100 din săptămâna 4 ($p < 0,001$). Superioritatea Taltz comparativ cu ustekinumab a fost de asemenea demonstrată pe subgrupuri stratificate în funcție de greutate.

Tabelul 6. Rata răspunsurilor PASI din studiul comparativ cu Taltz și ustekinumab

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

* Taltz 160 mg a fost administrat ca doză inițială urmată de o doză de 80 mg în săptămânile 2,4,6,8,10 și 12 și 80 mg la fiecare 4 săptămâni ulterior

** Doza în funcție de greutatea corporală: Pacienților tratați cu ustekinumab le-au fost administrate 45 mg sau 90 mg în săptămâna 0 și 4, apoi la fiecare 12 săptămâni până în săptămâna 52 (doze stabilite în funcție de greutate conform posologiei aprobate)

[§] $p < 0,001$ versus ustekinumab (valoarea lui p determinată numai pentru criteriul de evaluare primar)

Studiul IXORA-R: Eficacitatea și siguranța Taltz au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu randomizat, dublu orb, cu grup paralel, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat Taltz cu guselkumab, Taltz fiind superior încă din săptămâna a 4-a în obținerea pielii complet curate și în atingerea criteriului principal (răspunsul PASI 100 la săptămâna 12) și non inferior în obținerea răspunsului PASI 100 la săptămâna 24 (Tabelul 7).

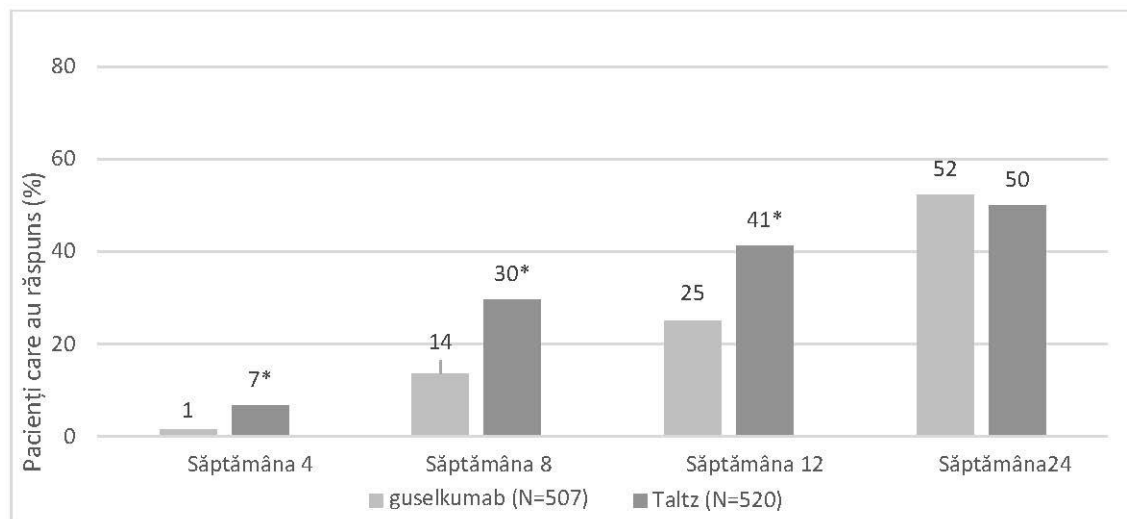
Tabelul 7. Răspunsurile privind eficacitatea din studiul comparativ ixekizumab versus guselkumab, populația ITT^a

| Criterii de evaluare | Interval de timp | Guselkumab (N=507) răspuns, n (%) | Ixekizumab (N=520) răspuns, n (%) | Diferența (IXE - GUS), % (Î) | Valoarea p |
|----------------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------|
| Criteriu principal | | | | | |
| PASI 100 | Săptămâna 12 | 126 (24,9) | 215 (41,3) | 16,5 (10,8, 22,2) | <0,001 |
| Criterii secundare majore | | | | | |
| PASI 75 | Săptămâna 2 | 26 (5,1) | 119 (22,9) | 17,8 (13,7, 21,8) | <0,001 |
| PASI 90 | Săptămâna 4 | 40 (7,9) | 109 (21,0) | 13,1 (8,9, 17,3) | <0,001 |
| PASI 100 | Săptămâna 4 | 7 (1,4) | 35 (6,7) | 5,4 (3,0, 7,7) | <0,001 |
| PASI 90 | Săptămâna 8 | 182 (35,9) | 304 (58,5) | 22,6 (16,6, 28,5) | <0,001 |
| sPGA (0) | Săptămâna 12 | 128 (25,2) | 218 (41,9) | 16,7 (11,0, 22,4) | <0,001 |
| PASI 50 | Săptămâna 1 | 47 (9,3) | 143 (27,5) | 18,2 (13,6, 22,8) | <0,001 |
| PASI 100 | Săptămâna 8 | 69 (13,6) | 154 (29,6) | 16,0 (11,1, 20,9) | <0,001 |
| PASI 100 | Săptămâna 24 | 265 (52,3) | 260 (50,0) | -2,3 (-8,4, 3,8) | 0,414 |

Abrevieri: *Î* = interval de încredere; *GUS* = guselkumab; *IXE* = ixekizumab; *N* = numărul de pacienți în populația de analiză; *n* = numărul de pacienți din categoria specificată; *PASI* = Indexul Ariei și Severității Psoriazisului; *sPGA* = static physician global assessment.

^a Criteriile de evaluare au fost evaluate în această ordine

Figura 2: Răspunsul PASI 100 la săptămânile 4, 8, 12 și 24, NRI



* $p < 0.001$ versus guselkumab la săptămânile 4, 8 și 12

NRI = pacienți non-respondenți

Eficacitatea în psoriazisul genital

Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (IXORA-Q) a fost desfășurat pe 149 de pacienți adulți (24 % femei) cu psoriazis genital moderat până la sever (scor sPGA (static physician global assessment) la nivel genital ≥ 3), cu o arie a suprafeței corporale (BSA) afectate de minim 1% (60,4% au avut BSA $\geq 10\%$) și o recădere anterioară după sau cu intoleranță la cel puțin un tratament topic utilizat pentru psoriazisul genital. Pacienții au avut psoriazis în plăci cel puțin moderat (scorul sPGA ≥ 3 , fiind propuși pentru fototerapie și/sau terapie sistemică) timp de cel puțin 6 luni.

Subiecții randomizați la Taltz au primit o doză inițială de 160 mg urmată de doze de 80 mg la fiecare 2 săptămâni timp de 12 săptămâni. Obiectivul primar a fost procentul de pacienți care au obținut cel puțin un răspuns "0" (curat) sau "1" (minim) la sPGA la nivel genital (sPGA la nivel genital 0/1). La săptămâna 12, un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul Taltz față de grupul placebo au obținut sPGA la nivel genital de 0/1, respectiv sPGA global de 0/1 indiferent de BSA initial (BSA la inițiere 1% - $<10\%$, respectiv $\geq 10\%$): sPGA la nivel genital "0" sau "1" - Taltz 71 %, respectiv 75 %; placebo: 0 %, respectiv 13 %. Un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Taltz a obținut o reducere a indicilor raportați de pacienți pentru intensitatea durerii genitale, a pruritului genital, a impactului psoriazisului genital asupra activității sexuale și al Indicelui Dermatologic de Calitate a Vieții (DLQI)

Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate în săptămâna 12 în studiul IXORA-Q la adulți cu psoriazis genital; NRI ^a

| Obiective | Taltz | Placebo | Diferența față de placebo la rata de răspuns (95% CI) |
|---|-------------|-------------|---|
| Numărul de pacienți (N) randomizați | N=75 | N=74 | |
| sPGA la nivel genital “0” sau “1” | 73% | 8% | 65% (53%, 77%) |
| sPGA “0” sau “1” | 73% | 3% | 71% (60%, 81%) |
| DLQI 0,1 ^b | 45% | 3% | 43% (31%, 55%) |
| N cu scor inițial de prurit pe scala GPSS NRS ≥3 | N=62 | N=60 | |
| Ameliorare cu ≥3 puncte pe scala de prurit GPSS NRS | 60% | 8% | 51% (37%, 65%) |
| N cu scor bazal ≥2 la punctul 2 al QFS | N=37 | N=42 | |
| Scor la punctul 2 al QFS “0” (nicio limitare) sau “1” (rar limitat) | 78% | 21% | 57% (39%, 75%) |

^a Abrevieri: NRI = pacienți non-respondenți; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Scală de Simptomatologie în Psoriazisul Genital; SFQ = Chestionar pentru frecvența rapoartelor sexuale; DLQI = Indicele Dermatologic de Calitate a Vieții; ^b Scorul total DLQI de 0 sau 1 indică o condiție cutanată care nu are un efect asupra calității vieții pacienților; sPGA “0” sau “1” echivalează cu un status fără leziuni sau leziuni minime; NRS = Scală Numerică de Rating

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo (IXORA-Peds) a înrolat 201 de pacienți cu vârsta între 6 și 18 ani, cu psoriazis în plăci moderat până la sever (definit printr-un scor sPGA ≥ 3, afectare a ≥ 10 % din suprafața corporală și un scor PASI ≥ 12), care erau eligibili pentru fototerapie sau terapie sistemică sau a căror boală era inadecvat controlată prin tratament topic. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo (n=56), etanercept (n=30) sau Taltz (n=115), dozele fiind stratificate în funcție de greutatea corporală:

- < 25 kg: doză de 40 mg în săptămâna 0, urmată de doze de 20 mg Q4W (n=4)
- 25 kg până la 50 kg: doză de 80 mg în săptămâna 0, urmată de doze de 40 mg Q4W (n=50)
- > 50 kg: doză de 160 mg în săptămâna 0, urmată de doze de 80 mg Q4W (n=147)

Pacienților randomizați la tratament cu etanercept (pacienți cu psoriazis sever) li s-au administrat doze de 0,8 mg/kg, în limita a 50 mg per doză, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 0 până în săptămâna 11.

Răspunsul la tratament a fost evaluat după 12 săptămâni de tratament și a fost definit prin proporția pacienților care au îndeplinit criteriul de evaluare coprimary al studiului, reprezentat de un scor sPGA de 0 („fără leziuni”) sau 1 („leziuni minime”) cu o ameliorare de cel puțin 2 puncte față de valorile inițiale și proporția pacienților care au obținut o reducere de cel puțin 75% a scorului PASI (PASI 75) față de momentul inițial.

Alte rezultate evaluate în săptămâna 12 au inclus proporția pacienților care au obținut PASI 90, PASI 100, sPGA de 0 și ameliorarea severității pruritului măsurată printr-o reducere de cel puțin 4 puncte pe Scala de Evaluare Numerică pentru prurit de 11 puncte.

Pacienții au avut un scor median PASI de 17 la momentul inițial, cu valori variind de la 12 la 49. Scorul sPGA inițial a corespuns psoriazisului sever sau foarte sever la 49% dintre pacienți. Din totalitatea pacienților, la 22 % se administrase anterior fototerapie și la 32%, terapie sistemică convențională pentru tratamentul psoriazisului.

La 25 % dintre pacienți (n=43) vârsta a fost sub 12 ani (14 % dintre pacienți [n=24] au avut vârsta între 6 și 9 ani și 11 % dintre pacienți [n=19], vârsta între 10 și 11 ani); 75 % (n=128) au avut vârsta de 12 ani sau peste.

Datele referitoare la răspunsul clinic sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9. Rezultate privind eficacitatea la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, NRI

| Criterii de evaluare a eficacității | Taltz ^a (N=115) n (%) | Placebo (N=56) n (%) | Diferența față de placebo (Î 95%) | Etanercept ^b (N=30) n (%) | Diferența față de etanercept (Î 95%) ^b |
|---|--|----------------------------|-----------------------------------|--|---|
| sPGA "0" (fără leziuni) sau "1" (leziuni minime) ^c | | | | | |
| Săptămâna 4 | 55 (48) | 4 (7) | 40,7 (29,3, 52,0) ^f | 0(0) | 36,8 (21,5, 52,2) |
| Săptămâna 12 ^c | 93 (81) | 6 (11) | 70,2 (59,3, 81,0) ^f | 16 (53) | 23,0 (0,6, 45,4) |
| sPGA "0" (fără leziuni) ^d | 60 (52) | 1 (2) | 50,4 (40,6, 60,2) ^f | 5 (17) | 46,5 (26,2, 66,8) |
| PASI 75 | | | | | |
| Săptămâna 4 | 62 (54) | 5 (9) | 45,0 (33,2, 56,8) ^f | 3 (10) | 34,7 (15,6, 53,8) |
| Săptămâna 12 ^c | 102 (89) | 14 (25) | 63,7 (51,0, 76,4) ^f | 19 (63) | 20,9 (0,1, 41,7) |
| PASI 90 ^d | 90 (78) | 3 (5) | 72,9 (63,3, 82,5) ^f | 12 (40) | 36,3 (14,2, 58,5) |
| PASI 100 ^d | 57 (50) | 1 (2) | 47,8 (38,0, 57,6) ^f | 5 (17) | 43,9 (23,4, 64,3) |
| SEN pentru prurit (ameliorare cu ≥ 4 puncte) ^{d, e} | 59 (71) | 8 (20) | 51,1 (35,3, 66,9) ^f | Nu s-a evaluat | --- |

Abrevieri: N = numărul pacienților din populația în intenție de tratament; NRI = imputația non-respondenților (*non-responder imputation*)

^a În săptămâna 0, subiecții au primit doze de 160 mg, de 80 mg sau de 40 mg de Taltz, urmate de doze de 80 mg, de 40 mg sau de 20 mg la intervale de 4 săptămâni, în funcție de categoria de greutate corporală, timp de 12 săptămâni.

^b Comparațiile cu etanerceptul au fost realizate la nivelul subpopulației de pacienți din afara SUA și Canadei cu Ps sever (N pentru Taltz = 38).

^c Criterii primare de evaluare.

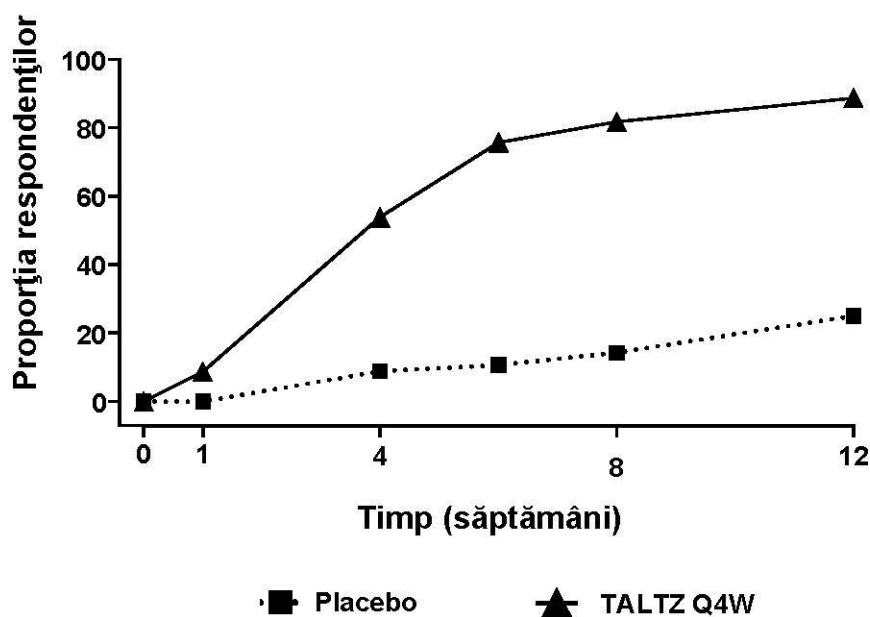
^d Rezultate în săptămâna 12.

^e SEN pentru prurit (ameliorare cu ≥ 4 puncte) la pacienți cu scor inițial SEN pentru prurit ≥ 4 .

Numărul pacienților ITT cu scor inițial SEN pentru prurit ≥ 4 este următorul: Taltz, n= 83; PBO, n = 40.

^f p<0,001

Figura 3. Proporția pacienților copii și adolescenți cu psoriazis în plăci care au obținut PASI



75 până în săptămâna 12

Pacienții din grupul de tratament cu ixekizumab au prezentat răspunsuri CDLQI (Indicele dermatologic de calitate a vieții la copii)/DLQI (0, 1) semnificativ superioare din punct de vedere clinic față de placebo în săptămâna 12 (NRI). Diferența dintre grupurile de tratament a fost evidentă începând chiar din săptămâna 4.

În săptămâna 12 au fost înregistrate îmbunătățiri mai mari față de valorile inițiale comparativ cu placebo în psoriazisul unghial (evaluat pe baza Indexului de Severitate a Psoriazisului Unghiilor [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), placebo (0/21)]), psoriazisul scalpului (evaluat pe baza Indexului de Severitate a Psoriazisului Scalpului [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), placebo 16% (8/50)]) și psoriazisul palmoplantar (evaluat pe baza Indexului de Severitate a Psoriazisului Palmoplantar [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Artrita psoriazică

Taltz a fost evaluat în două studii de fază III randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la 780 de pacienți cu artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații dureroase). Pacienții au avut diagnostic de artrită psoriazică (Criteriile de Clasificare pentru Artrita Psoriazică) de aproximativ 5,33 ani în medie și leziuni de psoriazis în plăci (94%) sau un istoric documentat de plăci psoriazice, cu 12,1 % dintre pacienți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, la inițiere. Peste 58,9 % și 22,3 % dintre pacienții cu artrită psoriazică au avut entezopatie și, respectiv, dactilită la inițiere. Obiectivul primar al ambelor studii a fost obținerea unui răspuns în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR)20 în săptămâna 24, urmat de o perioadă de extensie pe termen lung de la săptămâna 24 la săptămâna 156 (3 ani).

În studiul Artrita Psoriazică 1 (SPIRIT-P1), pacienții cu artrită psoriazică activă care nu fuseseră tratați anterior cu terapie biologică au fost randomizați pentru a primi placebo, fie adalimumab 40 mg o dată la fiecare 2 săptămâni (brațul de control activ de referință), fie Taltz 80 mg o dată la fiecare 2 săptămâni (Q2W), sau 80 mg o dată la fiecare 4 săptămâni (Q4W). Ambele scheme de administrare cu Taltz au inclus o doză inițială de 160 mg. 85,3% dintre pacienții din acest studiu au primit tratament anterior cu ≥ 1 DMARDs. 53 % dintre pacienți utilizau concomitent MTX într-o doză medie săptămânală de 15,8 mg. 67 % dintre pacienții care luau concomitent MTX, luaseră o doză de 15 mg sau peste. Pacienții cu răspuns inadecvat la săptămâna 16 au primit tratament de salvare (modificări ale

tratamentului de bază). Pacienții cărora li s-a administrat Taltz Q2W sau Q4W au rămas cu doza de Taltz care le-a fost stabilită inițial. Pacienții care au primit adalimumab sau placebo au fost re-randomizați 1:1 la Taltz Q2W sau Q4W în săptămâna 16 sau 24, pe baza statutului respondentului. 243 de pacienți au finalizat perioada de extensie de 3 ani cu Taltz.

Studiul Artrita Psoriazică 2 (SPIRIT- P2) a înrolat pacienți care fuseseră tratați anterior cu un agent anti-TNF sau pacienți la care tratamentul cu un agent anti-TNF a fost discontinuat, fie din cauza lipsei eficacității, fie a intoleranței (pacienți anti-TNF-IR). Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie placebo, fie Taltz 80 mg o dată la fiecare 2 săptămâni (Q2W), sau 80 mg o dată la fiecare 4 săptămâni (Q4W). Ambele scheme de administrare cu Taltz au inclus o doză inițială de 160 mg. 56 % și 35 % dintre pacienți au avut răspuns inadecvat la 1 anti-TNF sau, respectiv, 2 anti-TNF. SPIRIT -P2 a evaluat 363 de pacienți, dintre care 41% utilizau concomitent MTX într-o doză medie săptămânală de 16,1 mg. 73,2 % dintre pacienții care luau concomitent MTX, luaseră o doză de 15 mg sau peste. Pacienții cu răspuns inadecvat la săptămâna 16 au primit tratament de salvare (modificări ale tratamentului de bază). Pacienții cărora li s-a administrat Taltz Q2W sau Q4W au rămas cu doza de Taltz care le-a fost stabilită inițial. Pacienții care primiseră placebo au fost re-randomizați 1:1 la Taltz Q2W sau Q4W în săptămâna 16 sau 24, pe baza statutului respondentului. 168 de pacienți au finalizat perioada de extensie de 3 ani cu Taltz.

Semne și simptome

Tratamentul cu Taltz a demonstrat îmbunătățiri semnificative a criteriilor de activitate ale bolii comparativ cu placebo la săptămâna 24 (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10. Rezultatele de eficacitate în săptămâna 24 pentru SPIRIT- P1 și SPIRIT- P2

| Obiective | SPIRIT-P1 | | | | | | SPIRIT-P2 | | | | |
|---|---------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|---|--------------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|---|--------------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Diferența față de placebo la rata de răspuns (Î 95%) | | PBO (N = 118) | Taltz Q4W (N = 122) | Taltz Q2W (N = 123) | Diferența față de placebo la rata de răspuns (Î 95%) | |
| | | | | | Taltz Q4W | Taltz Q2W | | | | Taltz Q4W | Taltz Q2W |
| Pacienți cu răspuns ACR 20, n (%) | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 32 (30,2) | 62 (57,9) | 64 (62,1) | 58 (57,4) | 27,8 (15,0, 40,6) ^c | 31,9 (19,1, 44,8) ^c | 23 (19,5) | 65 (53,3) | 59 (48,0) | 33,8 (22,4, 45,2) ^c | 28,5 (17,1, 39,8) ^c |
| Pacienți cu răspuns ACR 50, n (%) | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 16 (15,1) | 43 (40,2) | 48 (46,6) | 39 (38,6) | 25,1 (13,6, 36,6) ^c | 31,5 (19,7, 43,3) ^c | 6 (5,1) | 43 (35,2) | 41 (33,3) | 30,2 (20,8, 39,5) ^c | 28,3 (19,0, 37,5) ^c |
| Pacienți cu răspuns ACR 70, n (%) | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 6 (5,7) | 25 (23,4) | 35 (34,0) | 26 (25,7) | 17,7 (8,6, 26,8) ^c | 28,3 (18,2, 38,5) ^c | 0 | 27 (22,1) | 15 (12,2) | 22,1 (14,8, 29,5) ^c | 12,2 (6,4, 18,0) ^c |
| Activitate minimă a bolii (AMB), n (%) | | | | | | | | | | | |
| Săptămâna 24 | 16 (15,1) | 32 (29,9) | 42 (40,8) | 32 (31,7) | 14,8 (3,8, 25,8) ^a | 25,7 (14,0, 37,4) ^c | 4 (3,4) | 34 (27,9) | 29 (23,6) | 24,5 (15,9, 33,1) ^c | 20,2 (12,0, 28,4) ^c |
| ACR 50 și PASI 100 la pacienți cu $\geq 3\%$ BSA implicare a tegumentelor psoriazice la momentul inițial, n (%) | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 1 (1,5) | 21 (28,8) | 19 (32,2) | 9 (13,2) | 27,3 (16,5, 38,1) ^c | 30,7 (18,4, 43,0) ^b | 0 (0,0) | 12 (17,6) | 10 (14,7) | 17,6 (8,6, 26,7) ^c | 14,7 (6,3, 23,1) ^c |

Abrevieri: ACR 20/50/70 = 20%/50%/70% rate de răspuns conform Colegiului American de Reumatologie; ADA = adalimumab; BSA = suprafața corporală; Î = interval de încredere; Q4W = Taltz 80 mg la fiecare 4 săptămâni; Q2W = Taltz 80 mg la fiecare 2 săptămâni; N = numărul de pacienți din populația de analiză; n = numărul de pacienți din categoria specificată; NRI = pacienți non-respondenți; PASI 100 = Indexul Ariei și Severității Psoriazisului 100 % îmbunătățit; PBO = placebo.

Notă: pacienții salvați la săptămâna 16 sau cu tratament discontinuat sau cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți pentru rapoartele din săptămâna 24.

Tratament concomitent cu DMARD inclusiv MTX, leflunomidă și sulfasalazină.

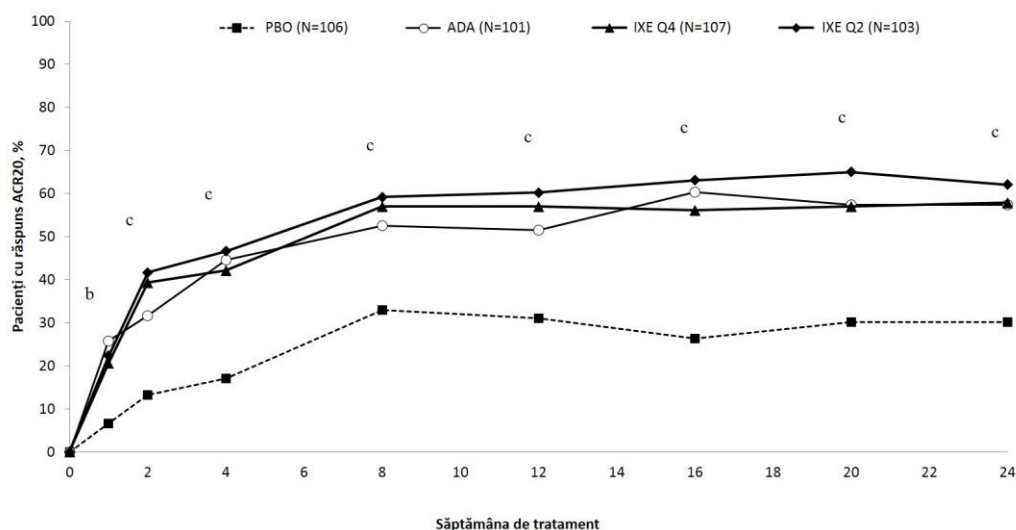
a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

La pacienții care prezentau dactilită și entezopatie la momentul inițial, tratamentul cu Taltz Q4W a demonstrat ameliorări ale dactilitei și entezopatiei în săptămâna 24 comparativ cu placebo (rezoluție: 78 % vs. 24 %; $p < 0,001$, și, respectiv, 39 % vs. 21 %; $p < 0,01$).

La pacienții cu $\geq 3\%$ BSA, îmbunătățirea în curățarea tegumentului în săptămâna 12, exprimată ca 75% ameliorare a scorului Indexului Ariei și Severității Psoriazisului (PASI 75), a fost de 67% (94/141) pentru pacienții tratați cu un regim de tratament Q4W, și 9% (12/134) pentru cei care au luat placebo ($p < 0,001$). Procentul de pacienți care au obținut o ameliorare a PASI 75, PASI 90 și PASI 100 ca rezultat în săptămâna 24 a fost mai mare cu Taltz Q4W comparativ cu placebo ($p < 0,001$). La pacienții care aveau concomitent psoriazis moderat spre sever și artrită psoriazică, schema de tratament cu Taltz Q2W a arătat o rată de răspuns semnificativ mai mare pentru PASI 75, PASI 90 și PASI 100 comparativ cu placebo ($p < 0,001$) și a demonstrat un beneficiu semnificativ clinic față de schema de tratament Q4W.

Răspunsurile la tratamentul cu Taltz au fost semnificativ mai mari față de cele obținute cu placebo încă din săptămâna 1 pentru ACR 20, în săptămâna 4 pentru ACR 50 și în săptămâna 8 pentru ACR 70 și au fost persistente până în săptămâna 24; efectele s-au menținut timp de 3 ani la pacienții care au rămas în studiu.

Figura 4. Răspunsul ACR 20, în studiul SPIRIT- P1, în perioada de până la săptămâna 24



Pentru Taltz Q2W și Q4W: b $p < 0,01$ și c $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

În SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2, au fost observate răspunsuri similare pentru ACR 20/50/70 la pacienții cu artrită psoriazică, indiferent dacă primiseră tratament concomitent cu DMARDs, inclusiv MTX treatment, sau nu.

În SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2, au fost observate ameliorări în toate componentele scorului ACR, inclusiv evaluarea de către pacient a durerii. La săptămâna 24, procentul de pacienți care au atins un răspuns conform Criteriilor de Răspuns în Artrita Psoriazică (PsARC) modificate, a fost mai mare la pacienții tratați cu Taltz față de placebo.

În SPIRIT-P1, eficacitatea a fost menținută până în săptămâna 52 evaluată din ACR 20/50/70, MDA, ameliorarea entezitei, ameliorarea dactilitei și din ratele de răspuns PASI 75/90/100.

Eficacitatea și siguranța Taltz a fost demonstrată, indiferent de vârstă, sex, rasă, durata bolii, greutate corporală, locația plăcilor, PCR inițial, DAS28-PCR inițial, utilizarea concomitentă de corticosteroizi, tratamentul anterior cu un agent biologic. Taltz a fost eficace la pacienții naivi la tratamentul sistemic, expuși la tratament biologic și pacienții cu eșec la tratamentul biologic.

