

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje v 1 ml 80 mg ixekizumabu.

Ixekizumab sa tvorí v CHO bunkách (ovária čínskeho škrečka) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry a bezfarebný až žltkastý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza

Taltz je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u detí

Taltz je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Psoriatická artritída

Taltz v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom je určený na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) (pozri časť 5.1).

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom)

Taltz je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu (nr-AxSpA)

Taltz je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Taltz určený.

Dávkovanie

Ložisková psoriáza u dospelých

Odporúčaná dávka je 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg (jedna injekcia) v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg (jedna injekcia) každé 4 týždne (Q4W).

Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov)

Údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné u detí mladších ako 6 rokov (pozri časť 5.1). Dostupné údaje nepodporujú dávkovanie u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg. Odporúčaná dávka podávaná formou subkutánnej injekcie u detí, je v závislosti od nasledovných hmotnostných kategórií:

| Telesná hmotnosť dieťaťa | Odporúčaná úvodná dávka (0. týždeň) | Odporúčaná dávka podávaná následne každé 4 týždne (Q4W) |
|--------------------------|-------------------------------------|---|
| viac ako 50 kg | 160 mg (dve 80 mg injekcie) | 80 mg |
| 25 až 50 kg | 80 mg | 40 mg |

U detí, ktorým bola predpísaná dávka 80 mg, sa Taltz môže podať priamo z naplnenej injekčnej striekačky.

Návod na prípravu 40 mg dávky pozri v časti 6.6. Dávky nižšie ako 80 mg musí pripraviť zdravotnícky pracovník.

Taltz nie je určený na použitie u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg. Telesné hmotnosti pediatrických pacientov musia byť pred podaním každej dávky zaznamenané a pravidelne kontrolované.

Psoriatická artritída

Odporúčaná dávka je 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg (jedna injekcia) každé 4 týždne. Odporúčané dávkovanie pre pacientov s psoriatickou artritídou so súčasnou stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou.

Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu)

Odporúčaná dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne (ďalšie informácie pozri v časti 5.1).

Pri všetkých indikáciách (ložisková psoriáza u dospelých a detí, psoriatická artritída, axiálna spondyloartritída) je potrebné zvážiť prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa neobjavila žiadna odpoveď ani po 16 až 20 týždňoch liečby. U niektorých pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou môže nastať zlepšenie počas pokračovania liečby dlhšie ako 20 týždňov.

Osobitné skupiny

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Porucha funkcie obličiek a pečene

V týchto skupinách pacientov nebol Taltz skúmaný. Odporúčanú dávku nemožno stanoviť.

Pediatrická populácia

Pediatrická ložisková psoriáza (telesná hmotnosť nižšia ako 25 kg a vek menej ako 6 rokov)
Neexistuje žiadne relevantné použitie Taltzu u detí s hmotnosťou nižšou ako 25 kg a mladších ako 6-ročných v liečbe stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy.

Pediatrická psoriatická artritída

Bezpečnosť a účinnosť Taltzu u detí a dospelých vo veku od 2 do menej ako 18 rokov v liečbe psoriatickej artritídy (kategória juvenilnej idiopatickej artritídy) neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Taltzu u detí vo veku do 2 rokov na indikáciu psoriatickej artritídy.

Spôsob podávania

Subkutánne použitie.

Taltz je určený na podávanie v subkutánnej injekcii. Miesta podania injekcie sa môžu striedať. Ak je to možné, oblasti kože s výskytom psoriázy sa nemajú používať ako miesta vpichu. Roztok/striekačka sa nemá triasť.

Ak lekár rozhodne, že je to vhodné, môže si pacient po riadnom zácviku v technike podávania subkutánnej injekcie podávať injekciu Taltzu sám. Lekár však má zabezpečiť vhodné sledovanie pacientov. Všeobecné pokyny na podávanie lieku sú uvedené v písomnej informácii a v návode na použitie.

Dávky nižšie ako 80 mg, ktoré vyžadujú prípravu dávky, má podávať iba zdravotnícky pracovník.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Liečba Taltzom sa spája so zvýšeným výskytom infekcií, ako sú napríklad infekcie horných dýchacích ciest, kandidóza ústnej dutiny, konjunktivitída a tineá (pozri časť 4.8).

Taltz sa má u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou alebo s anamnézou opakujúcej sa infekcie používať s opatrnosťou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie. Ak infekcia vznikne, pacienti majú byť dôsledne sledovaní a liečba Taltzom ukončená, ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou. Kým sa infekcia nevylieči, v liečbe Taltzom sa nemá pokračovať.

Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC treba zvážiť protituberkulóznu liečbu.

Precitlivosť

Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane niekoľkých prípadov anafylaxie, angioedému a žihľavky a zriedkavo neskoré (10-14 dní po podaní injekcie) závažné reakcie z precitlivosti, vrátane celkovej žihľavky, dyspnoe a vysokých titulov protilátok. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Zápalové črevné ochorenie (vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy)

Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní ixekizumabu (pozri časť 4.8). Používanie ixekizumabu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, má sa liečba ixekizumabom prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu.

Imunizácia

Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. O reakcii na živé vakcíny nie sú k dispozícii žiadne údaje; údaje o reakciách na inaktivované vakcíny sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V štúdiách s ložiskovou psoriázou nebola bezpečnosť Taltzu v kombinácii s inými imuno-modulačnými liekmi alebo s fototerapiou skúmaná.

V populačných farmakokinetických analýzach neovplyvňovalo súbežné podávanie perorálnych kortikosteroidov, NSAID, sulfasalazínu alebo metotrexátu klírens ixekizumabu.

Substráty cytochrómu P450

Výsledky štúdie interakcií u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou stanovili, že 12-týždňové podávanie ixekizumabu s látkami metabolizovanými CYP3A4 (t.j. midazolam), CYP2C9 (t.j. warfarín), CYP2C19 (t.j. omeprazol), CYP1A2 (t.j. kofeín) alebo CYP2D6 (t.j. dextrometorfán) nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku týchto látok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o používaní ixekizumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky týkajúce sa gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je počas gravidity vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Taltzu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ixekizumab vylučuje do ľudského mlieka alebo či sa po použití systémovo vstrebáva. Avšak ixekizumab sa vylučuje v nízkych hladinách do mlieka opíc makak cynomolgus. Je

potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu a potom sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu.

Fertilita

Účinnok ixekizumabu na ľudskú fertilitu ešte nebol skúmaný. Štúdie na zvieratách nepreukazujú priame ani nepriame škodlivé účinky týkajúce sa fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Taltz nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli reakcie v mieste podania injekcie (15,5 %) a infekcie horných dýchacích ciest (16,4 %) (najčastejšie nazofaryngitída).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a postmarketingových hlásení (tabuľka č.1) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú prvé. V rámci každej skupiny frekvencií sa nežiaduce reakcie na lieky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie každej nežiaducej reakcie založená na tejto konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V zaslepených a otvorených klinických skúšaníach zameraných na ložiskovú psoriázu, psoriatickú artritídu, axiálnu spondyloartritídu a iné autoimunitné ochorenia bolo Taltzom liečených celkom 8 956 pacientov. Z týchto bolo 6 385 pacientov exponovaných Taltzu najmenej jeden rok, čo súhrnne predstavuje 19 833 dospelých paciento-rokov expozície a 196 detí, čo súhrnne predstavuje 207 paciento-rokov expozície.

Tabuľka č. 1. Prehľad nežiaducich reakcií v klinických skúšaníach a postmarketingových hláseniach

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia výskytu | Nežiaduce reakcie |
|---|--------------------|--|
| Infekcie a nákazy | veľmi časté | infekcie horných dýchacích ciest |
| | časté | tinea, herpes simplex (mukokutánný) |
| | menej časté | chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída |
| | zriedkavé | ezofageálna kandidóza |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | menej časté | neutropénia, trombocytopénia |
| Poruchy imunitného systému | menej časté | angioedém |
| | zriedkavé | anafylaxia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | časté | orofaryngálna bolesť |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | časté | nevoľnosť |
| | menej časté | zápalové črevné ochorenie |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | menej časté | žihľavka, vyrážka, ekzém |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | veľmi časté | reakcie v mieste podania injekcie ^a |

^a pozri časť opis vybraných nežiaducich reakcií.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

Najčastejšie pozorované reakcie v mieste podania injekcie boli erytém a bolesť. Tieto reakcie boli prevažne slabej až stredne ťažkej intenzity a nevedli k ukončeniu podávania Taltzu.

V štúdiách s ložiskovou psoriázou u dospelých boli reakcie v mieste podania častejšie u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg v porovnaní so skupinou s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg (25 % oproti 14 % u kombinovaných skupín Q2W a Q4W). V štúdiách s psoriatickou artritídou boli reakcie v mieste podania častejšie u pacientov s telesnou hmotnosťou < 100 kg v porovnaní so skupinou s telesnou hmotnosťou ≥ 100 kg (24 % oproti 13 % u kombinovaných skupín Q2W a Q4W).

V štúdiách s axiálnou spondyloartritídou boli reakcie v mieste podania injekcie u pacientov s telesnou hmotnosťou < 100 kg podobné ako v skupine s telesnou hmotnosťou ≥ 100 kg (14 % oproti 9 % v kombinovaných skupinách Q2W a Q4W). Častejší výskyt reakcií v mieste podania u kombinovaných skupín Q2W a Q4W nemal za následok zvýšenie výskytu ukončenia liečby v štúdiách s ložiskovou psoriázou, ani v štúdiách s psoriatickou artritídou alebo axiálnou spondyloartritídou.

Vyššie opísané výsledky sa získali s Taltzom s pôvodným zložením. V jednoducho zaslepenej, randomizovanej skríženej štúdií so 45 zdravými jedincami, porovnávajúcej pôvodné zloženie s upraveným zložením bez citrátov, sa počas injekcie dosiahlo štatisticky významne nižšie skóre bolesti (hodnotené pomocou vizuálnej analógovej stupnice – VAS) pri bezcitrátovom zložení v porovnaní s pôvodným zložením (rozdiel v LS priemernom VAS skóre -21,69) a 10 minút po injekcii (rozdiel v LS priemernom VAS skóre -4,47).

Infekcie

V placebom kontrolovanej časti klinických skúšaní fázy III s ložiskovou psoriázou u dospelých boli infekcie hlásené u 27,2 % pacientov liečených Taltzom počas až 12 týždňov, v porovnaní s 22,9 % pacientov liečených placebom.

Väčšina infekcií bola nezávažná a miernej až stredne závažnej intenzity a väčšina z nich nevyžadovala prerušenie liečby. Závažné infekcie sa vyskytli u 13 (0,6 %) pacientov liečených Taltzom

a u 3 (0,4 %) pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4). Počas celej liečebnej doby boli infekcie hlásené u 52,8 % pacientov liečených Taltzom (46,9 zo 100 paciento-rokov). Závažné infekcie boli hlásené u 1,6 % pacientov liečených Taltzom (1,5 zo 100 paciento-rokov).

Zaznamenaná miera výskytu infekcií v klinických skúšaníach s psoriatickou artritídou a axiálnou spondyloartritídou bola podobná miere výskytu zaznamenatej v štúdiách s ložiskovou psoriázou, s výnimkou výskytu nežiaducich reakcií chrípky a konjunktivitídy, ktoré boli časté u pacientov s psoriatickou artritídou.

Laboratórne hodnotenie neutropénie a trombocytopénie

V štúdiách s ložiskovou psoriázou sa u 9 % pacientov liečených Taltzom pozorovala neutropénia. Vo väčšine prípadov počet krvných neutrofilov bol $\geq 1\ 000$ buniek/mm³. Takéto hladiny neutropénie môžu pretrvávajúť, fluktuovať alebo byť dočasné. U 0,1 % pacientov užívajúcich Taltz sa pozoroval počet neutrofilov $< 1\ 000$ buniek/mm³. Vo všeobecnosti neutropénia nevyžadovala prerušenie podávania Taltzu. U 3 % pacientov vystavených Taltzu sa zmenila hladina počtu krvných doštičiek z normálnej základnej hodnoty na hodnoty $< 150\ 000$ doštičiek/mm³ a $\geq 75\ 000$ doštičiek/mm³. Trombocytopénia môže pretrvávajúť, fluktuovať alebo byť dočasná.

Frekvencia výskytu neutropénie a trombocytopénie v klinických skúšaníach s psoriatickou artritídou a axiálnou spondyloartritídou je podobná ako frekvencia ich výskytu v štúdiách s ložiskovou psoriázou.

Imunogenicita

Približne u 9 - 17 % dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou liečených Taltzom v odporúčanom dávkovacom režime sa vytvorili protilátky proti lieku, väčšina ktorých mala nízke titre a nesúviseli so zníženou klinickou odpoveďou do 60. týždňa liečby. Avšak približne u 1 % pacientov liečených Taltzom sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace s nízkymi koncentraciami lieku a zníženou klinickou odpoveďou.

Medzi pacientmi s psoriatickou artritídou liečených Taltzom v odporúčanom dávkovacom režime počas až 52 týždňov sa približne u 11 % vytvorili protilátky proti tomuto lieku, z ktorých väčšina mala nízky titer a približne u 8 % boli potvrdené neutralizačné protilátky. Nebola pozorovaná žiadna zrejma súvislosť medzi prítomnosťou neutralizačných protilátok a ich vplyvom na koncentráciu alebo účinnosť lieku.

U pediatrických pacientov liečených Taltzom v odporúčanom dávkovacom režime až do 12 týždňov si 21 pacientov (18 %) vytvorilo protilátky proti tomuto lieku, asi polovica z nich mala nízky titer a u 5 pacientov (4 %) sa potvrdili neutralizačné protilátky spojené s nízkou koncentráciou lieku. Nebola pozorovaná žiadna spojitosť s klinickou odpoveďou ani nežiaducimi účinkami.

U pacientov s axiálnou spondyloartritídou s rádiologickým dôkazom, ktorí boli liečení Taltzom s odporúčaným dávkovacím režimom až 16 týždňov, sa u 5,2 % objavili protilátky proti lieku, z ktorých väčšina mala nízke titre a u 1,5 % (3 pacienti) sa objavili neutralizačné protilátky (NAb). U týchto 3 pacientov mali NAb-pozitívne vzorky nízke koncentrácie ixekizumabu a žiaden z týchto pacientov nedosiahol odpoveď ASAS40. Spomedzi pacientov s nr-axSpA, ktorí boli liečení Taltzom s odporúčaným dávkovacím režimom počas až 52 týždňov, sa u 8,9 % objavili protilátky proti lieku, z ktorých všetky mali nízke titre, ani u jedného pacienta sa nevyskytli neutralizačné protilátky a nebola pozorovaná žiadna zjavná súvislosť medzi prítomnosťou protilátok a koncentráciou, účinnosťou či bezpečnosťou lieku.

V žiadnej indikácii nebola jasne preukázaná súvislosť medzi imunogenicitou a liečbou vyvolanými nežiaducimi udalosťami.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pozorovaný u detí s ložiskovou psoriázou liečených Taltzom každé 4 týždne je v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou, s výnimkou častých

konjunktivitíd, chrípky a urtikárie. Zápalové ochorenie čriev bolo tiež častejšie u pediatrických pacientov, hoci sa vyskytovalo s frekvenciou menej často. V pediatrickej klinickej štúdií kontrolovanej placebom sa počas 12 týždňov vyskytla Crohnova choroba u 0,9 % pacientov v skupine s Taltzom a 0 % pacientov v skupine s placebom. Crohnova choroba sa vyskytla u 4 pacientov liečených Taltzom (2,0 %) počas kombinovaných placebom kontrolovaných a udržiavacích období v pediatrickej klinickej štúdií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dávky do 180 mg sa podávali subkutánne v klinických skúšaníach bez dávku limitujúcej toxicity. V klinických štúdiách boli hlásené predávkovania až do 240 mg v jednom subkutánnom podaní bez akýchkoľvek závažných nežiaducich účinkov.

V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný na všetky prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a aby sa okamžite začalo s príslušnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC13

Mechanizmus účinku

Ixekizumab je monoklonálna protilátka IgG4, ktorá sa s vysokou afinitou (< 3 pM) a špecificitou viaže na interleukín 17A (ako IL-17A aj IL-17A/F). Zvýšené koncentrácie interleukínu IL-17A hrajú úlohu v patogenéze psoriázy prostredníctvom podpory proliferácie a aktivácie keratinocytov, ako aj v patogenéze psoriatickej artritídy a axiálnej spondyloartritídy, potencovaním zápalu vedúceho k erozívne mu poškodeniu kostí a patologickej tvorbe novej kosti. Neutralizácia IL-17A ixekizumabom túto aktivitu inhibuje. Ixekizumab sa neviaže na ligandy IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ani IL-17F.

Väzbové testy in vitro potvrdili, že ixekizumab sa neviaže na ľudské Fcγ receptory I, IIa a IIIa ani na zložku komplementu C1q.

Farmakodynamické účinky

Ixekizumab moduluje biologické odpovede, ktoré sú vyvolané alebo regulované interleukínom IL-17A. Na základe údajov z biopsie psoriatickej kože z klinického skúšania fázy I bol zaznamenaný od dávky závislý trend znižovania hrúbky epidermy, množstva proliferujúcich keratinocytov, T-buniek a dendritických buniek, ako aj redukcie lokálnych zápalových markerov od počiatku po 43. deň. Priamym dôsledkom je, že liečba ixekizumabom redukuje erytém, induráciu a šupinatosť kože v léziách ložiskovej psoriázy.

Ukázalo sa, že Taltz znižuje (do 1 týždňa liečby) hladinu C-reaktívneho proteínu, ktorý je známkou zápalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ložisková psoriáza u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť Taltzu sa hodnotili v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III u dospelých pacientov (N = 3 866) so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu (UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Účinnosť a bezpečnosť Taltzu sa tiež hodnotili v porovnaní s etanerceptom (UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Pacienti randomizovaní na Taltz, ktorí boli sPGA (0,1) (static Physicians Global Assessment) respondéri v 12. týždni, boli re-randomizovaní na podávanie placebo alebo Taltzu počas ďalších 48 týždňov (UNCOVER-1 a UNCOVER-2); pacienti randomizovaní na placebo, etanercept alebo Taltz, ktorí boli sPGA (0,1) non-respondéri, dostávali Taltz počas ďalších až 48 týždňov. Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť bola ďalej hodnotená vo všetkých troch štúdiách u pacientov, ktorí sa zúčastnili celého priebehu štúdie, počas celkovo až 5 rokov.

64 % pacientov dostalo predtým systémovú liečbu (biologickú, konvenčnú systémovú alebo psoralen a liečbu ultrafialovým žiarením A (PUVA)), 43,5 % fototerapiu, 49,3 % konvenčnú systémovú liečbu a 26,4 % biologickú liečbu. 14,9 % dostalo aspoň jeden anti-TNF alfa liek a 8,7 % anti-IL-12/IL-23 liek. 23,4 % pacientov malo pri vstupnom vyšetrení v anamnéze psoriatickú artritídu.

Vo všetkých troch klinických skúšaniach bolo koprímárnym koncovým ukazovateľom percento pacientov, ktorí dosiahli v porovnaní s placebom odpoveď PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) a sPGA s hodnotou „0“ („čisté“) alebo „1“ („minimálne“) v 12. týždni. Medián vstupného PASI skóre bol v rozmedzí od 17,4 do 18,3; 48,3 % až 51,2 % pacientov malo vstupné sPGA skóre zodpovedajúce ťažkému alebo veľmi ťažkému ochoreniu a priemernú vstupnú hodnotu na numerickej škále svrbenia kože (Numeric Rating Scale, itch NRS) v rozmedzí od 6,3 do 7,1.

Klinická odpoveď v 12. týždni

Do UNCOVER-1 bolo randomizovaných 1 296 pacientov (1:1:1) na podávanie placebo alebo Taltzu (80 mg každé dva alebo štyri týždne [Q2W alebo Q4W] po podaní 160 mg počiatocnej dávky) po dobu 12 týždňov.