În studiul SPIRIT-P1, 63 de pacienți au finalizat 3 ani de tratament cu ixekizumab Q4W. Dintre cei 107 pacienți care au fost randomizați pentru ixekizumab Q4W (analiza NRI în populația ITT), 54 de pacienți (50%), 41 de pacienți (38%), 29 de pacienți (27%) și 36 de pacienți (34%) au obținut răspuns ACR20, ACR50, ACR70 și respectiv MDA la săptămâna 156.

În studiul SPIRIT P2, 70 de pacienți au finalizat 3 ani de tratament cu ixekizumab Q4W. Dintre cei 122 de pacienți care au fost randomizați pentru ixekizumab Q4W (analiza NRI în populația ITT), 56 pacienți (46%), 39 pacienți (32%), 24 pacienți (20%) și 33 (27%) au obținut răspuns ACR20, ACR50, ACR70 și respectiv MDA la săptămâna 156.

Răspuns radiografic

În SPIRIT-P1, inhibarea progresiei leziunilor structurale a fost evaluată radiologic și exprimată ca modificări ale scorului total Sharp (mTSS) și a componentelor sale, Scorul de Eroziune (ES) și scorul de Îngustare a Spațiului Articular (JSN) în săptămânile 24 și 52, comparativ cu valorile inițiale. Datele din săptămâna 24 sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 11. Valori ale scorului total Sharp Score în SPIRIT-P1

| | | | | | Diferența față de Placebo (95% CI) | |
|---|------------------|------------------------|------------------------|------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Taltz Q4W | Taltz Q2W |
| Scor inițial, mediana (SD) | 17,6 (28,62) | 19,2 (32,68) | 15,2 (28,86) | 15,9 (27,37) | NA | NA |
| Modificarea față de valoarea inițială în săptămâna 24, LSM (SE) | 0,51 (0,092) | 0,18 (0,090) | 0,09 (0,091) | 0,13 (0,093) | -0,33 (-0,57,-0,09) ^b | -0,42 (-0,66,-0,19) ^c |

Abrevieri: ADA = adalimumab; ÎI = interval de încredere; Q4W = Taltz 80 mg la fiecare 4 săptămâni; Q2W = Taltz 80 mg la fiecare 2 săptămâni; LSM = media celor mai mici pătrate; N = numărul de pacienți din populația de analiză; PBO = placebo; SE = eroare standard; SD = deviație standard

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

Taltz a inhibat progresia leziunilor articulare evaluată radiologic (Tabelul 11) în săptămâna 24, și procentul de pacienți fără progresie a leziunilor articulare demonstrată radiologic (definită ca o schimbare față de valoarea inițială a mTSS $\leq 0,5$) de la randomizare până la săptămâna 24 a fost de 94,8 % pentru Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0 % pentru Taltz Q4W ($p = 0,026$), 95,8 % pentru adalimumab ($p < 0,001$), comparativ cu 77,4 % pentru placebo. În săptămâna 52, mediana modificării față de valoarea inițială a mTSS a fost de 0,27 pentru placebo/Taltz Q4W, 0,54 pentru Taltz Q4W/Taltz Q4W și 0,32 pentru adalimumab/Taltz Q4W. Procentul de pacienți fără progresia leziunilor articulare demonstrată radiologic a fost, de la randomizare până la săptămâna 52, de 90,9 % pentru placebo/Taltz Q4W, 85,6 % pentru Taltz Q4W/Taltz Q4W și 89,4 % pentru adalimumab/Taltz Q4W. În brațele de tratament, procentele de pacienți care nu au avut progresie structurală față de momentul inițial (definită ca mTSS $\leq 0,5$) sunt următoarele: placebo/Taltz Q4W 81,5% (N = 22/27), Taltz Q4W / Taltz Q4W 73,6% (N = 53/72) și adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (N = 30/34).

Funcția fizică și Calității Vieții legate de Sănătate

În ambele studii SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2, pacienții tratați cu Taltz Q2W ($p < 0,001$) și Q4W ($p < 0,001$) au dovedit îmbunătățiri semnificative ale funcției fizice comparativ cu pacienții tratați cu placebo, conform Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), în săptămâna 24 și acestea s-au menținut și în săptămâna 52, în SPIRIT-P1.

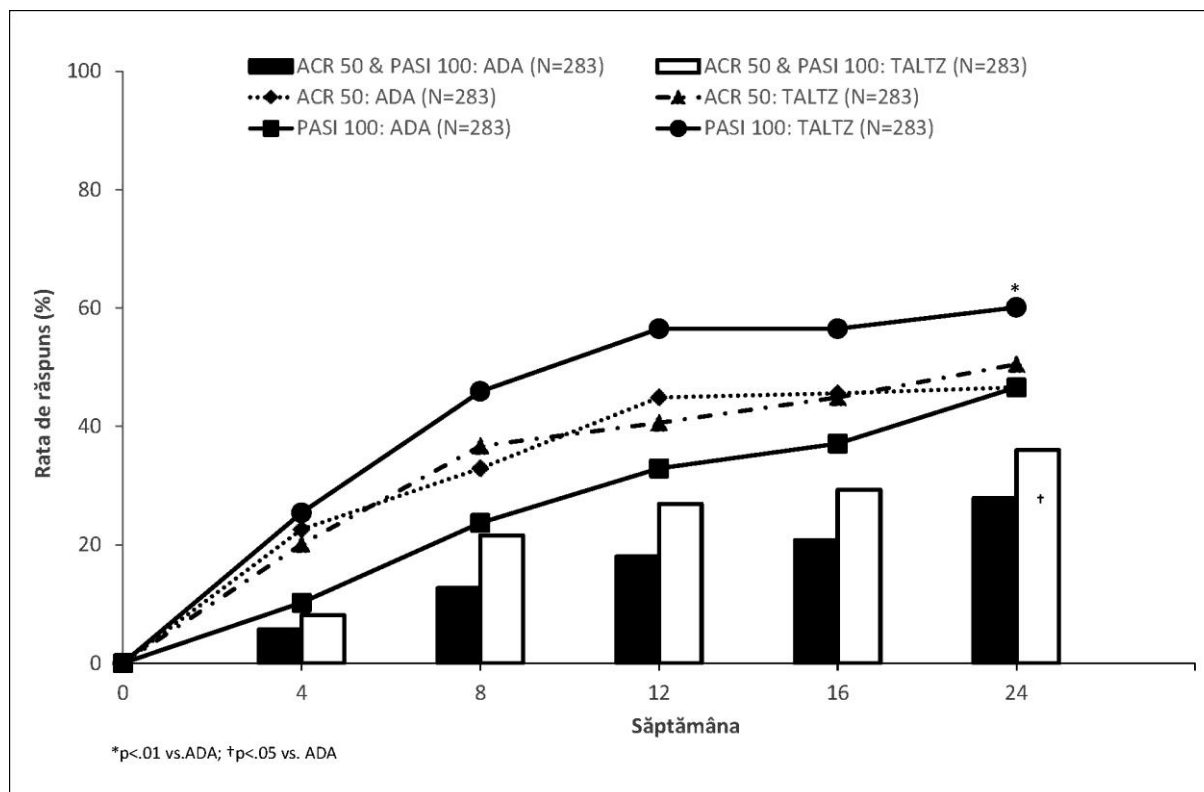
Pacienții tratați cu Taltz au raportat îmbunătățiri în Calitatea Vieții legate de Sănătate măsurate prin Sumarul Componentei Fizice, cu un scor de componentă fizică SF-36 ($p < 0,001$). Au fost, de asemenea, îmbunătățiri dovedite în ce privește oboseala, conform scorului măsurat prin Fatigue severity NRS ($p < 0,001$).

Studiu comparativ direct de fază 4, de după punerea pe piață

Eficacitatea și siguranța Taltz a fost investigată într-un studiu clinic deschis pentru pacient și investigator, dar orb pentru evaluatorii evenimentelor de interes ale studiului, multicentric, randomizat și paralel (SPIRIT- H2H) comparativ cu adalimumab (ADA), ce a înrolat 566 de pacienți cu artrită psoriazică naivi la bDMARD (terapii biologice antireumatice modificatoare de boală). Pacienții au fost stratificați la momentul inițial în funcție de terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare de boală convenționale și de prezența psoriazisului moderat până la sever (PAS ≥ 12 , BSA ≥ 10 și sPGA ≥ 3).

Taltz a fost superior față de adalimumab în ceea ce privește criteriul de evaluare primar al studiului: atingerea simultană a răspunsului ACR 50 și PASI 100 la săptămâna 24 (Taltz 36,0 % comparativ cu adalimumab 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % interval de încredere [0,5 %, 15,8 %]). Taltz a demonstrat, de asemenea, non-inferioritate (margine pre-specificată -12 %) față de adalimumab în ceea ce privește ACR 50 (analiza ITT: Taltz 50,5 % comparativ cu adalimumab 46,6 %; 3,9 % diferență comparativ cu adalimumab; 95 % interval de încredere [-4,3 %; 12,1 %]); analiza PPS Taltz: 52,3 %, adalimumab 53,1 %, diferență: -0,8 % [Î: -10,3 %; 8,7 %]) și superioritate în ceea ce privește PASI 100 la săptămâna 24 (60,1 % cu Taltz comparativ cu 46,6 % cu adalimumab, $p = 0,001$), acestea fiind criteriile de evaluare secundare majore ale studiului. La săptămâna 52, un procent mai mare de pacienți tratați cu Taltz, comparativ cu cei tratați cu ADA, au atins simultan răspunsurile ACR50 și PASI 100 [39% (111/283), față de 26% (74/283)] și răspunsul PASI 100 [64% (182/283) față de 41% (117/283)]. Atât tratamentul cu Taltz cât și tratamentul cu ADA au avut rezultate similare pentru răspunsul ACR50 [49,8% (141/283) față de 49,8% (141/283)]. Rezultatele tratamentului cu Taltz au fost consecvente, atât în cazul administrării în monoterapie cât și în cazul administrării concomitente de metotrexat.

Figura 5. Criteriul de evaluare primar (răspunsurile simultane ACR 50 și PASI 100) și criteriile de evaluare secundare majore (ACR 50; PASI 100) ratele de răspuns în perioada de până la săptămâna 24 [ITT, NRI]**



** Taltz 160 mg în săptămâna 0, apoi 80 mg la două săptămâni până în săptămâna 12, apoi la fiecare 4 săptămâni pentru pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau 160 mg în săptămâna 0, apoi 80 mg la fiecare 4 săptămâni pentru alți pacienți. Adalimumab 80 mg în săptămâna 0, apoi 40 mg la fiecare 2 săptămâni începând cu săptămâna 1 pentru pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau 40 mg în săptămâna 0, apoi 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru altă categorie de pacienți.

Nivelul de semnificație a fost prevăzut numai pentru obiectivul care a fost predefinit și testat pentru multiplicitate.

Spondiloartrita axială

Taltz a fost evaluat pe un număr total de 960 de pacienți adulți cu spondiloartrită axială în cadrul a trei studii clinice randomizate, controlate cu placebo (două în spondiloartrita axială radiografică, unul în spondiloartrita axială non-radiografică)

Spondiloartrita axială radiografică

Siguranța și eficacitatea Taltz au fost evaluate la un total de 657 de pacienți, în total, în cadrul a două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (COAST-V și COAST-W) derulate la pacienți adulți cu boală activă conform Indexului Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (BASDAI) ≥ 4 și scorului total pentru dorsialgie ≥ 4 pe o scală de evaluare numerică, în pofida tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). În ambele studii, la momentul inițial, pacienții prezentau, în medie de 17 ani, simptome (perioadă mediană de 16 ani). La momentul inițial, aproximativ 32 % dintre pacienți urmau tratament concomitent cu DMARD convenționale (cDMARD).

Studiul COAST-V a evaluat 341 de pacienți netratați anterior cu medicamente biologice, cărora li s-a administrat fie Taltz în doză de 80 mg sau de 160 mg în săptămâna 0, și apoi în doze de 80 mg la intervale de 2 săptămâni (Q2W) sau de 4 săptămâni (Q4W), fie adalimumab 40 mg la intervale de 2

săptămâni, fie placebo. Pacienții care primeau placebo au fost re-randomizați în săptămâna 16 pentru a li se administra Taltz (doză inițială de 160 mg, urmată de doze de 80 mg Q2W sau Q4W). Pacienții care primeau adalimumab au fost re-randomizați în săptămâna 16 pentru a li se administra Taltz (80 mg Q2W sau Q4W).

COAST-W a evaluat 316 de pacienți care fuseseră tratați anterior cu 1 sau cu 2 inhibitori de TNF (90% prezentaseră răspuns inadecvat și 10% erau intoleranți la tratamentul cu inhibitori TNF). Toți pacienții au fost tratați cu Taltz în doze de 80 sau 160 mg în săptămâna 0, urmate de doze de 80 mg Q2W sau Q4W, sau cu placebo. Pacienții care primeau placebo au fost re-randomizați în săptămâna 16 pentru a li se administra Taltz (doză inițială de 160 mg, urmată de doze de 80 mg Q2W sau Q4W).

Obiectivul primar, în ambele studii, a fost reprezentat de proporția pacienților care obțin răspuns conform evaluării Societății Internaționale de Spondiloartrită (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) de 40 (ASAS40) în săptămâna 16.

Răspunsul clinic

În ambele studii, pacienții tratați cu Taltz 80 mg Q2W sau 80 mg Q4W au demonstrat ameliorări superioare ale răspunsurilor ASAS40 și ASAS20 comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo, în săptămâna 16 (Tabelul 12).

Răspunsurile pacienților au fost similare indiferent de terapiile administrate concomitent. În studiul COAST-W, pacienții au prezentat răspuns indiferent de numărul inhibitorilor de TNF administrați anterior.

Tabel 12. Rezultatele privind eficacitatea din studiile COAST-V și COAST-W în săptămâna 16

| | COAST-V, pacienți netratați anterior cu biologice | | | | COAST-W, pacienți tratați anterior cu inhibitori TNF | | |
|--|---|-------------------------|--|-----------------------------|--|------------------------|--|
| | Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81) | Placebo (N=87) | Diferența față de placebo ^g | Adalimumab 40 mg Q2W (N=90) | Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114) | Placebo (N=104) | Diferența față de placebo ^g |
| Răspuns ASAS20 ^b , n (%), NRI | 52 (64,2%) | 35 (40,2%) | 24,0 (9,3, 38,6) ** | 53 (58,9%) | 55 (48,2%) | 31 (29,8%) | 18,4 (5,7, 31,1) ** |
| Răspuns ASAS40 ^{b,c} , n (%), NRI | 39 (48,1%) | 16 (18,4%) | 29,8 (16,2, 43,3) *** | 32 (35,6%) | 29 (25,4%) | 13 (12,5%) | 12,9 (2,7, 23,2) * |
| ASDAS | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -1,4 | -0,5 | -1,0 (-1,3, -0,7) | -1,3*** | -1,2 | -0,1 | -1,1 (-1,3, -0,8) |
| Valori inițiale | 3,7 | 3,9 | *** | 3,7 | 4,2 | 4,1 | *** |
| Scor BASDAI | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -2,9 | -1,4 | -1,5 (-2,1, -0,9) | -2,5*** | -2,2 | -0,9 | -1,2 (-1,8, -0,7) |
| Valori inițiale | 6,8 ⁱ | 6,8 ⁱ | *** | 6,7 ⁱ | 7,5 | 7,3 | *** |
| MRI Spine SPARCC^d | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -11,0 | -1,5 | -9,5 (-12,6, -6,4) *** | -11,6*** | -3,0 | 3,3 | -6,3 (-10,0, -2,5) ** |
| Valori inițiale | 14,5 | 15,8 | *** | 20,0 | 8,3 | 6,4 | ** |
| BASDAI50 ^e n (%), NRI | 34 (42,0%) | 15 (17,2%) | 24,7 (11,4, 38,1) *** | 29 (32,2%)* | 25 (21,9%) ⁱ | 10 (9,6%) ⁱ | 12,3 (2,8, 21,8)* |
| ASDAS <2,1, n (%) (grad scăzut de activitate a bolii), NRI | 35 (43,2%) ^h | 11 (12,6%) ^h | 30,6 (17,7,43,4) *** | 34 (37,8%)* ^h | 20 (17,5%) | 5 (4,8%) | 12,7 (4,6, 20,8) ** |
| ASDAS <1,3, n (%) (Boală inactivă), NRI | 13 (16,0%) | 2 (2,3%) | 13,8 (5,2, 22,3) ** | 14 (15,6%)* ^h | 4 (3,5%) ⁱ | 1 (1,0%) ⁱ | 2,5 (-1,3, 6,4) |
| ASAS HI^f | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -2,4 | -1,3 | -1,1 (-2,0, -0,3) | -2,3* | -1,9 | -0,9 | -1,0 (-1,9, -0,1) |
| Valori inițiale | 7,5 | 8,1 | * | 8,2 | 10,0 | 9,0 | * |
| SF-36 PCS | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | 7,7 | 3,6 | 4,1 (1,9, 6,2) | 6,9** | 6,6 | 1,4 | 5,2 (3,0, 7,4) |

| | | | | | | | |
|-----------------|------|------|-----|------|------|------|-----|
| Valori inițiale | 34,0 | 32,0 | *** | 33,5 | 27,5 | 30,6 | *** |
|-----------------|------|------|-----|------|------|------|-----|

Abrevieri: N = numărul pacienților din populația în intenție de tratament; NRI = imputația non-respondenților (non-responder imputation); pacienții cu date lipsă au fost considerați non-respondenți.

ASAS-HI = Indexul de sănătate conform Evaluării Societății Internaționale de Spondiloartrită (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index); ASDAS = Scorul de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Indexul Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = modificarea mediei celor mai mic pătrate față de valorile inițiale în săptămâna 16 (change from baseline); MRI Spine SPARCC = Scorul de evaluare imagistică (RMN) a coloanei vertebrale al Consorțiului Canadian de Cercetare în Spondiloartrită (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine) (scală pe 23 de unități disco-vertebrale)

^a În săptămâna 0, pacienților li s-au administrat doze de 80 mg sau de 160 mg de Taltz

^b Un răspuns ASAS20 este definit printr-o ameliorare de $\geq 20\%$ și printr-o îmbunătățire absolută față de inițial cu ≥ 1 unitate (interval de la 1 la 10) pe cel puțin 3 din 4 domenii (evaluarea globală a pacientului, durerea la nivelul coloanei vertebrale, capacitate funcțională și inflamație) și absența oricărei agravări $\geq 20\%$ și cu ≥ 1 unitate (interval de la 1 la 10) pe domeniul rămas. Un răspuns ASAS40 este definit printr-o ameliorare de $\geq 40\%$ și o îmbunătățire absolută față de inițial cu ≥ 2 unități (interval de la 1 la 10) pe cel puțin 3 din 4 domenii și prin absența oricărei agravări pe domeniul rămas.

^c Obiectiv primar de evaluare

^d Numărul pacienților din populația ITT cu date RMN disponibile la momentul inițial este următorul: studiul COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85; studiul COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51

^e Răspunsul BASDAI50 este definit printr-o îmbunătățire de $\geq 50\%$ a scorului BASDAI față de valorile inițiale

^f ASAS HI: Indexul de sănătate conform Evaluării Societății Internaționale de Spondiloartrită pe toate domeniile

^g Valorile raportate sunt reprezentate de diferența procentuală (Î 95%) pentru variabilele categorice și diferența în ceea ce privește media celor mai mic pătrate (LSM) pentru variabilele continue.

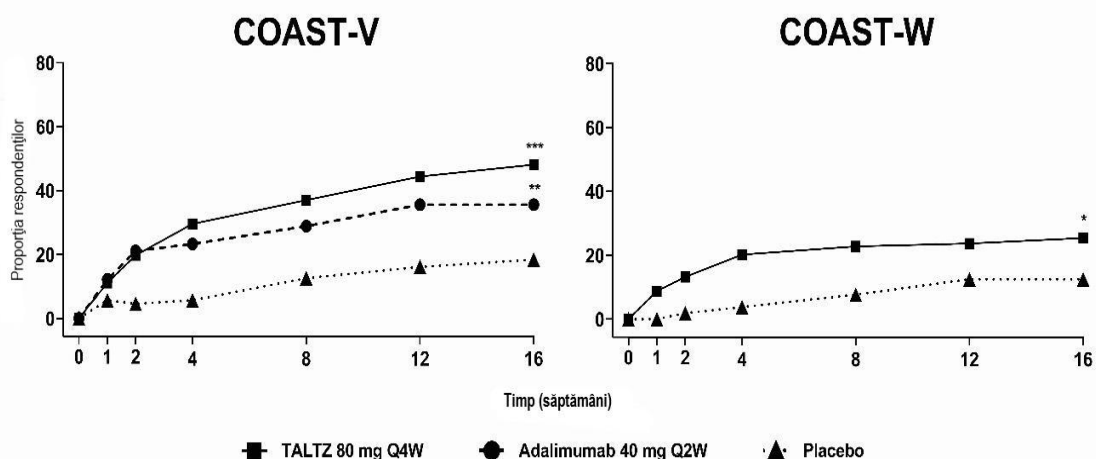
^h analiză post-hoc necorectată pentru multiplicitate.

ⁱ valori prespecificate, dar necontrolate pentru multiplicitate

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

În săptămâna 16 au fost înregistrate ameliorări la nivelul principalelor componente ale criteriilor de răspuns ASAS40 (durerea la nivelul coloanei vertebrale, BASFI, evaluarea globală a pacientului, redoare) și ale altor parametri de evaluare a activității boli, inclusiv concentrațiile PCR.

Figura 6. Procentul pacienților care au obținut răspunsuri ASAS40 în studiile COAST-V și COAST-W până la săptămâna 16, NRI



^a Pacienții cu dată lipsă au fost considerați non-respondenți.
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

Răspunsuri similare ASAS40 au fost observate la pacienți indiferent de nivelurile inițiale ale PCR, scorurile inițiale ASDAS și MRI Spine SPARCC. S-a demonstrat obținerea răspunsului ASAS40 indiferent de vârstă, sex, rasă, durata bolii, greutatea corporală inițială, scorul BASDAI inițial și tratamentul anterior cu medicamente biologice.

În studiile COAST-V și COAST-W, eficacitatea tratamentului s-a menținut până în săptămâna 52, conform evaluării pe baza obiectivelor finale prezentate în Tabelul 12, incluzând ratele de răspuns ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI și ASAS HI.

Rezultatele corelate stării de sănătate

Ameliorări ale durerii de la nivelul coloanei vertebrale, comparativ cu placebo, au fost înregistrate chiar din săptămâna 1 și s-au menținut până în săptămâna 16 [Taltz comparativ cu placebo: COAST - V -3,2 vs -1,7; COAST - W -2,4 vs -1,0]; pentru fatigabilitate și mobilitatea coloanei vertebrale au fost înregistrate ameliorări comparativ cu placebo în săptămâna 16. Ameliorările durerii de la nivel vertebral, ale stării de fatigabilitate și mobilității coloanei vertebrale s-au menținut până în săptămâna 52.

Spondiloartrita axială non-radiografică

Taltz a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, cu o perioadă controlată cu placebo de 52 de săptămâni (COAST-X), efectuat la 303 de pacienți adulți care prezentau spondiloartrită axială activă de cel puțin 3 luni. O condiție preliminară a fost ca pacienții să prezinte semne obiective de inflamație indicate de concentrațiile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau sacroileită la examenul imagistic prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), fără dovezi radiologice decisive de prezență a leziunilor structurale la nivelul articulațiilor sacroiliace. Pacienții prezentau boală activă conform Indexului Bath al activității bolii în spondilita anchilozantă (BASDAI) ≥ 4 și scorului de durere spinală ≥ 4 pe o scală de evaluare numerică (*Numerical Rating Scale*, NRS) de la 0 la 10, în pofida tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Pacienților li s-a administrat fie Taltz în doză de 80 mg sau de 160 mg în săptămâna 0, apoi în doze de 80 mg la intervale de 2 săptămâni (Q2W) sau de 4 săptămâni (Q4W), fie placebo. Ajustarea dozelor și/sau inițierea unor tratamente concomitente (AINS, cDMARD, corticosteroizi, analgezice) au fost permise începând cu săptămâna 16.

La momentul inițial, pacienții prezentau simptome de SpAax non-radiografică, în medie de 11 ani. Aproximativ 39% dintre pacienți urmau tratament concomitent cu cDMARD.

Obiectivul primar al studiului fost reprezentat de proporția pacienților care obțin răspuns conform evaluării Societății Internaționale de Spondiloartrită (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) de 40 (ASAS40) în săptămâna 16.

Răspunsul clinic

Proporții mai mari de pacienți tratați cu Taltz în doze de 80 mg Q4W au obținut răspuns ASAS40 comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, în săptămâna 16 (tabelul 13). Răspunsurile au fost similare indiferent de terapiile administrate concomitent.

Tabelul 13. Rezultatele privind eficacitatea la săptămâna 16 în cadrul studiului COAST-X, NRI^{a,b}

| | Taltz 80 mg Q4W^c (N=96) | Placebo (N=105) | Diferența față de placebo^h |
|---|--|---------------------------|--|
| Răspuns ASAS20 ^d , n (%), NRI | 52 (54,2%) | 41 (39,0%) | 15,1 (1,5, 28,8)* |
| Răspuns ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI | 34 (35,4%) | 20 (19,0%) | 16,4 (4,2, 28,5)** |
| ASDAS | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -1,1 | -0,6 | -0,5 (-0,8, -0,3) *** |
| Valori inițiale | 3,8 | 3,8 | |
| Scor BASDAI | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -2,2 | -1,5 | -0,7 (-1,3, -0,1) * |
| Valori inițiale | 7,0 | 7,2 | |
| MRI SIJ SPARCC^f | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -3,4 | -0,3 | -3,1 (-4,6, -1,6) *** |
| Valori inițiale | 5,1 | 6,3 | |
| ASDAS <2,1, n (%) (Grad scăzut de activitate a bolii), NRI ^g | 26 (27,7%) | 13 (12,4%) | 15,3 (4,3, 26,3) ** |
| SF-36 PCS | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | 8,1 | 5,2 | 2,9 (0,6, 5,1) * |
| Valori inițiale | 33,5 | 32,6 | |

^a Abrevieri: N = numărul pacienților din populația în intenție de tratament; NRI = imputația non-răspunzătorilor (non-responder imputation); ASDAS = Scorul de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Indexul Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = modificarea mediei celor mai mic pătrate față de valorile inițiale în săptămâna 16 (change from baseline); MRI SIJ SPARCC = Scorul de evaluare imagistică (RMN) a articulației sacroiliace al Consorțiului Canadian de Cercetare în Spondiloartrită (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint)

^b Pacienții cu date lipsă au fost considerați non-răspunzători

^c În săptămâna 0, pacienților li s-au administrat doze de 80 mg sau de 160 mg de Taltz

^d Un răspuns ASAS20 este definit printr-o ameliorare de $\geq 20\%$ și printr-o îmbunătățire absolută față de inițial cu ≥ 1 unitate (interval de la 1 la 10) pe cel puțin 3 din 4 domenii (evaluarea globală a pacientului, durerea la nivelul coloanei vertebrale, capacitate funcțională și inflamație) și absența oricărei agravări $\geq 20\%$ și cu ≥ 1 unitate (interval de la 1 la 10) pe domeniul rămas. Un răspuns ASAS40 este definit printr-o ameliorare de $\geq 40\%$ și o îmbunătățire absolută față de inițial cu ≥ 2 unități (interval de la 1 la 10) pe cel puțin 3 din 4 domenii și prin absența oricărei agravări pe domeniul rămas.

^e Obiectivul primar la săptămâna 16

^f Numărul pacienților din populația ITT cu date RMN disponibile la momentul inițial și la săptămâna 16 este de: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.

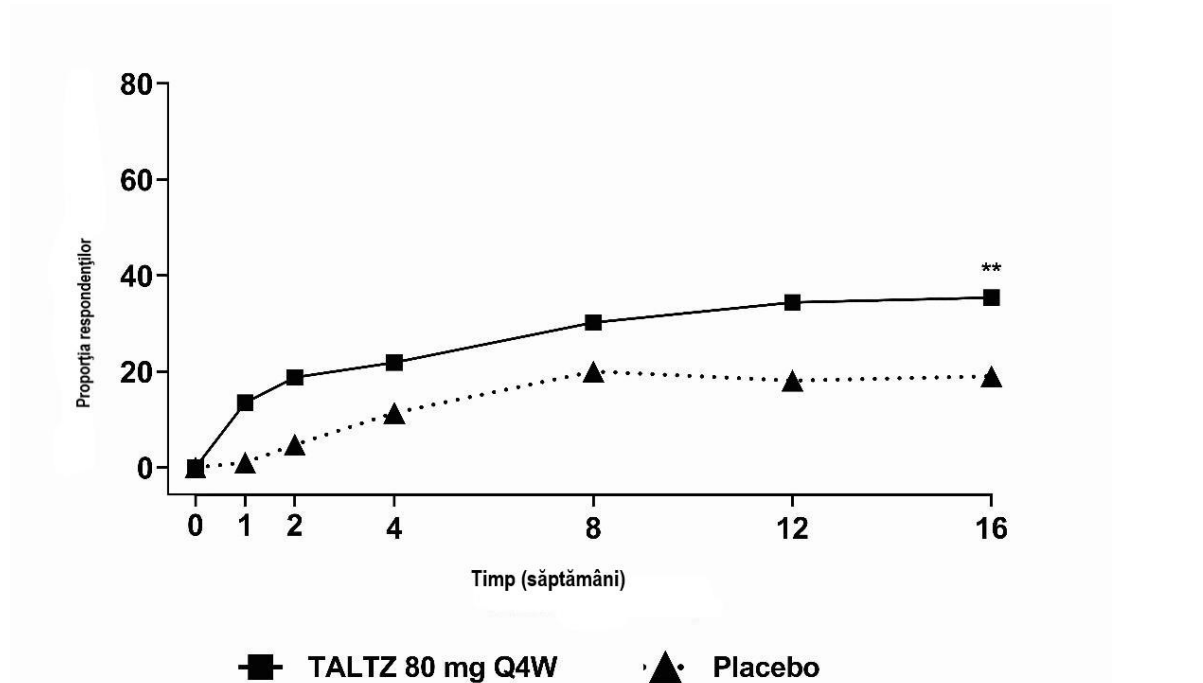
^g Pacienții cu date lipsă au fost considerați non-răspunzători, Proporțiile sunt bazate pe numărul pacienților din populația ITT cu scor ASDAS inițial $\geq 2,1$

^h Valorile raportate sunt reprezentate de diferența procentuală (Î 95%) pentru variabilele categorice și diferența în ceea ce privește LSM (Î 95%) pentru variabilele continue.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

În săptămâna 16 au fost înregistrate ameliorări semnificative clinic la nivelul principalelor componente ale criteriilor de răspuns ASAS40 (durerea la nivelul coloanei vertebrale, BASFI, evaluarea globală a pacientului, redoare) și al altor parametri de evaluare a activității boli.

Figura 7. Procentul de pacienți care au obținut răspuns ASAS40 până în săptămâna 16 în studiul COAST- X, NRI^a



^a Pacienții cu date lipsă au fost considerați non-respondenți.

** $p < 0,01$ comparativ cu placebo.

Eficacitatea s-a menținut până în săptămâna 52, conform evaluării pe baza obiectivelor finale prezentate în Tabelul 13.

Rezultatele corelate stării de sănătate

Ameliorări ale durerii de la nivelul coloanei vertebrale, comparativ cu placebo, au fost înregistrate chiar din săptămâna 1 și s-au menținut până în săptămâna 16 [Taltz comparativ cu placebo: COAST-X -2.4 vs -1.5]. În plus, mai mulți pacienți dintre cei tratați cu Taltz comparativ cu cei tratați cu placebo, aveau o stare bună de sănătate (ASAS HI ≤ 5) în săptămâna 16 și săptămâna 52.

Rezultate pe termen lung în spondilartrita axială

Pacienții care au participat într-unul dintre cele trei studii pivotale COAST-V/W/X (de 52 de săptămâni) au putut opta să participe ulterior în studiul de extensie pe termen lung și întrerupere randomizată de tratament (COAST-Y, cu 350, respectiv 423 de pacienți înrolați pe Taltz administrat Q4W, respectiv Q2W). Dintre pacienții care au obținut remisiunea ASDAS $< 1,3$ la cel puțin o determinare și nici o determinare ASDAS $\geq 2,1$, la săptămânile 16 și 20), 155 de pacienți expuși la Taltz până la 76 de săptămâni au fost randomizați la săptămâna 24 din studiul COAST-Y (Placebo N=53, Taltz Q4 Q4W N=48, Taltz Q2W N=54); dintre aceștia, 148 (95,5%) au participat până la vizita 64 (Placebo N=50, Taltz Q4W N=47, Taltz Q2W N=51). Obiectivul primar a fost reprezentat de procentul de pacienți din grupul de întrerupere randomizată de tratament care nu au avut o recădere în intervalul săptămânilor 24-64 (combinând rezultatele de la Taltz Q4W și Q2W versus cele de la Placebo). O proporție semnificativ mai mare (NRI) dintre pacienții din grupul combinat Taltz (83,3% (85/102), $p < 0,001$), precum și din grupul Taltz Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) nu au avut o recădere în intervalul săptămânilor 24-64, comparativ cu cei din grupul care a trecut de pe Taltz pe Placebo (54,7 % (29/53). Taltz (atât în grupul

combinat, cât și în grupul Q4W) a condus la o întârziere în instalarea recăderii bolii (test Log-Rank $p < 0,001$, respectiv $p < 0,01$) comparativ cu Placebo.

La pacienții care au primit Taltz Q4W fără întrerupere (N=157) răspunsul ASAS40, scorul ASDAS $< 2,1$ și răspunsul BASDAI50 au fost menținute până la săptămâna 116.

Imunizări

Într-un studiu pe subiecți sănătoși, nu au fost identificate probleme de siguranță legate de două vaccinuri inactivate (anti-tetanic și anti-pneumococic), care au fost administrate după două doze de ixekizumab (160 mg urmate de o a doua doză de 80 mg cu două săptămâni mai târziu). Totuși, datele în ceea ce privește imunizarea au fost insuficiente pentru a demonstra răspunsul imun adecvat la aceste vaccinuri după administrarea de Taltz.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Taltz la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul psoriazisului în plăci și a artritei psoriazice/spondiloartritei axiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După o singură doză subcutanată de ixekizumab la pacienții cu psoriazis, media concentrațiilor maxime a fost atinsă în termen de 4 până la 7 zile, la o doză care varia de la 5 la 160 mg. Valoarea medie (SD) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a ixekizumab, după doza inițială de 160 mg, a fost 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

După doza inițială de 160 mg, starea de echilibru a fost obținută până în săptămâna 8, cu schema de tratament de 80 mg Q2W. Estimările medii ale $C_{max,ss}$, și ale $C_{trough,ss}$ sunt 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$, și 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

După trecerea de la schema de tratament de 80 mg Q2W la schema de tratament de 80 mg Q4W în Săptămâna 12, starea de echilibru s-ar realiza după aproximativ 10 săptămâni. Estimările medii ale $C_{max,ss}$, și ale $C_{trough,ss}$ sunt 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$, și 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Biodisponibilitatea medie a ixekizumab după administrarea subcutanată a fost de 54% până la 90% între diferitele determinări.

Distribuția

Din analizele farmacocinetice populaționale, volumul total mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 7,11 l.

Metabolizare

Ixekizumab este un anticorp monoclonal și este de așteptat să se descompună în peptide mici și aminoacizi pe căi catabolice în același mod ca imunoglobulinele endogene.

Eliminarea

În analiza farmacocinetică populațională, clearance-ul seric a fost de 0,0161 l/h. Clearance-ul este independent de doză. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare, estimat din analiza farmacocinetică a populației, este de 13 zile la pacienții cu psoriazis în plăci.

Linearitate/Non-linearitate

Expunerea (ASC) a crescut proporțional la o doză de 5 până la 160 mg, administrată sub forma unei injecții subcutanate.

Proprietățile farmacocinetice în cadrul tuturor indicațiilor

Proprietățile farmacocinetice ale Taltz au fost similare pentru indicațiile de psoriazis în plăci, artrită psoriazică, spondiloartrită axială radiografică și spondiloartrită axială non-radiografică.

Vârstnici

Din cei 4204 pacienți cu psoriazis în plăci expuși la Taltz în studii clinice, un total de 301 au fost în vârstă de 65 de ani sau mai mult și 36 de pacienți au fost în vârstă de 75 de ani sau mai mult. Dintre 1118 pacienți cu artrită psoriazică tratați cu Taltz în studii clinice, un număr de 122 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste și 6 pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste.

Pe baza analizei farmacocinetice a populației cu un număr limitat de pacienți vârstnici (n = 94 pentru vârsta ≥ 65 ani și n = 12 pentru vârsta ≥ 75 de ani), clearance-ul la pacienții vârstnici și la pacienții cu vârste mai mici de 65 ani a fost similar.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice de farmacologie clinică pentru evaluarea efectelor insuficienței renale și insuficienței hepatice asupra farmacocineticii ixekizumab. Eliminarea renală a ixekizumab intact, un Atc. monoclonal IgG, este de așteptat să fie scăzută și de importanță minoră; similar, anticorpii monoclonali IgG sunt eliminați în principal prin catabolism intracelular și insuficiența hepatică nu este de așteptat să influențeze clearance-ul ixekizumab.

Copii și adolescenți

Pacienților copii și adolescenți (cu vârsta de 6 până la 18 ani) li s-a administrat ixekizumab conform schemei de administrare recomandate pentru copii și adolescenți pe o perioadă de 12 săptămâni. Pacienții cu greutate corporală de > 50 kg și de la 25 la 50 kg au prezentat concentrații plasmatice medii la starea de echilibru ± DS de $3,8 \pm 2,2$ μg/ml și, respectiv, de $3,9 \pm 2,4$ μg/ml în săptămâna 12.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au arătat un risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate cu doze repetate, a evaluărilor de siguranță farmacologică, și a studiilor de toxicitate reproductivă și de dezvoltare.

Administrarea Ixekizumab la maimuțele cynomolgus timp de 39 de săptămâni, la doze subcutanate de până la 50 mg / kg săptămânal nu au produs nicio toxicitate a organelor sau efecte nedorite asupra funcției imune (de exemplu răspunsul anticorpilor dependenți de celulele T și activitatea celulelor NK). O doză săptămânală subcutanată de 50 mg/kg la maimuțe este aproximativ de 19 ori doza de pornire de 160 mg de Taltz și la maimuțe rezultatele expunerii (ASC), care este de cel puțin 61 ori mai mare decât expunerea medie la starea de echilibru anticipată la oamenii cărora li se administrează regimul de doze recomandat.

Nu au fost efectuate studii preclinice pentru a evalua potențialul carcinogen sau mutagen al ixekizumab.

Nu s-a observat niciun efect asupra organelor de reproducere, ciclurilor menstruale sau spermei la maimuțele cynomolgus mature sexual care au primit timp de 13 săptămâni ixekizumab la o doză săptămânală subcutanată de 50 mg/kg.

În studiile de toxicitate a dezvoltării, s-a dovedit că ixekizumab traversează placenta și a fost prezent în sângele puilor în vârstă de până la 6 luni. O incidență mai mare a mortalității postnatale a avut loc la

puii de maimuțe cărora li s-a administrat ixekizumab comparativ cu controalele concomitente. Acest lucru s-a legat în principal de nașterea înainte de termen sau de neglijarea maternă a puilor, rezultatele fiind comune în studiile pe primate non-umane, și s-a considerat irelevant clinic.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

Hidroxid de sodiu, care poate fi adăugat pentru ajustarea pH-ului

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Taltz poate fi păstrat la temperatura camerei până la 5 zile, cu condiția ca temperatura să nu depășească 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție în seringă de sticlă de tip I incoloră.

Cutii cu 1, 2, sau 3 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiunile de utilizare a seringii, incluse în prospect, trebuie respectate cu grijă.

Seringa preumplută este de unică folosință.

Taltz nu trebuie utilizat în cazul în care apar particule sau dacă soluția este tulbure și / sau un aspect vizibil maro.

Taltz care a fost congelat nu trebuie utilizat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pregătirea dozelor de 40 mg de ixekizumab pentru copii cu greutatea corporală de 25-50 kg

Dozele de ixekizumab de 40 mg trebuie pregătite și administrate de un către un cadru medical calificat.

Utilizați exclusiv seringă preumplută de Taltz 80 mg/1 ml soluție injectabilă atunci când pregătiți dozele de 40 mg prescrise pentru copii și adolescenți.

1. Eliminați întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă. NU agitați sau rotiți flaconul.
2. Folosiți o seringă de unică folosință de 0,5 ml sau 1 ml și un ac steril pentru a extrage doza prescrisă (0,5 ml pentru 40 mg) din flacon.
3. Schimbați acul și folosiți un ac steril cu calibru de 27 G pentru a efectua injecția pacientului. Aruncați orice cantitate de ixekizumab rămasă neutilizată din flacon.

Doza de ixekizumab pregătită trebuie administrată, la temperatura camerei, în interval de 4 ore de la perforarea flaconului steril.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Aprilie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Taltz 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector preumplut conține ixekizumab 80 mg în 1 ml de soluție.

Ixekizumab este produs în celulele OHC prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector preumplut.

Soluția este limpede și incoloră până la o culoare ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Psoriazis în plăci

Taltz este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Taltz este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la copii începând cu vârsta de 6 ani și cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Artrita psoriazică

Taltz, administrat singur sau împreună cu metotrexat, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienți adulți la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) (vezi pct. 5.1).

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică)

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă carea u răspuns inadecvat la terapia convențională.

Spondiloartrită axială non-radiografică

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondiloartrită axială activă non-radiografică, cu semne obiective de inflamație indicate de concentrațiile crescute de proteină C reactivă (PCR) și/sau de examenul imagistic prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), al căror răspuns la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament este destinat utilizării la recomandarea și sub supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat.

Doze

Psoriazis în plăci la adulți

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în Săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) în Săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni (Q4W).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (vârsta de 6 ani și peste)

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța la copii cu vârsta sub 6 ani (vezi pct. 5.1).

Datele disponibile nu susțin administrarea dozelor la persoane cu greutate corporală sub 25 kg.

Doza recomandată pentru administrarea prin injectare subcutanată la copii se bazează pe următoarele categorii de greutate corporală:

| Greutatea corporală a copiilor | Doza inițială recomandată (săptămâna 0) | Doza recomandată la fiecare 4 săptămâni (Q4W) ulterior |
|---------------------------------------|--|---|
| Mai mare de 50 kg | 160 mg (două injecții de 80 mg) | 80 mg |
| De la 25 la 50 kg | 80 mg | 40 mg |

Dozele de 40 mg de ixekizumab trebuie pregătite și administrate de un cadru medical calificat cu ajutorul seringii preumplute de Taltz 80 mg/1 ml disponibilă pe piața comercială.

Stiloul injector preumplut cu Taltz 80 mg se va folosi numai la copii care necesită doza de 80 mg și pentru care nu este necesară pregătirea dozei.

Taltz nu trebuie utilizat la copii cu greutatea corporală mai mică de 25 kg. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare.

Artrita psoriazică

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în Săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni. Pentru pacienții cu artrită psoriazică concomitent cu psoriazis în plăci moderat până la sever, schema recomandată de tratament este aceeași ca pentru psoriazis în plăci.

Spondiloartrita axială (radiografică și non-radiografică)

Doza recomandată este de 160 mg (două injecții a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni (vezi punctul 5.1 pentru informații suplimentare).

Pentru toate indicațiile (psoriazis în plăci la adulți și copii, artrită psoriazică, spondiloartrită axială), se va lua în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16-20 de săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot prezenta ulterior ameliorarea acestuia prin continuarea tratamentului peste 20 de săptămâni.

Populații speciale

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi punctul 5.2).

Există informații limitate la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani.

Insuficiență renală sau hepatică

Taltz nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Populația pediatrică

Psoriazis în plăci la copii (cu greutate corporală sub 25 kg și vârsta sub 6 ani)

Nu există date relevante clinic privind utilizarea Taltz la copii cu greutatea corporală sub 25 kg și cu vârsta sub 6 ani în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever.

Artrita psoriazică la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Taltz la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în tratamentul artritei psoriazice (un tip de artrită juvenilă idiopatică) nu au fost încă stabilite. În prezent nu există date disponibile. Nu există date relevante privind utilizarea Taltz la copii cu vârsta sub 2 ani pentru indicația de artrită psoriazică.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Taltz este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția/pen-ul nu trebuie agitate.

După o instruire corespunzătoare în ceea ce privește tehnica de injectare subcutanată, pacienții își pot auto-administra Taltz dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că este cazul. Cu toate acestea, medicul ar trebui să asigure monitorizarea adecvată a acestor pacienți. Instrucțiunile detaliate pentru administrare sunt oferite în prospect și manualul utilizatorului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate gravă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active semnificative clinic (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitatea

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu exactitate.

Infecții

Tratamentul cu Taltz este asociat cu o rată mare a infecțiilor, cum sunt infecția tractului respirator superior, candidoza orală, conjunctivită, și infecțiile de tip tinea (vezi pct. 4.8).

Taltz trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu infecție cronică semnificativă clinic sau cu istoric de infecție recurentă. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă manifestă semne sau simptome de infecție. În cazul în care se dezvoltă o infecție, pacienții trebuie monitorizați cu atenție și tratamentul cu Taltz întrerupt dacă pacientul nu răspunde la terapia standard sau dacă infecția se agravează. Tratamentul cu Taltz nu trebuie reluat până când nu se remite infecția.

Taltz nu trebuie administrat la pacienții cu tuberculoză (TB) activă. Terapia anti-TB înainte de inițierea tratamentului cu Taltz la pacienții cu TB latentă trebuie luată în considerare.

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv unele cazuri de reacție anafilactică, angioedem, urticarie și rar, reacții de hipersensibilitate întârziată gravă (la 10-14 de zile de la

injectare) incluzând urticarie generalizată, dispnee și titruri înalte de anticorpi. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate gravă, administrarea Taltz trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Boală inflamatorie intestinală (inclusiv boala Crohn și colita ulcerativă)

Au fost raportate cazuri noi sau agravări ale unor cazuri existente de boală inflamatorie intestinală la pacienții cărora li s-a administrat ixekizumab (vezi pct. 4.8). Ixekizumab nu se recomandă pacienților cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne și simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea ixekizumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Imunizări

Taltz nu trebuie să fie utilizat cu vaccinuri vii. Nu sunt disponibile date privind răspunsul la vaccinuri vii; există date insuficiente cu privire la răspunsul la vaccinurile inactivate (vezi pct. 5.1).

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) la o doză de 80 mg, adică practic „nu conține sodiu“.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile efectuate pe psoriazis în plăci, siguranța Taltz în administrare concomitentă cu alți agenți imunomodulatori sau fototerapie nu a fost evaluată.

În cadrul analizelor farmacocinetice populaționale, clearance-ul plasmatic al ixekizumab nu a fost influențat de administrarea concomitentă, a corticosteroizilor orali, AINS, sulfasalazinei sau metotrexatului.

Complexul enzimatic Citocrom P450

Rezultatele unui studiu de interacțiune medicamentoasă la pacienți cu psoriazis moderat până la sever au arătat că administrarea timp de 12 săptămâni a ixekizumab concomitent cu substanțe metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu midazolam), CYP2C9 (de exemplu warfarina), CYP2C19 (de exemplu omeprazol), CYP1A2 (de exemplu cafeina) sau CYP2D6 (de exemplu dextrometorfan) nu are un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii acestor substanțe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și timp de cel puțin 10 săptămâni după tratament.

Sarcina

Există date limitate privind folosirea ixekizumab la femeile gravide. Studiile efectuate pe animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi punctul 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Taltz în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă ixekizumab este excretat în laptele uman sau absorbit în circulația sistemică după ingerare. Cu toate acestea, ixekizumab este excretat la niveluri scăzute în laptele maimuțelor

cynomolgus. Trebuie să se ia o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea Taltz având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul ixekizumab asupra fertilității la om nu a fost evaluat. Studiile pe animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității (vezi punctul 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Taltz nu are nicio influență sau o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse) au fost reacțiile la locul de injectare (15,5%) și infecțiile tractului respirator superior (16,4%) (cel mai frecvent rinofaringită).

Listă reacții adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din raportările de după punerea pe piață (Tabelul 1) sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate după frecvență, reacțiile cele mai frecvente fiind primele. În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse la medicamente sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$).

Un număr de 8956 de pacienți au fost tratați cu Taltz în studii clinice cu design orb și deschis pentru indicația psoriazis în plăci, artrită psoriazică, spondiloartrită axială și alte afecțiuni autoimune. Dintre aceștia, 6385 de pacienți cu psoriazis au fost expuși la Taltz timp de cel puțin un an, reprezentând cumulativ o expunere de 19833 pacienți adulți-ani, și 196 copii, reprezentând o expunere cumulativă de 207 pacienți-ani.

Tabelul 1. Lista reacțiilor adverse din studiile clinice și din raportările de după punerea pe piață

| Aparate, sisteme și organe | Frecvența | Reacții adverse |
|--|---------------------|--|
| Infecții și infestări | Foarte frecvente | Infecții ale tractului respirator superior |
| | Frecvente | Infecția de tip tinea Herpes simplex (muco-cutanat) |
| | Mai puțin frecvente | Gripă Rinită Candidoză orală Conjunctivită, Celulită |
| | Rare | Candidoză esofagiană |
| Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic | Mai puțin frecvente | Neutropenie Trombocitopenie |
| Tulburări ale sistemului imun | Mai puțin frecvente | Angioedem |
| | Rare | Reacție anafilactică |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Frecvente | Durere orofaringiană |
| Tulburări gastrointestinale | Frecvente | Greață |
| | Mai puțin frecvente | Boală inflamatorie intestinală |
| Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat | Mai puțin frecvente | Urticarie Erupții cutanate tranzitorii Eczemă |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Reacții la locul injectiei ^a |

^a A se consulta secțiunea *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

Cele mai frecvente reacții la locul injectării observate au fost eritem și durere. Aceste reacții au fost predominant ușoare până la moderate ca severitate și nu au determinat întreruperea tratamentului cu Taltz.

În studiile pe psoriazis în plăci la adulți, reacțiile la locul injectării au fost mai frecvente la pacienții cu o greutate corporală < 60 kg comparativ cu grupul cu o greutate corporală ≥ 60 kg (25 % comparativ cu 14 %, pentru grupurile combinate Q2W și Q4W). În studiile pe artrita psoriazică, reacțiile la locul injectării au fost mai frecvente la pacienții cu o greutate corporală < 100 kg comparativ cu grupul cu o greutate corporală ≥ 100 kg (24 % comparativ cu 13 %, pentru grupurile combinate Q2W și Q4W). În studiile asupra spondiloartritei axiale, reacțiile la locul injectării la pacienții cu o greutate corporală < 100 kg comparativ cu grupul cu o greutate corporală ≥ 100 kg au fost similare (14 % comparativ cu 9 %, pentru grupurile combinate Q2W și Q4W). Frecvența crescută a reacțiilor de la locul injectării în grupurile combinate Q2W și Q4W nu a condus la o rată crescută de discontinuare în studiile efectuate pe psoriazis în plăci, artrita psoriazică sau spondiloartrita axială.

Datele prezentate mai sus provin din studiile cu forma farmaceutică originală a Taltz. Într-un studiu încrucișat, simplu-orb, randomizat, pe 45 de subiecți sănătoși, ce a comparat forma farmaceutică originală cu cea fără citrat, scorurile VAS de durere obținute au fost semnificativ statistic mai reduse cu forma farmaceutică fără citrat comparativ cu forma farmaceutică originală, atât în timpul injectării (diferența scorurilor VAS de durere a fost de -21,69, conform mediilor celor mai mici pătrate) cât și la 10 minute după injectare (diferența scorurilor VAS de durere a fost de -4,47, conform mediilor celor mai mici pătrate).

Infecții

În perioada controlată cu placebo a studiilor clinice de fază III efectuate pe psoriazis în plăci, au fost raportate infecții la 27,2 % din pacienții tratați cu Taltz timp de până la 12 săptămâni, comparativ cu 22,9 % din pacienții tratați cu placebo.

Majoritatea infecțiilor nu au fost grave și au fost ușoare până la moderate ca severitate, majoritatea dintre ele nu au necesitat întreruperea tratamentului. Infecții grave au apărut la 13 (0,6 %) dintre pacienții tratați cu Taltz și la 3 (0,4 %) dintre pacienții tratați cu placebo (vezi punctul 4.4). Pe întreaga perioadă de tratament, au fost raportate infecții la 52,8 % din pacienții tratați cu Taltz (46,9 la 100 pacienți-ani). Infecții grave au fost raportate la 1,6 % dintre pacienții tratați cu Taltz (1,5 la 100 pacienți-ani).

Rata infecțiilor observate în studiile clinice pe artrita psoriazică și pe spondiloartrita axială au fost similare cu cele observate în studiile efectuate pe psoriazis în plăci cu excepția frecvenței reacțiilor adverse în cazul gripei și conjunctivitei care au fost frecvente la pacienții cu artrită psoriazică.

Evaluarea de laborator a neutropeniei și trombocitopeniei

În studiile efectuate pe psoriazis în plăci, 9 % dintre pacienții tratați cu Taltz au dezvoltat neutropenie. În majoritatea cazurilor, numărul neutrofilelor a fost ≥ 1000 celule/mm³. Astfel de niveluri ale neutropeniei ar putea persista, fluctua sau ar putea fi tranzitorii. 0,1 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Taltz au prezentat un număr al neutrofilelor < 1000 celule/mm³. În general, neutropenia nu a necesitat întreruperea tratamentului cu Taltz. 3% dintre pacienții expuși la Taltz au avut o tranziție a numărului trombocitelor de la un nivel bazal normal la un nivel < 150000 trombocite/mm³ și ≥ 75000 trombocite/mm³. Trombocitopenia poate persista, fluctua sau poate fi tranzitorie.

Frecvența neutropeniei și trombocitopeniei în studiile clinice efectuate pe artrita psoriazică și spondiloartrita axială este similară cu cea observată în studiile clinice efectuate pe psoriazis în plăci.

Imunogenicitate

Aproximativ 9–17 % dintre pacienții adulți cu psoriazis în plăci tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate au dezvoltat anticorpii anti-medicament, dintre care majoritatea au înregistrat titruri scăzute, neasociate cu un răspuns clinic redus până la 60 de săptămâni de tratament. Cu toate acestea, aproximativ 1% dintre pacienții tratați cu Taltz au prezentat anticorpi confirmați ca neutralizanți, asociați cu concentrații mici de medicament și răspuns clinic redus.

Aproximativ 11 % dintre pacienții cu artrită psoriazică tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate, până la 52 de săptămâni de tratament, au dezvoltat anticorpi anti-medicament, dintre care majoritatea au înregistrat titruri scăzute și aproximativ 8 % dintre pacienți au prezentat anticorpi confirmați ca neutralizanți. Nu a fost observată nicio asociere aparentă între prezența anticorpilor neutralizanți și impactul asupra concentrației în medicament sau eficacitate.

Dintre pacienții copii și adolescenți cu psoriazis tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate, timp de până la 12 de săptămâni, 21 pacienți (18 %) au dezvoltat anticorpi anti-medicament, aproape jumătate dintre aceștia prezentând titruri scăzute, și la 5 pacienți (4 %) s-a confirmat prezența anticorpilor neutralizanți asociată cu concentrații plasmatiche scăzute de medicament. Nu s-a observat nicio corelație cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Dintre pacienții cu spondiloartrită axială radiografică tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate, timp de până la 16 de săptămâni, 5,2 % au dezvoltat anticorpi anti-medicament,

majoritatea acestora prezentând titruri scăzute, și 1,5 % (3 pacienți) au prezentat anticorpi neutralizanți (AcN). La acești 3 pacienți, concentrațiile de ixekizumab din probele pozitive pentru AcN erau scăzute și niciunul dintre pacienți nu a obținut răspuns ASAS40. Dintre pacienții cu spondiloartrită axială non-radiografică tratați cu Taltz conform schemei de administrare recomandate, timp de până la 52 de săptămâni, 8,9 % au dezvoltat anticorpi anti-medicament, toți prezentând titruri scăzute; niciun pacient nu a dezvoltat anticorpi neutralizanți; și nu s-a observat nicio corelație evidentă între prezența anticorpilor anti-medicament și concentrațiile, eficacitatea și siguranța medicamentului.

Nu a fost clar stabilită o asocieră între imunogenitate și efectele adverse apărute ca urmare a tratamentului, indiferent de indicație.