Tabuľka č. 2. Výsledky účinnosti v 12. týždni z UNCOVER-1

| Koncové ukazovatele | Počet pacientov (%) | | | Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI) | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|--|-------------------|
| | Placebo (N = 431) | Taltz 80 mg Q4W (N = 432) | Taltz 80 mg Q2W (N = 433) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA s hodnotou „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne) | 14 (3,2) | 330 (76,4) ^a | 354 (81,8) ^a | 73,1 (68,8; 77,5) | 78,5 (74,5; 82,5) |
| sPGA s hodnotou „0“ (čisté) | 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) |
| Pokles v škále svrbenia Itch NRS \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) |

Skratky: N = počet pacientov v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat population)

Upozornenie: pacienti s chýbajúcimi údajmi sa počítali ako non-respondéri

^a p < 0,001 v porovnaní s placebom

^b Pacienti s itch NRS \geq 4 pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

Do UNCOVER-2 bolo randomizovaných 1 224 pacientov (1:2:2:2) na podávanie placebo alebo Taltzu (80 mg každé dva alebo štyri týždne [Q2W alebo Q4W] po 160 mg počiatočnej dávke) alebo etanerceptu 50 mg dvakrát týždenne počas 12 týždňov.

Tabuľka č. 3. Výsledky účinnosti v 12. týždni z UNCOVER-2

| Koncové ukazovatele | Počet pacientov (%) | | | | Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI) | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|-------------------|
| | Placebo (N = 168) | Taltz 80 mg Q4W (N = 347) | Taltz 80 mg Q2W (N = 351) | Etanercept 50 mg dvakrát týždenne (N = 358) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne) | 4 (2,4) | 253 (72,9) ^{a,b} | 292 (83,2) ^{a,b} | 129 (36,0) ^a | 70,5 (65,3; 75,7) | 80,8 (76,3; 85,4) |
| sPGA „0“ (čisté) | 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 | 315 (89,7) ^a | 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) |
| Pokles v škále svrbenia Itch NRS ≥ 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) |

Skratky: N = počet pacientov v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat population)

Upozornenie: pacienti s chýbajúcimi údajmi sa počítali ako non-respondéri

^a $p < 0,001$ v porovnaní s placebom

^b $p < 0,001$ v porovnaní s etanerceptom

^c $p < 0,01$ v porovnaní s placebom

^d *Pacienti s itch NRS ≥ 4 pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306*

Do UNCOVER-3 bolo randomizovaných 1 346 pacientov (1:2:2:2) na podávanie placebo alebo Taltzu (80 mg každé dva alebo štyri týždne [Q2W alebo Q4W] po 160 mg počiatočnej dávke) alebo etanerceptu 50 mg dvakrát týždenne po dobu 12 týždňov.

Tabuľka č. 4. Výsledky účinnosti v 12. týždni z UNCOVER 3

| Koncové ukazovatele | Počet pacientov (%) | | | | Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI) | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|-------------------|
| | Placebo (N = 193) | Taltz 80 mg Q4W (N = 386) | Taltz 80 mg Q2W (N = 385) | Etanercept 50 mg dvakrát týždenne (N = 382) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA s hodnotou „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne) | 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 s hodnotou „0“ (čisté) | 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) |
| Pokles v škále svrbenia Itch NRS ≥ 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) |

Skratky: N = počet pacientov v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat population)

Upozornenie: pacienti s chýbajúcimi údajmi sa počítali ako non-respondéri

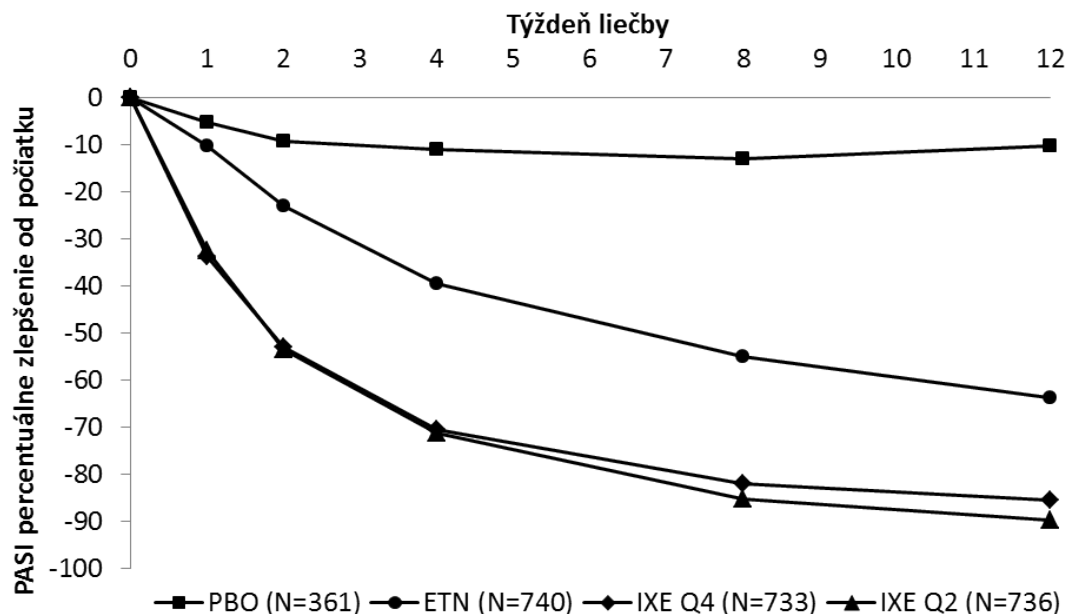
^a *p < 0,001 v porovnaní s placebo*

^b *p < 0,001 v porovnaní s etanerceptom*

^c *Pacienti s itch NRS ≥ 4 pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, Etanercept N = 312*

Taltz bol spojený s rýchlym nástupom účinnosti s > 50 % znížením priemerného PASI do 2. týždňa (obrázok č. 1). Percento pacientov, ktorí dosiahli PASI 75, bolo signifikantne vyššie u Taltzu v porovnaní s placebo a etanerceptom už v 1. týždni. Približne 25 % pacientov liečených Taltzom dosiahlo PASI skóre < 5 do 2. týždňa, viac ako 55 % dosiahlo PASI skóre < 5 do 4. týždňa a ich počet sa zvýšil na 85 % do 12. týždňa (v porovnaní s 3 %, 14 % a 50 % u etanerceptu). Významné zlepšenie závažnosti svrbenia bolo pozorované u pacientov liečených Taltzom v 1. týždni.

Obrázok č. 1. PASI skóre, percentuálne zlepšenie pri každej návšteve od počiatku (mBOCF) v populácii so zámerom liečiť (ITT populácii) v priebehu fázy indukčného dávkovania - UNCOVER-2 a UNCOVER-3



Účinnosť a bezpečnosť Taltzu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť, iniciálnu závažnosť PASI, umiestnenie ložiska, konkurentnú psoriatickú artritídu a predchádzajúcu biologickú liečbu. Taltz bol účinný u pacientov doteraz neliečených systémovou liečbou, doteraz neliečených biologickou liečbou, u pacientov, ktorí podstúpili biologickú/anti-TNF liečbu aj u pacientov, u ktorých biologická/anti-TNF liečba zlyhala.

Z pacientov, ktorí boli sPGA (0,1) non-respondéri na etanercept v 12. týždni v UNCOVER-2 (N = 200) a ktorí boli prestavení na Taltz 80 mg Q4W po 4-týždňovom období bez podávania liečiva („washout“ obdobie), po 12 týždňoch liečby Taltzom 73 % pacientov dosiahlo sPGA (0,1) a 83,5 % pacientov PASI 75.

V 2 klinických skúšaní, ktoré zahŕňali aktívny komparátor (UNCOVER-2 a UNCOVER-3), bola miera výskytu závažných nežiaducich účinkov u etanerceptu aj u Taltzu 1,9 % a miera ukončenia liečby kvôli nežiaducim účinkom bola 1,2 % u etanerceptu a 2,0 % u Taltzu. Miera výskytu infekcií bola 21,5 % u etanerceptu a 26,0 % u Taltzu, pričom 0,4 % bolo závažných s etanerceptom a 0,5 % s Taltzom.

Udržanie odpovede v 60. týždni a počas až 5 rokov

Pacienti pôvodne randomizovaní na Taltz, ktorí reagovali na liečbu v 12. týždni (t.j. sPGA skóre s hodnotou 0,1) v UNCOVER-1 aj UNCOVER-2, boli re-randomizovaní na dobu ďalších 48 týždňov liečby placebo alebo Taltzom (80 mg každé štyri alebo dvanásť týždňov [Q4W alebo Q12W]).

U respondérov s sPGA (0,1) v 12. týždni, re-randomizovaných na vysadenie liečby (t.j. na placebo), bol medián času do relapsu (sPGA \geq 3) 164 dní v integrovaných štúdiách UNCOVER-1 a UNCOVER-2. Z týchto pacientov 71,5 % znovu dosiahlo odpoveď aspoň sPGA (0,1) v priebehu 12 týždňov po opakovanom nastavení na Taltz 80 mg Q4W.

Tabuľka č. 5. Udržanie odpovede a účinnosti v 60. týždni (štúdie UNCOVER-1 a UNCOVER-2)

| Koncové ukazovatele | Počet pacientov (%) | | | | Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI) | |
|--|---|---|---|---|--|---|
| | 80 mg Q4W (indukcia) / Placebo (udržanie) (N = 191) | 80 mg Q2W (indukcia) / Placebo (udržanie) (N = 211) | 80 mg Q4W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) (N = 195) | 80 mg Q2W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) (N = 221) | 80 mg Q4W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) | 80 mg Q2W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) |
| Udržané sPGA „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne) | 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) |
| Udržané alebo dosiahnuté sPGA „0“ (čisté) | 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) |
| Udržané alebo dosiahnuté PASI 75 | 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) |
| Udržané alebo dosiahnuté PASI 90 | 9 (4,7) | 10 (4,7) | 130 (66,7) ^a | 169 (76,5) ^a | 62,0 (54,7; 69,2) | 71,7 (65,4; 78,0) |
| Udržané alebo dosiahnuté PASI 100 | 3 (1,6) | 6 (2,8) | 97 (49,7) ^a | 127 (57,5) ^a | 48,2 (40,9; 55,4) | 54,6 (47,7; 61,5) |

Skratky: N = počet pacientov v analyzovanej populácii

Upozornenie: pacienti s chýbajúcimi údajmi sa počítajú ako non-respondéri

^ap < 0,001 v porovnaní s placebom

Taltz bol účinný pri udržaní odpovede u pacientov bez predchádzajúcej systémovej liečby, bez predchádzajúcej biologickej liečby, u pacientov s anamnézou biologickej/anti-TNF liečby aj u pacientov, u ktorých biologická/anti-TNF liečba zlyhala.

V porovnaní s placebom a etanerceptom sa prejavilo signifikantne väčšie zlepšenie od vstupného vyšetrenia do 12. týždňa u nechtovej psoriázy (pri meraní podľa Indexu závažnosti nechtovej psoriázy [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI]), u psoriázy pokožky hlavy (pri meraní podľa Indexu závažnosti psoriázy pokožky hlavy [Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI]) a u palmoplantárnej psoriázy (pri meraní podľa Indexu závažnosti palmoplantárnej psoriázy [Psoriasis Palmoplantar Severity Index, PPASI]) a u pacientov liečených Taltzom, ktorí boli v 12. týždni respondéri na liečbu s sPGA (0,1), sa udržali aj v 60. týždni.

Z 591 osôb liečených Taltzom Q2W počas indukčnej fázy a následne Q4W v štúdiách UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3, 427 osôb ukončilo 5-ročnú liečbu Taltzom, z nich 101 pacientov potrebovalo zvýšenie dávky. Z pacientov, ktorí dokončili 264. týždeň (N = 427) malo 295 pacientov (69 %), 289 pacientov (68 %) a 205 pacientov (48 %) v 264. týždni odpoveď sPGA (0,1), PASI 90 a PASI 100 v uvedenom poradí. Po indukčnej fáze štúdií UNCOVER-1 a UNCOVER-2 sa zozbierali dotazníky DLQI, kde bola odpoveď DLQI (0,1) pozorovaná u 113 pacientov (66 %).

Kvalita života/výsledky hlásené pacientom

V 12. týždni a počas klinických skúšaní sa Taltz spájal so štatisticky signifikantným zlepšením v kvalite života spojenej so zdravím meraným priemerným poklesom oproti východiskovému stavu podľa Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) (Taltz 80 mg Q2W od -10,2 do -11,1, Taltz 80 mg Q4W od -9,4 do -10,7, etanercept od -7,7 do -8,0 a placebo od -1,0 do -2,0). Signifikantne väčší podiel pacientov liečených Taltzom dosiahol DLQI 0 alebo 1. Signifikantne väčší podiel pacientov liečených Taltzom dosiahol redukcii Itch NRS ≥ 4 body v 12.

týždni (84,6 % pre Taltz Q2W, 79,2 % pre Taltz Q4W a 16,5 % pre placebo) a benefit bol udržaný počas celého času až do 60. týždňa u pacientov liečených Taltzom, ktorí boli sPGA (0 alebo 1) respondéri v 12. týždni. Neboli žiadne dôkazy zhoršenia depresie počas 60 týždňov liečby Taltzom podľa hodnotenia Stručného súpisu sebahodnotiacej depresívnej symptomatológie (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

Priame porovnávacie postmarketingové štúdie

IXORA-S: v dvojito zaslepenej štúdii bol Taltz lepší v porovnaní s ustekinumabom v primárnom celi štúdie odpoveď PASI 90 v 12. týždni (tabuľka č. 6). Nástup odpovede bol lepší pre PASI 75 už v 2. týždni ($p < 0,001$) a pre PASI 90 a PASI 100 od 4. týždňa ($p < 0,001$). Superiorita Taltzu oproti ustekinumabu bola preukázaná aj v podskupinách stratifikovaných podľa hmotnosti.

Tabuľka č. 6. Pomer odpovedí PASI v porovnávacjej štúdii ixekizumabu s ustekinumabom

| | 12. týždeň | | 24. týždeň | | 52. týždeň | |
|-----------------|-------------------------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|
| | Taltz* | ustekinumab** | Taltz* | ustekinumab** | Taltz* | ustekinumab** |
| Pacienti (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 %) |

* 160 mg ixekizumabu sa podávalo ako nasycovacia dávka, po ktorej nasledovala 80 mg dávka v týždňoch 2, 4, 6, 8, 10 a 12, a potom 80 mg Q4W

** Dávkovanie podľa hmotnosti: Pacientom liečeným ustekinumabom sa podávalo 45 mg alebo 90 mg v týždňoch 0 a 4, potom každých 12 týždňov až do 52. týždňa (dávkované podľa hmotnosti v súlade so schváleným dávkovaním)

[§] $p < 0,01$ v porovnaní s ustekinumabom (hodnota p bola definovaná len pre primárny koncový ukazovateľ)

IXORA-R: účinnosť a bezpečnosť Taltzu boli tiež skúmané v 24-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelným usporiadaním skupín, v ktorej sa porovnávali Taltz a guselkumab, kde Taltz preukázal superioritu už v 4. týždni v dosiahnutí úplného vyčistenia kože a v primárnom celi štúdie (PASI 100 v 12. týždni) a non-inferioritu v PASI 100 v 24. týždni (tabuľka 7).

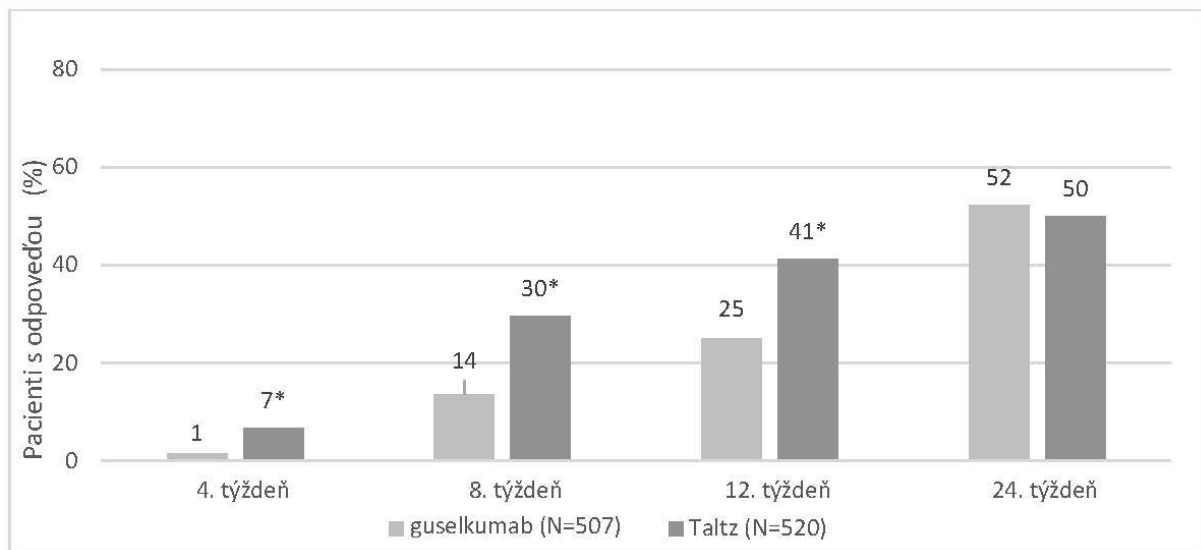
Tabuľka č. 7. Ukazovatele účinnosti z porovnávacjej štúdie ixekizumabu oproti guselkumabu, ITT populácia^a

| Koncový ukazovateľ | Časový úsek | guselkumab (N = 507) odpoveď, n (%) | ixekizumab (N = 520) odpoveď, n (%) | rozdiel (IXE - GUS), % (CI) | p-hodnota |
|--------------------------------|-------------|---|---|-----------------------------------|-----------|
| Primárny cieľ | | | | | |
| PASI 100 | 12. týždeň | 126 (24,9) | 215 (41,3) | 16,5 (10,8; 22,2) | <0,001 |
| Hlavné sekundárne ciele | | | | | |
| PASI 75 | 2. týždeň | 26 (5,1) | 119 (22,9) | 17,8 (13,7; 21,8) | <0,001 |
| PASI 90 | 4. týždeň | 40 (7,9) | 109 (21,0) | 13,1 (8,9; 17,3) | <0,001 |
| PASI 100 | 4. týždeň | 7 (1,4) | 35 (6,7) | 5,4 (3,0; 7,7) | <0,001 |
| PASI 90 | 8. týždeň | 182 (35,9) | 304 (58,5) | 22,6 (16,6; 28,5) | <0,001 |
| sPGA (0) | 12. týždeň | 128 (25,2) | 218 (41,9) | 16,7 (11,0; 22,4) | <0,001 |
| PASI 50 | 1. týždeň | 47 (9,3) | 143 (27,5) | 18,2 (13,6; 22,8) | <0,001 |
| PASI 100 | 8. týždeň | 69 (13,6) | 154 (29,6) | 16,0 (11,1; 20,9) | <0,001 |
| PASI 100 | 24. týždeň | 265 (52,3) | 260 (50,0) | -2,3 (-8,4; 3,8) | 0,414 |

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = počet pacientov v analyzovanej populácii; n = počet pacientov v špecifikovanej kategórii; PASI = psoriasis area and severity index; sPGA = static physician global assessment.

^a koncové ciele boli hierarchizované v tomto poradí

Obrázok č. 2: PASI 100 v 4., 8., 12. a 24. týždni, NRI



*p < 0,001 oproti guselkumabu v 4., 8., a 12. týždni

NRI = imputácia non-respondérov

Účinnosť pri genitálnej psoriáze

Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie (IXORA-Q) sa uskutočnilo u 149 dospelých osôb (24 % žien) so stredne ťažkou až ťažkou genitálnou psoriázou (genitálne skóre sPGA ≥ 3), s minimálnym postihnutím povrchu tela (BSA) 1 % (60,4 % malo BSA ≥ 10 %) a u ktorých zlyhala alebo nebola tolerovaná aspoň jedna lokálna liečba genitálnej psoriázy. Pacienti mali aspoň stredne ťažkú ložiskovú psoriázu (definovanú ako sPGA skóre ≥ 3 a boli kandidátmi na fototerapiu a/alebo systémovú liečbu) najmenej 6 mesiacov.