Copii și adolescenți

În general, profilul de siguranță observat la copiii cu psoriazis în plăci tratați cu Taltz la intervale de 4 săptămâni concordă cu profilul de siguranță observat la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, cu excepția cazurilor de conjunctivită, gripă și urticarie, care au fost frecvente. Apariția bolii inflamatorii intestinale a fost, de asemenea, mai frecventă la copii, deși a rămas, în continuare, în categoria reacțiilor mai puțin frecvente. În studiul clinic derulat la copii și adolescenți, boala Crohn a apărut la 0,9 % dintre pacienți în grupul tratat cu Taltz și la 0 % dintre pacienți în grupul la care s-a administrat placebo pe parcursul perioadei de 12 săptămâni controlate cu placebo. Boala Crohn a fost înregistrată, în total, la 4 subiecți tratați cu Taltz (2,0 %) în intervalul cumulativ al perioadelor cu control placebo și tratament de întreținere din cadrul studiului clinic la copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele de până la 180 de mg au fost administrate subcutanat în studiile clinice fără apariția toxicității care să impună limitarea dozelor. Supradoze de până la 240 mg, subcutanat, ca administrare unică, în studii clinice, au fost raportate fără evenimente adverse grave.

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC13

Mecanism de acțiune

Ixekizumab este un anticorp monoclonal IgG4 care se leagă cu afinitate mare (< 3 pM) și specificitate de interleukina 17A (atât IL-17A cât și IL-17A/F). Concentrațiile crescute de IL-17A au fost implicate în patogenia psoriazisului prin promovarea proliferării și activării keratinocitelor, ca și în patogenia artritei psoriazice și a spondiloartritei axiale prin declanșarea inflamației ce determină apariția eroziunilor osoase și procesul patologic de formare de țesut osos nou. Neutralizarea IL-17A de către ixekizumab inhibă aceste acțiuni. Ixekizumab nu se leagă la liganzii IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E sau IL-17F.

Testele de legare in vitro au confirmat că ixekizumab nu se leagă de receptorii umani Fcγ I, IIa, și IIIa sau de receptorul pentru Complement C1q.

Efectele farmacodinamice

Ixekizumab modulează reacțiile biologice induse sau reglate de IL-17A. Pe baza datelor biopsiei pielii psoriazice de la un studiu de fază I, a existat o tendință dependentă de doză de diminuare a grosimii epidermice, a numărului de keratinocite proliferative, celulele T, și celulele dendritice, precum și reduceri ale markerilor inflamatorii locali de la vizita inițială până la ziua 43. Ca o consecință directă, tratamentul cu ixekizumab reduce eritemul, indurația și descuamarea prezente la nivelul leziunilor de psoriazis în plăci.

Taltz a demonstrat scăderea (după 1 săptămână de tratament) a concentrației de proteină C reactivă, care este un marker al inflamației.

Eficacitate clinică și siguranță

Psoriazis în plăci la adulți

Eficacitatea și siguranța Taltz au fost evaluate în trei studii de fază III randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienții adulți (N=3866) cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care au fost eligibili pentru fototerapie sau terapia sistemică (UNCOVER - 1, UNCOVER - 2, și UNCOVER - 3). Eficacitatea și siguranța Taltz au fost evaluate comparativ cu etanercept (UNCOVER - 2 și UNCOVER - 3). Pacienții randomizați la Taltz care au fost respondenți (pe scala static Physicians Global Assessment) sPGA (0,1) în săptămâna 12 au fost re-randomizați pentru a primi placebo sau Taltz pentru încă 48 de săptămâni (UNCOVER - 1 și UNCOVER - 2); pacienții randomizați la placebo, etanercept sau Taltz care au fost non-respondenți sPGA (0,1) au primit Taltz timp de până la 48 săptămâni. În plus, eficacitatea și siguranța pe termen lung au fost evaluate în toate cele 3 studii pentru o perioadă de până la 5 ani la pacienții care au participat pe toată durata studiului.

64 % dintre pacienți au primit tratament sistemic anterior (biologic, convențional sistemic sau psoralen și ultraviolete A (PUVA)), 43,5 % fototerapie anterior, 49,3 % tratament sistemic convențional anterior, și 26,4 % tratament biologic anterior. Dintre toți pacienții, 14,9 % au primit cel puțin un agent anti-TNF alfa, și 8,7 % au primit un anti-IL-12 / IL-23. 23,4% dintre pacienți au avut un istoric de artrită psoriazică la momentul inițial.

În toate cele trei studii, criteriile de evaluare primare au fost procentul de pacienți care au atins un răspuns PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) și un răspuns sPGA de "0" („curat“) sau 1 („minim“) în Săptămâna 12, comparativ cu placebo. Scorul PASI de referință median a variat între 17,4 și 18,3; între 48,3 % și 51,2 % dintre pacienți au avut un scor sPGA de referință sever sau foarte sever, iar valoarea medie a Scalei de evaluare numerică a pruritului (SEN pentru prurit) a variat între 6,3 și 7,1.

Răspunsul clinic la 12 săptămâni

UNCOVER-1 a randomizat 1296 de pacienți (1:1:1) pentru a primi fie placebo, fie Taltz (80 mg la fiecare două sau patru săptămâni [Q2W sau Q4w] în urma unei doze inițiale de 160 mg) timp de 12 săptămâni.

Tabelul 2. Rezultatele de eficacitate în săptămâna 12 în UNCOVER-1

| Obiective | Număr de pacienți (%) | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (ÎI 95%) | |
|---|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|--------------------|
| | Placebo (N = 431) | Taltz 80 mg Q4W (N = 432) | Taltz 80 mg Q2W (N = 433) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA de „0” (curat) sau „1” (minim) | 14 (3,2) | 330 (76,4) ^a | 354 (81,8) ^a | 73,1 (68,8, 77,5) | 78,5 (74,5, 82,5) |
| sPGA de „0” (curat) | 0 | 149 (34,5) ^a | 160 (37,0) ^a | 34,5 (30,0, 39,0) | 37,0 (32,4, 41,5) |
| PASI 75 | 17 (3,9) | 357 (82,6) ^a | 386 (89,1) ^a | 78,7 (74,7, 82,7) | 85,2 (81,7, 88,7) |
| PASI 90 | 2 (0,5) | 279 (64,6) ^a | 307 (70,9) ^a | 64,1 (59,6, 68,7) | 70,4 (66,1, 74,8) |
| PASI 100 | 0 | 145 (33,6) ^a | 153 (35,3) ^a | 33,6 (29,1, 38,0) | 35,3 (30,8, 39,8) |
| Reducere SEN pentru prurit ≥ 4 ^b | 58 (15,5) | 305 (80,5) ^a | 336 (85,9) ^a | 65,0 (59,5, 70,4) | 70,4 (65,4, 75,5) |

Abrevieri: N = numărul de pacienți din populația în intenție de tratament

Notă: pacienții cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți

^a *p < 0,001 comparativ cu placebo*

^b *Pacienții cu SEN pentru prurit ≥ 4 la vizita inițială: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391*

UNCOVER - 2 a randomizat 1224 de pacienți (1:2:2:2) pentru a primi fie placebo, fie Taltz (80 mg la fiecare două sau patru săptămâni [Q2W sau Q4w] în urma unei doze inițiale de 160 mg) fie etanercept 50 mg de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni.

Tabelul 3. Rezultatele de eficacitate în săptămâna 12 în UNCOVER-2

| Obiective | Număr de pacienți (%) | | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (Î 95%) | |
|---|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|--|----------------------|
| | Placebo (N = 168) | Taltz 80 mg Q4W (N = 347) | Taltz 80 mg Q2W (N = 351) | Etanercept 50 mg de două ori pe săptămână (N = 358) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA de „0” (curat) sau „1” (minim) | 4 (2,4) | 253 (72,9) ^a | 292 (83,2) ^{a,b} | 129 (36,0) ^a | 70,5 (65,3, 75,7) | 80,8 (76,3, 85,4) |
| sPGA de „0” (curat) | 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) |
| Reducere SEN pentru prurit $\geq 4^d$ | 19 (14,1) | 225 (76,8) ^{a,b} | 258 (85,1) ^{a,b} | 177 (57,8) ^a | 62,7 (55,1, 70,3) | 71,1 (64,0, 78,2) |

Abrevieri: N = numărul de pacienți din populația în intenție de tratament

Notă: pacienții cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți.

^a $p < 0,001$ comparativ cu placebo; ^b $p < 0,001$ comparativ cu etanercept;

^c $p < 0,01$ comparativ cu placebo

^d Pacienții cu SEN pentru prurit ≥ 4 la vizita inițială: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

UNCOVER-3 a randomizat 1346 de pacienți (1:2:2:2) pentru a primi fie placebo, fie Taltz (80 mg la fiecare două sau patru săptămâni [Q2W sau Q4w] în urma unei doze inițiale de 160 mg) fie etanercept 50 mg de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni.

Tabelul 4. Rezultatele de eficacitate în săptămâna 12 în UNCOVER - 3

| Obiective | Număr de pacienți (%) | | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (Î 95%) | |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|-------------------|
| | Placebo (N = 193) | Taltz 80 mg Q4W (N = 386) | Taltz 80 mg Q2W (N = 385) | Etanercept 50 mg de două ori pe săptămână (N = 382) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA de „0” (curat) sau „1” (minim) | 13 (6,7) | 291 (75,4) ^{a,b} | 310 (80,5) ^{a,b} | 159 (41,6) ^a | 68,7 (63,1, 74,2) | 73,8 (68,5, 79,1) |
| sPGA de „0” (curat) | 0 | 139 (36,0) ^{a,b} | 155 (40,3) ^{a,b} | 33 (8,6) ^a | 36,0 (31,2, 40,8) | 40,3 (35,4, 45,2) |
| PASI 75 | 14 (7,3) | 325 (84,2) ^{a,b} | 336 (87,3) ^{a,b} | 204 (53,4) ^a | 76,9 (71,8, 82,1) | 80,0 (75,1, 85,0) |
| PASI 90 | 6 (3,1) | 252 (65,3) ^{a,b} | 262 (68,1) ^{a,b} | 98 (25,7) ^a | 62,2 (56,8, 67,5) | 64,9 (59,7, 70,2) |
| PASI 100 | 0 | 135 (35,0) ^{a,b} | 145 (37,7) ^{a,b} | 28 (7,3) ^a | 35 (30,2, 39,7) | 37,7 (32,8, 42,5) |
| Reducere SEN pentru prurit $\geq 4^c$ | 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) |

Abrevieri: N = numărul de pacienți din populația în intenție de tratament

Notă: pacienții cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți

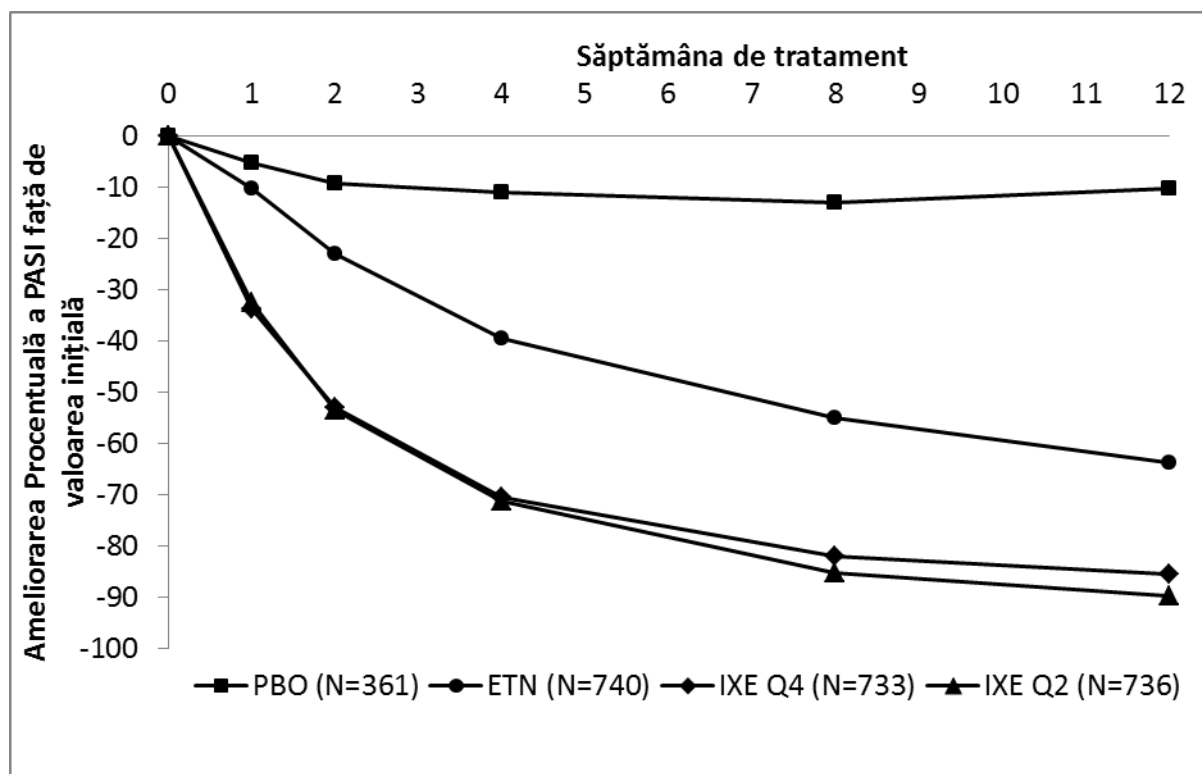
^a $p < 0,001$ comparativ cu placebo

^b $p < 0,001$ comparativ cu etanercept

^c Pacienții cu SEN pentru prurit ≥ 4 la vizita inițială: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Taltz a fost asociat cu un debut mai rapid al eficacității, cu reducere de > 50 % a PASI mediu până la săptămâna 2 (Figura 1). Procentul de pacienți care au obținut PASI 75 a fost semnificativ mai mare pentru Taltz comparativ cu placebo și etanercept chiar din Săptămâna 1. Aproximativ 25% din pacienții tratați cu Taltz au obținut un scor PASI < 5 până la Săptămâna 2, mai mult de 55 % au obținut scorul PASI < 5 până la Săptămâna 4, și procentul a crescut la 85 % până la săptămâna 12 (față de 3 %, 14 % și 50 % pentru etanercept). Îmbunătățiri semnificative ale severității mâncărimii au fost observate în Săptămâna 1 la pacienții tratați cu Taltz.

Figura 1. Scorul PASI, ameliorarea procentuală la fiecare vizită după cea inițială (mBOCF) la populația în intenție de tratament în timpul perioadei dozei de inducție – UNCOVER-2 și UNCOVER-3



Eficacitatea și siguranța Taltz a fost demonstrată, indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate corporală, severitate inițială PASI, locația plăcilor, artrita psoriazică concurentă și tratamentul anterior cu un agent biologic. Taltz a fost eficace la pacienții naivi la tratamentul sistemic, la cel biologic, la pacienții expuși la tratamentul biologic/anti-TNF și cu eșec la tratamentul biologic/anti-TNF.

Pentru pacienții identificați ca fiind non-responderi la tratamentul cu etanercept conform criteriului sPGA (0,1) în săptămâna 12 în UNCOVER-2 (N = 200) și care au fost trecuți pe Taltz 80 mg Q4w după o perioadă de eliminare de 4 săptămâni, 73 % și respectiv 83,5 % dintre pacienți au obținut sPGA (0,1) și PASI 75, după 12 săptămâni de tratament cu Taltz.

În cele 2 studii clinice care au inclus un comparator activ (UNCOVER-2 și UNCOVER-3), rata evenimentelor adverse grave a fost de 1,9 % atât pentru etanercept cât și pentru Taltz, iar rata de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 1,2 % pentru etanercept și de 2,0 % pentru Taltz. Rata infecțiilor a fost de 21,5 % pentru etanercept și 26,0 % pentru Taltz, 0,4 % au fost infecții grave pentru etanercept și de 0,5 % pentru Taltz.

Menținerea răspunsului la săptămâna 60 și pe o perioadă de până la 5 ani

Pacienții randomizați inițial pentru Taltz și care au fost respondenți în săptămâna 12 (de exemplu, scor sPGA de 0,1), în UNCOVER-1 și UNCOVER-2 au fost re-randomizați pentru încă 48 de săptămâni la una dintre următoarele scheme de tratament: placebo sau Taltz (80 mg la fiecare patru sau douăsprezece săptămâni [Q4W sau Q12W]).

Pentru respondenții sPGA (0,1) la săptămâna 12 re-randomizați pentru întreruperea tratamentului (adică placebo), timpul median până la recădere (sPGA ≥ 3) a fost de 164 de zile în studiile UNCOVER-1 și UNCOVER-2. Dintre acești pacienți, 71,5 % au recâștigat cel puțin un răspuns sPGA (0,1) în 12 săptămâni de la reluarea tratamentului cu Taltz 80 mg la 4 săptămâni.

Tabelul 5. Menținerea răspunsului și eficacității la Săptămâna 60 (Studiile UNCOVER-1 și UNCOVER-2)

| Criterii de evaluare | Număr de pacienți (%) | | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (Î 95%) | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | 80 mg Q4W (inducție) / Placebo (întreținere) (N = 191) | 80 mg Q2W (inducție) / Placebo (întreținere) (N = 211) | 80 mg Q4W (inducție) / 80 mg Q4W (întreținere) (N = 195) | 80 mg Q2W (inducție) / 80 mg Q4W (întreținere) (N = 221) | 80 mg Q4W (inducție) / 80 mg Q4W (întreținere) | 80 mg Q2W (inducție) / 80 mg Q4W (întreținere) |
| Păstrat sPGA de „0” (curat) sau „1” (minim) | 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) |
| sPGA 0 menținut sau obținut (curat) | 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) |
| PASI 75 menținut sau obținut | 15 (7,9) | 19 (9,0) | 145 (74,4) ^a | 184 (83,3) ^a | 66,5 (59,3, 73,7) | 74,3 (68,0, 80,5) |
| PASI 90 menținut sau obținut | 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) |
| PASI 100 menținut sau obținut | 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) |

Abrevieri: N = numărul de pacienți din populația de analiză

Notă: pacienții cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți

^a p < 0,001 comparativ cu placebo

Taltz a fost eficace în menținerea răspunsului la pacienții naivi la tratamentul sistemic, la cel biologic, la pacienții expuși la tratament biologic/anti-TNF și cu eșec la tratamentul biologic/anti-TNF.

Îmbunătățiri semnificativ mai mari în săptămâna 12 de la momentul de referință, comparativ cu placebo și etanercept au fost demonstrate la psoriazisul unghiilor (după măsurătorile conform Indexului de Severitate a Psoriazisului Unghiilor [NAPSI]), la psoriazisul scalpului (după măsurătorile conform Indexului de Severitate a Psoriazisului Scalpului [PSSI]) și la psoriazisul palmoplantar (după măsurătorile conform Indexului de Severitate a Psoriazisului Palmoplantar [PPASI]) și s-au menținut în săptămâna 60 la pacienții tratați cu Taltz care erau respondenți sPGA (0,1) în săptămâna 12.

Dintre cei 591 subiecți cărora li s-a administrat Taltz Q2W în timpul perioadei de inducție, iar apoi li s-a administrat Taltz Q4W în studiile UNCOVER 1, UNCOVER 2 și UNCOVER 3 427 subiecți au finalizat 5 ani de tratament, iar dintre aceștia, 101 pacienți au necesitat creșterea dozei. La pacienții care au finalizat evaluarea la săptămâna 264 (N = 427) s-a observat că 295 pacienți (69%), 289 pacienți (68%) și 205 pacienți (48%) au obținut sPGA (0,1), răspuns PASI 90, respectiv răspuns PASI 100 în săptămâna 264. DLQI a fost evaluat după perioada de inducție în studiile UNCOVER 1 și UNCOVER 2, 113 pacienți (66%) obținând DLQI (0,1).

Calitatea vieții/Rezultate raportate de pacienți

La săptămâna 12, în toate studiile, Taltz a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă statistic a Calității Vieții legate de Sănătate conform descreșterii medii a valorilor Indexului Dermatologic de Calitate a Vieții (DLQI) față de nivelul bazal. (Taltz 80mg Q2W de la -10,2 la -11,1, Taltz 80mg Q4W de la -9,4 la -10,7, etanercept de la -7,7 la -8,0 și placebo de la -1,0 la -2,0). O proporție semnificativ mai mare dintre pacienții tratați cu Taltz au obținut un DLQI de 0 sau 1. În toate studiile o proporție

semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Taltz au obținut o reducere a SEN a pruritului ≥ 4 puncte la săptămâna 12 (84,6 % pentru Taltz Q2W, 79,2 % pentru Taltz Q4W și 16,5 % pentru placebo) iar beneficiul a fost menținut în timp până la săptămâna 60 pentru pacienții tratați cu Taltz care au fost respondenți sPGA (0 sau 1) la săptămâna 12. Nu au existat dovezi ale agravării depresiei până la săptămâna 60 de tratament cu Taltz conform evaluării prin Inventarul Rapid Auto-Raportat pentru Simptomatologie Depresivă.

Studii comparative directe de după punerea pe piață

Studiul IXORA-S: Într-un studiu dublu-orb, Taltz a fost superior comparativ cu ustekinumab în ceea ce privește obiectivul de evaluare principal al studiului (răspuns PASI 90 la săptămâna 12, Tabelul 6). Rapiditatea instalării răspunsului PASI 75 a fost superioară încă din săptămâna 2 ($p < 0,001$), iar pentru PASI 90 și PASI 100 din săptămâna 4 ($p < 0,001$). Superioritatea Taltz comparativ cu ustekinumab a fost de asemenea demonstrată pe subgrupuri stratificate în funcție de greutate.

Tabelul 6. Rata răspunsurilor PASI din studiul comparativ cu ixekizumab și ustekinumab

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

* Ixekizumab 160 mg administrat ca doză inițială urmată de o doză de 80 mg în săptămânile 2,4,6,8,10 și 12 și 80 mg la fiecare 4 săptămâni ulterior

** Doza în funcție de greutatea corporală: Pacienților tratați cu ustekinumab le-au fost administrate 45 mg sau 90 mg în săptămâna 0 și 4, apoi la fiecare 12 săptămâni până în săptămâna 52 (doze stabilite în funcție de greutate conform posologiei aprobate)

[§] $p < 0,001$ versus ustekinumab (valoarea lui p determinată numai pentru criteriul de evaluare primar)

Studiul IXORA-R: Eficacitatea și siguranța Taltz au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu randomizat, dublu orb, paralel, de 24 de săptămâni, care a comparat Taltz cu guselkumab, Taltz fiind superior încă din săptămâna a 4-a în obținerea pielii complet curate și în atingerea criteriului principal (răspunsul PASI 100 la săptămâna 12) și non inferior în obținerea răspunsului PASI 100 la săptămâna 24 (Tabelul 7).

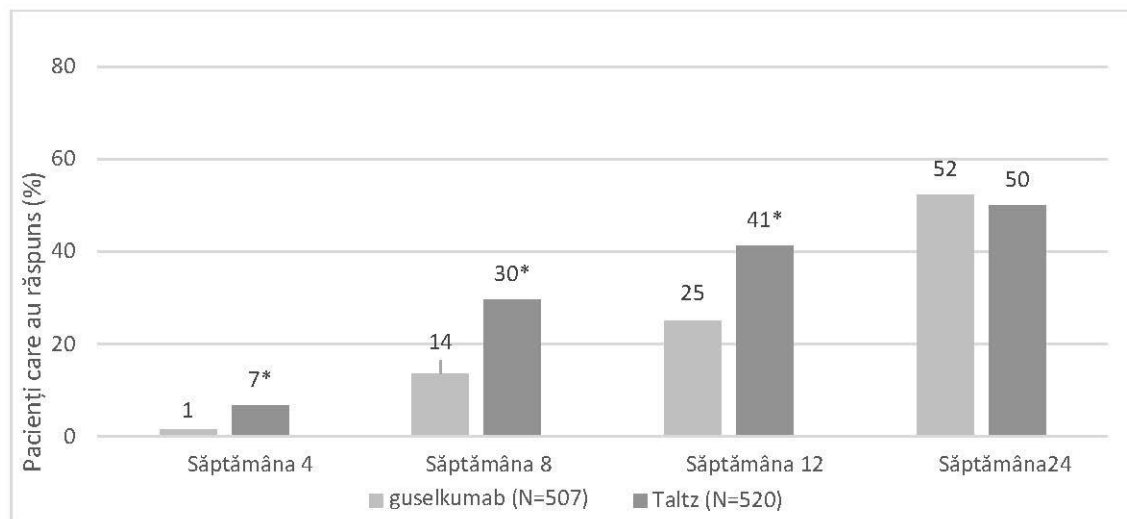
Tabelul 7. Răspunsurile privind eficacitatea din studiul comparativ ixekizumab versus guselkumab, populația ITT^a

| Criteriu de evaluare | Interval de timp | Guselkumab (N=507) răspuns, n (%) | Ixekizumab (N=520) răspuns, n (%) | Diferența (IXE - GUS), % (Î) | Valoarea p |
|----------------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------|
| Criteriu principal | | | | | |
| PASI 100 | Săptămâna 12 | 126 (24,9) | 215 (41,3) | 16,5 (10,8, 22,2) | <0,001 |
| Criterii secundare majore | | | | | |
| PASI 75 | Săptămâna 2 | 26 (5,1) | 119 (22,9) | 17,8 (13,7, 21,8) | <0,001 |
| PASI 90 | Săptămâna 4 | 40 (7,9) | 109 (21,0) | 13,1 (8,9, 17,3) | <0,001 |
| PASI 100 | Săptămâna 4 | 7 (1,4) | 35 (6,7) | 5,4 (3,0, 7,7) | <0,001 |
| PASI 90 | Săptămâna 8 | 182 (35,9) | 304 (58,5) | 22,6 (16,6, 28,5) | <0,001 |
| sPGA (0) | Săptămâna 12 | 128 (25,2) | 218 (41,9) | 16,7 (11,0, 22,4) | <0,001 |
| PASI 50 | Săptămâna 1 | 47 (9,3) | 143 (27,5) | 18,2 (13,6, 22,8) | <0,001 |
| PASI 100 | Săptămâna 8 | 69 (13,6) | 154 (29,6) | 16,0 (11,1, 20,9) | <0,001 |
| PASI 100 | Săptămâna 24 | 265 (52,3) | 260 (50,0) | -2,3 (-8,4, 3,8) | 0,414 |

Abrevieri: *Î* = interval de încredere; *GUS* = guselkumab; *IXE* = ixekizumab; *N* = numărul de pacienți în populația de analiză; *n* = numărul de pacienți din categoria specificată; *PASI* = Indexul Ariei și Severității Psoriazisului; *sPGA* = static physician global assessment.

^a Criteriile de evaluare au fost evaluate în această ordine

Figura 2: Răspunsul PASI 100 la săptămânile 4, 8, 12 și 24, NRI



* $p < 0,001$ versus guselkumab la săptămânile 4, 8 și 12

NRI = pacienți non-respondenți

Eficacitatea în psoriazisul genital

Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (IXORA-Q) a fost desfășurat pe 149 de pacienți adulți (24 % femei) cu psoriazis genital moderat până la sever (scor *sPGA* (static physician global assessment) la nivel genital ≥ 3), cu o arie a suprafeței corporale (*BSA*) afectate de minim 1% (60,4 % au avut *BSA* ≥ 10 %) și o recădere anterioară după sau cu intoleranță la cel puțin un tratament topic utilizat pentru psoriazisul genital. Pacienții au avut psoriazis în plăci cel puțin moderat (scorul *sPGA* ≥ 3 , fiind propuși pentru fototerapie și/sau terapie sistemică) timp de cel puțin 6 luni.

Subiecții randomizați la Taltz au primit o doză inițială de 160 mg urmată de doze de 80 mg la fiecare 2 săptămâni timp de 12 săptămâni. Obiectivul primar a fost procentul de pacienți care au obținut cel puțin un răspuns "0" (curat) sau "1" (minim) la *sPGA* la nivel genital (*sPGA* la nivel genital 0/1). La săptămâna 12, un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul Taltz față de grupul placebo au obținut *sPGA* la nivel genital de 0/1, respectiv *sPGA* global de 0/1 indiferent de *BSA* initial (*BSA* la inițiere 1% - <10 %, respectiv ≥ 10 %): *sPGA* la nivel genital "0" sau "1" - Taltz 71 %, respectiv 75 %; placebo: 0 %, respectiv 13 %. Un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Taltz a obținut o reducere a indicilor raportați de pacienți pentru intensitatea durerii genitale, a pruritului genital, a impactului psoriazisului genital asupra activității sexuale și al Indicelui Dermatologic de Calitate a Vieții (DLQI).

Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate în săptămâna 12 în Studiul IXORA-Q la adulți cu psoriazis genital; NRI ^a

| Obiective | Taltz | Placebo | Diferența față de placebo la rata de răspuns (95% CI) |
|---|-------------|-------------|---|
| Numărul de pacienți (N) randomizați | N=75 | N=74 | |
| sPGA la nivel genital “0” sau “1” | 73% | 8% | 65% (53%, 77%) |
| sPGA “0” sau “1” | 73% | 3% | 71% (60%, 81%) |
| DLQI 0,1 ^b | 45% | 3% | 43% (31%, 55%) |
| N cu scor inițial de prurit pe scala GPSS NRS ≥3 | N=62 | N=60 | |
| Ameliorare cu ≥3 puncte pe scala de prurit GPSS NRS | 60% | 8% | 51% (37%, 65%) |
| N cu scor bazal ≥2 la punctul 2 al QFS | N=37 | N=42 | |
| Scor la punctul 2 al QFS “0” (nicio limitare) sau “1” (rar limitat) | 78% | 21% | 57% (39%, 75%) |

^a Abrevieri: NRI = pacienți non-respondenți; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Scală de Simptomatologie în Psoriazisul Genital; SFQ = Chestionar pentru frecvența rapoartelor sexuale; DLQI = Indicelui Dermatologic de Calitate a Vieții; ^b Scorul total DLQI de 0 sau 1 indică o condiție cutanată care nu are un efect asupra calității vieții pacienților; sPGA “0” sau “1” echivalează cu un status fără leziuni sau leziuni minime; NRS = Scală Numerică de Rating

Psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo (IXORA-Peds) a înrolat 201 de pacienți cu vârsta între 6 și 18 ani, cu psoriazis în plăci moderat până la sever (definit printr-un scor sPGA ≥ 3, afectare a ≥ 10 % din suprafața corporală și un scor PASI ≥ 12), care erau eligibili pentru fototerapie sau terapie sistemică sau a căror boală era inadecvat controlată prin tratament topic. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra placebo (n=56), etanercept (n=30) sau Taltz (n=115), dozele fiind stratificate în funcție de greutatea corporală:

< 25 kg: doză de 40 mg în săptămâna 0, urmată de doze de 20 mg Q4W (n=4)

25 kg până la 50 kg: doză de 80 mg în săptămâna 0, urmată de doze de 40 mg Q4W (n=50)

>50 kg: doză de 160 mg în săptămâna 0, urmată de doze de 80 mg Q4W (n=147)

Pacienților randomizați la tratament cu etanercept (pacienți cu psoriazis sever) li s-au administrat doze de 0,8 mg/kg, în limita a 50 mg per doză, în fiecare săptămână începând cu săptămâna 0 până în săptămâna 11.

Răspunsul la tratament a fost evaluat după 12 săptămâni și definit prin proporția pacienților care au îndeplinit criteriul de evaluare coprimar al studiului, reprezentat de un scor sPGA de 0 („fără leziuni”) sau 1 („leziuni minime”) cu o ameliorare de cel puțin 2 puncte față de valorile inițiale și proporția pacienților care au obținut o reducere de cel puțin 75% a scorului PASI (PASI 75) față de momentul inițial.

Alte rezultate evaluate în săptămâna 12 au inclus proporția pacienților care au obținut PASI 90, PASI 100, sPGA de 0 și ameliorarea severității pruritului măsurată printr-o reducere de cel puțin 4 puncte pe Scala de Evaluare Numerică pentru prurit de 11 puncte.

Pacienții au avut un scor median PASI de 17 la momentul inițial, cu valori variind de la 12 la 49. Scorul sPGA inițial a corespuns psoriazisului sever sau foarte sever la 49% dintre pacienți. Din totalitatea pacienților, la 22% se administrase anterior fototerapie și la 32%, terapie sistemică convențională pentru tratamentul psoriazisului.

La 25 % dintre pacienți (n=43) vârsta a fost sub 12 ani (14 % dintre pacienți [n=24] au avut vârsta între 6 și 9 ani și 11 % dintre pacienți [n=19], vârsta între 10 și 11 ani); 75 % (n=128) au avut vârsta de 12 ani sau peste.

Datele referitoare la răspunsul clinic sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9. Rezultate privind eficacitatea la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, NRI

| Criterii de evaluare a eficacității | Taltz ^a (N=115) n (%) | Placebo (N=56) n (%) | Diferența față de placebo (Î 95%) | Etanercept ^b (N=30) n (%) | Diferența față de etanercept (Î 95%) ^b |
|---|--|----------------------------|-----------------------------------|--|---|
| sPGA "0" (fără leziuni) sau "1" (leziuni minime) ^c | | | | | |
| săptămâna 4 | 55 (48) | 4 (7) | 40,7 (29,3, 52,0) ^f | 0(0) | 36,8 (21,5, 52,2) |
| săptămâna 12 ^c | 93 (81) | 6 (11) | 70,2 (59,3, 81,0) ^f | 16 (53) | 23,0 (0,6, 45,4) |
| sPGA "0" (fără leziuni) ^d | 60 (52) | 1 (2) | 50,4 (40,6, 60,2) ^f | 5 (17) | 46,5 (26,2, 66,8) |
| PASI 75 | | | | | |
| săptămâna 4 | 62 (54) | 5 (9) | 45,0 (33,2, 56,8) ^f | 3 (10) | 34,7 (15,6, 53,8) |
| săptămâna 12 ^c | 102 (89) | 14 (25) | 63,7 (51,0, 76,4) ^f | 19 (63) | 20,9 (0,1, 41,7) |
| PASI 90 ^d | 90 (78) | 3 (5) | 72,9 (63,3, 82,5) ^f | 12 (40) | 36,3 (14,2, 58,5) |
| PASI 100 ^d | 57 (50) | 1 (2) | 47,8 (38,0, 57,6) ^f | 5 (17) | 43,9 (23,4, 64,3) |
| SEN pentru prurit (ameliorare cu ≥ 4 puncte) ^{d, e} | 59 (71) | 8 (20) | 51,1 (35,3, 66,9) ^f | Nu s-a evaluat | --- |

Abrevieri: N = numărul pacienților din populația în intenție de tratament; NRI = imputația non-respondenților (*non-responder imputation*)

^a În săptămâna 0, subiecții au primit doze de 160 mg, de 80 mg sau de 40 mg de Taltz, apoi de 80 mg, de 40 mg sau de 20 mg la intervale de 4 săptămâni, în funcție de categoria de greutate corporală, timp de 12 săptămâni.

^b Comparațiile cu etanerceptul au fost realizate la nivelul subpopulației de pacienți din afara SUA și Canadei cu Ps sever (N pentru Taltz = 38).

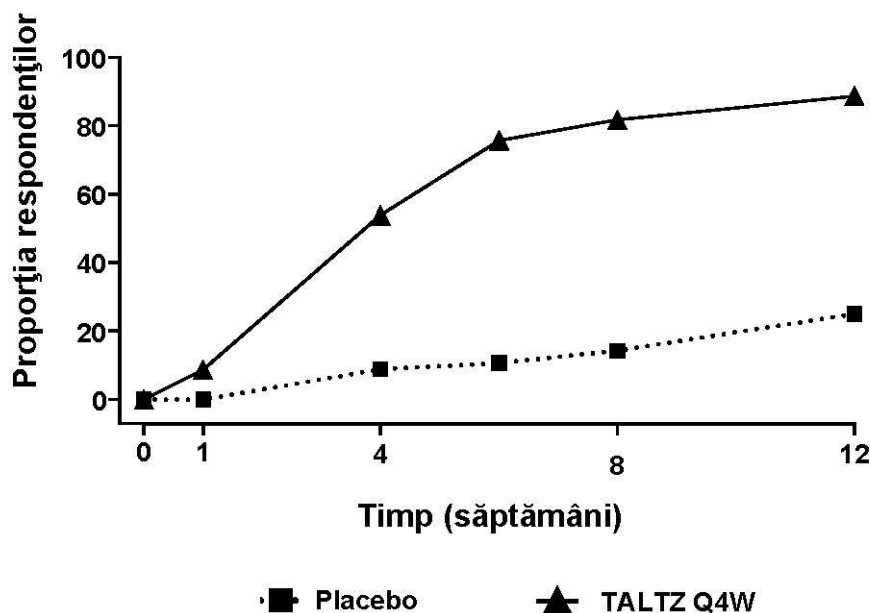
^c Criterii primare de evaluare.

^d Rezultate în săptămâna 12.

^e SEN pentru prurit (ameliorare cu ≥ 4 puncte) la pacienți cu scor inițial SEN pentru prurit ≥ 4 . Numărul pacienților ITT cu scor inițial SEN pentru prurit ≥ 4 este următorul: Taltz, n= 83; PBO, n = 40.

^f p<0,001

Figura 3. Proporția pacienților copii și adolescenți cu psoriazis în plăci care au obținut PASI 75 până în săptămâna 12



Pacienții din grupul de tratament cu ixekizumab au prezentat răspunsuri CDLQI (Indicele dermatologic de calitate a vieții la copii)/DLQI (0, 1) semnificativ superioare din punct de vedere clinic față de placebo în săptămâna 12 (NRI). Diferența dintre grupurile de tratament a fost evidentă începând chiar din săptămâna 4.

În săptămâna 12 au fost înregistrate îmbunătățiri mai mari față de valorile inițiale comparativ cu placebo în psoriazisul unghial (evaluat pe baza Indexului de Severitate a Psoriazisului Unghiilor [NAPSI=0: Taltz 18 % (6/34), placebo (0/21)]), psoriazisul scalpului (evaluat pe baza Indexului de Severitate a Psoriazisului Scalpului [PSSI=0: Taltz 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) și psoriazisul palmoplantar (evaluat pe baza Indexului de Severitate a Psoriazisului Palmoplantar [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Artrita psoriazică

Taltz a fost evaluat în două studii de fază III randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la 780 de pacienți cu artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații dureroase). Pacienții au avut un diagnostic de artrită psoriazică (Criteriile de Clasificare pentru Artrita Psoriazică) pentru o mediană de 5,33 aniși aveau, de asemenea, leziuni psoriazice în plăci (94%) sau un istoric documentat de plăci psoriazice, cu 12,1 % dintre pacienți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, la inițiere. Peste 58,9 % și 22,3 % dintre pacienții cu artrită psoriazică au avut entezopatie și, respectiv, dactilită la inițiere. Obiectivul primar pentru ambele studii a fost obținerea unui răspuns în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR20) la săptămâna 24, urmat de o perioadă de extensie pe termen lung de la săptămâna 24 la săptămâna 156 (3 ani).

În studiul Artrita Psoriazică 1 (SPIRIT - P1), pacienții cu artrită psoriazică activă care nu fuseseră tratați anterior cu terapie biologică au fost randomizați pentru a primi fie placebo, fie adalimumab 40 mg o dată la fiecare 2 săptămâni (brațul de control activ de referință), fie Taltz 80 mg o dată la fiecare 2 săptămâni (Q2W), sau 80 mg o dată la fiecare 4 săptămâni (Q4W). Ambele scheme de administrare cu Taltz au inclus o doză inițială de 160 mg. 85,3% dintre pacienții din acest studiu au primit tratament anterior cu ≥ 1 DMARD. 53% dintre pacienți utilizau concomitent MTX într-o doză medie săptămânală de 15,8 mg. 67% dintre pacienții care luau concomitent MTX, luaseră o doză de 15 mg sau peste. Pacienții cu un răspuns inadecvat la săptămâna 16 au primit tratament de salvare (modificări ale tratamentului de bază). Pacienții cărora li s-a administrat Taltz Q2W sau Q4W au rămas cu doza de Taltz care le-a fost stabilită inițial. Pacienții care au primit adalimumab sau placebo au fost re-randomizați 1:1 la Taltz Q2W sau Q4W în săptămâna 16 sau 24, pe baza statutului respondentului. 243 de pacienți au finalizat perioada de extensie de 3 ani cu Taltz.

Studiul Artrita Psoriazică 2 (SPIRIT - P2) a înrolat pacienți care fuseseră tratați anterior cu un agent anti-TNF sau pacienți la care tratamentul cu un agent anti-TNF a fost discontinuat fie din cauza lipsei eficacității fie a intoleranței (pacienți anti-TNF-IR). Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie cu placebo, fie Taltz 80 mg o dată la fiecare 2 săptămâni (Q2W), sau 80 mg o dată la fiecare 4 săptămâni (Q4W). Ambele scheme de administrare cu Taltz au inclus o doză inițială de 160 mg. 56 % și 35 % dintre pacienți au avut răspuns inadecvat la 1 anti-TNF sau, respectiv 2 anti-TNF. SPIRIT - P2 a evaluat 363 de pacienți, dintre care 41 % utilizau concomitent MTX într-o doză medie săptămânală de 16,1 mg. 73,2 % dintre pacienții care luau concomitent MTX, luaseră o doză de 15 mg sau peste. Pacienții din toate grupurile de tratament cu un răspuns inadecvat la săptămâna 16 au primit tratament de salvare (modificări ale tratamentului de bază). Pacienții cărora li s-a administrat Taltz Q2W sau Q4W au rămas cu doza de Taltz care le-a fost stabilită inițial. Pacienții care au primit placebo au fost re-randomizați 1:1 la Taltz Q2W sau Q4W în săptămâna 16 sau 24, pe baza statutului respondentului. 168 de pacienți au finalizat perioada de extensie de 3 ani cu Taltz.

Semne și simptome

Tratamentul cu Taltz a demonstrat îmbunătățiri semnificative a măsurilor de activitate ale bolii comparativ cu placebo la săptămâna 24 (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10. Rezultatele de eficacitate în săptămâna 24 pentru SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2

| Obiective | SPIRIT-P1 | | | | | | SPIRIT-P2 | | | | | |
|--|------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|--|--------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|--|--------------------------------|--|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Taltz Q4W | Taltz Q2W | PBO (N = 118) | Taltz Q4W (N = 122) | Taltz Q2W (N = 123) | Taltz Q4W | Taltz Q2W | |
| | | | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (Î 95%) | | | | | Diferența față de placebo la rata de răspuns (Î 95%) | | |
| Răspuns ACR 20, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 32 (30,2) | 62 (57,9) | 64 (62,1) | 58 (57,4) | 27,8 (15,0, 40,6) ^c | 31,9 (19,1, 44,8) ^c | 23 (19,5) | 65 (53,3) | 59 (48,0) | 33,8 (22,4, 45,2) ^c | 28,5 (17,1, 39,8) ^c | |
| Răspuns ACR 50, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 16 (15,1) | 43 (40,2) | 48 (46,6) | 39 (38,6) | 25,1 (13,6, 36,6) ^c | 31,5 (19,7, 43,3) ^c | 6 (5,1) | 43 (35,2) | 41 (33,3) | 30,2 (20,8, 39,5) ^c | 28,3 (19,0, 37,5) ^c | |
| Răspuns ACR 70, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 6 (5,7) | 25 (23,4) | 35 (34,0) | 26 (25,7) | 17,7 (8,6, 26,8) ^c | 28,3 (18,2, 38,5) ^c | 0 | 27 (22,1) | 15 (12,2) | 22,1 (14,8, 29,5) ^c | 12,2 (6,4, 18,0) ^c | |
| Activitate minimă a bolii (AMB), n (%) | | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 16 (15,1) | 32 (29,9) | 42 (40,8) | 32 (31,7) | 14,8 (3,8, 25,8) ^a | 25,7 (14,0, 37,4) ^c | 4 (3,4) | 34 (27,9) | 29 (23,6) | 24,5 (15,9, 33,1) ^c | 20,2 (12,0, 28,4) ^c | |
| ACR 50 și PASI 100 la pacienții cu ≥3% BSA implicare a tegumentelor psoriazice la momentul inițial, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| săptămâna 24 | 1 (1,5) | 21 (28,8) | 19 (32,2) | 9 (13,2) | 27,3 (16,5, 38,1) ^c | 30,7 (18,4, 43,0) ^b | 0 (0,0) | 12 (17,6) | 10 (14,7) | 17,6 (8,6, 26,7) ^c | 14,7 (6,3, 23,1) ^c | |

Abrevieri: ACR 20/50/70 = 20%/50%/70% rate de răspuns conform Colegiului American de Reumatologie; ADA = adalimumab; BSA = suprafața corporală; Î = interval de încredere; Q4W = Taltz 80 mg la fiecare 4 săptămâni; Q2W = Taltz 80 mg la fiecare 2 săptămâni; N = numărul de pacienți din populația de analiză; n = numărul de pacienți din categoria specificată; NRI = pacienți non-respondenți; PASI 100 = Indexul Ariei și Severității Psoriazisului 100% îmbunătățit; PBO = placebo.

Notă: pacienții salvați la săptămâna 16 sau cu tratament discontinuat sau cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți pentru rapoartele din săptămâna 24.

Tratament concomitent cu DMARDs inclusiv MTX, leflunomidă și sulfasalazină.

^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

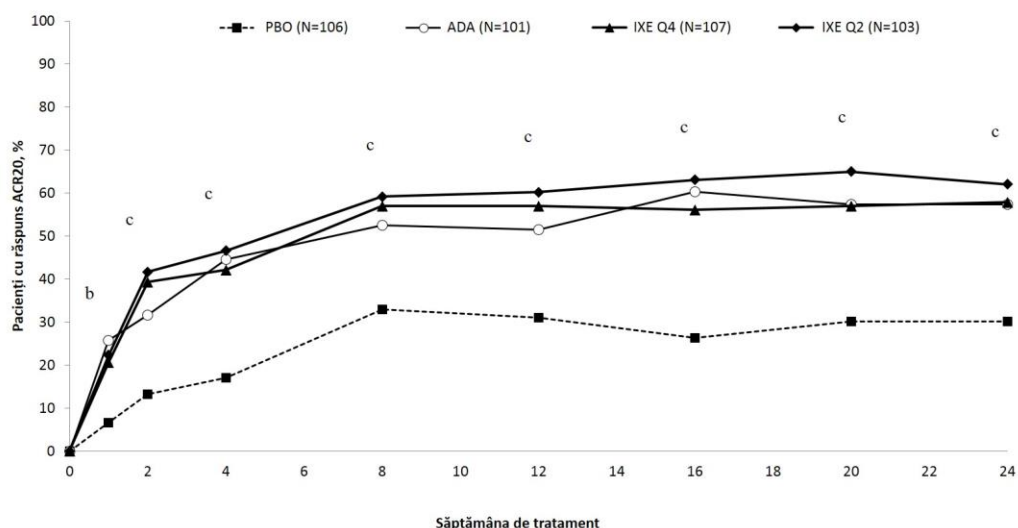
La pacienții care prezentau dactilită și entezopatie, tratamentul cu Taltz Q4W a demonstrat ameliorări ale dactilitei și entezopatiei în săptămâna 24 comparativ cu placebo (rezoluție: 78% vs. 24%; $p < 0,001$, și, respectiv, 39% vs. 21%; $p < 0,01$).

La pacienții cu $\geq 3\%$ BSA, îmbunătățirea în curățarea tegumentului în săptămâna 12 exprimată ca 75% ameliorare a scorului Indexului Ariei și Severității Psoriazisului (PASI 75), a fost de 67% (94/141) pentru pacienții tratați cu un regim de tratament Q4W, și 9% (12/134) pentru cei care au luat placebo ($p < 0,001$). Procentul de pacienți care au obținut o ameliorare a PASI 75, PASI 90 și PASI 100 ca rezultat în săptămâna 24 a fost mai mare cu Taltz Q4W comparativ cu placebo ($p < 0,001$). La pacienții care aveau concomitent psoriazis moderat spre sever și artrită psoriazică, schem de tratament cu Taltz Q2W a arătat o rată de răspuns semnificativ mai mare pentru PASI 75, PASI 90 și PASI 100

comparativ cu placebo ($p < 0,001$) și a demonstrat un beneficiu semnificativ clinic față de schema de tratament Q4W.

Răspunsurile la tratamentul cu Taltz au fost semnificativ mai mari față de cele obținute cu placebo încă din săptămâna 1 pentru ACR 20, în săptămâna 4 pentru ACR 50 și în săptămâna 8 pentru ACR 70 și au fost persistente până în săptămâna 24; efectele s-au menținut timp de 3 ani la pacienții care au rămas în studiu.

Figura 4. Răspunsurile obținute față de ACR 20, în studiul SPIRIT-P1, în perioada de până la săptămâna 24



Pentru Taltz Q2W și Q4W: *b* $p < 0,01$ și *c* $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

În SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2, au fost observate răspunsuri similare pentru ACR 20/50/70 la pacienții cu artrită psoriazică, indiferent dacă primiseră tratament concomitent cu DMARDs, inclusiv MTX treatment, sau nu.

În SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2, au fost observate ameliorări în toate componentele scorului ACR, inclusiv evaluarea de către pacient a durerii. La săptămâna 24, procentul de pacienți care au atins un răspuns conform Criteriilor de Răspuns în Artrita Psoriazică (PsARC) modificate, a fost mai mare la pacienții tratați cu Taltz față de placebo.

În SPIRIT-P1, eficacitatea a fost menținută până în săptămâna 52 evaluată din ACR 20/50/70, MDA, ameliorarea entezitei, ameliorarea dactilitei și din ratele de răspuns PASI 75/90/100.

Eficacitatea și siguranța Taltz au fost demonstrate, indiferent de vârstă, gen, rasă, durata bolii, greutatea pacientului la inițiere, baseline body weight, afectarea psoriazică inițială, PCR inițial, DAS28-PCR inițial, utilizarea concomitentă de corticosteroizi și tratamentul inițial cu un preparat biologic. Taltz a fost eficace la pacienți biologic-naivi, expuși la tratament biologic și pacienți care nu au răspuns la tratament biologic.

În studiul SPIRIT-P1, 63 de pacienți au finalizat 3 ani de tratament cu ixekizumab Q4W. Dintre cei 107 pacienți care au fost randomizați pentru ixekizumab Q4W (analiza NRI în populația ITT), 54 de pacienți (50%), 41 de pacienți (38%), 29 de pacienți (27%) și 36 de pacienți (34%) au obținut răspuns ACR20, ACR50, ACR70 și respectiv MDA la săptămâna 156.

În studiul SPIRIT P2, 70 de pacienți au finalizat 3 ani de tratament cu ixekizumab Q4W. Dintre cei 122 de pacienți care au fost randomizați pentru ixekizumab Q4W (analiza NRI în populația ITT),

56 pacienți (46%), 39 pacienți (32%), 24 pacienți (20%) și 33 (27%) au obținut răspuns ACR20, ACR50, ACR70 și respectiv MDA la săptămâna 156.

Răspuns radiografic

În SPIRIT-P1, inhibarea progresiei leziunilor structurale a fost evaluată radiologic și exprimată ca modificări ale scorului total Sharp (mTSS) și a componentelor sale, Scorul de Eroziune (ES) și scorul de Îngustare a Spațiului Articular (JSN) în săptămânile 24 și 52, comparativ cu valorile inițiale. Datele din săptămâna 24 sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11. Valori ale scorului total Sharp Score în SPIRIT-P1

| | | | | | Diferența față de placebo (Î 95%) | |
|---|------------------|------------------------|------------------------|------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Taltz Q4W | Taltz Q2W |
| Scor inițial, mediana (SD) | 17,6 (28,62) | 19,2 (32,68) | 15,2 (28,86) | 15,9 (27,37) | NA | NA |
| Modificarea față de valoarea inițială în săptămâna 24, LSM (SE) | 0,51 (0,092) | 0,18 (0,090) | 0,09 (0,091) | 0,13 (0,093) | -0,33 (-0,57-0,09) ^b | -0,42 (-0,66,-0,19) ^c |

Abrevieri: ADA = adalimumab; Î = interval de încredere; Q4W = Taltz 80 mg la fiecare 4 săptămâni; Q2W = Taltz 80 mg la fiecare 2 săptămâni; LSM = media celor mai mici pătrate; N = numărul de pacienți din populația de analiză; PBO = placebo; SE = eroare standard; SD = deviație standard.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

Taltz a inhibat progresia leziunilor articulare evaluată radiologic (Tabelul 11) în săptămâna 24, și procentul de pacienți fără progresie a leziunilor articulare demonstrată radiologic (definită ca o schimbare față de valoarea inițială a mTSS $\leq 0,5$) de la randomizare până la săptămâna 24 a fost de 94,8 % pentru Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0 % pentru Taltz Q4W ($p = 0,026$), 95,8 % pentru adalimumab ($p < 0,001$), comparativ cu 77,4% pentru placebo. În săptămâna 52, mediana modificării față de valoarea inițială a mTSS a fost de 0,27 pentru placebo/Taltz Q4W, 0,54 pentru Taltz Q4W/Taltz Q4W, și 0,32 pentru adalimumab/Taltz Q4W. Procentul de pacienți fără progresia leziunilor articulare demonstrată radiologic a fost, de la randomizare până la săptămâna 52, de 90,9% pentru placebo/Taltz Q4W, 85,6 % pentru Taltz Q4W/Taltz Q4W, și 89,4 % pentru adalimumab/Taltz Q4W. Pacienții nu au avut progresie structurală față de momentul inițial (definită ca mTSS $\leq 0,5$) în brațele de tratament după cum urmează: Placebo/Taltz Q4W 81,5% (N=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6% (N=53/72), și adalimumab/Taltz Q4W 88,2% (N = 30/34).

Funcția fizică și Calitatea Vieții legată de Sănătate

În ambele studii SPIRIT - P1 și SPIRIT - P2, pacienții tratați cu Taltz Q2W ($p < 0,001$) și Q4W ($p < 0,001$) au dovedit îmbunătățiri semnificative ale funcției fizice comparativ cu pacienții tratați cu placebo, conform Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), în săptămâna 24, și menținute și în săptămâna 52 în SPIRIT-P1.

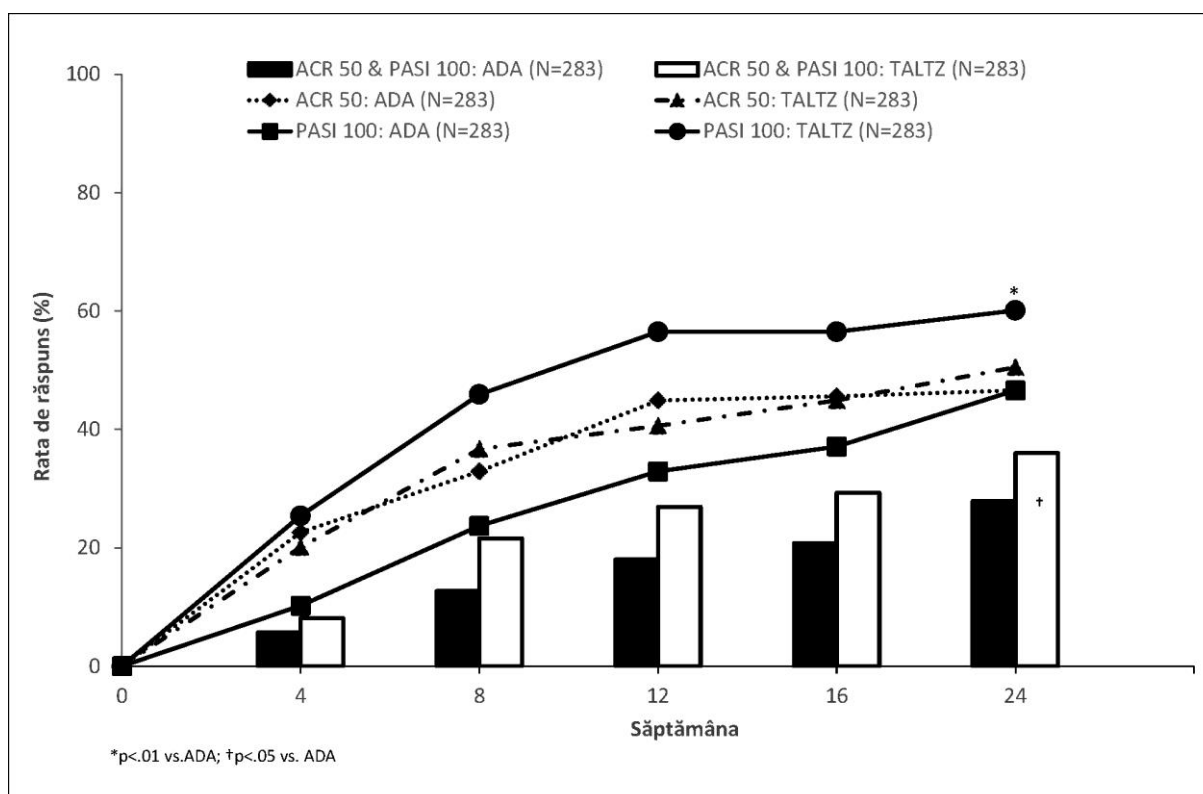
Pacienții tratați cu Taltz au raportat îmbunătățiri în Calitatea Vieții legată de Sănătate măsurate prin Sumarul Componentei Fizice, cu un scor de componentă fizică SF-36 ($p < 0,001$). Au fost, de asemenea îmbunătățiri dovedite în ce privește oboseala, conform scorului măsurat prin Fatigue severity NRS ($p < 0,001$).