Pacienti randomizovaní na Taltz dostali počiatočnú dávku 160 mg, po ktorej nasledovalo 80 mg každé 2 týždne po dobu 12 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli minimálne „0“ (čistú) alebo „1“ (minimálnu) odpoveď v genitálnom sPGA (genitálne sPGA 0/1). V 12. týždni signifikantne viac pacientov v skupine s Taltzom ako v skupine s placebom dosiahlo genitálne sPGA 0/1 a sPGA 0/1 nezávisle od vstupného BSA (vstupné BSA 1 % - < 10 % resp. ≥ 10 %: genitálne sPGA „0“ alebo „1“: Taltz 71 % resp. 75 %; placebo: 0 % resp. 13 %). Signifikantne vyššie percento pacientov užívajúcich Taltz dosiahlo vo výsledkoch hlásených pacientmi (PROs) zníženie závažnosti genitálnej bolesti, genitálneho svrbenia, vplyvu genitálnej psoriázy na sexuálnu aktivitu a Dermatologického indexu kvality života (DLQI).

Tabuľka č. 8: Hodnotenie účinnosti v 12. týždni u dospelých s genitálnou psoriázou v klinickom skúšaní IXORA-Q; NRI^a

| Koncové ukazovatele | Taltz | Placebo | Rozdiel oproti placebo (95 % CI) |
|---|---------------|---------------|----------------------------------|
| Počet randomizovaných pacientov (N) | N = 75 | N = 74 | |
| Genitálne sPGA „0“ alebo „1“ | 73 % | 8% | 65 % (53 %, 77 %) |
| sPGA „0“ alebo „1“ | 73 % | 3% | 71 % (60 %, 81 %) |
| DLQI 0,1 ^b | 45 % | 3% | 43 % (31 %, 55 %) |
| N so skóre ≥ 3 na škále svrbenia GPSS NRS na zač. liečby | N = 62 | N = 60 | |
| GPSS genitálne svrbenie (zlepšenie o ≥ 3 body) | 60 % | 8 % | 51 % (37 %, 65 %) |
| N so skóre ≥ 2 bodu 2 škály SFQ na začiatku liečby | N = 37 | N = 42 | |
| Skóre bodu 2 škály SFQ „0“ (nikdy nelimitované) alebo „1“ (zriedka limitované) | 78 % | 21 % | 57 % (39 %, 75 %) |

^a Skratky: NRI = Non-Responder Imputation (imputácia non-respondentov); sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale (Stupnica príznakov genitálnej psoriázy); SFQ = Sexual Frequency Questionnaire (Dotazník sexuálnej aktivity); ^b Celkové skóre DLQI 0,1 znamená, že stav pokožky nemá žiaden vplyv na pacientov život. sPGA s hodnotami „0“ alebo „1“ zodpovedá výrazom „čistý“ alebo „minimálny“; NRS = Numeric Rating Scale (číselná hodnotiacia stupnica)

Pediatrická ložisková psoriáza

Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie (IXORA-Peds) sa uskutočnilo u 201 detí vo veku od 6 do 18 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou (definovanou skóre sPGA ≥ 3 , postihnutím ≥ 10 % plochy tela a PASI skóre ≥ 12) a boli kandidátni na fototerapiu alebo systémovú liečbu, alebo ich ochorenie nebolo adekvátne kontrolované lokálnou (topickou) liečbou. Pacienti boli randomizovaní na placebo (n = 56), etanercept (n = 30) alebo Taltz (n = 115) s dávkovaním stratifikovaným podľa hmotnosti:

- <25 kg: 40 mg v 0. týždni, následne 20 mg Q4W (n = 4)
- 25 kg až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, následne 40 mg Q4W (n = 50)
- >50 kg: 160 mg v 0. týždni, následne 80 mg Q4W (n = 147)

Pacienti randomizovaní na etanercept (pacienti s ťažkou psoriázou) dostávali 0,8 mg/kg, každý týždeň od 0. po 11. týždeň skúšania, pričom jednotlivá dávka nepresiahla 50 mg.

Odpoveď na liečbu sa hodnotila po 12 týždňoch a bola definovaná podielom pacientov, ktorí dosiahli koprimárny koncový ukazovateľ: sPGA skóre „0“ (čisté) alebo „1“ (takmer čisté) s minimálne 2-bodovým zlepšením od východiskovej hodnoty a podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie PASI skóre o minimálne 75 % (PASI 75) oproti východiskovej hodnote.

Ďalšie hodnotené ukazovatele v 12. týždni zahŕňali podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90, PASI 100, sPGA „0“ a zlepšenie závažnosti svrbenia, merané znížením najmenej o 4 body na 11-bodovej numerickej stupnici, hodnotiacej škálu svrbenia (Itch NRS).

Pacienti mali medián východiskovej hodnoty PASI 17, v rozmedzí od 12 do 49. Východiskové skóre sPGA zodpovedalo ťažkému alebo veľmi ťažkému ochoreniu u 49 % pacientov. Zo všetkých pacientov 22 % už predtým podstúpilo fototerapiu a 32 % predchádzajúcu konvenčnú systémovú terapiu psoriázy.

25 % pacientov (n = 43) bolo mladších ako 12 rokov (14 % pacientov [n = 24] malo 6 až 9 rokov a 11 % pacientov [n = 19] malo 10 až 11 rokov); 75% (n = 128) malo 12 a viac rokov.

Údaje o klinickej odpovedi sa nachádzajú v tabuľke č. 9.

Tabuľka č. 9: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou, NRI

| Koncové ukazovatele | Taltz ^a (N = 115) n (%) | Placebo (N = 56) n (%) | Rozdiel oproti placebu (95 % CI) | Etanercept ^b (N = 30) n (%) | Rozdiel oproti etanerceptu (95 % CI) ^b |
|--|--|------------------------------|--|--|---|
| sPGA „0“ (čistý) alebo „1“ (takmer čistý) ^c | | | | | |
| 4. týždeň | 55 (48) | 4 (7) | 40,7 (29,3; 52,0) ^f | 0(0) | 36,8 (21,5; 52,2) |
| 12. týždeň ^c | 93 (81) | 6 (11) | 70,2 (59,3; 81,0) ^f | 16 (53) | 23,0 (0,6; 45,4) |
| sPGA „0“ (čistý) ^d | 60 (52) | 1 (2) | 50,4 (40,6; 60,2) ^f | 5 (17) | 46,5 (26,2; 66,8) |
| PASI 75 | | | | | |
| 4. týždeň | 62 (54) | 5 (9) | 45,0 (33,2; 56,8) ^f | 3 (10) | 34,7 (15,6; 53,8) |
| 12. týždeň ^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) |
| Svrbenie (hodnota Itch NRS) (zlepšenie \geq 4 body) ^{d,e} | 59 (71) | 8 (20) | 51,1 (35,3; 66,9) ^f | nehodnotené | --- |

Skratky: N = počet pacientov v ITT (intent-to-treat) populácii; NRI = imputácia non-respondérov.

^a V 0. týždni pacienti dostali 160 mg, 80 mg alebo 40 mg Taltzu a následne počas 12 týždňov 80 mg, 40 mg alebo 20 mg každé 4 týždne, v závislosti od hmotnostnej kategórie.

^b Porovnanie s etanerceptom sa vykonali v podskupinách pacientov s ťažkou psoriázou, mimo územia USA a Kanady (N pre Taltz = 38).

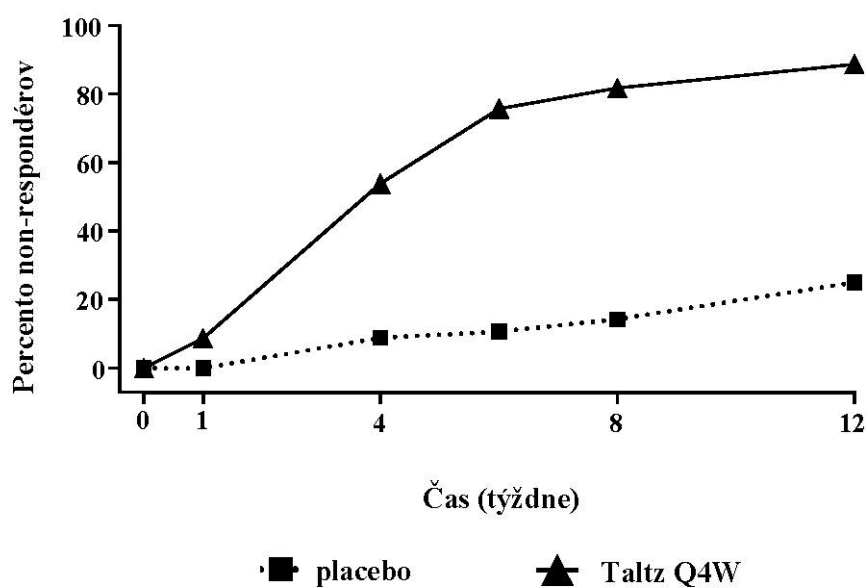
^c Koprímárne koncové ukazovatele.

^d Výsledky v 12. týždni

^e Itch NRS (zlepšenie o \geq 4 body) u pacientov s východiskovou hodnotou svrbenia Itch NRS \geq 4. Počty ITT pacientov s počiatočným Itch NRS skóre \geq 4 sú nasledovné: Taltz, n = 83; placebo, n = 40.

^f p<0.001

Obrázok 3. Percento pacientov s pediatrickou psoriázou, ktorí dosiahli PASI 75 do 12. týždňa



Pacienti v skupine liečenej ixekizumabom mali klinicky významne vyššie odpovede CDLQI/DLQI (0,1) v 12. týždni (NRI) v porovnaní s placebom. Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol zrejmy už od 4. týždňa.

Pozorovali sa výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom pri psoriáze nechťov (podľa hodnotenia Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI = 0: Taltz 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), pri psoriáze na pokožke hlavy (podľa hodnotenia Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI = 0: Taltz 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) a palmoplantárnej psoriáze (podľa hodnotenia Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Psoriatická artritída

Taltzu sa hodnotil v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III u 780 pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou (≥ 3 opuchnuté a ≥ 3 bolestivé kĺby). Pacienti mali diagnózu psoriatickej artritídy (podľa Klasifikačných kritérií pre psoriatickú artritídu [CASPAR]) v mediáne trvania 5,33 rokov a mali aktuálne kožné lézie ložiskovej psoriázy (94,0 %) alebo zdokumentovanú anamnézu ložiskovej psoriázy, pričom na začiatku liečby bolo 12,1 % pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou. Na začiatku liečby malo viac ako 58,9 % pacientov s psoriatickou artritídou entezitídu a 22,3 % daktylitídu. Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bola miera odpovede podľa stupnice American College of Rheumatology (ACR) 20 v 24. týždni, po ktorom nasledovalo dlhodobé predĺžené sledovacie obdobie od 24. týždňa do 156. týždňa (3 roky).

V štúdií s psoriatickou artritídou 1 (SPIRIT-P1) pacienti s aktívnou psoriatickou artritídou dovtedy neliečení biologickou liečbou boli randomizovaní na placebo, adalimumab 40 mg jedenkrát za 2 týždne (porovnávacie rameno s aktívnou kontrolou), Taltzom 80 mg jedenkrát za 2 týždne (Q2W) alebo 80 mg jedenkrát za 4 týždne (Q4W). Oba režimy s Taltzom zahŕňali jednu 160 mg počiatočnú dávku. 85,3 % pacientov v tejto štúdií dostalo predchádzajúcu liečbu s ≥ 1 s konvenčným DMARD (cDMARD), 53 % pacientov súčasne užívalo MTX s priemernou týždennou dávkou 15,8 mg. 67 % pacientov, ktorí súčasne užívali MTX, dostávalo dávku 15 mg alebo vyššiu. Pacienti s nedostatočnou odpoveďou v 16. týždni dostali záchrannú liečbu (upravenú základnú liečbu). Pacienti liečení Taltzom Q2W alebo Q4W ďalej užívali svoju pôvodne pridelenú dávku Taltzu. Pacienti, ktorým bol podávaný adalimumab alebo placebo, boli opätovne randomizovaní v pomere 1:1 na Taltz Q2W alebo Q4W v 16. alebo 24. týždni na základe stavu ich odpovede. Predĺžené 3-ročné obdobie liečby Taltzom dokončilo 243 pacientov.

Do štúdie s psoriatickou artritídou 2 (SPIRIT-P2) boli zaradení pacienti, ktorí boli predtým liečení anti-TNF liekom a ukončili liečbu anti-TNF liekom buď kvôli nedostatku účinnosti alebo kvôli netolerovaniu liečby (pacienti anti-TNF-IR). Pacienti boli randomizovaní na placebo, Taltz 80 mg jedenkrát za 2 týždne (Q2W) alebo 80 mg jedenkrát za 4 týždne (Q4W). Oba režimy s Taltzom zahŕňali jednu 160 mg počiatočnú dávku. 56 % pacientov predtým nedostatočne odpovedalo na 1 anti-TNF a 35 % predtým nedostatočne odpovedalo na ≥ 2 anti-TNF.

Štúdia SPIRIT-P2 hodnotila 363 pacientov, z ktorých 41 % súčasne užívalo MTX s priemernou týždennou dávkou 16,1 mg. 73,2 % pacientov, ktorí súčasne užívali MTX, užívalo dávku 15 mg alebo vyššiu. Pacienti s nedostatočnou odpoveďou v 16. týždni dostali záchrannú liečbu (upravenú základnú liečbu). Pacienti s liečbou Taltzom Q2W alebo Q4W ďalej užívali svoju pôvodne pridelenú dávku Taltzu. Pacienti, ktorým sa podávalo placebo, boli opätovne randomizovaní v pomere 1:1 na Taltz Q2W alebo Q4W v 16. alebo 24. týždni na základe stavu ich odpovede. Predĺžené 3-ročné obdobie liečby Taltzom dokončilo 168 pacientov.

Prejavy a príznaky

Liečba Taltzom viedla k významnému zlepšeniu miery aktivity ochorenia v porovnaní s placebom v 24. týždni (pozri tabuľku č. 10)

Tabuľka č. 10. Výsledky účinnosti v štúdiách SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 v 24. týždni

| Koncové ukazovatele | SPIRIT-P1 | | | | | | SPIRIT-P2 | | | | | |
|--|------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|--|--------------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Rozdiel oproti placebu v miere odpovede (95 % CI) | | PBO (N = 118) | Taltz Q4W (N = 122) | Taltz Q2W (N = 123) | Rozdiel oproti placebu v miere odpovede (95 % CI) | | |
| Odpoveď ACR 20, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 | |
| Odpoveď ACR 50, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 | |
| Odpoveď ACR 70, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 | |
| Minimálna aktivita ochorenia (MDA) n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 a PASI 100 u pacientov s $\geq 3\%$ BSA psoriatickým postihnutím kože na začiatku liečby, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 | |

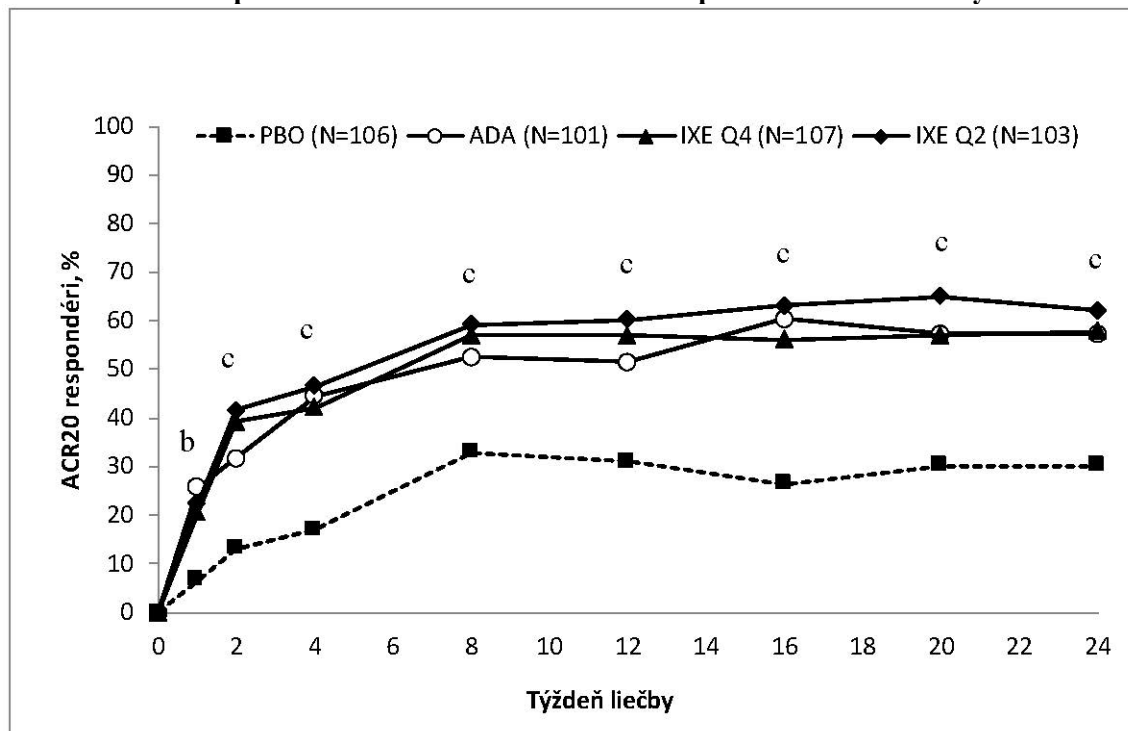
Skratky: ACR 20/50/70 = 20%/50%/70% miera odpovede podľa American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; BSA = body surface area (plocha povrchu tela); CI = confidence interval (interval spoľahlivosti); Q4W = Taltz 80 mg každé 4 týždne; Q2W = Taltz 80 mg každé 2 týždne; N = počet pacientov v analyzovanej populácii; n = počet pacientov v stanovenej kategórii; NRI = non-responder imputation (imputácia non-respondentov); PASI 100 = zlepšenie indexu rozsahu a závažnosti psoriázy (PASI, psoriasis area and severity index) o 100%; PBO = placebo. Pozor: pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu v 16. týždni alebo ukončili liečbu, alebo im chýbali nejaké dáta, boli v analýze 24. týždňa hodnotení ako non-respondenti. K súčasne užívaným cDMARDs patrili MTX, leflunomid a sulfasalazín. ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ oproti placebo.

U pacientov s preexistujúcou daktylitídou alebo entezitídou liečba Taltzom Q4W viedla k zlepšeniu daktylitídy aj entezitídy v 24. týždni oproti placebo (vyliečenie: 78 % oproti 24 %; $p < 0,001$, a 39 % oproti 21 %; $p < 0,01$ v uvedenom poradí).

U pacientov s $\geq 3\%$ BSA bolo zlepšenie stavu kože v 12. týždni merané 75 % zlepšením indexu rozsahu a závažnosti psoriázy (PASI 75) 67 % (94/141) u pacientov liečených dávkovacím režimom Q4W a 9 % (12/134) u tých, ktorí užívali placebo ($p < 0,001$). Podiel pacientov dosahujúcich odpoveď PASI 75, PASI 90 a PASI 100 v 24. týždni bol vyšší u tých, ktorí boli liečení Taltzom Q4W oproti pacientom užívajúcim placebo ($p < 0,001$). U pacientov so súčasou stredne ťažkou až ťažkou psoriázou a psoriatickou artritídou, dávkovací režim s Taltzom Q2W ukázal podstatne vyššiu mieru odpovede PASI 75, PASI 90 a PASI 100 v porovnaní s placebom ($p < 0,001$) a preukázal klinicky významný prínos oproti dávkovaciemu režimu s Q4W.

Odpovede na liečbu Taltzom boli podstatne lepšie ako odpovede na liečbu placebom už v 1. týždni s ACR 20, v 4. týždni ACR 50 a v 8. týždni ACR 70 a pretrvávali do 24. týždňa; u pacientov, ktorí zostali v štúdiu, účinky pretrvali počas 3 rokov.

Obrázok č. 4. Odpoveď ACR 20 v štúdiu SPIRIT-P1 v priebehu času do 24. týždňa



Pre Taltz Q2W aj Q4W: *b* $p < 0,01$ a *c* $p < 0,001$ oproti placebo.