Studiu comparativ direct de fază 4, de după punerea pe piață

Eficacitatea și siguranța Taltz a fost investigată într-un studiu clinic deschis pentru pacient și investigator dar orb pentru evaluatorii evenimentelor de interes ale studiului, multicentric, randomizat și paralel (SPIRIT - H2H) comparativ cu adalimumab (ADA), ce a înrolat 566 de pacienți cu artrită psoriazică naivi la bDMARD (terapii biologice anti-reumatice modificatoare de boală). Pacienții au fost stratificați la momentul inițial în funcție de terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare de boală convenționale și de prezența psoriazisului moderat până la sever (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 și sPGA ≥ 3).

Taltz a fost superior față de adalimumab în ceea ce privește criteriul de evaluare primar al studiului: atingerea simultană a răspunsului ACR 50 și PASI 100 la săptămâna 24 (Taltz 36,0 % comparativ cu adalimumab 27,9 %; $p=0,036$; 95 % interval de încredere [0,5 %, 15,8 %]). Taltz a demonstrat de asemenea non-inferioritate (margine pre-specificată -12 %) față de adalimumab în ceea ce privește ACR 50 (analiza ITT: Taltz 50,5% comparativ cu adalimumab 46,6%; 3,9% diferență comparativ cu adalimumab; 95 % interval de încredere [-4,3 %; 12,1%]; analiza PPS Taltz: 52,3 %, adalimumab 53,1 %, diferența:-0,8 % [II:-10,3 %; 8,7 %]) și superioritate în ceea ce privește PASI 100 la săptămâna 24 (60,1 % cu Taltz comparativ cu 46,6 % cu adalimumab, $p=0,001$), acestea fiind criteriile de evaluare secundare majore ale studiului. La săptămâna 52, un procent mai mare de pacienți tratați cu Taltz, comparativ cu cei tratați cu ADA, au atins simultan răspunsurile ACR50 și PASI 100 [39% (111/283) față de 26% (74/283)] și răspunsul PASI 100 [64% (182/283) față de 41% (117/283)]. Atât tratamentul cu Taltz cât și tratamentul cu ADA au avut rezultate similare pentru răspunsul ACR50 [49,8% (141/283) față de 49,8% (141/283)]. Rezultatele tratamentului cu Taltz au fost consecvente atât în cazul administrării în monoterapie cât și în cazul administrării concomitente de metotrexat.

Figura 5. Criteriul de evaluare primar (răspunsurile simultane ACR 50 și PASI 100) și criteriile de evaluare secundare majore (ACR 50; PASI 100) ratele de răspuns în perioada de până la săptămâna 24 [ITT, NRI]**



** Taltz 160 mg în săptămâna 0, apoi 80 mg la două săptămâni până în săptămâna 12, apoi la fiecare 4 săptămâni pentru pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau 160 mg în săptămâna 0, apoi 80 mg la fiecare 4 săptămâni pentru alți pacienți. Adalimumab 80 mg în săptămâna 0, apoi 40 mg la fiecare 2 săptămâni începând cu săptămâna 1 pentru pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau 40 mg în săptămâna 0, apoi 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru altă categorie de pacienți.

Nivelul de semnificație a fost prevăzut numai pentru obiectivul care a fost predefinit și testat pentru multiplicitate.

Spondiloartrita axială

Taltz a fost evaluat pe un număr total de 960 de pacienți adulți cu spondiloartrită axială în cadrul a trei studii clinice randomizate, controlate placebo (două în spondiloartrita axială radiografică, unul în spondiloartrita axială non-radiografică)

Spondiloartrita axială radiografică

Taltz a fost evaluat la 657 de pacienți, în total, în cadrul a două studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo (COAST- V și COAST- W) derulate la pacienți adulți care prezentau boală activă conform Indexului Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (BASDAI) ≥ 4 și scorului total pentru dorsalgie ≥ 4 pe o scală de evaluare numerică, în pofida tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). În ambele studii, pacienții prezentau la momentul inițial simptome de 17 ani, în medie (perioadă mediană de 16 ani). La momentul inițial, aproximativ 32% dintre pacienți urmau tratament concomitent cu DMARD convenționale (cDMARD).

Studiul COAST- V a evaluat 341 de pacienți netratați anterior cu medicamente biologice, care au primit fie Taltz în doză de 80 mg sau de 160 mg în săptămâna 0, și apoi în doze de 80 mg la intervale de 2 săptămâni (Q2W) sau de 4 săptămâni (Q4W), fie adalimumab 40 mg la intervale de 2 săptămâni, fie placebo. Pacienții care primeau placebo au fost re-randomizați în săptămâna 16 pentru a li se administra Taltz (doză inițială de 160 mg, urmată de doze de 80 mg Q2W sau Q4W). Pacienții care primeau adalimumab au fost re-randomizați în săptămâna 16 pentru a li se administra Taltz (80 mg Q2W sau Q4W).

COAST- W a evaluat 316 de pacienți care fuseseră tratați anterior cu 1 sau cu 2 inhibitori de TNF (90% prezentaseră răspuns inadecvat și 10% erau intoleranți la tratamentul cu inhibitori TNF). Toți pacienții au fost tratați cu Taltz în doze de 80 sau 160 mg în săptămâna 0, urmate de doze de 80 mg Q2W sau Q4W, sau cu placebo. Pacienții care primeau placebo au fost re-randomizați în săptămâna 16 pentru a li se administra Taltz (doză inițială de 160 mg, urmată de doze de 80 mg Q2W sau Q4W). Obiectivul primar în ambele studii a fost reprezentat de proporția pacienților care obțin răspuns conform evaluării Societății Internaționale de Spondiloartrită (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) de 40 (ASAS40) în săptămâna 16.

Răspunsul clinic

În ambele studii, pacienții tratați cu Taltz 80 mg Q2W sau 80 mg Q4W au demonstrat ameliorări superioare ale răspunsurilor ASAS40 și ASAS20 comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo, în săptămâna 16 (Tabelul 12).

Răspunsurile pacienților au fost similare indiferent de terapiile administrate concomitent. În studiul COAST-W, pacienții au prezentat răspuns indiferent de numărul inhibitorilor de TNF administrați anterior.

Tabel 12. Rezultatele privind eficacitatea din studiile COAST- V și COAST- W în săptămâna 16

| | COAST- V, pacienți netratați anterior cu biologice | | | | COAST- W, pacienți tratați anterior cu inhibitori TNF | | |
|--|--|----------------|--|-----------------------------|---|-----------------|--|
| | Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81) | Placebo (N=87) | Diferența față de placebo ^g | Adalimumab 40 mg Q2W (N=90) | Taltz 80 mg Q4W ^c (N=114) | Placebo (N=104) | Diferența față de placebo ^g |
| Răspuns ASAS20 ^b , n (%), NRI | 52 (64,2%) | 35 (40,2%) | 24,0 (9,3, 38,6) ** | 53 (58,9%) | 55 (48,2%) | 31 (29,8%) | 18,4 (5,7, 31,1) ** |
| Răspuns ASAS40 ^{b,c} , n (%), NRI | 39 (48,1%) | 16 (18,4%) | 29,8 (16,2, 43,3) *** | 32 (35,6%) | 29 (25,4%) | 13 (12,5%) | 12,9 (2,7, 23,2) * |
| ASDAS | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -1,4 | -0,5 | -1,0 (-1,3, -0,7) | -1,3*** | -1,2 | -0,1 | -1,1 (-1,3, -0,8) |
| Valori inițiale | 3,7 | 3,9 | *** | 3,7 | 4,2 | 4,1 | *** |
| Scor BASDAI | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -2,9 | -1,4 | -1,5 (-2,1, -0,9) | -2,5*** | -2,2 | -0,9 | -1,2 (-1,8, -0,7) |

| | | | | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|
| <i>Valori inițiale</i> | 6,8 ⁱ | 6,8 ⁱ | *** | 6,7 ⁱ | 7,5 | 7,3 | *** |
| MRI Spine SPARCC ^d | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -11,0 | -1,5 | -9,5 (-12,6, -6,4) | -11,6*** | -3,0 | 3,3 | -6,3 (-10,0, -2,5) |
| <i>Valori inițiale</i> | 14,5 | 15,8 | *** | 20,0 | 8,3 | 6,4 | ** |
| BASDAI50 ^e n (%), NRI | 34 (42,0%) | 15 (17,2%) | 24,7 (11,4, 38,1) *** | 29 (32,2%)* | 25 (21,9%) ⁱ | 10 (9,6%) ⁱ | 12,3 (2,8, 21,8)* |
| ASDAS <2,1, n (%) (Grad scăzut de activitate a bolii), NRI | 35 (43,2%) ^h | 11 (12,6%) ^h | 30,6 (17,7,43,4) *** | 34 (37,8%)* ^h | 20 (17,5%) | 5 (4,8%) | 12,7 (4,6, 20,8) ** |
| ASDAS <1,3, n (%) (Boală inactivă), NRI | 13 (16,0%) | 2 (2,3%) | 13,8 (5,2, 22,3) ** | 14 (15,6%)* | 4 (3,5%) ⁱ | 1 (1,0%) ⁱ | 2,5 (-1,3, 6,4) |
| ASAS HI ^f | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -2,4 | -1,3 | -1,1 (-2,0, -0,3) | -2,3* | -1,9 | -0,9 | -1,0 (-1,9, -0,1) |
| <i>Valori inițiale</i> | 7,5 | 8,1 | * | 8,2 | 10,0 | 9,0 | * |
| SF-36 PCS | | | | | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | 7,7 | 3,6 | 4,1 (1,9, 6,2) | 6,9** | 6,6 | 1,4 | 5,2 (3,0, 7,4) |
| <i>Valori inițiale</i> | 34,0 | 32,0 | *** | 33,5 | 27,5 | 30,6 | *** |

Abrevieri: N = numărul pacienților din populația în intenție de tratament; NRI = imputația non-respondenților (non-responder imputation); pacienții cu date lipsă au fost considerați non-respondenți.

ASAS-HI = Indexul de sănătate conform Evaluării Societății Internaționale de Spondiloartrită (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index); ASDAS = Scorul de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Indexul Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = modificarea mediei celor mai mic pătrate față de valorile inițiale în săptămâna 16 (change from baseline); MRI Spine SPARCC = Scorul de evaluare imagistică (RMN) a coloanei vertebrale al Consorțiului Canadian de Cercetare în Spondiloartrită (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine) (scală pe 23 de unități disco-vertebrale)

^a În săptămâna 0, pacienților li s-au administrat doze de 80 mg sau de 160 mg de Taltz

^b Un răspuns ASAS20 este definit printr-o ameliorare de $\geq 20\%$ și printr-o îmbunătățire absolută față de inițial cu ≥ 1 unitate (interval de la 1 la 10) pe cel puțin 3 din 4 domenii (evaluarea globală a pacientului, durerea la nivelul coloanei vertebrale, capacitate funcțională și inflamație) și absența oricărei agravări $\geq 20\%$ și cu ≥ 1 unitate (interval de la 1 la 10) pe domeniul rămas. Un răspuns ASAS40 este definit printr-o ameliorare de $\geq 40\%$ și o îmbunătățire absolută față de inițial cu ≥ 2 unități (interval de la 1 la 10) pe cel puțin 3 din 4 domenii și prin absența oricărei agravări pe domeniul rămas.

^c Obiectiv primar

^d Numărul pacienților din populația ITT cu date RMN disponibile la momentul inițial este următorul: studiul COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85; studiul COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51

^e Răspunsul BASDAI50 este definit printr-o îmbunătățire de $\geq 50\%$ a scorului BASDAI față de valorile inițiale

^f ASAS HI: Indexul de sănătate conform Evaluării Societății Internaționale de Spondiloartrită pe toate domeniile

^g Valorile raportate sunt reprezentate de diferența procentuală (ÎI 95%) pentru variabilele categorice și diferența în ceea ce privește media celor mai mic pătrate (LSM) pentru variabilele continue.

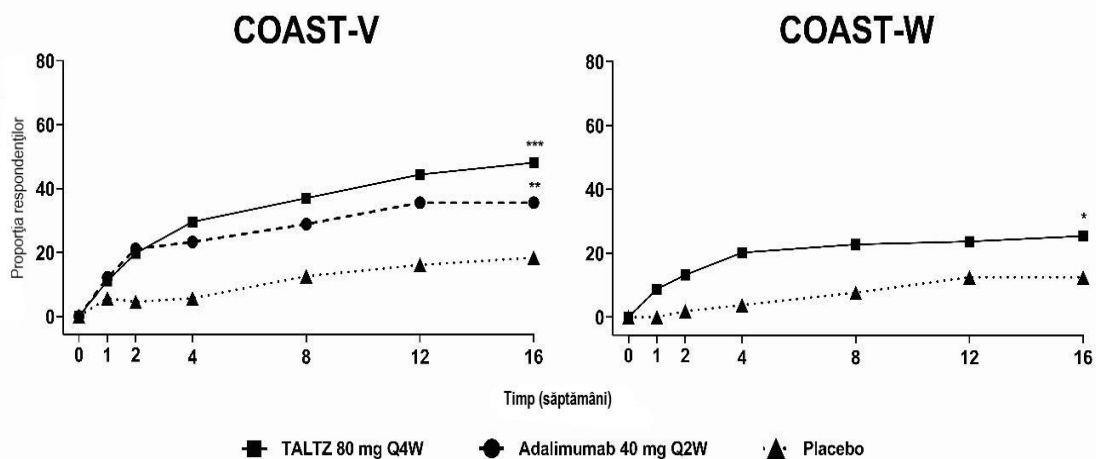
^h analiză post-hoc necorectată pentru multiplicitate.

ⁱ valori prespecificate, dar necontrolate pentru multiplicitate

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

În săptămâna 16 au fost înregistrate ameliorări la nivelul principalelor componente ale criteriilor de răspuns ASAS40 (durerea la nivelul coloanei vertebrale, BASFI, evaluarea globală a pacientului, redoare) și al altor parametri de evaluare a activității boli, inclusiv concentrațiile PCR.

Figura 6. Răspunsurile ASAS40 în studiile COAST-V și COAST-W până în săptămâna 16, NRI^a



^a Pacienții cu date lipsă au fost considerați non-respondenți.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparativ cu placebo.

Răspunsuri similare ASAS40 au fost observate la pacienți indiferent de nivelurile inițiale ale PCR, scorurile inițiale ASDAS și MRI Spine SPARCC. S-a demonstrat obținerea răspunsului ASAS40 indiferent de vârstă, sex, rasă, durata bolii, greutatea corporală inițială, scorul BASDAI inițial și tratamentul anterior cu medicamente biologice.

În studiile COAST-V și COAST-W, eficacitatea tratamentului s-a menținut până în săptămâna 52, conform evaluării pe baza criteriilor prezentate în Tabelul 12, incluzând ratele de răspuns ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI și ASAS HI.

Rezultatele corelate stării de sănătate

Ameliorări ale durerii de la nivelul coloanei vertebrale, comparativ cu placebo, au fost înregistrate chiar din săptămâna 1 și s-au menținut până în săptămâna 16 [Taltz comparativ cu placebo: COAST-V -3,2 vs -1,7; COAST-W -2,4 vs -1,0]; pentru fatigabilitate și mobilitatea coloanei vertebrale au fost înregistrate ameliorări comparativ cu placebo în săptămâna 16. Ameliorările durerii de la nivel vertebral, ale stării de fatigabilitate și mobilității coloanei vertebrale s-au menținut până în săptămâna 52.

Spondiloartrita axială non-radiografică

Taltz a fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, cu o perioadă controlată cu placebo de 52 de săptămâni (COAST-X), efectuat la 303 de pacienți adulți care prezentau spondiloartrită axială activă de cel puțin 3 luni. O condiție preliminară a fost ca pacienții să prezinte semne obiective de inflamație indicate de concentrațiile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau sacroileită la examenul imagistic prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), fără dovezi radiologice decisive de prezență a leziunilor structurale la nivelul articulațiilor sacroiliace. Pacienții prezentau boală activă conform Indexului Bath al activității bolii în spondilita anchilozantă (BASDAI) ≥ 4 și scorului de durere spinală ≥ 4 pe o scală de evaluare numerică (*Numerical Rating Scale*, NRS) de la 0 la 10, în pofida tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Pacienților li s-a administrat fie Taltz în doză de 80 mg sau de 160 mg în săptămâna 0, apoi în doze de 80 mg la intervale de 2 săptămâni (Q2W) sau de 4 săptămâni (Q4W), fie placebo. Ajustarea dozelor și/sau inițierea unor tratamente concomitente (AINS, cDMARD, corticosteroizi, analgezice) au fost permise începând cu săptămâna 16.

La momentul inițial, pacienții prezentau simptome de SpAax fără dovadă radiologică de 11 ani, în medie. Aproximativ 39% dintre pacienți urmau tratament concomitent cu cDMARD.

Obiectivul primar a fost reprezentat de proporția pacienților care obțin răspuns conform evaluării Societății Internaționale de Spondiloartrită (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) de 40 (ASAS40) în săptămâna 16.

Răspunsul clinic

Proporții mai mari de pacienți tratați cu Taltz în doze de 80 mg Q4W au obținut răspuns ASAS40 comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, în săptămâna 16 (tabelul 13). Răspunsurile au fost similare indiferent de terapiile administrate concomitent.

Tabelul 13. Rezultatele privind eficacitatea la săptămâna 16 în cadrul studiului COAST-X, NRI^{a,b}

| | Taltz 80 mg Q4W^c (N=96) | Placebo (N=105) | Diferența față de placebo^h |
|---|--|---------------------------|--|
| Răspuns ASAS20 ^d , n (%), NRI | 52 (54,2%) | 41 (39,0%) | 15,1 (1,5, 28,8)* |
| Răspuns ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI | 34 (35,4%) | 20 (19,0%) | 16,4 (4,2, 28,5)** |
| ASDAS | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -1,1 | -0,6 | -0,5 (-0,8, -0,3) *** |
| Valori inițiale | 3,8 | 3,8 | |
| Scor BASDAI | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -2,2 | -1,5 | -0,7 (-1,3, -0,1) * |
| Valori inițiale | 7,0 | 7,2 | |
| MRI SIJ SPARCC^f | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | -3,4 | -0,3 | -3,1 (-4,6, -1,6) *** |
| Valori inițiale | 5,1 | 6,3 | |
| ASDAS <2,1, n (%) (Grad scăzut de activitate a bolii), NRI ^g | 26 (27,7%) | 13 (12,4%) | 15,3 (4,3, 26,3) ** |
| SF-36 PCS | | | |
| Modificare față de valorile inițiale | 8,1 | 5,2 | 2,9 (0,6, 5,1) * |
| Valori inițiale | 33,5 | 32,6 | |

^a Abrevieri: N = numărul pacienților din populația în intenție de tratament; NRI = imputația non-răspunzătorilor (non-responder imputation); ASDAS = Scorul de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Indexul Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = modificarea mediei celor mai mic pătrate față de valorile inițiale în săptămâna 16 (change from baseline); MRI SIJ SPARCC = Scorul de evaluare imagistică (RMN) a articulației sacroiliace al Consorțiului Canadian de Cercetare în Spondiloartrită (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint)

^b Pacienții cu date lipsă au fost considerați non-răspunzători

^c În săptămâna 0, pacienților li s-au administrat doze de 80 mg sau de 160 mg de Taltz

^d Un răspuns ASAS20 este definit printr-o ameliorare de $\geq 20\%$ și printr-o îmbunătățire absolută față de inițial cu ≥ 1 unitate (interval de la 1 la 10) pe cel puțin 3 din 4 domenii (evaluarea globală a pacientului, durerea la nivelul coloanei vertebrale, capacitate funcțională și inflamație) și absența oricărei agravări $\geq 20\%$ și cu ≥ 1 unitate (interval de la 1 la 10) pe domeniul rămas. Un răspuns ASAS40 este definit printr-o ameliorare de $\geq 40\%$ și o îmbunătățire absolută față de inițial cu ≥ 2 unități (interval de la 1 la 10) pe cel puțin 3 din 4 domenii și prin absența oricărei agravări pe domeniul rămas.

^e Obiectivul primar la săptămâna 16

^f Numărul pacienților din populația ITT cu date RMN disponibile la momentul inițial și la săptămâna 16 este de: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.

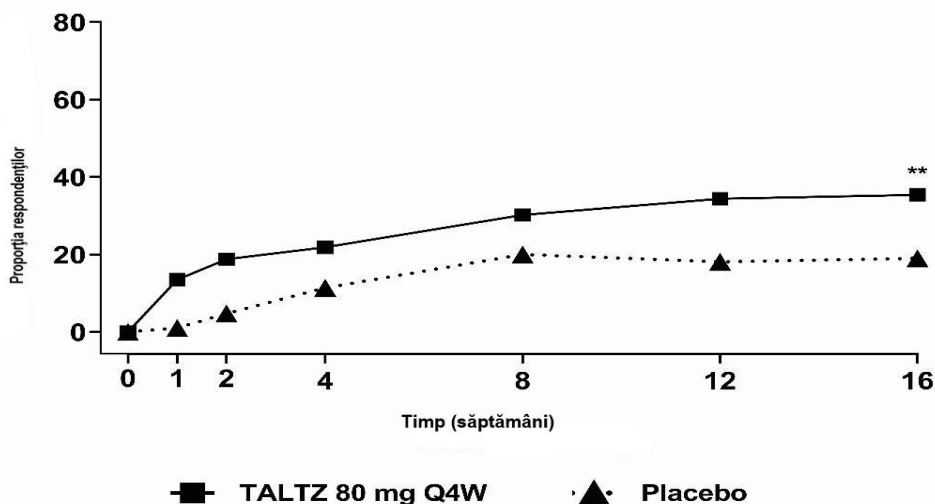
^g Pacienții cu date lipsă au fost considerați non-răspunzători. Proporțiile sunt bazate pe numărul pacienților din populația ITT cu scor ASDAS inițial $\geq 2,1$

^h Valorile raportate sunt reprezentate de diferența procentuală (Î 95%) pentru variabilele categorice și diferența în ceea ce privește LSM (Î 95%) pentru variabilele continue.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparativ cu placebo

În săptămâna 16 au fost înregistrate ameliorări semnificative clinic la nivelul principalelor componente ale criteriilor de răspuns ASAS40 (durerea la nivelul coloanei vertebrale, BASFI, evaluarea globală a pacientului, redoare) și al altor parametri de evaluare a activității boli.

Figura 7. Procentul pacienților care au obținut răspunsuri ASAS40 până în săptămâna 16 în studiul COAST- X, NRI^a



^a Pacienții cu dată lipsă au fost considerați non-respondenți.

** $p < 0,01$ comparativ cu placebo.

Eficacitatea tratamentului s-a menținut până în săptămâna 52, conform evaluării pe baza obiectivelor prezentate în Tabelul 13.

Rezultatele corelate stării de sănătate

Ameliorări ale durerii de la nivelul coloanei vertebrale, comparativ cu placebo, au fost înregistrate chiar din săptămâna 1 și s-au menținut până în săptămâna 16 [Taltz comparativ cu placebo: COAST-X -2.4 vs -1,5]. În plus, mai mulți pacienți dintre cei tratați cu Taltz comparativ cu placebo aveau o stare bună de sănătate (ASAS HI ≤ 5) în săptămâna 16 și săptămâna 52.

Rezultate pe termen lung în spondilartrita axială

Pacienții care au participat într-unul dintre cele trei studii pivotale COAST-V/W/X (de 52 de săptămâni) au putut opta să participe ulterior în studiul de extensie pe termen lung și întrerupere randomizată de tratament (COAST-Y, cu 350, respectiv 423 de pacienți înrolați pe Taltz administrat Q4W, respectiv Q2W). Dintre pacienții care au obținut remisiunea ASDAS $< 1,3$ la cel puțin o determinare și nici o determinare ASDAS $\geq 2,1$, la săptămânile 16 și 20), 155 de pacienți expuși la Taltz până la 76 de săptămâni au fost randomizați la săptămâna 24 din studiul COAST-Y (Placebo N=53, Taltz Q4 Q4W N=48, Taltz Q2W N=54); dintre aceștia, 148 (95,5%) au participat până la vizita 64 (Placebo N=50, Taltz Q4W N=47, Taltz Q2W N=51). Obiectivul primar a fost reprezentat de procentul de pacienți din grupul de întrerupere randomizată de tratament care nu au avut o recădere în intervalul săptămânilor 24-64 (combinând rezultatele de la Taltz Q4W și Q2W versus cele de la Placebo). O proporție semnificativ mai mare (NRI) dintre pacienții din grupul combinat Taltz (83,3% (85/102), $p < 0,001$), precum și din grupul Taltz Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) nu au avut o recădere în intervalul săptămânilor 24-64, comparativ cu cei din grupul care a trecut de pe Taltz pe Placebo (54,7 % (29/53). Taltz (atât în grupul combinat, cât și în grupul Q4W) a condus la o întârziere în instalarea recăderii bolii (test Log-Rank $p < 0,001$, respectiv $p < 0,01$) comparativ cu Placebo.

La pacienții care au primit Taltz Q4W fără întrerupere (N=157) răspunsul ASAS40, scorul ASDAS $< 2,1$ și răspunsul BASDAI50 au fost menținute până la săptămâna 116.

Imunizări

Într-un studiu pe subiecți sănătoși, nu au fost identificate probleme de siguranță legate de două vaccinuri inactivate (anti-tetanic și anti-pneumococic), care au fost administrate după două doze de ixekizumab (160 mg urmate de o a doua doză de 80 mg cu două săptămâni mai târziu). Totuși, datele în ceea ce privește imunizarea au fost insuficiente pentru a demonstra răspunsul imun adecvat la aceste vaccinuri după administrarea de Taltz.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Taltz la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul psoriazisului în plăci și artritei psoriazice/spondiloartritei axiale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După o singură doză subcutanată de ixekizumab la pacienții cu psoriazis, media concentrațiilor maxime a fost atinsă în termen de 4 până la 7 zile, la o doză care varia de la 5 la 160 mg. Valoarea medie (SD) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a ixekizumab, după doza inițială de 160 mg, a fost 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

După doza inițială de 160 mg, starea de echilibru a fost obținută până în săptămâna 8, cu schema de tratament de 80 mg Q2W. Estimările medii ale $C_{max,ss}$, și ale $C_{trough,ss}$ sunt 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$, și 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

După trecerea de la schema de tratament de 80 mg Q2W la schema de tratament de 80 mg Q4W în Săptămâna 12, starea de echilibru s-ar realiza după aproximativ 10 săptămâni. Estimările medii ale $C_{max,ss}$, și ale $C_{trough,ss}$ sunt 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$, și 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Biodisponibilitatea medie a ixekizumab după administrarea subcutanată a fost de 54 % până la 90 % între diferitele determinări.

Distributia

Din analizele farmacocinetice populaționale, volumul total mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 7,11 l.

Metabolizare

Ixekizumab este un anticorp monoclonal și este de așteptat să se descompună în peptide mici și aminoacizi pe căi catabolice în același mod ca imunoglobulinele endogene.

Eliminarea

În analiza farmacocinetică populațională, clearance-ul seric a fost de 0,0161 l/h. Clearance-ul este independent de doză. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare, estimat din analiza farmacocinetică a populației, este de 13 zile la pacienții cu psoriazis în plăci.

Linearitate/Non-linearitate

Expunerea (ASC) a crescut proporțional la o doză de 5 până la 160 mg, administrată sub forma unei injecții subcutanate.

Proprietățile farmacocinetice în cadrul tuturor indicațiilor

Proprietățile farmacocinetice ale Taltz au fost similare pentru indicațiile de psoriazis în plăci, artrită psoriazică, spondiloartrită axială radiografică și spondiloartrită axială non-radiografică.

Vârstnici

Din cei 4204 pacienți cu psoriazis în plăci expuși la Taltz în studii clinice, un total de 301 au fost în vârstă de 65 de ani sau mai mult și 36 de pacienți au fost în vârstă de 75 de ani sau mai mult. Dintre 1118 pacienți cu artrită psoriazică tratați cu Taltz în studii clinice, un număr de 122 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste și 6 pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste.

Pe baza analizei farmacocinetice a populației cu un număr limitat de pacienți vârstnici ($n = 94$ pentru vârsta ≥ 65 ani și $n = 12$ pentru vârsta ≥ 75 de ani), clearance-ul la pacienții vârstnici și la pacienții cu vârste mai mici de 65 ani a fost similar.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice de farmacologie clinică pentru evaluarea efectelor insuficienței renale și insuficienței hepatice asupra farmacocineticii ixekizumab. Eliminarea renală a ixekizumab intact, un Atc. monoclonal IgG, este de așteptat să fie scăzută și de importanță minoră; similar, Atc. monoclonal IgG sunt eliminați în principal prin catabolism intracelular și insuficiența hepatică nu este de așteptat să influențeze clearance-ul ixekizumab.

Copii și adolescenți

Pacienților copii și adolescenți (cu vârsta de 6 până la 18 ani) li s-a administrat ixekizumab conform schemei de administrare recomandate pentru copii și adolescenți pe o perioadă de 12 săptămâni.