V štúdiách SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 boli pozorované podobné odpovede ACR 20/50/70 u pacientov s psoriatickou artritídou bez ohľadu na to, či súčasne užívali lieky cDMARD, vrátane MTX alebo bez neho.

V štúdiách SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 sa ukázalo zlepšenie vo všetkých zložkách ACR skóre, vrátane hodnotenia bolesti pacientom. V 24. týždni bol podiel pacientov dosahujúcich modifikovanú odpoveď podľa kritérií odpovede psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) vyšší u pacientov liečených Taltzom oproti pacientom užívajúcim placebo.

V štúdiu SPIRIT-P1 sa účinnosť udržala až do 52. týždňa podľa hodnotenia ACR 20/50/70, MDA (Minimal Disease Activity), vyliečenia entezitídy, vyliečenia daktylitídy a miery odpovede PASI 75/90/100.

Účinnosť a bezpečnosť Taltzu sa preukázala bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, trvanie ochorenia, počiatočnú telesnú hmotnosť, počiatočnú závažnosť psoriázy, počiatočnú hodnotu CRP, počiatočnú hodnotu DAS28-CRP, súčasné užívanie kortikosteroidov a predchádzajúcu liečbu biologickými liekmi. Taltz bol účinný u biologicky naivných pacientov, u pacientov s predchádzajúcou expozíciou biologickým liekom aj u pacientov, u ktorých biologická liečba zlyhala.

V štúdiu SPIRIT-P1 dokončilo 63 pacientov 3 roky liečby ixekizumabom Q4W. Spomedzi 107 pacientov randomizovaných na ixekizumab Q4W (NRI analýza v ITT populácii), 54 pacientov (50 %), 41 pacientov (38 %), 29 pacientov (27 %) a 36 pacientov (34 %) malo v 156. týždni odpoveď ACR20, ACR50, ACR70 a MDA v uvedenom poradí.

V štúdiu SPIRIT-P2 dokončilo 70 pacientov 3 roky liečby ixekizumabom Q4W. Spomedzi 122 pacientov randomizovaných na ixekizumab Q4W (NRI analýza v ITT populácii), 56 pacientov (46 %), 39 pacientov (32 %), 24 pacientov (20 %) a 33 (27 %) malo v 156. týždni odpoveď ACR20, ACR50, ACR70 a MDA v uvedenom poradí.

Rádiografická odpoveď

V štúdiu SPIRIT-P1 sa hodnotila inhibícia progresie štruktúrného poškodenia rádiograficky a bola vyjadrená ako zmena celkového modifikovaného Sharpovho skóre (modified total Sharp Score, mTSS) a jeho zložiek, skóre erózie (Erosion Score, ES) a skóre zúženia kĺbového priestoru (Joint Space Narrowing score, JSN) v 24. a 52. týždni v porovnaní s hodnotami na začiatku liečby. Údaje z 24. týždňa sú uvedené v tabuľke č. 11.

Tabuľka č. 11. Zmena celkového modifikovaného Sharpovho skóre v štúdiu SPIRIT-P1

| | | | | | Rozdiel oproti placebo (95 % CI) | |
|--|------------------|------------------------|------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Taltz Q4W | Taltz Q2W |
| Skóre na začiatku liečby, priemer (SD) | 17,6 (28,62) | 19,2 (32,68) | 15,2 (28,86) | 15,9 (27,37) | NA | NA |
| Zmena od začiatku liečby v 24. týždni, 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 |

Skratky: ADA = adalimumab; CI = confidence interval (interval spoľahlivosti); Q4W = Taltz 80 mg každé 4 týždne; Q2W = Taltz 80 mg každé 2 týždne; LSM = metóda najmenších štvorcov (least squares mean); N = počet pacientov v analyzovanej populácii; PBO = placebo; SE = standard error (štandardná chyba); SD - standard deviation (štandardná odchýlka).

^b p<0,01; ^c p<0,001 v porovnaní s placebom.

Rádiograficky potvrdená progresia kĺbového poškodenia bola inhibovaná Taltzom (tabuľka č. 11) v 24. týždni a podiel pacientov bez rádiograficky potvrdennej progresie kĺbového poškodenia (definovaného ako zmena od počiatkovej hodnoty mTSS \leq 0,5) od randomizácie po 24. týždeň bol 94,8 % pri liečbe Taltzom Q2W ($p<0,001$); 89,0 % pri liečbe Taltzom Q4W ($p=0,026$); 95,8 % pri liečbe adalimumabom ($p<0,001$), všetky v porovnaní so 77,4 % pri užívaní placeba. V 52. týždni bola priemerná zmena od počiatkovej hodnoty mTSS 0,27 pri liečbe placebom/Taltzom Q4W; 0,54 pri liečbe Taltzom Q4W/Taltzom Q4W a 0,32 pri liečbe adalimumabom/Taltzom Q4W. Podiel pacientov bez rádiograficky potvrdennej progresie kĺbového poškodenia od randomizácie do 52. týždňa bol 90,9 % pri liečbe placebom/Taltzom Q4W; 85,6 % pri liečbe Taltzom Q4W/Taltzom Q4W a 89,4 % pri liečbe adalimumabom/Taltzom Q4W. Pacienti, ktorí nemali žiadny štruktúrny progres v porovnaní s východiskovou hodnotou (definované ako mTSS \leq 0,5), sú v jednotlivých liečebných skupinách uvedení nasledovne: placebo / Taltz Q4W 81,5 % (N = 22/27), Taltz Q4W / Taltz Q4W 73,6 % (N = 53/72) a adalimumab / Taltz Q4W 88,2 % (N = 30/34).

Fyzikálna funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravím

V oboch štúdiách SPIRIT-P1 aj SPIRIT-P2 pacienti liečení Taltzom Q2W ($p<0,001$) a Q4W ($p<0,001$) vykazovali významné zlepšenie fyzikálnej funkcie v porovnaní s pacientmi liečenými placebom podľa hodnotenia škálou Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) v 24. týždni a udržali si ho v 52. týždni v štúdiu SPIRIT-P1.

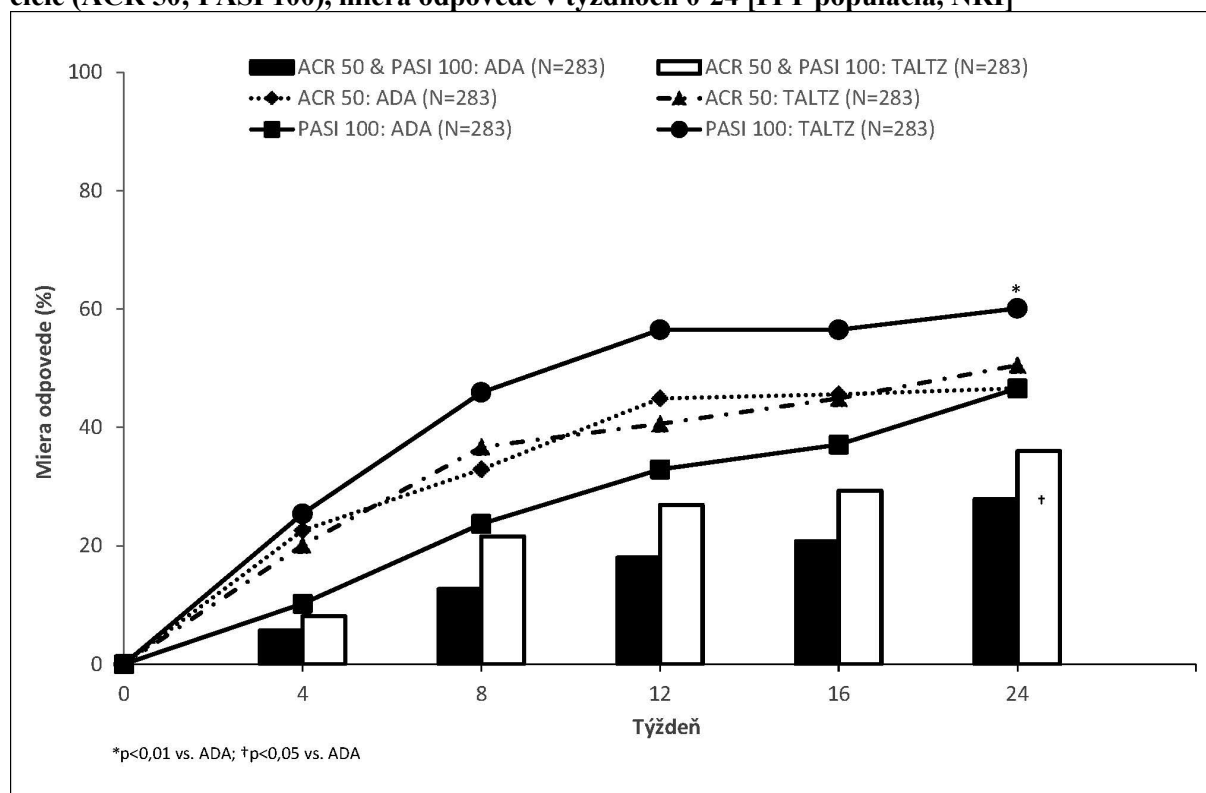
Pacienti liečení Taltzom hlásili zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím podľa Physical Component Summary podškály v škále Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) ($p<0,001$). Zlepšenie sa prejavilo aj v únave podľa hodnotenia skóre závažnosti únavy Fatigue severity NRS ($p<0,001$).

Postmarketingová fáza 4, priama porovnávací štúdia

Účinnosť a bezpečnosť Taltzu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdiu so zaslepeným hodnotiteľom a s paralelnými skupinami (SPIRIT-H2H) v porovnaní s adalimumabom (ADA) u 566 pacientov s PsA, ktorí neboli predtým liečení biologickými antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (*biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs*, bDMARD). Pacienti boli stratifikovaní na začiatku liečby na základe súbežného používania cDMARD liekov a prítomnosti stredne ťažkej až ťažkej psoriázy (PASI \geq 12, BSA \geq 10 a sPGA \geq 3).

Taltz preukázal superioritu voči ADA v primárnom ciele štúdie: súčasné dosiahnutie odpovedí ACR 50 a PASI 100 v 24. týždni (Taltz 36,0 % oproti ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % interval spoľahlivosti [0,5 %; 15,8 %]). Taltz tiež preukázal non-inferioritu (vopred špecifikovaný rozsah - 12 %) voči ADA v hodnotení ACR 50 (ITT analýza: Taltz 50,5 % oproti ADA 46,6 %; 3,9 % rozdiel oproti ADA; 95 % interval spoľahlivosti [-4,3 %; 12,1%]; PPS analýza: Taltz: 52,3 %, ADA: 53,1 %, rozdiel: -0,8 % [CI: -10,3 %; 8,7 %]) a superioritu v PASI 100 v 24. týždni (60,1 % s Taltzom oproti 46,6 % s ADA, $p = 0,001$), ktoré boli hlavnými sekundárnymi cieľmi štúdie. V 52. týždni vyšší podiel pacientov liečených Taltzom v porovnaní s ADA súčasne dosiahol ACR50 a PASI 100 [39 % (111/283) oproti 26 % (74/283)] a PASI 100 [64 % (182/283) oproti 41 % (117/283)]. Liečba Taltzom a ADA viedla k podobným hodnotám odpovede ACR50 [49,8 % (141/283) oproti 49,8 % (141/283)]. Odpovede na liečbu Taltzom boli konzistentné pri použití v monoterapii aj pri súbežnom podávaní metotrexátu.

Obrázok č. 5: Primárny cieľ (súčasné dosiahnutie ACR 50 a PASI 100) a hlavné sekundárne ciele (ACR 50; PASI 100), miera odpovede v týždňoch 0-24 [ITT populácia, NRI]**



** Taltz 160 mg v 0. týždni, potom 80 mg každé 2 týždne do 12. týždňa a následne každé 4 týždne pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou alebo 160 mg v 0. týždni, potom 80 mg každý 4. týždeň pre ostatných pacientov, ADA 80 mg v 0. týždni, potom 40 mg každé 2 týždne od 1. týždňa pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou alebo 40 mg v 0. týždni, potom 40 mg každé 2 týždne pre ostatných pacientov.

Úroveň významnosti bola uvedená len pre koncový cieľ, ktorý bol vopred definovaný a testovaný na multiplicitu.

Axiálna spondyloartritída

Taltz sa hodnotil celkovo u 960 dospelých pacientov s axiálnou spondyloartritídou v troch randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdiách (s axiálnou spondyloartritídou, vo dvoch s rádiologickým dôkazom a v jednej bez rádiologického dôkazu).

Axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom

Taltz sa hodnotil celkovo u 657 pacientov vo dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách (COAST-V a COAST-W) s dospelými pacientmi, ktorí mali aktívne ochorenie podľa indexu Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 a celkovú bolesť chrbta ≥ 4 na číselnej hodnotiacej stupnici napriek liečbe nesteroidnými protizápalovými liekmi

(NSAID). Na začiatku liečby mali pacienti v oboch štúdiách príznaky v trvaní priemerne 17 rokov (stredná hodnota 16 rokov). Na začiatku liečby približne 32 % pacientov súbežne užívalo cDMARD.

COAST-V hodnotila 341 biologicky naivných pacientov (predtým neliečených biologickými liekmi), liečených buď Taltzom 80 mg alebo 160 mg v 0. týždni, a potom nasledovalo 80 mg každé 2 týždne (Q2W) alebo 4 týždne (Q4W), adalimumabom 40 mg každé 2 týždne alebo placebo. Pacienti, ktorým bolo podávané placebo, boli v 16. týždni opakovane randomizovaní na užívanie Taltzu (počiatočná dávka 160 mg, po ktorej nasledovalo 80 mg Q2W alebo Q4W). Pacienti, ktorým bol podávaný adalimumab, boli v 16. týždni opakovane randomizovaní na užívanie Taltzu (80 mg Q2W alebo Q4W).

COAST-W hodnotila 316 pacientov, ktorí boli predtým liečení 1 alebo 2 inhibítormi TNF (90 % pacientov s nedostatočnou odpoveďou a 10 % s neznášanlivosťou na inhibítory TNF). Všetci pacienti boli v 0. týždni liečení Taltzom 80 mg alebo 160 mg, a potom nasledovalo 80 mg Q2W či Q4W, alebo placebo. Pacienti užívajúcí placebo boli v 16. týždni opakovane randomizovaní na užívanie Taltzu (počiatočná dávka 160 mg, po ktorej nasledovalo 80 mg Q2W alebo Q4W).

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď 40 % podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS40).

Klinická odpoveď

V oboch štúdiách pacienti liečení Taltzom 80 mg Q2W alebo 80 mg Q4W preukázali v 16. týždni významnejšie zlepšenie v odpovediach ASAS40 a ASAS20 oproti pacientom, ktorým bolo podávané placebo (tabuľka č. 12). Pacienti vykazovali podobnú odpoveď bez ohľadu na súbežnú liečbu.

V COAST-W boli zaznamenané odpovede bez ohľadu na počet predchádzajúcich inhibítorov TNF.

Tabuľka č. 12: Výsledky účinnosti v COAST-V a COAST-W v 16. týždni

| | COAST-V, biologicky naivní pacienti | | | | COAST-W, pacienti predtým liečení inhibítormi TNF | | |
|---|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---|------------------------|-------------------------------------|
| | Taltz 80 mg Q4W ^a (N = 81) | Placebo (N = 87) | Rozdiel oproti placebo ^g | Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90) | Taltz 80 mg Q4W ^c (N = 114) | Placebo (N = 104) | Rozdiel oproti placebo ^g |
| Odpoveď 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)** |
| Odpoveď 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 | | | | | | | |
| Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | -1,4 3,7 | -0,5 3,9 | -1,0 (-1,3; -0,7)*** | -1,3*** 3,7 | -1,2 4,2 | -0,1 4,1 | -1,1 (-1,3; -0,8)*** |
| BASDAI skóre | | | | | | | |
| Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | -2,9 6,8 ⁱ | -1,4 6,8 ⁱ | -1,5 (-2,1; -0,9)*** | -2,5*** 6,7 ⁱ | -2,2 7,5 | -0,9 7,3 | -1,2 (-1,8; -0,7)*** |
| MRI SPARCC ^d chrbtice | | | | | | | |
| Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | -11,0 14,5 | -1,5 15,8 | -9,5 (-12,6; -6,4)*** | -11,6*** 20,0 | -3,0 8,3 | 3,3 6,4 | -6,3 (-10,0; -2,5)** |
| BASDAI50 ^e n (%), NRI | 34 (42,0%) | 15 (17,2%) | 24,7 (11,4; 38,1)*** | 29 (32,2%)* | 25 (21,9%) ⁱ | 10 (9,6%) ⁱ | 12,3 (2,8; 21,8)* |
| ASDAS <2,1, n (%) (nízka aktivita ochorenia), 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 (%) (neaktívne ochorenie), 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 Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | -2,4 7,5 | -1,3 8,1 | -1,1 (-2,0; -0,3)* | -2,3* 8,2 | -1,9 10,0 | -0,9 9,0 | -1,0 (-1,9; -0,1)* |
| SF-36 PCS Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | 7,7 34,0 | 3,6 32,0 | 4,1 (1,9; 6,2)*** | 6,9** 33,5 | 6,6 27,5 | 1,4 30,6 | 5,2 (3,0; 7,4)*** |

Skratky: N = počet pacientov v populácii ITT (intent-to-treat population); NRI = pripísanie pacientov bez odpovede; pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede. ASAS HI = hodnotenie indexu zdravia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu; ASDAS = skóre aktivity ochorenia na ankylozujúcu spondylitídu; BASDAI = index aktivity ochorenia Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CFB = priemerná zmena (vypočítaná metódou najmenších štvorcov) od začiatku liečby v 16. týždni; MRI SPARCC chrbtice = skóre podľa Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging (stupnica s 23 diskovertebrálnymi jednotkami), založené na MR vyšetrení chrbtice

^a V 0. týždni pacienti dostali 80 mg alebo 160 mg Taltzu.

^b Odpoveď ASAS20 je definovaná ako $\geq 20\%$ zlepšenie a absolútne zlepšenie od začiatku liečby o ≥ 1 jednotku (rozpätie 0 - 10) v ≥ 3 zo 4 oblastí (celkový stav pacienta, bolesť chrbtice, funkcia a zápal) a tiež bez zhoršenia o $\geq 20\%$ a ≥ 1 jednotku (rozpätie 0 - 10) vo zvyšnej oblasti. Odpoveď ASAS40 je definovaná ako $\geq 40\%$ zlepšenie a absolútne zlepšenie od začiatku liečby o ≥ 2 jednotky v ≥ 3 zo 4 oblastí bez akéhokoľvek zhoršenia vo zvyšnej oblasti.

^c Primárny koncový ukazovateľ.

^d Počty ITT pacientov s MRI údajmi na začiatku liečby sú nasledovné: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.

^e BASDAI50 odpoveď definovaná ako zlepšenie o $\geq 50\%$ v BASDAI skóre od začiatku liečby.

^f ASAS HI: hodnotenie indexu zdravia podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS HI) vo všetkých oblastiach.

^g Vykazované hodnoty predstavujú rozdiel v % (95% CI) pre kategorické premenné a rozdiel v LSM(95% CI) pre spojité premenné.

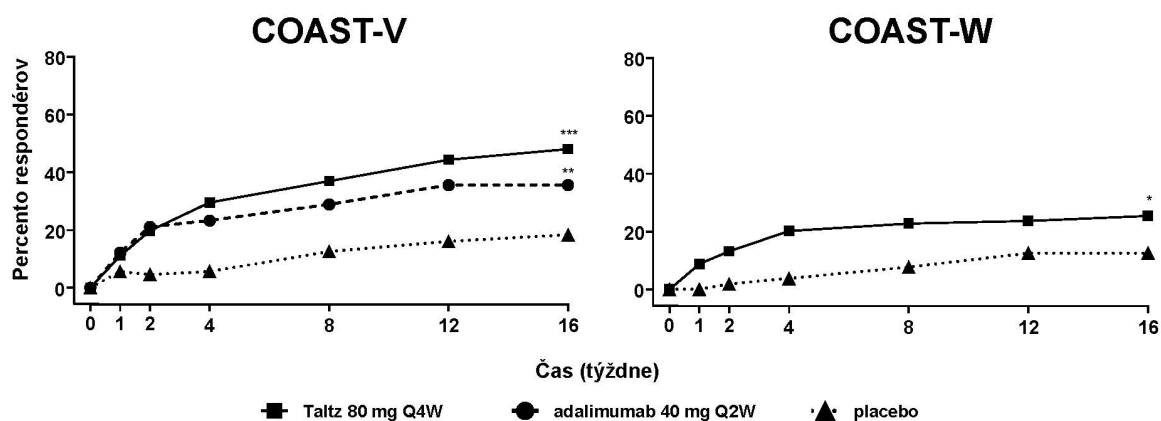
^h post hoc analýza, neupravená pre mnohonásobné testovanie.

ⁱ vopred určené, ale nekontrolované (not gated) pre mnohonásobné testovanie.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

V hlavných komponentoch kritérií odpovede ASAS40 (bolesť chrbtice, BASFI, hodnotenie celkového stavu pacienta, stuhnutosť) a ďalších hodnoteniach aktivity ochorenia vrátane CRP boli v 16. týždni pozorované zlepšenia.

Obrázok č. 6: Percento pacientov dosahujúcich odpovede ASAS40 v COAST-V a COAST-W do 16. týždňa, NRI^a



^a Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

Podobná odpoveď v ASAS40 bola zaznamenaná u pacientov bez ohľadu na hladinu CRP na začiatku liečby, na skóre ASDAS na začiatku liečby a na skóre MRI SPARCC chrbtice. Odpoveď ASAS40 bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, trvanie ochorenia, telesnú hmotnosť na začiatku liečby, skóre BASDAI na začiatku liečby a predchádzajúcu biologickú liečbu.

V COAST-V a COAST-W sa účinnosť udržala až do 52. týždňa, podľa hodnotenia na základe koncových ukazovateľov uvedených v tabuľke č. 12, vrátane miery odpovede ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI a ASAS HI.

Výsledky týkajúce sa zdravia

Bolest' chrbtice vykazovala zlepšenie oproti placebo už v 1. týždni, zlepšenie sa udržalo až do 16. týždňa [Taltz v porovnaní s placebo: COAST-V -3,2 oproti -1,7; COAST-W -2,4 oproti -1,0]; únava a pohyblivosť chrbtice vykazovali v 16. týždni zlepšenie oproti placebo. Zlepšenia bolesti chrbtice, únavy a pohyblivosť chrbtice sa udržali až do týždňa 52.

Axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu (nr-axSpA)

Taltz sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s 52-týždňovým placebo kontrolovaným obdobím (COAST-X) u 303 dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou s trvaním najmenej 3 mesiace. Pacienti museli mať objektívne príznaky zápalu prejavujúce sa zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) a/alebo sakroilitídou na snímke z magnetickej rezonancie (MRI) a bez definitívneho rádiologického dôkazu o štruktúrnom poškodení sakroiliakálnych kĺbov. Pacienti mali aktívne ochorenie podľa indexu Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej hodnotiacej stupnici 0 - 10 (NRS) napriek liečbe nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID). Pacienti boli v 0. týždni liečení buď Taltzom 80 mg alebo 160 mg, po čom nasledovalo 80 mg každé 2 týždne (Q2W) či 80 mg každé 4 týždne (Q4W) alebo užívali placebo. Úprava dávky a/alebo začiatok súbežnej liečby (NSAID, cDMARD, kortikosteroidy, analgetiká) boli povolené až od 16. týždňa.

Na začiatku liečby mali pacienti príznaky axSpA bez rádiologického dôkazu priemerne 11 rokov. Približne 39 % pacientov bol súbežne podávaný cDMARD.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli v 16. týždni odpoveď 40 % podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS40).

Klinická odpoveď

V 16. týždni dosiahlo odpoveď podľa ASAS40 v porovnaní s placebo vyššie percento pacientov liečených Taltzom 80 mg Q4W (tabuľka č. 13). Odpovede boli podobné, bez ohľadu na súbežnú liečbu.

Tabuľka č. 13. Výsledky účinnosti v 16. týždni v COAST-X, NRI^{a,b}

| | Taltz 80 mg Q4W^c (N=96) | Placebo (N=105) | Rozdiel oproti placebo^h |
|---|---|----------------------------------|---|
| ASAS20 odpoveď ^d , n (%), NRI | 52 (54,2 %) | 41 (39,0 %) | 15,1 (1,5; 28,8)* |
| ASAS40 odpoveď ^{d,e} , n (%), NRI | 34 (35,4 %) | 20 (19,0 %) | 16,4 (4,2; 28,5)** |
| ASDAS | | | |
| Zmena od začiatku liečby | -1,1 | -0,6 | -0,5 |
| Začiatok liečby | 3,8 | 3,8 | (-0,8; -0,3)*** |
| BASDAI skóre | | | |
| Zmena od začiatku liečby | -2,2 | -1,5 | -0,7 |
| Začiatok liečby | 7,0 | 7,2 | (-1,3; -0,1)* |
| MRI SIJ SPARCC^f | | | |
| Zmena od začiatku liečby | -3,4 | -0,3 | -3,1 |
| Začiatok liečby | 5,1 | 6,3 | (-4,6; -1,6)*** |
| ASDAS <2,1, n (%) (nízka aktivita ochorenia), NRI ^g | 26 (27,7%) | 13 (12,4%) | 15,3 (4,3; 26,3)** |
| SF-36 PCS | | | |
| Zmena od začiatku liečby | 8,1 | 5,2 | 2,9 |
| Začiatok liečby | 33,5 | 32,6 | (0,6; 5,1)* |

^a Skratky: N = počet pacientov v populácii ITT (intent-to-treat population); NRI = pripísanie pacientov bez odpovede. ASDAS = skóre aktivity ochorenia na ankylozujúcu spondylitídu; BASDAI

= index aktivity ochorenia Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; zmena od začiatku liečby = priemerná zmena (vypočítaná metódou najmenších štvorcov) od začiatku liečby v 16. týždni; MRI SIJ SPARCC = hodnotenie sakroiliakálneho kĺbu podľa Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring.

^b Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

^c V 0. týždni pacienti dostali 80 mg alebo 160 mg Taltzu.

^d V ASAS20 je odpoveď definovaná ako $\geq 20\%$ zlepšenie a absolútne zlepšenie od začiatku liečby o ≥ 1 jednotiek (rozpätie 0 - 10) v ≥ 3 zo 4 oblastí (celkový stav pacienta, bolesť chrbtice, funkcia a zápal) a tiež bez zhoršenia o $\geq 20\%$ a ≥ 1 jednotku (rozpätie 0 - 10) vo zvyšnej oblasti. Odpoveď ASAS40 je definovaná ako $\geq 40\%$ zlepšenie a absolútne zlepšenie od začiatku liečby o ≥ 2 jednotky v ≥ 3 zo 4 oblastí bez akéhokoľvek zhoršenia vo zvyšnej oblasti.

^e Primárny koncový ukazovateľ v 16. týždni.

^f Počty ITT pacientov s údajmi z MRI na začiatku liečby a v 16. týždni sú nasledovné: Taltz, $n = 85$; PBO, $n = 90$.

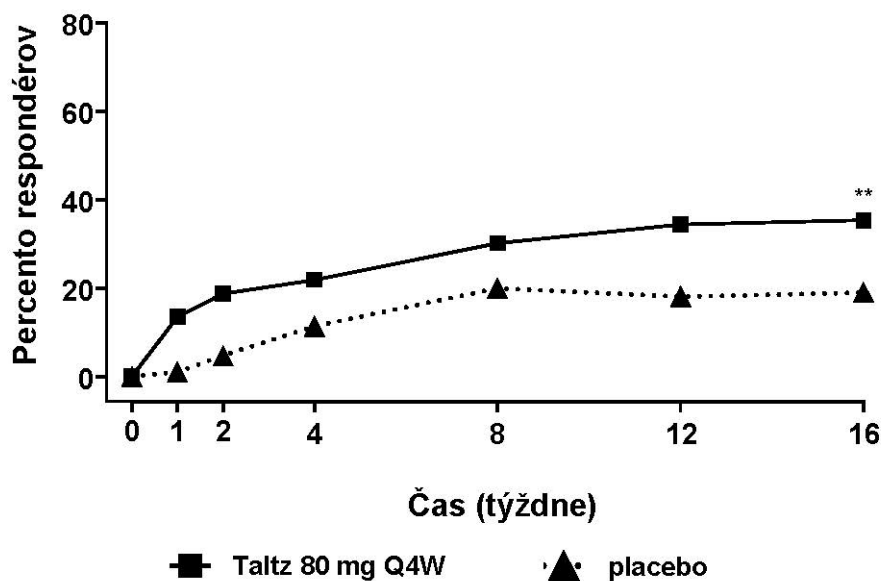
^g Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede. Percentá vychádzajú z počtu pacientov v ITT populácii s hodnotou ASDAS $\geq 2,1$ na začiatku liečby.

^h Vykazované hodnoty predstavujú rozdiel v % (95% CI) pre kategorické premenné a rozdiel v LSM (95% CI) pre spojité premenné.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

Zlepšenia v hlavných zložkách kritérií odpovede ASAS40 (bolesť chrbtice, BASFI, hodnotenie celkového stavu pacienta, stuhnutosť) a ostatných meradiel aktivity ochorenia preukázali v 16. týždni významné klinické zlepšenie.

Obrázok č. 7: Percento pacientov dosahujúcich odpovede ASAS40 do týždňa 16 v COAST-X, NRI^a



^a Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

** $p < 0,01$ v porovnaní s placebom.

Účinnosť sa udržala až do 52. týždňa, podľa hodnotenia na základe koncových ukazovateľov uvedených v tabuľke č. 13.

Výsledky týkajúce sa zdravia

V porovnaní s placebom bolesť chrbtice vykazovala zlepšenie už v 1. týždni, ktoré sa udržalo až do 16. týždňa [Taltz v porovnaní s placebom: COAST-X: -2,4 oproti -1,5]. Okrem toho v porovnaní s placebom viac pacientov užívajúcich Taltz dosiahlo stav dobrého zdravia (ASAS HI ≤ 5) v 16. týždni a v 52. týždni.

Dlhodobé výsledky pre axiálnu spondyloartritídu

Pacientom, ktorí ukončili jednu z troch pivotných štúdií COAST-V/W/X (52 týždňov), bola ponúknutá účasť v dlhodobej predĺženej štúdií s randomizovaným prerušením (COAST-Y, do ktorej bolo zaradených 350 pacientov liečených Taltzom Q4W a 423 pacientov liečených Taltzom Q2W). Z tých, ktorí dosiahli remisiu 157/773 (20,3 %) (skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy [ASDAS] <1,3 najmenej jedenkrát a žiadne skóre ASDAS \geq 2,1 v 16. a 20. týždni), 155 pacientov dostávalo Taltz až 76 týždňov a boli randomizovaní v 24. týždni štúdie COAST-Y (placebo N = 53; Taltz Q4W N = 48; a Taltz Q2W N = 54); z nich 148 (95,5 %) dokončilo liečbu v 64. týždni (placebo N = 50; Taltz Q4W N = 47; Taltz Q2W N = 51). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov v populácii s randomizovaným prerušením, u ktorých nedošlo k vzplanutiu ochorenia počas 24. až 64. týždňa (kombinované skupiny Taltz Q2W a Taltz Q4W oproti placebo). Významne väčší podiel pacientov (NRI) v kombinovaných skupinách dostávajúcich Taltz (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) a Taltz Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) nemalo vzplanutie ochorenia počas 24.-64. týždňa v porovnaní s tými, ktorí prerušili liečbu Taltzom a prešli na placebo (54,7 % (29/53)). Taltz (v kombinovaných Taltzových skupinách aj v skupine s Taltzom Q4W) významne predĺžil čas do vzplanutia ochorenia (Log Rank Test $p < 0,001$, respektíve $p < 0,01$ v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom.

U pacientov, ktorí dostávali Taltz Q4W bez prerušenia (N = 157), odpovede ASAS40, ASDAS < 2,1 a BASDAI50 pretrvali do 116. týždňa.

Imunizácia

V štúdií so zdravými jedincami neboli identifikované žiadne bezpečnostné riziká s dvoma inaktivovanými vakcínami (proti tetanu a pneumokokom), po prijatí dvoch dávok ixekizumabu (160 mg nasledovaná druhou dávkou 80 mg o dva týždne neskôr). Avšak údaje týkajúce sa imunizácie boli nedostatočné, aby sa dospelo k záveru o primeranej imunitnej reakcii na tieto vakcíny po podaní Taltzu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Taltzom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy/axiálnej spondyloartritídy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednom subkutánnom podaní dávky ixekizumabu pacientom so psoriázou boli priemerné maximálne koncentrácie dosiahnuté v priebehu 4 až 7 dní v rozpätí všetkých dávok od 5 do 160 mg. Priemerná (SD) maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) ixekizumabu po počiatocnej dávke 160 mg bola 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Po počiatocnej dávke 160 mg bol rovnovážny stav dosiahnutý do 8. týždňa s dávkovacím režimom 80 mg Q2W. Odhad priemernej (SD) $C_{max, ss}$ je 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ a odhad priemernej $C_{trough, ss}$ je 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Po prestavení dávkovacieho režimu z 80 mg Q2W na dávkovací režim 80 mg Q4W v 12. týždni by sa mal rovnovážny stav dosiahnuť po približne 10 týždňoch. Odhad priemernej (SD) $C_{max, ss}$ je 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ a odhad priemernej $C_{trough, ss}$ je 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Priemerná biodostupnosť ixekizumabu po subkutánnom podaní bola vo všetkých analýzach 54 % až 90 %.

Distribúcia

Z populačných farmakokinetických analýz vyplýva, že priemerný celkový distribučný objem v rovnovážnom stave bol 7,11 l.

Biotransformácia

Ixekizumab je monoklonálna protilátka a očakáva sa, že sa bude rozkladať na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami takým istým spôsobom ako endogénne imunoglobulíny.

Eliminácia

V populačnej PK analýze bol priemerný sérový klírens 0,0161 l/h. Klírens nezávisí od dávky. Priemerný eliminačný polčas podľa odhadu z populačnej farmakokinetickej analýzy je u pacientov s ložiskovou psoriázou 13 dní.

Linearita / nelinearita

Expozícia (AUC) sa pri podaní vo forme subkutánnej injekcie úmerne zvyšovala v rozmedzí dávok od 5 do 160 mg.

Farmakokinetické vlastnosti vo všetkých indikáciách

Farmakokinetické vlastnosti Taltzu boli podobné vo všetkých indikáciách - pri ložiskovej psoriáze, psoriatickej artritíde, axiálnej spondyloartritíde s rádiologickým dôkazom alebo bez rádiologického dôkazu.

Starší pacienti

Z 4 204 pacientov s ložiskovou psoriázou vystavených pôsobeniu Taltzu v klinických skúšaní bolo celkom 301 pacientov 65-ročných alebo starších a 36 pacientov bolo 75-ročných alebo starších. Z 1 118 pacientov s psoriatickou artritídou exponovaných Taltzu v klinických skúšaní bolo celkovo 122 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 6 pacientov malo 75 rokov alebo viac. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy obmedzeného počtu starších pacientov (n = 94 pre vek \geq 65 rokov a n = 12 pre vek \geq 75 rokov) bol klírens u starších pacientov a pacientov mladších ako 65-ročných podobný.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Špecifické štúdie klinickej farmakológie na vyhodnotenie účinkov poruchy funkcie obličiek a poruchy funkcie pečene na PK ixekizumabu sa neuskutočnili. Očakáva sa, že renálna eliminácia intaktného ixekizumabu, monoklonálnej IgG bude nízka a menšieho významu; a takisto monoklonálne protilátky IgG sa hlavne eliminujú intracelulárnym katabolizmom a neočakáva sa, že porucha funkcie pečene bude mať vplyv na klírens ixekizumabu.

Pediatrická populácia

Pediatrickým pacientom s psoriázou (vo veku 6 až 18 rokov) sa podával ixekizumab v odporúčanom pediatrickom dávkovacom režime počas 12 týždňov. Pacienti s hmotnosťou > 50 kg a 25 až 50 kg mali v 12. týždni priemernú (\pm SD) minimálnu koncentráciu pred podaním ďalšej dávky („trough“) v rovnovážnom stave $3,8 \pm 2,2$ μ g / ml, resp. $3,9 \pm 2,4$ μ g / ml v uvedenom poradí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií toxicity po opakovanom podávaní, vyhodnotení farmakologickej bezpečnosti, reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Podávanie ixekizumabu opiciam makak cynomolgus v subkutánných dávkach do 50 mg/kg týždenne po dobu 39 týždňov nevyvolalo žiadnu orgánovú toxicitu ani nežiaduce účinky na imunitné funkcie (napr. protilátková odpoveď závislá od T-buniek a aktivita NK buniek). Týždenná subkutánná dávka pre opice v hodnote 50 mg/kg je približne 19-násobok 160 mg počiatočnej dávky Taltzu a u opíc má za následok expozíciu (AUC), ktorá je najmenej 61-násobne vyššia ako predpovedaná priemerná rovnovážna expozícia u ľudí pri odporúčanom dávkovacom režime.

Predklinické štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho alebo mutagénneho potenciálu ixekizumabu sa neuskutočnili.

U pohlavne dospelých opíc makak cynomolgus, ktorým bol podávaný ixekizumab po dobu 13 týždňov v týždennej subkutánne podávanej dávke 50 mg/kg, neboli pozorované žiadne účinky na reprodukčné orgány, menštruačný cyklus ani spermie.

V štúdiách vývojovej toxicity bolo preukázané, že ixekizumab prechádza placentou a bol prítomný v krvi potomstva až do veku 6 mesiacov. Vyšší výskyt postnatálnej mortality v porovnaní so súbežnými kontrolami bol zaznamenaný u potomstva opíc, ktorým bol podávaný ixekizumab. Toto sa týkalo predovšetkým predčasného pôrodu alebo zanedbávania potomstva matkou, čo sú bežné nálezy v štúdiách s nehumánnymi primátmi a boli považované za nesúvisiace s ixekizumabom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
polysorbát 80
voda na injekcie
hydroxid sodný môže byť použitý na úpravu pH

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml roztoku v injekčnej striekačke z čistého skla typu I. Veľkosti balenia s 1, 2 alebo 3 naplnenými injekčnými striekačkami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na používanie injekčnej striekačky, ktoré sú súčasťou písomnej informácie pre používateľa, sa musia dôsledne dodržiavať.

Naplnená injekčná striekačka je iba na jedno použitie.

Taltz sa nemá používať, ak sa v ňom objavia častice alebo ak je roztok zakalený a/alebo zreteľne hnedý.

Taltz, ktorý bol uchovávaný v mrazničke, sa nesmie používať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava 40 mg dávky ixekizumabu pre deti s hmotnosťou 25-50 kg

40 mg dávky ixekizumabu má pripraviť a podávať kvalifikovaný zdravotnícky personál. Na prípravu 40 mg pediatrickej dávky sa používa iba Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

1. vytlačte celý obsah naplnenej striekačky do sterilnej injekčnej liekovky z číreho skla. Liekovku NETRASTE ani netočte.
2. použite 0,5 ml alebo 1 ml jednorazovú striekačku a sterilnú ihlu na nabratie predpísanej dávky (0,5 ml pre 40 mg) z injekčnej liekovky.
3. vymeňte ihlu a na injekciu pre pacienta použite sterilnú ihlu s priemerom 27 G. Všetok nepoužitý obsah injekčnej liekovky zlikvidujte.

Pripravený ixekizumab sa musí pri izbovej teplote podať do 4 hodín od prepichnutia sterilnej injekčnej liekovky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/15/1085/004
EU/1/15/1085/005
EU/1/15/1085/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríla 2016
Dátum posledného predĺženia: 17. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedno naplnené pero obsahuje v 1 ml 80 mg ixekizumabu.

Ixekizumab sa tvorí v CHO bunkách (ovária čínskeho škrečka) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číry a bezfarebný až žltkastý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza

Taltz je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u detí

Taltz je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Psoriatická artritída

Taltz v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom je určený na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) (pozri časť 5.1).