Pacienții cu greutate corporală de > 50 kg și de la 25 la 50 kg au prezentat concentrații plasmatice medii la starea de echilibru $\pm DS$ de $3,8 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, de $3,9 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$ în săptămâna 12.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au arătat un risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate cu doze repetate, a evaluărilor de siguranță farmacologică, și a studiilor de toxicitate reproductivă și de dezvoltare.

Administrarea Ixekizumab la maimuțele cynomolgus timp de 39 de săptămâni, la doze subcutanate de până la 50 mg / kg săptămânal nu au produs nicio toxicitate a organelor sau efecte nedorite asupra funcției imune (de exemplu răspunsul anticorpilor dependenți de celulele T și activitatea celulelor NK). O doză săptămânală subcutanată de 50 mg/kg la maimuțe este aproximativ de 19 ori doza de pornire de 160 mg de Taltz și la maimuțe rezultatele expunerii (ASC), care este de cel puțin 61 ori mai mare decât expunerea medie la starea de echilibru anticipată la oamenii cărora li se administrează regimul de doze recomandat.

Nu au fost efectuate studii preclinice pentru a evalua potențialul carcinogen sau mutagen al ixekizumab.

Nu s-a observat niciun efect asupra organelor de reproducere, ciclurilor menstruale sau spermei la maimuțele cynomolgus mature sexual care au primit timp de 13 săptămâni ixekizumab la o doză săptămânală subcutanată de 50 mg/kg.

În studiile de toxicitate a dezvoltării, s-a dovedit că ixekizumab traversează placenta și a fost prezent în sângele puilor în vârstă de până la 6 luni. O incidență mai mare a mortalității postnatale a avut loc la puii de maimuțe cărora li s-a administrat ixekizumab comparativ cu controalele concomitente. Acest lucru s-a legat în principal de nașterea înainte de termen sau de neglijarea maternă a puilor, rezultatele fiind comune în studiile pe primat non-umane, și s-a considerat irelevant clinic.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

Hidroxid de sodiu, care poate fi adăugat pentru ajustarea pH-ului

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Taltz poate fi păstrat la temperatura camerei până la 5 zile, cu condiția ca temperatura să nu depășească 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție în seringă de sticlă de tip I incoloră.

Seringa este încastrată într-un stilou injector de doză unică și de unică folosință.

Cutii cu 1, 2, sau 3 stilouri injectoare preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiunile de utilizare a stiloului injector, incluse în prospect, trebuie respectate cu grijă.

Stiloul injector preumplut este de unică folosință.

Taltz nu trebuie utilizat în cazul în care apar particule sau dacă soluția este tulbure și / sau un aspect vizibil maro.

Taltz care a fost congelat nu trebuie utilizat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002
EU/1/15/1085/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Aprilie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚIILE DISTRIBUȚIEI ȘI UTILIZĂRII**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irlanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚIILE DISTRIBUȚIEI ȘI UTILIZĂRII

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ - SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Taltz 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
ixekizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține ixekizumab 80 mg într-o soluție de 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză; polisorbat 80; apă pentru preparate injectabile. Suplimentar, se poate adăuga hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului. **Vezi prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

1 seringă preumplută cu 1 ml de soluție

2 seringi preumplute cu 1 ml de soluție

3 seringi preumplute cu 1 ml de soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Dacă sigiliul este rupt, nu utilizați.

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1085/004 1 seringă preumplută

EU/1/15/1085/005 2 seringi preumplute

EU/1/15/1085/006 3 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Taltz

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Taltz de 80mg soluție injectabilă
ixekizumab
Administrare subcutanată.

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ - STILOU INJECTOR PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Taltz 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
ixekizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector preumplut conține ixekizumab 80 mg într-o soluție de 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză; polisorbitat 80; apă pentru preparate injectabile. Suplimentar, se poate adăuga hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

1 stilou injector preumplut cu 1 ml de soluție

2 stilouri injectoare preumplute cu 1 ml de soluție

3 stilouri injectoare preumplute cu 1 ml de soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Dacă sigiliul este rupt, nu utilizați.

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1085/001 1 stilou injector preumplut

EU/1/15/1085/002 2 stilouri injectoare preumplute

EU/1/15/1085/003 3 stilouri injectoare preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Taltz

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ STILOU INJECTOR PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Taltz 80 mg soluție injectabilă
ixekizumab
Administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTELE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Taltz 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută ixekizumab

Citiți tot acest prospect cu atenție înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-le medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Taltz și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Taltz
3. Cum se utilizează Taltz
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Taltz
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Taltz și pentru ce se utilizează

Taltz conține substanța activă ixekizumab.

Taltz este indicat pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii descrise mai jos:

- Psoriazis în plăci la adulți
- Psoriazis în plăci la copii cu vârsta începând de la 6 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg și la adolescenți
- Artrită psoriazică la adulți
- Spondiloartrită axială radiografică la adulți
- Spondiloartrită axială non-radiografică la adulți

Ixekizumab aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de interleukină (IL). Acest medicament acționează prin blocarea activității unei proteine numite IL-17A, care promovează psoriazisul, artrita psoriazică și boala inflamatorie a articulațiilor și coloanei vertebrale.

Psoriazis în plăci

Taltz este utilizat pentru a trata o afecțiune a pielii numită „psoriazis în plăci“, la adulți, la copii cu vârste începând de la 6 ani și greutatea corporală de cel puțin 25 kg și la adolescenți, când aceasta are o gravitate de la moderată până la severă. Taltz reduce semnele și simptomele bolii.

Folosind Taltz, veți beneficia de îmbunătățiri ale aspectului pielii și reducerea simptomelor dumneavoastră, cum sunt descuamarea, mâncărimea și durerea.

Artrita psoriazică

Taltz este utilizat în tratamentul unei afecțiuni numită “artrita psoriazică” la adulți, o boală inflamatorie a articulațiilor, de obicei asociată psoriazisului. Dacă aveți artrită psoriazică activă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul terapeutic nu este satisfăcător în cazul administrării acestor medicamente, sau în caz de intoleranță, vi se va administra Taltz pentru a diminua semnele și simptomele bolii. Taltz poate fi administrat singur sau în asociere cu alt medicament numit metotrexat.

Utilizarea medicamentului Taltz va diminua semnele și simptomele bolii, va îmbunătăți starea fizică (abilitatea de a efectua activitățile uzuale zilnice) și va încetini deteriorarea articulațiilor.

Spondiloartrita axială

Taltz este utilizat pentru tratamentul adulților cu o boală inflamatorie ce afectează în special coloana vertebrală, cauzând inflamația articulațiilor de la nivelul acesteia, și care este denumită spondiloartrită axială. Dacă afecțiunea este vizibilă cu ajutorul razelor X, aceasta este denumită “spondiloartrită axială radiografică”; dacă aceasta este prezentă la un pacient fără a exista modificări detectabile cu ajutorul razelor X, este denumită “spondiloartrită axială non-radiografică”. Dacă aveți spondiloartrită axială, mai întâi vi se vor prescrie alte medicamente. În cazul în care nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Taltz pentru ameliorarea semnelor și simptomelor bolii, pentru reducerea inflamației și îmbunătățirea funcției fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Taltz

Nu folosiți Taltz

- dacă sunteți alergic la ixekizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). În cazul în care credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a folosi Taltz.
- dacă aveți o infecție pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă (de exemplu, tuberculoză activă).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Taltz:

- dacă aveți în prezent o infecție sau dacă aveți infecții de lungă durată sau recurente.
- dacă aveți o boală inflamatorie a tractului digestiv, denumită boala Crohn.
- dacă suferiți de o inflamație a colonului, denumită colită ulcerativă.
- dacă primiți orice alt tratament pentru psoriazis, cum sunt terapia imunosupresoare sau fototerapia cu lumină ultravioletă sau pentru artrita psoriazică.

Boală inflamatorie intestinală (boala Crohn și colita ulcerativă)

Oprți administrarea Taltz și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați un consult medical imediat dacă prezentați crampe și dureri abdominale, diaree, pierdere în greutate sau scaune cu sânge (orice semn de afecțiune intestinală).

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre cele de mai sus vi se aplică, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a utiliza Taltz.

Fiți atenți la infecții și reacții alergice

Taltz poate provoca efecte secundare grave, inclusiv infecții și reacții alergice. Trebuie să fiți atenți la semnele acestor afecțiuni în timp ce folosiți Taltz.

Nu mai utilizați Taltz și spuneți medicului dvs. sau cereți ajutor medical imediat dacă observați orice semne ale unei infecții grave sau reacții alergice. Aceste semne sunt enumerate în „Reacții adverse grave“ la punctul 4.

Copii și adolescenți

Nu utilizați acest medicament pentru tratamentul psoriazisului în plăci la copii cu vârsta sub 6 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Nu utilizați acest medicament pentru tratamentul artritei psoriazice la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Taltz împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- dacă ați avut recent sau urmează să aveți o vaccinare. Nu trebuie să vi se administreze anumite tipuri de vaccinuri în timp ce utilizați Taltz.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Este de preferat să evitați folosirea Taltz în timpul sarcinii. Efectele acestui medicament la femeile gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, este recomandat să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul utilizării Taltz și timp de cel puțin 10 săptămâni după ultima doză Taltz.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Dumneavoastră împreună cu medicul trebuie să decideți dacă puteți alăpta sau veți utiliza Taltz. Nu trebuie să faceți ambele lucruri simultan.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Taltz să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Taltz conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) la o doză de 80 mg, adică practic „nu conține sodiu“.

3. Cum se utilizează Taltz

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicului dumneavoastră sau asistenta medicală. Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă nu sunteți sigur.

Taltz se administrează prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Dumneavoastră, împreună cu medicul sau asistenta medicală trebuie să decideți dacă ar trebui să vă injectați singur Taltz.

În cazul utilizării la copii cu o greutate corporală de 25 până la 50 kg, dozele de ixekizumab de 40 mg trebuie pregătite și administrate de un cadru medical calificat.

Este important să nu încercați să vă injectați până când nu ați fost instruit de către medicul sau asistenta dumneavoastră. Un însoțitor vă poate de asemenea administra injecția după o pregătire corespunzătoare.

Utilizați o metodă de reamintire, cum sunt notificări într-un calendar sau într-un jurnal pentru a vă ajuta să vă amintiți următoarea doză, astfel încât să evitați omiterea sau repetarea dozelor.

Taltz este indicat pentru tratament de lungă durată. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza regulat starea pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Fiecare seringă conține o doză de Taltz (80 mg). Fiecare seringă eliberează doar o doză. Seringa nu trebuie agitată.

Citiți „Instrucțiunile de utilizare“ pentru seringă cu atenție înainte de a utiliza Taltz.

Cât Taltz este administrat și pentru cât timp

Medicul dumneavoastră vă va explica de cât Taltz aveți nevoie și pentru cât timp.

Psoriazis în plăci la adulți

- Prima doză este de 160 mg (2 seringi de câte 80 mg) prin injectare subcutanată. Aceasta vă poate fi dată de medicul sau asistenta dumneavoastră.
- După prima doză, veți folosi o doză de 80 mg (1 seringă) în Săptămânile 2, 4, 6, 8, 10, și 12. Din săptămâna 12, veți folosi o doză de 80 mg (1 seringă) la intervale de 4 săptămâni.

Psoriazis în plăci la copii (cu vârsta de 6 ani și peste și greutatea corporală de cel puțin 25 kg) și adolescenți.

Doza recomandată pentru administrare prin injectare subcutanată la copii se bazează pe următoarele categorii de greutate:

| Greutatea corporală a copiilor | Doza inițială recomandată (săptămâna 0) | Doza recomandată la fiecare 4 săptămâni (Q4W) ulterior |
|---------------------------------------|--|---|
| Mai mare de 50 kg | 160 mg (2 seringi) | 80 mg (1 seringă) |
| De la 25 la 50 kg | 80 mg (1 seringă) | 40 mg (necesită pregătirea dozei) |

Pregătirea dozei de 40 mg de ixekizumab la copii

Dozele de ixekizumab de 40 mg trebuie pregătite și administrate de un cadru medical calificat.

Taltz nu trebuie utilizat la copii cu greutatea corporală mai mică de 25 kg.

Artrita psoriazică

Pentru pacienții cu artrită psoriazică care au și psoriasis în plăci moderat până la sever:

- Prima doză este de 160 mg (2 seringi de câte 80 mg) prin injectare subcutanată. Aceasta vă poate fi dată de medicul sau asistenta dumneavoastră.
- După prima doză, veți folosi o doză de 80 mg (1 seringă) în Săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12. Din săptămâna 12, veți folosi o doză de 80 mg (1 seringă) la intervale de 4 săptămâni.

Pentru alți pacienți cu artrită psoriazică

- Prima doză este de 160 mg (2 seringi de câte 80 mg) prin injectare subcutanată. Aceasta vă poate fi dată de medicul sau asistenta dumneavoastră.
- După prima doză, veți folosi o doză de 80 mg (1 seringă) la intervale de 4 săptămâni.

Spondiloartrită axială

Doza recomandată este de 160 mg (2 seringi a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de câte o doză de 80 mg (1 seringă) la fiecare 4 săptămâni.

Dacă utilizați mai mult Taltz decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Taltz decât trebuie sau doza a fost administrată mai devreme decât vi s-a prescris, informați-vă medicul.

Dacă uitați să utilizați Taltz

Dacă ați uitat să vă injectați o doză de Taltz, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să mai utilizați Taltz

Nu trebuie să întrerupeți utilizarea Taltz fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă întrerupeți tratamentul, simptomele psoriazisului sau artritei psoriazice pot reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-le medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Nu mai utilizați Taltz și informați-vă medicul sau solicitați ajutor medical imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse. Medicul dumneavoastră va decide dacă și când puteți reîncepe tratamentul:

Posibilă infecție gravă (poate afecta până la 1 din 100 persoane)- semnele pot include:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne
- senzație de oboseală și lipsă de aer, tuse care nu va dispărea
- piele caldă, roșie și dureroasă, sau o erupție dureroasă cu vezicule pe piele

Reacție alergică gravă (poate afecta până la 1 din 1000 persoane)- semnele pot include:

- dificultăți de respirație sau de înghițire
- tensiune arterială mică, ce poate cauza amețelă și o senzație de gol la nivelul capului
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă a pielii, cu o erupție roșie sau papule.

Alte reacții adverse care au fost raportate:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome cum sunt durere în gât și nas înfundat
- reacții la locul de injectare (de exemplu piele roșie, durere).

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- greață
- infecții fungice, cum ar fi piciorul de atlet
- durere în partea din spate a gâtului
- vezicule umplute cu lichid la nivelul gurii, ale pielii sau ale membranelor mucoase (herpes simplex, muco-cutanat)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- afte (candidoză orală).
- gripă
- curgerea nasului
- infecții cutanate bacteriene
- urticarie
- scurgeri din ochi cu mâncărime, roșeață și inflamație (conjunctivită)
- semne ale nivelurilor scăzute ale globulelor albe (neutropenie), cum sunt febra, durerile în gât sau ulcere la nivelul gurii din cauza infecțiilor
- niveluri scăzute ale trombocitelor (trombocitopenie)
- eczeme
- erupții trecătoare pe piele
- umflarea rapidă a feței, buzelor, gurii sau gâtului (angioedem)
- crampe și dureri abdominale, diaree, pierdere în greutate sau scaune cu sânge (semne ale unor afecțiuni intestinale).

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- infecție fungică a esofagului (candidoză esofagiană)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Taltz

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii și pe cutia exterioară, după cuvântul „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A nu se plasa în apropierea peretelui din spate al frigiderului.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Taltz poate fi păstrat la temperatura camerei până la 5 zile, cu condiția ca temperatura să nu depășească 30 °C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că seringă este deteriorată, sau medicamentul este turbure, vizibil maro, sau are particule în el.

Acest medicament este numai de unică folosință.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Taltz

- Substanța activă este ixekizumab.
Fiecare seringă preumplută conține ixekizumab 80 mg într-o soluție de 1 ml.
- Celelalte ingrediente sunt sucroză; polisorbit 80; apă pentru preparate injectabile. Suplimentar, se poate adăuga hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-lui.

Cum arată Taltz și ce conține ambalajul

Taltz este o soluție într-o seringă din sticlă transparentă. Culoarea sa poate varia de la incolor până la gălbui.

Cutii cu 1, 2, 3 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit ultima dată în

Alte surse de informare

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Informațiile următoare sunt destinate exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea dozelor de 40 mg de ixekizumab pentru copii cu greutatea corporală de 25-50 kg

Dozele de ixekizumab de 40 mg trebuie pregătite și administrate de către un cadru medical calificat. Utilizați exclusiv Taltz 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută atunci când pregătiți dozele de 40 mg prescrise pentru copii și adolescenți.

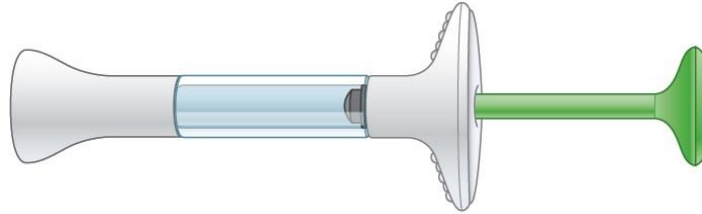
1. Eliminați întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă. NU agitați sau rotiți flaconul.
2. Folosiți o seringă de unică folosință de 0,5 ml sau 1 ml și un ac steril pentru a extrage doza prescrisă (0,5 ml pentru 40 mg) din flacon.
3. Schimbați acul și folosiți un ac steril cu calibrul de 27 G pentru a efectua injecția pacientului. Aruncați orice cantitate de ixekizumab rămasă neutilizată din flacon.

Doza de ixekizumab pregătită trebuie administrată, la temperatura camerei, în interval de 4 ore de la perforarea flaconului steril.

Instrucțiuni de utilizare

Taltz 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

ixekizumab



Înainte de a utiliza seringă preumplută:

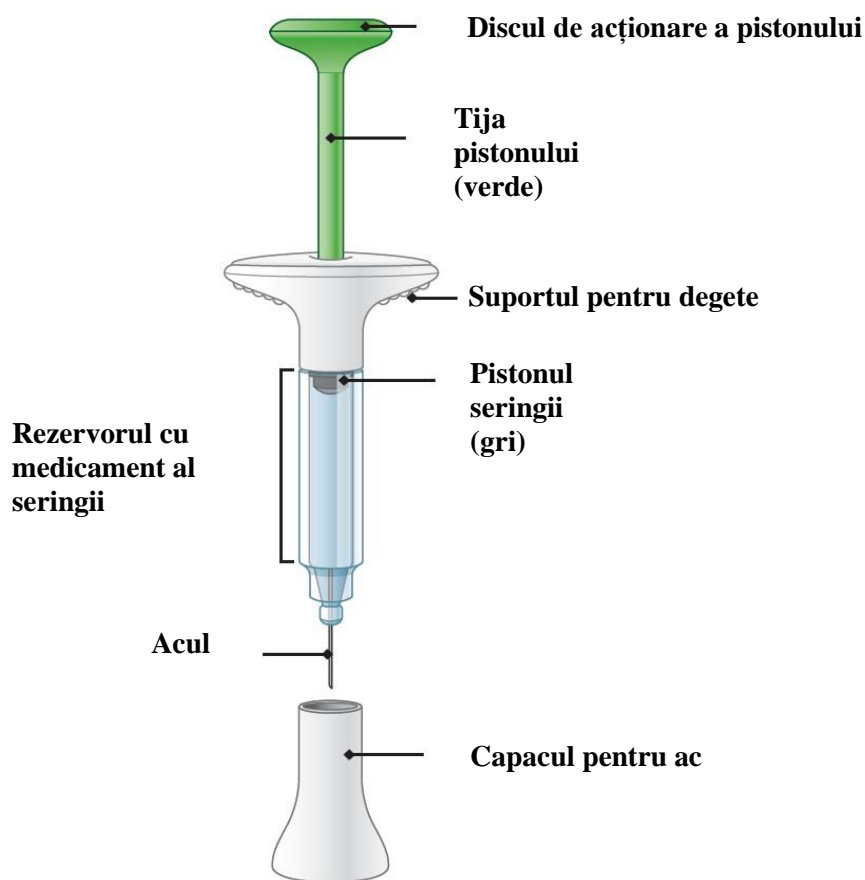
Aspecte importante de știut

- Înainte de a utiliza seringă preumplută Taltz, citiți și urmați cu atenție instrucțiunile pas cu pas. Păstrați instrucțiunile de folosire și consultați-le la nevoie.
- Seringă preumplută conține 1 doză de Taltz. Seringă este de UNICĂ FOLOSINȚĂ.
- Seringă nu trebuie agitată.
- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă poate ajuta să decideți în ce zonă de piele să injectați doza.
- Citiți Prospectul Taltz din interiorul acestei cutii pentru a afla mai multe despre medicamentul dumneavoastră.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Înainte de a utiliza seringă preumplută Taltz, citiți și urmați cu atenție instrucțiunile pas cu pas.

Componentele seringii preumplute



1. PREGĂTIȚI-VĂ

- 1a** Luați seringa din frigider. Nu scoateți capacul seringii până când nu sunteți gata de injectare. **Așteptați 30 de minute** pentru a lăsa seringă să se încălzească la temperatura camerei înainte de utilizare.

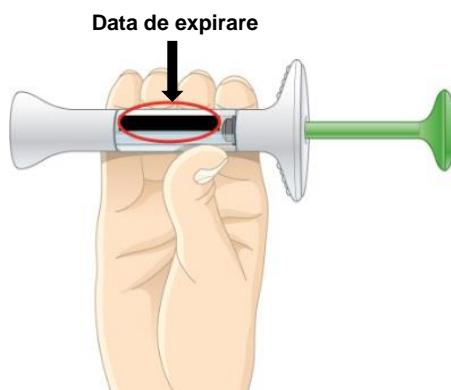


NU folosiți surse de căldură pentru a încălzi medicamentul, cum sunt un cuptor cu microunde, apă caldă, sau lumina directă a soarelui.

- 1b** Adunați materialele necesare pentru injecție:

- 1 tampon cu alcool medicinal
- 1 bucată de vată sau o bucată de tifon
- 1 recipient de colectare pentru deșeuri ascuțite în care veți arunca seringile

1c



Inspectați seringa preumplută pentru a vedea dacă este deteriorată la exterior. Nu scoateți capacul seringii până când nu sunteți gata de injectare. Verificați eticheta. Asigurați-vă că numele Taltz apare pe etichetă.

Medicamentul din interior trebuie să fie limpede. Culoarea sa poate varia de la incolor până la ușor gălbuie.

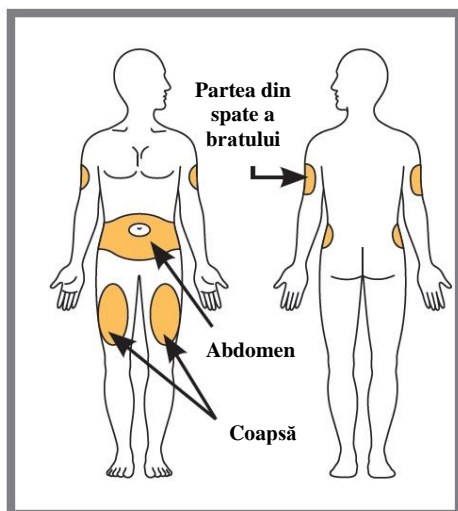
Dacă vedeți oricare dintre următoarele, **NU UTILIZAȚI** seringa, și aruncați-o conform indicațiilor:

- A trecut data expirării.
- Seringa pare deteriorată.
- Medicamentul este tulbure, este vizibil maro, sau are particule mici.

1d **Spălați-vă mâinile înainte de injectarea medicamentului.**

1e

Alegeți locul de injectare.



Se poate injecta în abdomen (în burtă), în coapsă, sau în partea din spate a brațului. Pentru a o injecta în braț, veți avea nevoie de cineva care să vă ajute.

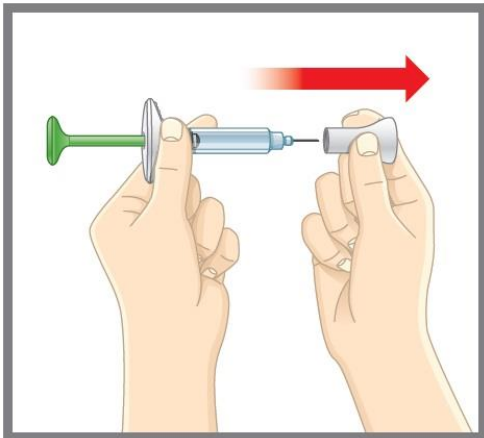
NU injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită sau unde aveți cicatrici sau vergeturi. **NU** injectați mai aproape cu 2,5 centimetri de ombilic (buric).

Alternați locul de injectare. **NU** injectați în același loc de fiecare dată. De exemplu, în cazul în care ultima injecție a fost în coapsa stângă, următoarea injecție ar trebui să fie în coapsa dreaptă, abdomen, sau partea din spate a oricăruia dintre brațe.

1f **Pregătiți-vă pielea.** Curățați-vă pielea cu un tampon cu alcool. Lăsați locul de injectare să se usuce în mod natural înainte de injectarea medicamentului.

2 INJEȚIA

2a

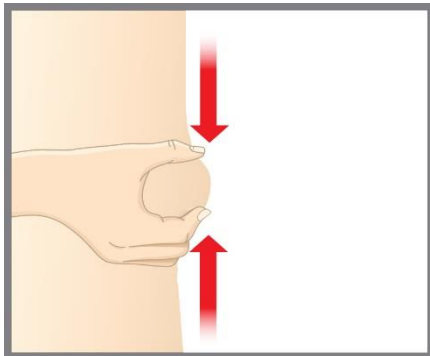


Scoateți capacul acului și aruncați-l.

NU puneți capacul acului înapoi - puteți deteriora acul sau vă puteți răni accidental.

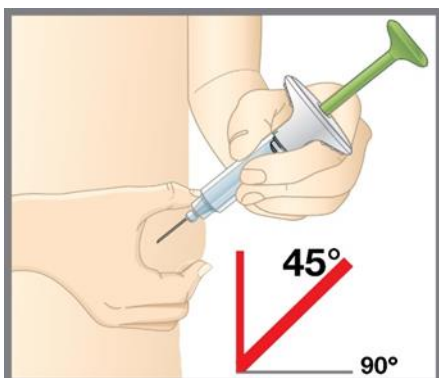
NU atingeți acul.

2b



Strângeți ușor și țineți un pliu de piele în locul în care veți injecta.

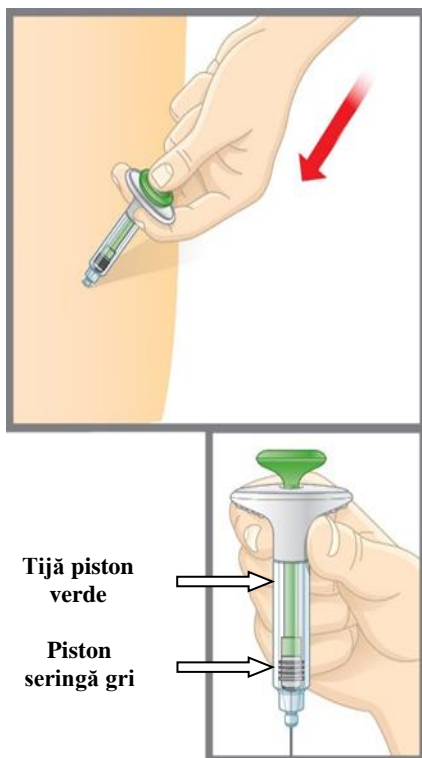
2c



Introduceți acul la un unghi de 45 de grade. Apoi eliberați ușor pielea. Asigurați-vă că țineți acul pe loc.



2d



Împingeți pistonul.

Împingeți încet pistonul înăuntru până la capăt, până când este injectat tot medicamentul. Pistonul gri al seringii trebuie să fie împins complet până la capătul seringii. Scoateți ușor acul din piele.

Apăsați cu un tampon de vată sau cu tifon pe locul injectării. **NU** fricționați locul de injectare, deoarece acest lucru poate duce la vânătăi. Este posibil să aveți sângerări ușoare. Acest lucru este normal.

Ar trebui să vedeți tija pistonului verde prin corpul seringii atunci când injecția este completă.

3 FINALIZAREA

3a



Aruncați seringă preumplută.

NU puneți capacul acului la loc. Aruncați seringă într-un colector de deșeuri ascuțite sau conform indicațiilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.

Atunci când aruncați seringile și colectorul de deșeuri ascuțite:

- Aruncați seringă într-un colector de deșeuri ascuțite sau conform indicațiilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.
- Nu reciclați colectorul pentru deșeuri ascuțite când acesta s-a umplut.
- Întrebați-vă medicul, farmacistul sau asistenta medicală despre modul de eliminare a medicamentelor pe care nu le mai folosiți.