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom)

Taltz je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu (nr-AxSpA)

Taltz je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na použitie pod vedením a dohľadom lekára so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Taltz určený.

Dávkovanie

Ložisková psoriáza u dospelých

Odporúčaná dávka je 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg (jedna injekcia) v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg (jedna injekcia) každé 4 týždne (Q4W).

Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov)

Údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné u detí mladších ako 6 rokov (pozri časť 5.1). Dostupné údaje nepodporujú dávkovanie u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg. Odporúčaná dávka podávaná formou subkutánnej injekcie u detí, je v závislosti od nasledovných hmotnostných kategórií:

| Telesná hmotnosť dieťaťa | Odporúčaná úvodná dávka (0. týždeň) | Odporúčaná dávka podávaná následne každé 4 týždne (Q4W) |
|--------------------------|-------------------------------------|---|
| viac ako 50 kg | 160 mg (dve 80 mg injekcie) | 80 mg |
| 25 až 50 kg | 80 mg | 40 mg |

40 mg dávky musí pripraviť a podať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník použitím komerčne dostupného Taltzu 80 mg v naplnenej injekčnej striekačke.

U detí, ktorým bola predpísaná dávka 80 mg, sa môže priamo podať Taltz 80 mg v naplnenom pere. Taltz nie je určený na použitie u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg. Telesné hmotnosti pediatrických pacientov musia byť pred podaním každej dávky zaznamenané a pravidelne kontrolované.

Psoriatická artritída

Odporúčaná dávka je 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg (jedna injekcia) každé 4 týždne. Odporúčané dávkovanie pre pacientov s psoriatickou artritídou so súčasnou stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou.

Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu)

Odporúčaná dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne (ďalšie informácie pozri v časti 5.1).

Pri všetkých indikáciách (ložisková psoriáza u dospelých a detí, psoriatická artritída, axiálna spondyloartritída) je potrebné zvážiť prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa neobjavila žiadna odpoveď ani po 16 až 20 týždňoch liečby. U niektorých pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou môže nastať zlepšenie počas pokračovania liečby dlhšie ako 20 týždňov.

Osobitné skupiny

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Porucha funkcie obličiek a pečene

V týchto skupinách pacientov nebol Taltz skúmaný. Odporúčanú dávku nemožno stanoviť.

Pediatrická populácia

Pediatrická ložisková psoriáza (telesná hmotnosť nižšia ako 25 kg a vek menej ako 6 rokov)
Neexistuje žiadne relevantné použitie Taltzu u detí s hmotnosťou nižšou ako 25 kg a mladších ako 6-ročných v liečbe stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy.

Pediatrická psoriatická artritída

Bezpečnosť a účinnosť Taltzu u detí a dospelých vo veku od 2 do menej ako 18 rokov v liečbe psoriatickej artritídy (kategória juvenilnej idiopatickej artritídy) neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Neexistuje žiadne relevantné použitie Taltzu u detí vo veku do 2 rokov na indikáciu psoriatickej artritídy.

Spôsob podávania

Subkutánne použitie.

Taltz je určený na podávanie v subkutánnej injekcii. Miesta podania injekcie sa môžu striedať. Ak je to možné, oblasti kože s výskytom psoriázy sa nemajú používať ako miesta vpichu. Roztok/pero sa nemá triasť.

Ak lekár rozhodne, že je to vhodné, môže si pacient po riadnom zácviku v technike podávania subkutánnej injekcie podávať injekciu Taltzu sám. Lekár však má zabezpečiť vhodné sledovanie pacientov. Všeobecné pokyny na podávanie lieku sú uvedené v písomnej informácii a v návode na použitie.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Liečba Taltzom sa spája so zvýšeným výskytom infekcií, ako sú napríklad infekcie horných dýchacích ciest, kandidóza ústnej dutiny, konjunktivitída a tinea (pozri časť 4.8).

Taltz sa má u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou alebo s anamnézou opakujúcej sa infekcie používať s opatrnosťou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie. Ak takáto infekcia vznikne, pacienti majú byť dôsledne sledovaní a liečba Taltzom ukončená, ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou. Kým sa infekcia nevylieči, v liečbe Taltzom sa nemá pokračovať.

Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC treba zvážiť protituberkulóznu liečbu.

Precitlivosť

Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane niekoľkých prípadov anafylaxie, angioedému a žihľavky a zriedkavo neskoré (10-14 dní po podaní injekcie) závažné reakcie z precitlivosti,

vrátane celkovej žihľavky, dyspnoe a vysokých titrov protilátok. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivenosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Zápalové črevné ochorenie (vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy)

Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní ixekizumabu (pozri časť 4.8). Používanie ixekizumabu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, má sa liečba ixekizumabom prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu.

Imunizácia

Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. O reakcii na živé vakcíny nie sú k dispozícii žiadne údaje; údaje o reakciách na inaktivované vakcíny sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V štúdiách s ložiskovou psoriázou nebola bezpečnosť Taltzu v kombinácii s inými imuno-modulačnými liekmi alebo s fototerapiou skúmaná.

V populačných farmakokinetických analýzach neovplyvňovalo súbežné podávanie perorálnych kortikosteroidov, NSAID, sulfasalazínu alebo metotrexátu klírens ixekizumabu.

Substráty cytochrómu P450

Výsledky štúdie interakcií u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou stanovili, že 12-týždňové podávanie ixekizumabu s látkami metabolizovanými CYP3A4 (t.j. midazolam), CYP2C9 (t.j. warfarín), CYP2C19 (t.j. omeprazol), CYP1A2 (t.j. kofeín) alebo CYP2D6 (t.j. dextrometorfán) nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku týchto látok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o používaní ixekizumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky týkajúce sa gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je počas gravidity vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Taltzu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ixekizumab vylučuje do ľudského mlieka alebo či sa po použití systémovo vstrebáva. Avšak ixekizumab sa vylučuje v nízkych hladinách do mlieka opíc makak cynomolgus. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu a potom sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu.

Fertilita

Účinnok ixekizumabu na ľudskú fertilitu ešte nebol skúmaný. Štúdie na zvieratách nepreukazujú priame ani nepriame škodlivé účinky týkajúce sa fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Taltz nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli reakcie v mieste podania injekcie (15,5 %) a infekcie horných dýchacích ciest (16,4 %) (najčastejšie nazofaryngitída).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a postmarketingových hlásení (tabuľka č.1) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú prvé. V rámci každej skupiny frekvencií sa nežiaduce reakcie na lieky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie každej nežiaducej reakcie založená na tejto konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V zaslepených a otvorených klinických skúšaniach zameraných na ložiskovú psoriázu, psoriatickú artritídu, axiálnu spondyloartritídu a iné autoimunitné ochorenia bolo Taltzom liečených celkom 8 956 pacientov. Z týchto bolo 6 385 pacientov exponovaných Taltzu najmenej jeden rok, čo súhrnne predstavuje 19 833 dospelých paciento-rokov expozície a 196 detí, čo súhrnne predstavuje 207 paciento-rokov expozície.

Tabuľka č. 1. Prehľad nežiaducich reakcií v klinických skúšaníach a postmarketingových hláseniach^a

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia výskytu | Nežiaduce reakcie |
|---|--------------------|--|
| Infekcie a nákazy | veľmi časté | infekcie horných dýchacích ciest |
| | časté | tinea, herpes simplex (mukokutánný) |
| | menej časté | chrípka ¹ , rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída |
| | zriedkavé | ezofageálna kandidóza |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | menej časté | neutropénia, trombocytopenia |
| Poruchy imunitného systému | menej časté | angioedém |
| | zriedkavé | anafylaxia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | časté | orofaryngálna bolesť |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | časté | nevoľnosť |
| | menej časté | zápalové črevné ochorenie |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | menej časté | žihľavka, vyrážka, ekzém |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | veľmi časté | reakcie v mieste podania injekcie ^a |

^a pozri časť opis vybraných nežiaducich reakcií.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

Najčastejšie pozorované reakcie v mieste podania injekcie boli erytém a bolesť. Tieto reakcie boli prevažne slabej až stredne ťažkej intenzity a nevedli k ukončeniu podávania Taltzu.

V štúdiách s ložiskovou psoriázou u dospelých boli reakcie v mieste podania častejšie u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg v porovnaní so skupinou s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg (25 % oproti 14 % u kombinovaných skupín Q2W a Q4W). V štúdiách s psoriatickou artritídou boli reakcie v mieste podania častejšie u pacientov s telesnou hmotnosťou < 100 kg v porovnaní so skupinou s telesnou hmotnosťou ≥ 100 kg (24 % oproti 13 % u kombinovaných skupín Q2W a Q4W).

V štúdiách s axiálnou spondyloartritídou boli reakcie v mieste podania injekcie u pacientov s telesnou hmotnosťou < 100 kg podobné ako v skupine s telesnou hmotnosťou ≥ 100 kg (14 % oproti 9 % v kombinovaných skupinách Q2W a Q4W). Častejší výskyt reakcií v mieste podania u kombinovaných skupín Q2W a Q4W nemal za následok zvýšenie výskytu ukončenia liečby v štúdiách s ložiskovou psoriázou ani v štúdiách s psoriatickou artritídou alebo axiálnou spondyloartritídou.

Vyššie opísané výsledky sa získali s Taltzom s pôvodným zložením. V jednoducho zaslepenej, randomizovanej skríženej štúdií so 45 zdravými jedincami, porovnávajúcej pôvodné zloženie s upraveným zložením bez citrátov, sa počas injekcie dosiahlo štatisticky významne nižšie skóre bolesti (hodnotené pomocou vizuálnej analógovej stupnice – VAS) pri bezcitrátovom zložení v porovnaní s pôvodným zložením (rozdiel v LS priemernom VAS skóre -21,69) a 10 minút po injekcii (rozdiel v LS priemernom VAS skóre -4,47).

Infekcie

V placebom kontrolovanej časti klinických skúšaní fázy III s ložiskovou psoriázou u dospelých boli infekcie hlásené u 27,2 % pacientov liečených Taltzom počas až 12 týždňov, v porovnaní s 22,9 % pacientov liečených placebom.

Väčšina infekcií bola nezávažná a miernej až stredne závažnej intenzity a väčšina z nich nevyžadovala prerušenie liečby. Závažné infekcie sa vyskytli u 13 (0,6 %) pacientov liečených Taltzom

a u 3 (0,4 %) pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4). Počas celej liečebnej doby boli infekcie hlásené u 52,8 % pacientov liečených Taltzom (46,9 zo 100 paciento-rokov). Závažné infekcie boli hlásené u 1,6 % pacientov liečených Taltzom (1,5 zo 100 paciento-rokov).

Zaznamenaná miera výskytu infekcií v klinických skúšaníach s psoriatickou artritídou a axiálnou spondyloartritídou bola podobná miere výskytu zaznamenatej v štúdiách s ložiskovou psoriázou, s výnimkou výskytu nežiaducich reakcií chrípky a konjunktivitídy, ktoré boli časté u pacientov s psoriatickou artritídou.

Laboratórne hodnotenie neutropénie a trombocytopenie

V štúdiách s ložiskovou psoriázou sa u 9 % pacientov liečených Taltzom pozorovala neutropénia. Vo väčšine prípadov počet krvných neutrofilov bol $\geq 1\ 000$ buniek/mm³. Takéto hladiny neutropénie môžu pretrvávajúť, fluktuovať alebo byť dočasné. U 0,1 % pacientov užívajúcich Taltz sa pozoroval počet neutrofilov $< 1\ 000$ buniek/mm³. Vo všeobecnosti neutropénia nevyžadovala prerušenie podávania Taltzu. U 3 % pacientov vystavených Taltzu sa zmenila hladina počtu krvných doštičiek z normálnej základnej hodnoty na hodnoty $< 150\ 000$ doštičiek/mm³ a $\geq 75\ 000$ doštičiek/mm³. Trombocytopenia môže pretrvávajúť, fluktuovať alebo byť dočasná.

Frekvencia výskytu neutropénie a trombocytopenie v klinických skúšaníach s psoriatickou artritídou a axiálnou spondyloartritídou je podobná ako frekvencia ich výskytu v štúdiách s ložiskovou psoriázou.

Imunogenicita

Približne u 9 - 17 % dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou liečených Taltzom v odporúčanom dávkovacom režime sa vytvorili protilátky proti lieku, väčšina ktorých mala nízke titre a nesúviseli so zníženou klinickou odpoveďou do 60. týždňa liečby. Avšak približne u 1 % pacientov liečených Taltzom sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace s nízkymi koncentraciami lieku a zníženou klinickou odpoveďou.

Medzi pacientmi s psoriatickou artritídou liečených Taltzom v odporúčanom dávkovacom režime počas až 52 týždňov sa približne u 11 % vytvorili protilátky proti tomuto lieku, z ktorých väčšina mala nízky titer a približne u 8 % boli potvrdené neutralizačné protilátky. Nebola pozorovaná žiadna zrejma súvislosť medzi prítomnosťou neutralizačných protilátok a ich vplyvom na koncentráciu alebo účinnosť lieku.

U pediatrických pacientov liečených Taltzom v odporúčanom dávkovacom režime až do 12 týždňov si 21 pacientov (18 %) vytvorilo protilátky proti tomuto lieku, asi polovica z nich mala nízky titer a u 5 pacientov (4 %) sa potvrdili neutralizačné protilátky spojené s nízkou koncentráciou lieku. Nebola pozorovaná žiadna spojitosť s klinickou odpoveďou ani nežiaducimi účinkami.

U pacientov s axiálnou spondyloartritídou s rádiologickým dôkazom, ktorí boli liečení Taltzom s odporúčaným dávkovacím režimom až 16 týždňov, sa u 5,2 % objavili protilátky proti lieku, z ktorých väčšina mala nízke titre a u 1,5 % (3 pacienti) sa objavili neutralizačné protilátky (NAb). U týchto 3 pacientov mali NAb-pozitívne vzorky nízke koncentrácie ixekizumabu a žiaden z týchto pacientov nedosiahol odpoveď ASAS40. Spomedzi pacientov s nr-axSpA, ktorí boli liečení Taltzom s odporúčaným dávkovacím režimom počas až 52 týždňov, sa u 8,9 % objavili protilátky proti lieku, z ktorých všetky mali nízke titre, ani u jedného pacienta sa nevyskytli neutralizačné protilátky a nebola pozorovaná žiadna zjavná súvislosť medzi prítomnosťou protilátok a koncentráciou, účinnosťou či bezpečnosťou lieku.

V žiadnej indikácii nebola jasne preukázaná súvislosť medzi imunogenicitou a liečbou vyvolanými nežiaducimi udalosťami.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pozorovaný u detí s ložiskovou psoriázou liečených Taltzom každé 4 týždne je v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou, s výnimkou častých

konjunktivitíd, chrípky a urtikárie. Zápalové ochorenie čriev bolo tiež častejšie u pediatrických pacientov, hoci sa vyskytovalo s frekvenciou menej časté. V pediatrickej klinickej štúdií kontrolovanej placebom sa počas 12 týždňov vyskytla Crohnova choroba u 0,9 % pacientov v skupine s Taltzom a 0 % pacientov v skupine s placebom. Crohnova choroba sa vyskytla u 4 pacientov liečených Taltzom (2,0 %) počas kombinovaných placebom kontrolovaných a udržiavacích období v pediatrickej klinickej štúdií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Dávky do 180 mg sa podávali subkutánne v klinických skúšaníach bez dávku limitujúcej toxicity. V klinických štúdiách boli hlásené predávkovania až do 240 mg v jednom subkutánnom podaní bez akýchkoľvek závažných nežiaducich účinkov.

V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný na všetky prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a aby sa okamžite začalo s príslušnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC13

Mechanizmus účinku

Ixekizumab je monoklonálna protilátka IgG4, ktorá sa s vysokou afinitou (< 3 pM) a špecificitou viaže na interleukín 17A (ako IL-17A aj IL-17A/F). Zvýšené koncentrácie interleukínu IL-17A hrajú úlohu v patogenéze psoriázy prostredníctvom podpory proliferácie a aktivácie keratinocytov, ako aj v patogenéze psoriatickej artritídy a axiálnej spondyloartritídy, potencovaním zápalu vedúceho k erozívneho poškodeniu kostí a patologickej tvorbe novej kosti. Neutralizácia IL-17A ixekizumabom túto aktivitu inhibuje. Ixekizumab sa neviaže na ligandy IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ani IL-17F.

Väzbové testy in vitro potvrdili, že ixekizumab sa neviaže na ľudské Fcγ receptory I, IIa a IIIa ani na zložku komplementu C1q.

Farmakodynamické účinky

Ixekizumab moduluje biologické odpovede, ktoré sú vyvolané alebo regulované interleukínom IL-17A. Na základe údajov z biopsie psoriatickej kože z klinického skúšania fázy I bol zaznamenaný od dávky závislý trend znižovania hrúbky epidermy, množstva proliferujúcich keratinocytov, T-buniek a dendritických buniek, ako aj redukcie lokálnych zápalových markerov od počiatku po 43. deň. Priamym dôsledkom je, že liečba ixekizumabom redukuje erytém, induráciu a šupinatosť kože v léziách ložiskovej psoriázy.

Ukázalo sa, že Taltz znižuje (do 1 týždňa liečby) hladinu C-reaktívneho proteínu, ktorý je známkou zápalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ložisková psoriáza u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť Taltzu sa hodnotili v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III u dospelých pacientov (N = 3 866) so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu (UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Účinnosť a bezpečnosť Taltzu sa tiež hodnotili v porovnaní s etanerceptom (UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Pacienti randomizovaní na Taltz, ktorí boli sPGA (0,1) (static Physicians Global Assessment) respondéri v 12. týždni, boli re-randomizovaní na podávanie placebo alebo Taltzu počas ďalších 48 týždňov (UNCOVER-1 a UNCOVER-2); pacienti randomizovaní na placebo, etanercept alebo Taltz, ktorí boli sPGA (0,1) non-respondéri, dostávali Taltz počas ďalších až 48 týždňov. Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť bola ďalej hodnotená vo všetkých troch štúdiách u pacientov, ktorí sa zúčastnili celého priebehu štúdie, počas celkovo až 5 rokov.

64 % pacientov dostalo predtým systémovú liečbu (biologickú, konvenčnú systémovú alebo psoralen a liečbu ultrafialovým žiarením A (PUVA)), 43,5 % fototerapiu, 49,3 % konvenčnú systémovú liečbu a 26,4 % biologickú liečbu. 14,9 % dostalo aspoň jeden anti-TNF alfa liek a 8,7 % anti-IL-12/IL-23 liek. 23,4 % pacientov malo pri vstupnom vyšetrení v anamnéze psoriatickú artritídu.

Vo všetkých troch klinických skúšaniach bolo koprímárnym koncovým ukazovateľom percento pacientov, ktorí dosiahli v porovnaní s placebom odpoveď PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) a sPGA s hodnotou „0“ („čisté“) alebo „1“ („minimálne“) v 12. týždni. Medián vstupného PASI skóre bol v rozmedzí od 17,4 do 18,3; 48,3 % až 51,2 % pacientov malo vstupné sPGA skóre zodpovedajúce ťažkému alebo veľmi ťažkému ochoreniu a priemernú vstupnú hodnotu na numerickej škále svrbenia kože (Numeric Rating Scale, itch NRS) v rozmedzí od 6,3 do 7,1.

Klinická odpoveď v 12. týždni

Do UNCOVER-1 bolo randomizovaných 1 296 pacientov. (1:1:1) na podávanie placebo alebo Taltzu (80 mg každé dva alebo štyri týždne [Q2W alebo Q4W] po podaní 160 mg počiatocnej dávky) po dobu 12 týždňov.