Sfaturi privind siguranța

- Dacă aveți întrebări sau nevoie de ajutor cu seringă preumplută, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.
- Dacă aveți probleme de vedere, NU utilizați seringă preumplută fără ajutor de la o persoană instruită să o folosească.
- NU dați altor persoane și nu reutilizați seringă dumneavoastră preumplută Taltz. Puteți transmite sau contacta o infecție.
- Nu lăsați seringă la vedere și îndemâna copiilor.
- Dacă nu aveți un colector de deșeuri ascuțite, întrebați-vă medicul, farmacistul sau asistenta medicală de unde puteți obține unul.

Întrebări frecvente

Î. Ce se întâmplă dacă văd bule de aer în seringă mea?

R. Este normal să existe uneori bule de aer în seringă. Taltz se administrează prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Bulele de aer nu sunt o problemă în acest tip de injecție. Ele nu vă vor leza și nu vor afecta doza.

Î. Ce se întâmplă dacă există o picătură de lichid pe vârful acului, atunci când scot capacul acului?

R. Este în regulă dacă vedeți o picătură de lichid pe vârful acului. Acest lucru nu vă va leza și nu va afecta doza.

Î. Ce se întâmplă dacă nu pot împinge pistonul?

R. Dacă pistonul este blocat sau deteriorat:

- NU continuați să utilizați seringă.
- Scoateți acul din piele.

Î. Cum pot ști dacă injecția este completă?

R. Când injecția este finalizată:

- Tija pistonului verde trebuie să se vadă prin corpul seringii.
- Pistonul gri al seringii trebuie să fie împins complet până la capătul seringii.

Î. Ce se întâmplă dacă seringă este păstrată la temperatura camerei mai mult de 30 de minute?

R. Dacă este necesar, seringă poate fi lăsată afară din frigider, la o temperatură care nu depășește 30 °C, timp de până la 5 zile, dacă este protejată de lumina directă a soarelui. Taltz trebuie aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 5 zile de păstrare la temperatura camerei.

Citiți în întregime Instrucțiunile de utilizare și Prospectul pentru Taltz din interiorul acestei cutii pentru a afla mai multe despre medicamentul dumneavoastră.

Prospect: Informații pentru pacient

Taltz 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut ixekizumab

Citiți tot acest prospect cu atenție înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-le medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Taltz și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Taltz
3. Cum se utilizează Taltz
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Taltz
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Taltz și pentru ce se utilizează

Taltz conține substanța activă ixekizumab.

Taltz este indicat pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii descrise mai jos:

- Psoriazis în plăci la adulți
- Psoriazis în plăci la copii cu vârsta începând de la 6 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg și la adolescenți
- Artrită psoriazică la adulți
- Spondiloartrită axială radiografică la adulți
- Spondiloartrită axială non-radiografică la adulți

Ixekizumab aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de interleukină (IL). Acest medicament acționează prin blocarea activității unei proteine numite IL-17A, care promovează psoriazisul, artrita psoriazică și boala inflamatorie a articulațiilor și coloanei vertebrale.

Psoriazis în plăci

Taltz este utilizat pentru a trata o afecțiune a pielii numită „psoriazis în plăci“, la adulți, la copii cu vârste începând de la 6 ani și greutatea corporală de cel puțin 25 kg și la adolescenți, când aceasta are o greutate de la moderată până la severă. Taltz reduce semnele și simptomele bolii.

Folosind Taltz, veți beneficia de îmbunătățiri ale aspectului pielii și reducerea simptomelor dumneavoastră, cum sunt descuamarea, mâncărimea și durerea.

Artrita psoriazică

Taltz este utilizat în tratamentul unei afecțiuni numită “artrita psoriazică” la adulți, o boală inflamatorie a articulațiilor, de obicei asociată psoriazisului. Dacă aveți artrită psoriazică activă, vi se

vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă răspunsul terapeutic nu este satisfăcător în cazul administrării acestor medicamente sau în caz de intoleranță, vi se va administra Taltz pentru a diminua semnele și simptomele bolii. Taltz poate fi administrat singur sau în asociere cu alt medicament numit metotrexat.

Utilizarea medicamentului Taltz va diminua semnele și simptomele bolii, va îmbunătăți starea fizică (abilitatea de a efectua activitățile uzuale zilnice) și va încetini deteriorarea articulațiilor.

Spondiloartrita axială

Taltz este utilizat pentru tratamentul adulților cu o boală inflamatorie ce afectează în special coloana vertebrală, cauzând inflamația articulațiilor de la nivelul acesteia, și care este denumită spondiloartrită axială. Dacă afecțiunea este vizibilă cu ajutorul razelor X, aceasta este denumită “spondiloartrită axială radiografică”; dacă aceasta este prezentă la un pacient fără a exista modificări detectabile cu ajutorul razelor X, este denumită “spondiloartrită axială non-radiografică”. Dacă aveți spondiloartrită axială, mai întâi vi se vor prescrie alte medicamente. În cazul în care nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Taltz pentru ameliorarea semnelor și simptomelor bolii, pentru reducerea inflamației și îmbunătățirea funcției fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Taltz

Nu folosiți Taltz

- dacă sunteți alergic la ixekizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). În cazul în care credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a folosi Taltz.
- dacă aveți o infecție pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă (de exemplu, tuberculoză activă).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Taltz:

- dacă aveți în prezent o infecție sau dacă aveți infecții de lungă durată sau recurente.
- dacă aveți o boală inflamatorie a tractului digestiv, denumită boala Crohn.
- dacă suferiți de o inflamație a colonului, denumită colită ulcerativă.
- dacă primiți orice alt tratament pentru psoriazis, cum sunt terapia imunosupresoare sau fototerapia cu lumină ultravioletă sau pentru artrita psoriazică.

Boală inflamatorie intestinală (boală Crohn și colită ulcerativă)

Oprii administrarea Taltz și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați un consult medical imediat dacă prezentați crampe sau dureri abdominale, diaree, pierdere în greutate sau scaune cu sânge (orice semn de afecțiune intestinală).

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre cele de mai sus vi se aplică, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a utiliza Taltz.

Fiți atenți la infecții și reacții alergice

Taltz poate provoca efecte secundare grave, inclusiv infecții și reacții alergice. Trebuie să fiți atenți la semnele acestor afecțiuni în timp ce folosiți Taltz.

Nu mai utilizați Taltz și spuneți medicului dvs. sau cereți ajutor medical imediat dacă observați orice semn ale unei infecții grave sau reacții alergice. Aceste semne sunt enumerate în „Reacții adverse grave“ la punctul 4.

Copii și adolescenți

Nu utilizați acest medicament pentru tratamentul psoriazisului în plăci la copii cu vârsta sub 6 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Nu utilizați acest medicament pentru tratamentul artritei psoriazice la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Taltz împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.
- dacă ați avut recent sau urmează să aveți o vaccinare. Nu trebuie să vi se administreze anumite tipuri de vaccinuri în timp ce utilizați Taltz.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Este de preferat să evitați folosirea Taltz în timpul sarcinii. Efectele acestui medicament la femeile gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, este recomandat să evitați să rămâneți gravidă și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul utilizării Taltz și timp de cel puțin 10 săptămâni după ultima doză Taltz.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Dumneavoastră împreună cu medicul trebuie să decideți dacă puteți alăpta sau utiliza Taltz. Nu trebuie să faceți ambele lucruri simultan.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Taltz să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Taltz conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) la o doză de 80 mg, adică „nu conține sodiu“.

3. Cum se utilizează Taltz

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă nu sunteți sigur cum să folosiți acest medicament.

Taltz se administrează prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Dumneavoastră, împreună cu medicul sau asistenta medicală trebuie să decideți dacă ar trebui să vă injectați singur Taltz.

În cazul utilizării la copii cu o greutate corporală de 25-50 kg, dozele de ixekizumab de 40 mg trebuie pregătite și administrate de un cadru medical calificat.

Stiloul injector preumplut cu Taltz 80 mg se va folosi numai la copii care necesită doza de 80 mg și pentru care nu este necesară pregătirea dozei.

Este important să nu încercați să vă injectați până când nu ați fost instruit de către medicul sau asistenta dumneavoastră. Un însoțitor vă poate de asemenea administra injecția după o pregătire corespunzătoare.

Utilizați o metodă de reamintire, cum sunt notificări într-un calendar sau într-un jurnal pentru a vă ajuta să vă amintiți următoarea doză, astfel încât să evitați omiterea sau repetarea dozelor.

Taltz este indicat pentru tratament de lungă durată. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza regulat starea pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Fiecare stilou injector conține o doză de Taltz (80 mg). Fiecare stilou eliberează doar o doză. Stiloul nu trebuie agitat.

Citiți „Instrucțiunile de utilizare“ pentru stilou cu atenție înainte de a utiliza Taltz.

Cât Taltz este administrat și pentru cât timp

Medicul dumneavoastră vă va explica de cât Taltz aveți nevoie și pentru cât timp.

Psoriazis în plăci la adulți

- Prima doză este de 160 mg (2 stilouri injectoare de câte 80 mg) prin injectare subcutanată. Aceasta vă poate fi dată de medicul sau asistenta dumneavoastră.
- După prima doză, veți folosi o doză de 80 mg (1 stilou injector) în Săptămânile 2, 4, 6, 8, 10, și 12. Din săptămâna 12, veți folosi o doză de 80 mg (1 stilou injector) la intervale de 4 săptămâni.

Psoriazis în plăci la copii (cu vârsta de 6 ani și peste și greutatea corporală de cel puțin 25 kg) și adolescenți.

Doza recomandată pentru administrare prin injectare subcutanată la copii se bazează pe următoarele categorii de greutate:

| Greutatea corporală a copiilor | Doza inițială recomandată (săptămâna 0) | Doza recomandată la fiecare 4 săptămâni (Q4W) ulterior |
|---------------------------------------|--|---|
| Mai mare de 50 kg | 160 mg (două stilouri injectoare) | 80 mg (1 stilou injector) |
| De la 25 la 50 kg | 80 mg (1 stilou injector) | 40 mg (necesită pregătirea dozei) |

Dozele de 40 mg de ixekizumab trebuie pregătite și administrate de un cadru medical calificat cu ajutorul seringii preumplute de Taltz 80 mg/1 ml disponibilă pe piața comercială.

Utilizați stiloul injector preumplut cu Taltz 80 mg numai la copii care necesită doza de 80 mg. Nu utilizați stiloul injector preumplut cu Taltz 80 mg pentru pregătirea dozei de 40 mg.

Taltz nu trebuie utilizat la copii cu greutatea corporală mai mică de 25 kg.

Artrita psoriazică

Pentru pacienții cu artrită psoriazică care au și psoriazis în plăci moderat până la sever:

- Prima doză este de 160 mg (2 stilouri injectoare de câte 80 mg) prin injectare subcutanată. Aceasta vă poate fi dată de medicul sau asistenta dumneavoastră.
- După prima doză, veți folosi o doză de 80 mg (1 stilou injector) în Săptămânile 2, 4, 6, 8, 10, și 12. Din săptămâna 12, veți folosi o doză de 80 mg (1 stilou injector) la intervale de 4 săptămâni.

Pentru alți pacienți cu artrită psoriazică

- Prima doză este de 160 mg (2 stilouri injectoare de câte 80 mg) prin injectare subcutanată. Aceasta vă poate fi dată de medicul sau asistenta dumneavoastră.
- După prima doză, veți folosi o doză de 80 mg (1 stilou injector) la intervale de 4 săptămâni.

Spondiloartrită axială

Doza recomandată este de 160 mg (2 stilouri injectoare a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de câte o doză de 80 mg (1 stilou injector) la fiecare 4 săptămâni.

Dacă utilizați mai mult Taltz decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Taltz decât trebuie sau doza a fost administrată mai devreme decât vi s-a prescris, informați-vă medicul.

Dacă uitați să utilizați Taltz

Dacă ați uitat să vă injectați o doză de Taltz, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă încetați să mai utilizați Taltz

Nu trebuie să întrerupeți utilizarea Taltz fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă întrerupeți tratamentul, simptomele psoriazisului sau artritei psoriazice pot reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-le medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Nu mai utilizați Taltz și informați-vă medicul sau solicitați ajutor medical imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse. Medicul dumneavoastră va decide dacă și când puteți reîncepe tratamentul:

Posibilă infecție gravă (poate afecta până la 1 din 100 persoane) - semnele pot include:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne
- senzație de oboseală și lipsă de aer, tuse care nu va dispărea
- piele caldă, roșie și dureroasă, sau o erupție dureroasă cu vezicule pe piele

Reacție alergică gravă (poate afecta până la 1 din 1000 persoane) - semnele pot include:

- dificultăți de respirație sau de înghițire
- tensiune arterială mică, ce poate cauza amețelă și o senzație de gol la nivelul capului
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă a pielii, cu o erupție roșie sau papule

Alte reacții adverse care au fost raportate:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome cum sunt durere în gât și nas înfundat. reacții la locul de injectare (de exemplu piele roșie, durere).

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- greață.
- infecții fungice, cum ar fi piciorul de atlet.
- durere în partea din spate a gâtului.
- vezicule umplute cu lichid la nivelul gurii, ale pielii sau ale membranelor mucoase (herpes simplex, muco-cutanat).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- afte (candidoză orală).
- gripă.
- curgerea nasului.
- infecții cutanate bacteriene.
- urticarie.
- scurgeri din ochi cu mâncărime, roșeață și inflamație (conjunctivită).
- semne ale nivelurilor scăzute ale globulelor albe (neutropenie), cum sunt febra, durerile în gât sau ulcere la nivelul gurii din cauza infecțiilor.
- niveluri scăzute ale trombocitelor (trombocitopenie).
- eczeme
- erupții trecătoare pe piele

- umflarea rapidă a feței, buzelor, gurii sau gâtului (angioedem)
- crampe și dureri abdominale, diaree, pierdere în greutate, scaune cu sânge (semne ale unor afecțiuni intestinale).

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- infecție fungică a esofagului (candidoză esofagiană)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Taltz

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector și pe cutia exterioară, după cuvântul „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în frigider (2 °C până la 8 °C). A nu se congela. A nu se plasa în apropierea peretului din spate al frigiderului.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Taltz poate fi păstrat la temperatura camerei până la 5 zile, cu condiția ca temperatura să nu depășească 30 °C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că stiloul injector este deteriorat, sau medicamentul este turbure, vizibil maro, sau are particule în el.

Acest medicament este numai de unică folosință.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Taltz

- Substanța activă este ixekizumab.
- Fiecare stilou injector preumplut conține ixekizumab 80 mg într-o soluție de 1 ml.
- Celelalte ingrediente sunt sucroză; polisorbitat 80; apă pentru preparate injectabile. Suplimentar, se poate adăuga hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

Cum arată Taltz și ce conține ambalajul

Taltz este o soluție într-o seringă din sticlă transparentă. Culoarea sa poate varia de la incolor până la gălbui.

Seringa este încastrată într-un stilou injector de doză unică și de unică folosință.

Cutii cu 1, 2, 3 stilouri injectoare preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

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

Acest prospect a fost revizuit ultima dată în

Alte surse de informare

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare

Taltz 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

ixekizumab



Înainte de a utiliza stiloul injector preumplut:

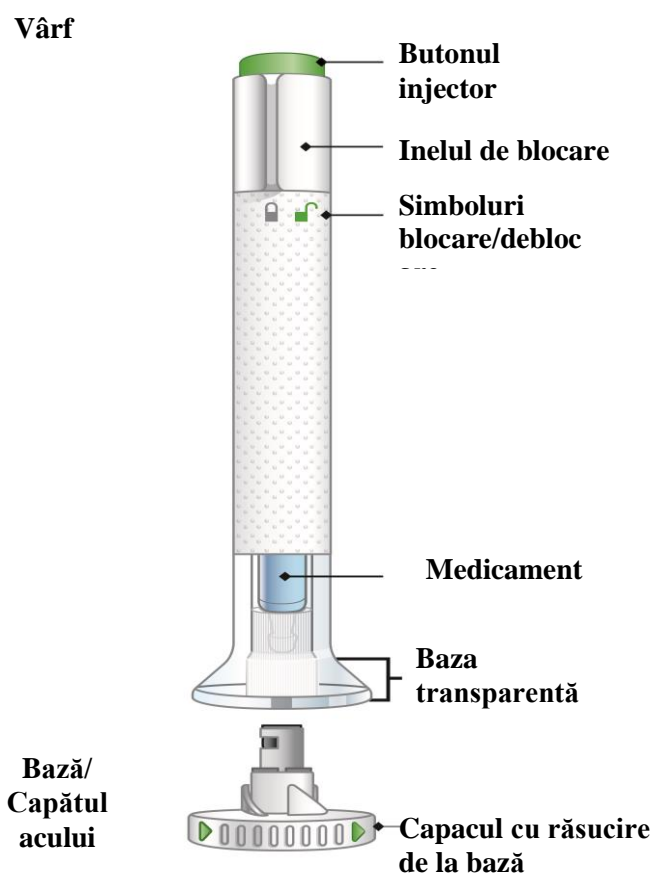
Aspecte importante de știut

- Înainte de a utiliza stiloul injector preumplut Taltz, citiți și urmați cu atenție instrucțiunile pas cu pas. Păstrați instrucțiunile de folosire și consultați-le la nevoie.
- Stiloul injector preumplut conține 1 doză de Taltz. Stiloul injector preumplut este DE UNICĂ FOLOSINȚĂ.
- Stiloul injector preumplut nu trebuie agitat.
- Stiloul injector preumplut conține părți din sticlă. Manevrați-l cu atenție. Dacă acesta cade pe o suprafață dură, nu-l folosiți. Folosiți un nou stilou injector preumplut pentru a efectua injecția.
- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă pot ajuta să decideți în ce zonă de piele se va injecta doza.
- Citiți Prospectul Taltz din interiorul acestei cutii pentru a afla mai multe despre medicamentul dumneavoastră.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Înainte de a utiliza stiloul injector preumplut Taltz, citiți și urmați cu atenție instrucțiunile pas cu pas.

Componentele stiloului injector preumplut



1 PREGĂTIȚI-VĂ

- 1a Scoateți stiloul injector preumplut din frigider.** Nu scoateți capacul de la bază până nu sunteți gata de injectare. **Așteptați 30 de minute** pentru a lăsa stiloul injector preumplut să se încălzească la temperatura camerei înainte de utilizare.

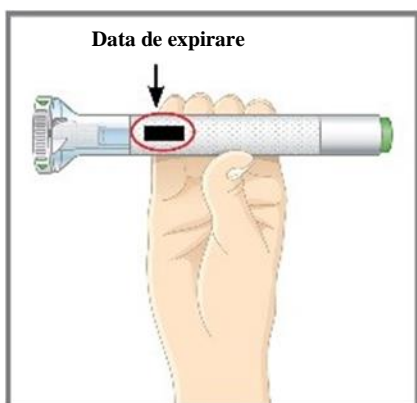


NU folosiți surse de căldură pentru a încălzi medicamentul, cum sunt un cuptor cu microunde, apă caldă, sau lumina directă a soarelui.

- 1b Adunați obiectele necesare pentru injecție:**

- 1 tampon cu alcool medicinal
- 1 bucată de vată sau o bucată de tifon
- 1 recipient de colectare pentru deșeuri ascuțite pentru aruncarea stiloului injector

1c



Inspectați stiloul injector preumplut. Verificați eticheta. Asigurați-vă că numele Taltz apare pe etichetă.

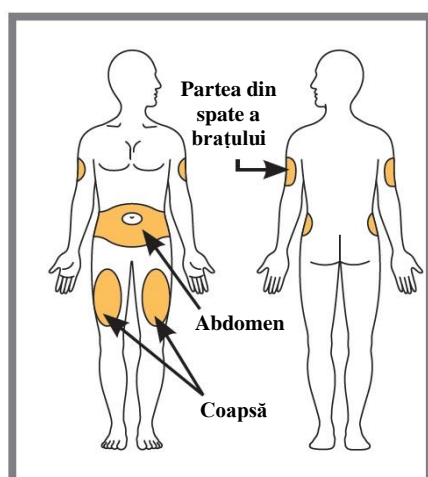
Medicamentul din interior trebuie să fie limpede. Culoarea sa poate varia de la incolor până la ușor gălbui.

Dacă vedeți oricare dintre următoarele, **NU UTILIZAȚI** stiloul injector preumplut, și aruncați-l conform indicațiilor:

- A trecut data expirării.
- Stiloul injector pare deteriorat.
- Medicamentul este tulbure, este vizibil maro, sau are particule mici.

1d **Spălați-vă mâinile înainte de injectarea medicamentului.**

1e



Alegeți locul de injectare.

Se poate injecta în abdomen (în burtă), în coapsă, sau în partea din spate a brațului. Pentru a o injecta în braț, veți avea nevoie de cineva care să vă ajute.

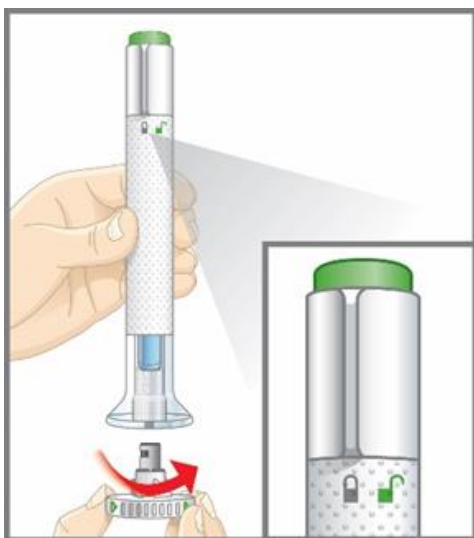
NU injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită sau unde aveți cicatrici sau vergeturi. **NU** injectați mai aproape cu 2,5 centimetri de ombilic (buric).

Alternați locul de injectare. **NU** injectați în același loc de fiecare dată. De exemplu, în cazul în care ultima injecție a fost în coapsa stângă, următoarea injecție ar trebui să fie în coapsa dreaptă, abdomen, sau partea din spate a oricăruia dintre brațe.

1f **Pregătiți-vă pielea.** Curățați-vă pielea cu un tampon cu alcool. Lăsați locul de injectare să se usuce în mod natural înainte de injectarea medicamentului.

2 INJEȚIA

2a



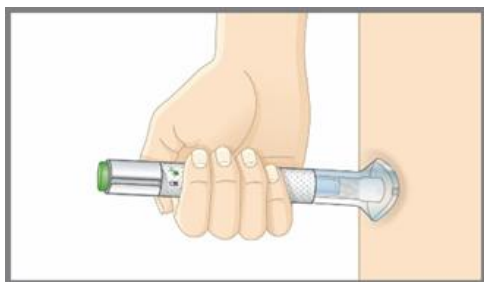
Asigurați-vă că inelul de blocare este în poziția de blocare.

Nu scoateți capacul de la bază până când nu sunteți gata de injectare. **NU** atingeți acul.

Răsuciți capacul de bază.

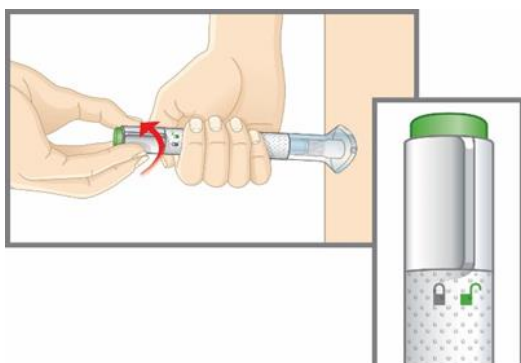
Aruncați capacul de la bază în coșul de gunoi. Nu va fi nevoie să puneți capacul de la bază din nou - făcând acest lucru se poate deteriora acul sau vă puteți răni accidental.

2b



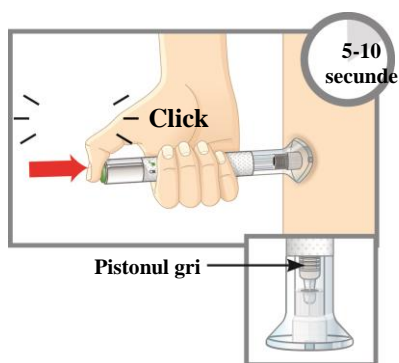
Așezați baza transparentă plat și ferm pe piele.

2c



Țineți baza pe piele, iar apoi rotiți inelul de blocare în poziția de deblocare. Acum sunteți gata să vă injectați.

2d



Apăsați butonul verde de injectare. Veți auzi un clic puternic (auzit tare).

Mențineți baza transparentă ferm pe piele. Veți auzi un al doilea clic puternic la aproximativ 10 secunde după primul. **Al doilea clic auzit tare vă indică faptul că injectarea este completă.**

Veți vedea, de asemenea, pistonul gri ajuns în partea de sus a bazei transparente.

Îndepărtați stiloul injector preumplut de pe piele.

Apăsați cu un tampon de vată sau cu tifon pe locul injectării. **NU** fricționați locul de injectare, deoarece acest lucru poate duce la vânătăi. Este posibil să aveți sângerări ușoare. Acest lucru este normal.

3 FINALIZAREA

3a



Aruncați stiloul injector preumplut.

NU puneți capacul de bază la loc. Aruncați stiloul injector într-un colector de deșeuri ascuțite sau conform indicațiilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.

Atunci când aruncați stiloul injector și colectorul de deșeuri ascuțite:

- Aruncați stiloul într-un colector de deșeuri ascuțite sau conform indicațiilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.
- Nu reciclați colectorul pentru deșeuri ascuțite odată ce acesta s-a umplut.
- Întrebați-vă medicul, farmacistul sau asistenta medicală despre modul de eliminare a medicamentelor pe care nu le mai folosiți.

Sfaturi privind siguranța

- Dacă aveți întrebări sau nevoie de ajutor cu stiloul injector preumplut, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.
- Dacă aveți probleme de vedere, NU utilizați stiloul injector preumplut fără ajutor de la o persoană instruită să-l folosească.
- Nu lăsați stiloul injector preumplut la îndemâna și vederea copiilor.
- Dacă nu aveți un colector de deșeuri ascuțite, întrebați-vă medicul, farmacistul sau asistenta medicală de unde puteți obține unul.

Întrebări frecvente

Î. Ce se întâmplă dacă văd bule de aer în stiloul injector preumplut?

R. Este normal să existe uneori bule de aer în stiloul injector preumplut. Taltz se administrează prin injectare sub piele (injecție subcutanată). Bulele de aer nu sunt o problemă în acest tip de injecție. Ele nu vă vor leza și nu vor afecta doza.

Î. Ce se întâmplă dacă există o picătură de lichid pe vârful acului, atunci când scot capacul de la bază?

R. Este în regulă dacă vedeți o picătură de lichid pe vârful acului. Acest lucru nu vă va leza și nu va afecta doza.

Î. Ce se întâmplă dacă am deblocat stiloul injector preumplut și am apăsător butonul de injectare verde înainte de a răsuci capacul de bază?

R. Nu scoateți capacul de bază. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.

Î. Trebuie să țin apăsător butonul de injectare până când injectarea este completă?

R. Acest lucru nu este necesar, dar vă poate ajuta să mențineți stiloul injector preumplut în echilibru și ferm în poziție, pe piele.

Î. Ce se întâmplă dacă nu s-a retras acul după injecție?

R. Nu atingeți acul și nu reaplicați capacul de la bază. Aruncați stiloul injector preumplut într-un colector de obiecte ascuțite, rezistent la înțepare, care poate fi închis. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.

Î. Ce se întâmplă dacă am auzit mai mult de 2 clicuri în timpul injecției - 2 clicuri tare și unul mai încet. Am primit complet injecția?

R. Unii pacienți pot auzi un clic încet chiar înainte de al doilea clic auzit tare. Acest lucru este normal. Nu îndepărtați stiloul injector preumplut de pe piele până când nu auziți al doilea clic tare.

Î. Cum pot ști dacă injecția este completă?

R. După ce apăsați butonul de injectare verde, veți auzi 2 clicuri puternice. Al doilea clic vă indică faptul că injectarea este completă. Veți vedea, de asemenea, pistonul gri ajuns în partea de sus a bazei transparente.

Î. Ce se întâmplă dacă stiloul injector este păstrat la temperatura camerei mai mult de 30 de minute?

R. Dacă este necesar, stiloul injector poate fi lăsat afară din frigider, la o temperatură care nu depășește 30 °C, timp de până la 5 zile, dacă este protejat de lumina directă a soarelui. Taltz trebuie aruncat dacă nu este utilizat în perioada de 5 zile de păstrare la temperatura camerei.

Citiți în întregime Instrucțiunile de utilizare și Prospectul pentru Taltz din interiorul acestei cutii pentru a afla mai multe despre medicamentul dumneavoastră