Tabuľka č. 2. Výsledky účinnosti v 12. týždni z UNCOVER-1

| Koncové ukazovatele | Počet pacientov (%) | | | Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI) | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|--|-------------------|
| | Placebo (N = 431) | Taltz 80 mg Q4W (N = 432) | Taltz 80 mg Q2W (N = 433) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA s hodnotou „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne) | 14 (3,2) | 330 (76,4) ^a | 354 (81,8) ^a | 73,1 (68,8; 77,5) | 78,5 (74,5; 82,5) |
| sPGA s hodnotou „0“ (čisté) | 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) |
| Pokles v škále svrbenia Itch NRS \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) |

Skratky: N = počet pacientov v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat population)

Upozornenie: pacienti s chýbajúcimi údajmi sa počítali ako non-respondéri

^a p < 0,001 v porovnaní s placebom

^b Pacienti s itch NRS \geq 4 pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

Do UNCOVER-2 bolo randomizovaných 1 224 pacientov. (1:2:2:2) na podávanie placebo alebo Taltzu (80 mg každé dva alebo štyri týždne [Q2W alebo Q4W] po 160 mg počiatocnej dávke) alebo etanerceptu 50 mg dvakrát týždenne počas 12 týždňov.

Tabuľka č. 3. Výsledky účinnosti v 12. týždni z UNCOVER-2

| Koncové ukazovatele | Počet pacientov (%) | | | | Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI) | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|-------------------|
| | Placebo (N = 168) | Taltz 80 mg Q4W (N = 347) | Taltz 80 mg Q2W (N = 351) | Etanercept 50 mg dvakrát týždenne (N = 358) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne) | 4 (2,4) | 253 (72,9) ^a | 292 (83,2) ^a | 129 (36,0) | 70,5 (65,3; 75,7) | 80,8 (76,3; 85,4) |
| sPGA „0“ (čisté) | 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 | 315 (89,7) ^a | 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) |
| Pokles v škále svrbenia Itch NRS \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) |

Skratky: N = počet pacientov v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat population)

Upozornenie: pacienti s chýbajúcimi údajmi sa počítali ako non-respondéri

^a *p < 0,001 v porovnaní s placebom*

^b *p < 0,001 v porovnaní s etanerceptom*

^c *p < 0,01 v porovnaní s placebom*

^d *Pacienti s itch NRS \geq 4 pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306*

Do UNCOVER-3 bolo randomizovaných 1 346 pacientov (1:2:2:2) na podávanie placebo alebo Taltzu (80 mg každé dva alebo štyri týždne [Q2W alebo Q4W] po 160 mg počiatocnej dávke) alebo etanerceptu 50 mg dvakrát týždenne po dobu 12 týždňov.

Tabuľka č. 4. Výsledky účinnosti v 12. týždni z UNCOVER 3

| Koncové ukazovatele | Počet pacientov (%) | | | | Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI) | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|-------------------|
| | Placebo (N = 193) | Taltz 80 mg Q4W (N = 386) | Taltz 80 mg Q2W (N = 385) | Etanercept 50 mg dvakrát týždenne (N = 382) | Taltz 80 mg Q4W | Taltz 80 mg Q2W |
| sPGA s hodnotou „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne) | 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 s hodnotou „0“ (čisté) | 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) |
| Pokles v škále svrbenia Itch NRS ≥ 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) |

Skratky: N = počet pacientov v populácii so zámerom liečiť (intent-to-treat population)

Upozornenie: pacienti s chýbajúcimi údajmi sa počítali ako non-respondéri

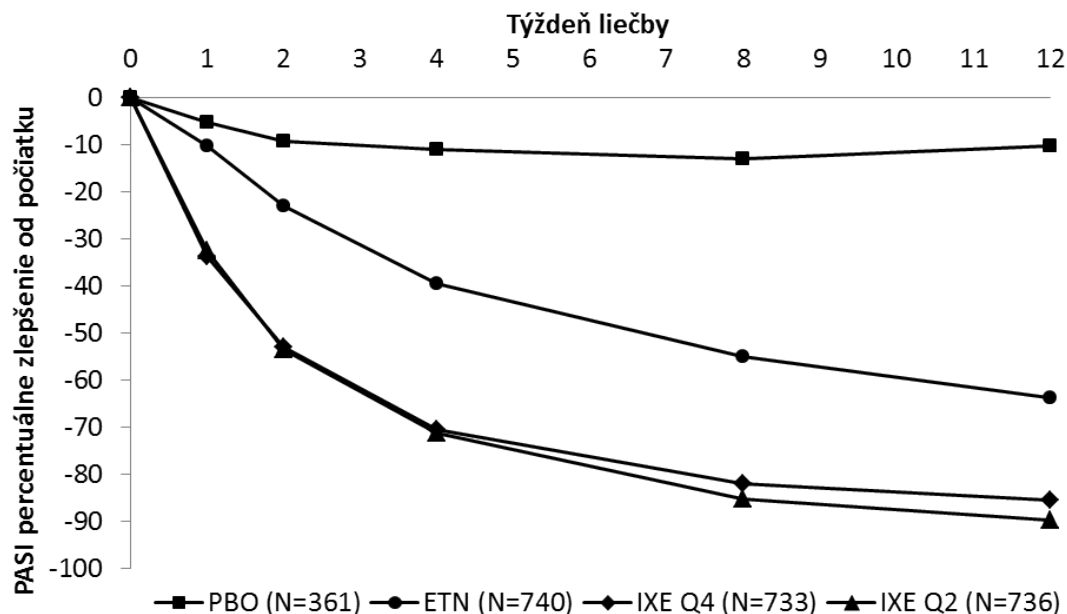
^a $p < 0,001$ v porovnaní s placebo

^b $p < 0,001$ v porovnaní s etanerceptom

^c *Pacienti s itch NRS ≥ 4 pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, Etanercept N = 312*

Taltz bol spojený s rýchlym nástupom účinnosti s $> 50\%$ znížením priemerného PASI do 2. týždňa (obrázok č. 1). Percento pacientov, ktorí dosiahli PASI 75, bolo signifikantne vyššie u Taltzu v porovnaní s placebo a etanerceptom už v 1. týždni. Približne 25 % pacientov liečených Taltzom dosiahlo PASI skóre < 5 do 2. týždňa, viac ako 55 % dosiahlo PASI skóre < 5 do 4. týždňa a ich počet sa zvýšil na 85 % do 12. týždňa (v porovnaní s 3 %, 14 % a 50 % u etanerceptu). Významné zlepšenie závažnosti svrbenia bolo pozorované u pacientov liečených Taltzom v 1. týždni.

Obrázok č. 1. PASI skóre, percentuálne zlepšenie pri každej návšteve od počiatku (mBOCF) v populácii so zámerom liečiť (ITT populácii) v priebehu fázy indukčného dávkovania - UNCOVER-2 a UNCOVER-3



Účinnosť a bezpečnosť Taltzu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť, iniciálnu závažnosť PASI, umiestnenie ložiska, konkurentnú psoriatickú artritídu a predchádzajúcu biologickú liečbu. Taltz bol účinný u pacientov doteraz neliečených systémovou liečbou, doteraz neliečených biologickou liečbou, u pacientov, ktorí podstúpili biologickú/anti-TNF liečbu aj u pacientov, u ktorých biologická/anti-TNF liečba zlyhala.

Z pacientov, ktorí boli sPGA (0,1) non-respondéri na etanercept v 12. týždni v UNCOVER-2 (N = 200) a ktorí boli prestavení na Taltz 80 mg Q4W po 4-týždňovom období bez podávania liečiva („washout“ obdobie), po 12 týždňoch liečby Taltzom 73 % pacientov dosiahlo sPGA (0,1) a 83,5 % pacientov PASI 75.

V 2 klinických skúšaní, ktoré zahŕňali aktívny komparátor (UNCOVER-2 a UNCOVER-3), bola miera výskytu závažných nežiaducich účinkov u etanerceptu aj u Taltzu 1,9 % a miera ukončenia liečby kvôli nežiaducim účinkom bola 1,2 % u etanerceptu a 2,0 % u Taltzu. Miera výskytu infekcií bola 21,5 % u etanerceptu a 26,0 % u Taltzu, pričom 0,4 % bolo závažných s etanerceptom a 0,5 % u Taltzom.

Udržanie odpovede v 60. týždni a počas až 5 rokov

Pacienti pôvodne randomizovaní na Taltz, ktorí reagovali na liečbu v 12. týždni (t.j. sPGA skóre s hodnotou 0,1) v UNCOVER-1 aj UNCOVER-2, boli re-randomizovaní na dobu ďalších 48 týždňov liečby placebo alebo Taltzom (80 mg každé štyri alebo dvanásť týždňov [Q4W alebo Q12W]).

U respondérov s sPGA (0,1) v 12. týždni, re-randomizovaných na vysadenie liečby (t.j. na placebo), bol medián času do relapsu (sPGA \geq 3) 164 dní v integrovaných štúdiách UNCOVER-1 a UNCOVER-2. Z týchto pacientov 71,5 % znovu dosiahlo odpoveď aspoň sPGA (0,1) v priebehu 12 týždňov po opakovanom nastavení na Taltz 80 mg Q4W.

Tabuľka č. 5. Udržanie odpovede a účinnosti v 60. týždni (štúdie UNCOVER-1 a UNCOVER-2)

| Koncové ukazovatele | Počet pacientov (%) | | | | Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI) | |
|--|---|---|---|---|--|---|
| | 80 mg Q4W (indukcia) / Placebo (udržanie) (N = 191) | 80 mg Q2W (indukcia) / Placebo (udržanie) (N = 211) | 80 mg Q4W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) (N = 195) | 80 mg Q2W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) (N = 221) | 80 mg Q4W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) | 80 mg Q2W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) |
| Udržané sPGA „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne) | 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) |
| Udržané alebo dosiahnuté sPGA „0“ (čisté) | 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) |
| Udržané alebo dosiahnuté PASI 75 | 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) |
| Udržané alebo dosiahnuté PASI 90 | 9 (4,7) | 10 (4,7) | 130 (66,7) ^a | 169 (76,5) ^a | 62,0 (54,7; 69,2) | 71,7 (65,4; 78,0) |
| Udržané alebo dosiahnuté PASI 100 | 3 (1,6) | 6 (2,8) | 97 (49,7) ^a | 127 (57,5) ^a | 48,2 (40,9; 55,4) | 54,6 (47,7; 61,5) |

Skratky: N = počet pacientov v analyzovanej populácii

Upozornenie: pacienti s chýbajúcimi údajmi sa počítajú ako non-respondéri

^ap < 0,001 v porovnaní s placebom

Taltz bol účinný pri udržaní odpovede u pacientov bez predchádzajúcej systémovej liečby, bez predchádzajúcej biologickej liečby, u pacientov s anamnézou biologickej/anti-TNF liečby aj u pacientov, u ktorých biologická/anti-TNF liečba zlyhala.

V porovnaní s placebom a etanerceptom sa prejavilo signifikantne väčšie zlepšenie od vstupného vyšetrenia do 12. týždňa u nechtovej psoriázy (pri meraní podľa Indexu závažnosti nechtovej psoriázy [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI]), u psoriázy pokožky hlavy (pri meraní podľa Indexu závažnosti psoriázy pokožky hlavy [Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI]) a u palmoplantárnej psoriázy (pri meraní podľa Indexu závažnosti palmoplantárnej psoriázy [Psoriasis Palmoplantar Severity Index, PPASI]) a u pacientov liečených Taltzom, ktorí boli v 12. týždni respondéri na liečbu s sPGA (0,1), sa udržali aj v 60. týždni.

Z 591 osôb liečených Taltzom Q2W počas indukčnej fázy a následne Q4W v štúdiách UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3, 427 osôb ukončilo 5-ročnú liečbu Taltzom, z nich 101 pacientov potrebovalo zvýšenie dávky. Z pacientov, ktorí dokončili 264. týždeň (N = 427) malo 295 pacientov (69 %), 289 pacientov (68 %) a 205 pacientov (48 %) v 264. týždni odpoveď sPGA (0,1), PASI 90 a PASI 100 v uvedenom poradí. Po indukčnej fáze štúdií UNCOVER-1 a UNCOVER-2 sa zozbierali dotazníky DLQI, kde bola odpoveď DLQI (0,1) pozorovaná u 113 pacientov (66 %).

Kvalita života/výsledky hlásené pacientom

V 12. týždni a počas klinických skúšaní sa Taltz spájal so štatisticky signifikantným zlepšením v kvalite života spojenej so zdravím meraným priemerným poklesom oproti východiskovému stavu podľa Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) (Taltz 80 mg Q2W od -10,2 do -11,1, Taltz 80 mg Q4W od -9,4 do -10,7, etanercept od -7,7 do -8,0 a placebo od -1,0 do -2,0). Signifikantne väčší podiel pacientov liečených Taltzom dosiahol DLQI 0 alebo 1. Signifikantne väčší podiel pacientov liečených Taltzom dosiahol redukcii Itch NRS ≥ 4 body v 12. týždni (84,6 % pre Taltz Q2W, 79,2 % pre Taltz Q4W a 16,5 % pre placebo) a benefit bol udržaný

počas celého času až do 60. týždňa u pacientov liečených Taltzom, ktorí boli sPGA (0 alebo 1) respondéri v 12. týždni. Neboli žiadne dôkazy zhoršenia depresie počas 60 týždňov liečby Taltzom podľa hodnotenia Stručného súpisu sebahodnotiacej depresívnej symptomatológie (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

Priame porovnávacie postmarketingové štúdie

IXORA-S: v dvojito zaslepenej štúdii, bol Taltz lepší v porovnaní s ustekinumabom v primárnom ciele štúdie odpoveď PASI 90 v 12. týždni (tabuľka č. 6). Nástup odpovede bol lepší pre PASI 75 už v 2. týždni ($p < 0,001$) a pre PASI 90 a PASI 100 od 4. týždňa ($p < 0,001$). Superiorita Taltzu oproti ustekinumabu bola preukázaná aj v podskupinách stratifikovaných podľa hmotnosti.

Tabuľka č. 6. Pomer odpovedí PASI v porovnávacjej štúdii ixekizumabu s ustekinumabom

| | 12. týždeň | | 24. týždeň | | 52. týždeň | |
|-----------------|-------------------------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|
| | Taltz* | ustekinumab** | Taltz* | ustekinumab** | Taltz* | ustekinumab** |
| Pacienti (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 %) |

* 160 mg ixekizumabu sa podávalo ako nasycovacia dávka, po ktorej nasledovala 80 mg dávka v týždňoch 2, 4, 6, 8, 10 a 12, a potom 80 mg Q4W

** Dávkovanie podľa hmotnosti: Pacientom liečeným ustekinumabom sa podávalo 45 mg alebo 90 mg v týždňoch 0 a 4, potom každých 12 týždňov až do 52. týždňa (dávkované podľa hmotnosti v súlade so schváleným dávkovaním)

[§] $p < 0,01$ v porovnaní s ustekinumabom (hodnota p bola definovaná len pre primárny koncový ukazovateľ)

IXORA-R: účinnosť a bezpečnosť Taltzu boli tiež skúmané v 24-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelným usporiadaním skupín, v ktorej sa porovnávali Taltz a guselkumab, kde Taltz preukázal superioritu už v 4. týždni v dosiahnutí úplného vyčistenia kože a v primárnom ciele štúdie (PASI 100 v 12. týždni) a non-inferioritu v PASI 100 v 24. týždni (tabuľka 7).

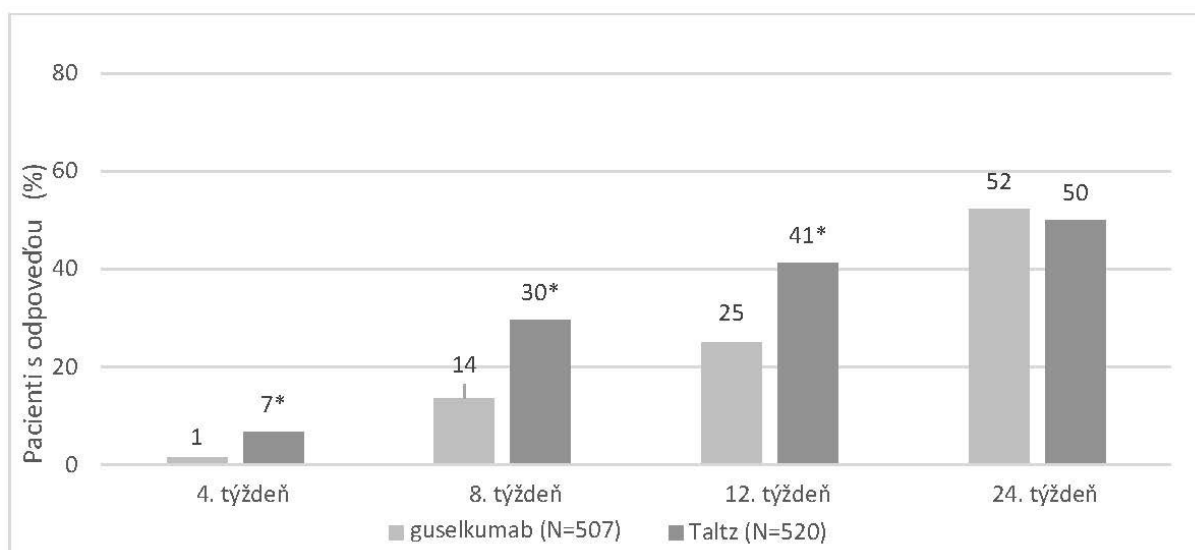
Tabuľka č. 7. Ukazovatele účinnosti z porovnávacjej štúdie ixekizumabu oproti guselkumabu, ITT populácia^a

| Koncový ukazovateľ | Časový úsek | guselkumab (N = 507) odpoveď, n (%) | ixekizumab (N = 520) odpoveď, n (%) | rozdiel (IXE - GUS), % (CI) | p-hodnota |
|--------------------------------|-------------|---|---|-----------------------------------|-----------|
| Primárny cieľ | | | | | |
| PASI 100 | 12. týždeň | 126 (24,9) | 215 (41,3) | 16,5 (10,8; 22,2) | <0,001 |
| Hlavné sekundárne ciele | | | | | |
| PASI 75 | 2. týždeň | 26 (5,1) | 119 (22,9) | 17,8 (13,7; 21,8) | <0,001 |
| PASI 90 | 4. týždeň | 40 (7,9) | 109 (21,0) | 13,1 (8,9; 17,3) | <0,001 |
| PASI 100 | 4. týždeň | 7 (1,4) | 35 (6,7) | 5,4 (3,0; 7,7) | <0,001 |
| PASI 90 | 8. týždeň | 182 (35,9) | 304 (58,5) | 22,6 (16,6; 28,5) | <0,001 |
| sPGA (0) | 12. týždeň | 128 (25,2) | 218 (41,9) | 16,7 (11,0; 22,4) | <0,001 |
| PASI 50 | 1. týždeň | 47 (9,3) | 143 (27,5) | 18,2 (13,6; 22,8) | <0,001 |
| PASI 100 | 8. týždeň | 69 (13,6) | 154 (29,6) | 16,0 (11,1; 20,9) | <0,001 |
| PASI 100 | 24. týždeň | 265 (52,3) | 260 (50,0) | -2,3 (-8,4; 3,8) | 0,414 |

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = počet pacientov v analyzovanej populácii; n = počet pacientov v špecifikovanej kategórii; PASI = psoriasis area and severity index; sPGA = static physician global assessment.

^a koncové ciele boli hierarchizované v tomto poradí

Obrázok č. 2: PASI 100 v 4., 8., 12. a 24. týždni, NRI



*p < 0,001 oproti guselkumabu v 4., 8., a 12. týždni

NRI = imputácia non-respondérov

Účinnosť pri genitálnej psoriáze

Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie (IXORA-Q) sa uskutočnilo u 149 dospelých osôb (24 % žien) so stredne ťažkou až ťažkou genitálnou psoriázou (genitálne skóre sPGA ≥ 3), s minimálnym postihnutím povrchu tela (BSA) 1 % (60,4 % malo BSA ≥ 10 %) a u ktorých zlyhala alebo nebola tolerovaná aspoň jedna lokálna liečba genitálnej psoriázy. Pacienti mali aspoň stredne ťažkú ložiskovú psoriázu (definovanú ako sPGA skóre ≥ 3 a boli kandidátmi na fototerapiu a/alebo systémovú liečbu) najmenej 6 mesiacov.

Pacienti randomizovaní na Taltz dostali počiatočnú dávku 160 mg, po ktorej nasledovalo 80 mg každé 2 týždne po dobu 12 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli minimálne „0“ (čistú) alebo „1“ (minimálnu) odpoveď v genitálnom sPGA (genitálne sPGA 0/1). V 12. týždni signifikantne viac pacientov v skupine s Taltzom ako v skupine s placebom dosiahlo genitálne sPGA 0/1 a sPGA 0/1 nezávisle od vstupného BSA (vstupné BSA 1 % - < 10 % resp. ≥ 10 %: genitálne sPGA „0“ alebo „1“: Taltz 71 % resp. 75 %; placebo: 0 % resp. 13 %). Signifikantne vyššie percento pacientov užívajúcich Taltz dosiahlo vo výsledkoch hlásených pacientmi (PROs) zníženie závažnosti genitálnej bolesti, genitálneho svrbenia, vplyvu genitálnej psoriázy na sexuálnu aktivitu a Dermatologického indexu kvality života (DLQI).

Tabuľka č. 8: Hodnotenie účinnosti v 12. týždni u dospelých s genitálnou psoriázou v klinickom skúšaní IXORA-Q; NRI^a

| Koncové ukazovatele | Taltz | Placebo | Rozdiel oproti placebo (95 % CI) |
|--|---------------|---------------|----------------------------------|
| Počet randomizovaných pacientov (N) | N = 75 | N = 74 | |
| Genitálne sPGA „0“ alebo „1“ | 73 % | 8% | 65 % (53 %, 77 %) |
| sPGA „0“ alebo „1“ | 73 % | 3% | 71 % (60 %, 81 %) |
| DLQI 0,1 ^b | 45 % | 3% | 43 % (31 %, 55 %) |
| N so skóre ≥3 na škále svrbenia GPSS NRS na zač. liečby | N = 62 | N = 60 | |
| GPSS genitálne svrbenie (zlepšenie o ≥3 body) | 60 % | 8 % | 51 % (37 %, 65 %) |
| N so skóre ≥2 bodu 2 škály SFQ na začiatku liečby | N = 37 | N = 42 | |
| Skóre bodu 2 škály SFQ „0“ (nikdy nelimitované) alebo „1“ (zriedka limitované) | 78 % | 21 % | 57 % (39 %, 75 %) |

^a Skratky: NRI = Non-Responder Imputation (imputácia non-respondentov); sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale (Stupnica príznakov genitálnej

psoriázy); SFQ = Sexual Frequency Questionnaire (Dotazník sexuálnej aktivity); ^b Celkové skóre DLQI 0,1 znamená, že stav pokožky nemá žiaden vplyv na pacientov život. sPGA s hodnotami „0“ alebo „1“ zodpovedá výrazom „čistý“ alebo „minimálny“; NRS = Numeric Rating Scale (číselná hodnotiacia stupnica)

Pediatrická ložisková psoriáza

Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie (IXORA-Peds) sa uskutočnilo u 201 detí vo veku od 6 do 18 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou (definovanou skóre sPGA ≥ 3 , postihnutím ≥ 10 % plochy tela a PASI skóre ≥ 12) a boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu, alebo ich ochorenie nebolo adekvátne kontrolované lokálnou (topickou) liečbou. Pacienti boli randomizovaní na placebo (n = 56), etanercept (n = 30) alebo Taltz (n = 115) s dávkovaním stratifikovaným podľa hmotnosti:

<25 kg: 40 mg v 0. týždni, následne 20 mg Q4W (n = 4)

25 kg až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, následne 40 mg Q4W (n = 50)

>50 kg: 160 mg v 0. týždni, následne 80 mg Q4W (n = 147)

Pacienti randomizovaní na etanercept (pacienti s ťažkou psoriázou) dostávali 0,8 mg/kg, každý týždeň od 0. po 11. týždeň skúšania, pričom jednotlivá dávka nepresiahla 50 mg.

Odpoveď na liečbu sa hodnotila po 12 týždňoch a bola definovaná podielom pacientov, ktorí dosiahli koprimárny koncový ukazovateľ: sPGA skóre „0“ (čisté) alebo „1“ (takmer čisté) s minimálne 2-bodovým zlepšením od východiskovej hodnoty a podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie PASI skóre o minimálne 75 % (PASI 75) oproti východiskovej hodnote.

Ďalšie hodnotené ukazovatele v 12. týždni zahŕňali podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90, PASI 100, sPGA „0“ a zlepšenie závažnosti svrbenia, merané znížením najmenej o 4 body na 11-bodovej numerickej stupnici, hodnotiacej škálu svrbenia (Itch NRS).

Pacienti mali medián východiskovej hodnoty PASI 17, v rozmedzí od 12 do 49. Východiskové skóre sPGA zodpovedalo ťažkému alebo veľmi ťažkému ochoreniu u 49 % pacientov. Zo všetkých pacientov 22 % už predtým podstúpilo fototerapiu a 32 % predchádzajúcu konvenčnú systémovú terapiu psoriázy.

25 % pacientov (n = 43) bolo mladších ako 12 rokov (14 % pacientov [n = 24] malo 6 až 9 rokov a 11 % pacientov [n = 19] malo 10 až 11 rokov); 75% (n = 128) malo 12 a viac rokov.

Údaje o klinickej odpovedi sa nachádzajú v tabuľke č. 9.

Tabuľka č. 9: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou, NRI

| Koncové ukazovatele | Taltz ^a (N = 115) n (%) | Placebo (N = 56) n (%) | Rozdiel oproti placebu (95 % CI) | Etanercept ^b (N = 30) n (%) | Rozdiel oproti etanerceptu (95 % CI) ^b |
|---|--|------------------------------|--|--|---|
| sPGA „0“ (čistý) alebo „1“ (takmer čistý) ^c | | | | | |
| 4. týždeň | 55 (48) | 4 (7) | 40,7 (29,3; 52,0) ^f | 0(0) | 36,8 (21,5; 52,2) |
| 12. týždeň ^c | 93 (81) | 6 (11) | 70,2 (59,3; 81,0) ^f | 16 (53) | 23,0 (0,6; 45,4) |
| sPGA „0“ (čistý) ^d | 60 (52) | 1 (2) | 50,4 (40,6; 60,2) ^f | 5 (17) | 46,5 (26,2; 66,8) |
| PASI 75 | | | | | |
| 4. týždeň | 62 (54) | 5 (9) | 45,0 (33,2; 56,8) ^f | 3 (10) | 34,7 (15,6; 53,8) |
| 12. týždeň ^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) |
| Svrbenie (hodnota Itch NRS) (zlepšenie ≥ 4 body) ^{d,e} | 59 (71) | 8 (20) | 51,1 (35,3; 66,9) ^f | nehodnotené | --- |

Skratky: N = počet pacientov v ITT (intent-to-treat) populácii; NRI = imputácia non-respondérov.

^a V 0. týždni pacienti dostali 160 mg, 80 mg alebo 40 mg Taltzu a následne počas 12 týždňov 80 mg, 40 mg alebo 20 mg každé 4 týždne, v závislosti od hmotnostnej kategórie.

^b Porovnania s etanerceptom sa vykonali v podskupinách pacientov s ťažkou psoriázou, mimo územia USA a Kanady (N pre Taltz = 38).

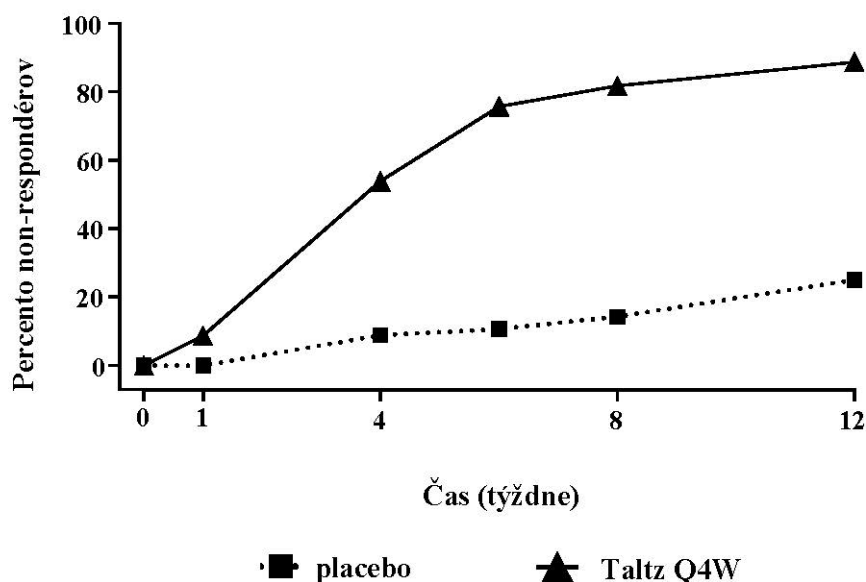
^c Koprímárne koncové ukazovatele.

^d Výsledky v 12. týždni

^e Itch NRS (zlepšenie o ≥ 4 body) u pacientov s východiskovou hodnotou svrbenia Itch NRS ≥ 4. Počty ITT pacientov s počiatočným Itch NRS skóre ≥ 4 sú nasledovné: Taltz, n = 83; placebo, n = 40.

^f p<0.001

Obrázok 3. Percento pacientov s pediatrickou psoriázou, ktorí dosiahli PASI 75 do 12. týždňa



Pacienti v skupine liečenej ixekizumabom mali klinicky významne vyššie odpovede CDLQI/DLQI (0,1) v 12. týždni (NRI) v porovnaní s placebom. Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol zrejmy už od 4. týždňa.

Pozorovali sa výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom pri psoriáze nechťov (podľa hodnotenia Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI = 0: Taltz 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), pri psoriáze na pokožke hlavy (podľa hodnotenia Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI = 0: Taltz 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) a palmoplantárnej psoriáze (podľa hodnotenia Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Psoriatická artritída

Taltzu sa hodnotil v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III u 780 pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou (≥ 3 opuchnuté a ≥ 3 bolestivé kĺby). Pacienti mali diagnózu psoriatickej artritídy (podľa Klasifikačných kritérií pre psoriatickú artritídu [CASPAR]) v mediáne trvania 5,33 rokov a mali aktuálne kožné lézie ložiskovej psoriázy (94,0 %) alebo zdokumentovanú anamnézu ložiskovej psoriázy, pričom na začiatku liečby bolo 12,1 % pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou. Na začiatku liečby malo viac ako 58,9 % pacientov s psoriatickou artritídou entezitídu a 22,3 % daktylitídu. Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bola miera odpovede podľa stupnice American College of Rheumatology (ACR) 20 v 24. týždni, po ktorom nasledovalo dlhodobé predĺžené sledovacie obdobie od 24. týždňa do 156. týždňa (3 roky).

V štúdií s psoriatickou artritídou 1 (SPIRIT-P1) pacienti s aktívnou psoriatickou artritídou dovtedy neliečení biologickou liečbou boli randomizovaní na placebo, adalimumab 40 mg jedenkrát za 2 týždne (porovnávacie rameno s aktívnou kontrolou), Taltzom 80 mg jedenkrát za 2 týždne (Q2W) alebo 80 mg jedenkrát za 4 týždne (Q4W). Oba režimy s Taltzom zahŕňali jednu 160 mg počiatočnú dávku. 85,3 % pacientov v tejto štúdií dostalo predchádzajúcu liečbu s ≥ 1 s konvenčným DMARD (cDMARD), 53 % pacientov súčasne užívalo MTX s priemernou týždennou dávkou 15,8 mg. 67 % pacientov, ktorí súčasne užívali MTX, dostávalo dávku 15 mg alebo vyššiu. Pacienti s nedostatočnou odpoveďou v 16. týždni dostali záchrannú liečbu (upravenú základnú liečbu). Pacienti liečení Taltzom Q2W alebo Q4W ďalej užívali svoju pôvodne pridelenú dávku Taltzu. Pacienti, ktorým bol podávaný adalimumab alebo placebo, boli opätovne randomizovaní v pomere 1:1 na Taltz Q2W alebo Q4W v 16. alebo 24. týždni na základe stavu ich odpovede. Predĺžené 3-ročné obdobie liečby Taltzom dokončilo 243 pacientov.

Do štúdie s psoriatickou artritídou 2 (SPIRIT-P2) boli zaradení pacienti, ktorí boli predtým liečení anti-TNF liekom a ukončili liečbu anti-TNF liekom buď kvôli nedostatku účinnosti alebo kvôli netolerovaniu liečby (pacienti anti-TNF-IR). Pacienti boli randomizovaní na placebo, Taltz 80 mg jedenkrát za 2 týždne (Q2W) alebo 80 mg jedenkrát za 4 týždne (Q4W). Oba režimy s Taltzom zahŕňali jednu 160 mg počiatočnú dávku. 56 % pacientov predtým nedostatočne odpovedalo na 1 anti-TNF a 35 % predtým nedostatočne odpovedalo na ≥ 2 anti-TNF.

Štúdia SPIRIT-P2 hodnotila 363 pacientov, z ktorých 41 % súčasne užívalo MTX s priemernou týždennou dávkou 16,1 mg. 73,2 % pacientov, ktorí súčasne užívali MTX, užívalo dávku 15 mg alebo vyššiu. Pacienti s nedostatočnou odpoveďou v 16. týždni dostali záchrannú liečbu (upravenú základnú liečbu). Pacienti s liečbou Taltzom Q2W alebo Q4W ďalej užívali svoju pôvodne pridelenú dávku Taltzu. Pacienti, ktorým sa podávalo placebo, boli opätovne randomizovaní v pomere 1:1 na Taltz Q2W alebo Q4W v 16. alebo 24. týždni na základe stavu ich odpovede. Predĺžené 3-ročné obdobie liečby Taltzom dokončilo 168 pacientov.

Prejavy a príznaky

Liečba Taltzom viedla k významnému zlepšeniu miery aktivity ochorenia v porovnaní s placebom v 24. týždni (pozri tabuľku č. 10).

Tabuľka č. 10. Výsledky účinnosti v štúdiách SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 v 24. týždni

| Koncové ukazovatele | SPIRIT-P1 | | | | | | SPIRIT-P2 | | | | | |
|---|------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|---|--------------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|---|--------------------------------------|--|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Rozdiel oproti placebu v miere odpovede (95% CI) | | PBO (N = 118) | Taltz Q4W (N = 122) | Taltz Q2W (N = 123) | Rozdiel oproti placebu v miere odpovede (95% CI) | | |
| Odpoveď ACR 20, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 | |
| Odpoveď ACR 50, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 | |
| Odpoveď ACR 70, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 | |
| Minimálna aktivita ochorenia (MDA) n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 a PASI100 u pacientov s $\geq 3\%$ BSA psoriatickým postihnutím kože na začiatku liečby, n (%)^d | | | | | | | | | | | | |
| 24. týždeň | 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 | |

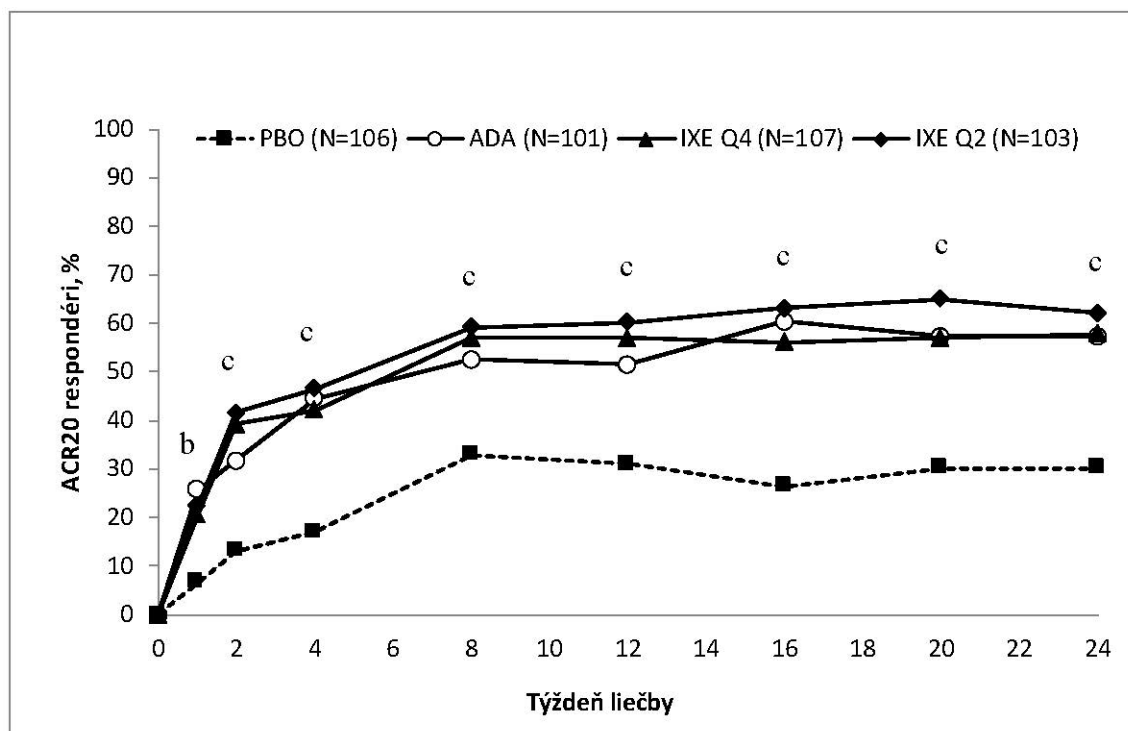
Skratky: ACR 20/50/70 = 20%/50%/70% miera odpovede podľa American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; BSA = body surface area (plocha povrchu tela); CI = confidence interval (interval spoľahlivosti); Q4W = Taltz 80 mg každé 4 týždne; Q2W = Taltz 80 mg každé 2 týždne; N = počet pacientov v analyzovanej populácii; n = počet pacientov v stanovenej kategórii; NRI = non-responder imputation (imputácia non-respondentov); PASI 100 = zlepšenie indexu rozsahu a závažnosti psoriázy (PASI, psoriasis area and severity index) o 100%; PBO = placebo. Pozor: pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu v 16. týždni alebo ukončili liečbu, alebo im chýbali nejaké dáta, boli v analýze 24. týždňa hodnotení ako non-respondenti. K súčasne užívaným cDMARDs patrili MTX, leflunomid a sulfasalazín. ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ oproti placebo.

U pacientov s preexistujúcou daktylitídou alebo entezitídou liečba Taltzom Q4W viedla k zlepšeniu daktylitídy aj entezitídy v 24. týždni oproti placebo (vyliečenie: 78 % oproti 24 %; $p < 0,001$, a 39 % oproti 21 %; $p < 0,01$ v uvedenom poradí).

U pacientov s $\geq 3\%$ BSA bolo zlepšenie stavu kože v 12. týždni merané 75 % zlepšením indexu rozsahu a závažnosti psoriázy (PASI 75) 67 % (94/141) u pacientov liečených dávkovacím režimom Q4W a 9 % (12/134) u tých, ktorí užívali placebo ($p < 0,001$). Podiel pacientov dosahujúcich odpoveď PASI 75, PASI 90 a PASI 100 v 24. týždni bol vyšší u tých, ktorí boli liečení Taltzom Q4W oproti pacientom užívajúcim placebo ($p < 0,001$). U pacientov so súčasou stredne ťažkou až ťažkou psoriázou a psoriatickou artritídou, dávkovací režim s Taltzom Q2W ukázal podstatne vyššiu mieru odpovede PASI 75, PASI 90 a PASI 100 v porovnaní s placebom ($p < 0,001$) a preukázal klinicky významný prínos oproti dávkovaciemu režimu s Q4W.

Odpovede na liečbu Taltzom boli podstatne lepšie ako odpovede na liečbu placebom už v 1. týždni s ACR 20, v 4. týždni ACR 50 a v 8. týždni ACR 70 a pretrvávali do 24. týždňa; u pacientov, ktorí zostali v štúdiu, účinky pretrvali počas 3 rokov.

Obrázok č. 4. Odpoveď ACR 20 v štúdiu SPIRIT-P1 v priebehu času do 24. týždňa



Pre Taltz Q2W aj Q4W: *b* $p < 0,01$ a *c* $p < 0,001$ oproti placebo.

V štúdiách SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 boli pozorované podobné odpovede ACR 20/50/70 u pacientov s psoriatickou artritídou bez ohľadu na to, či súčasne užívali lieky cDMARD, vrátane MTX alebo bez neho.

V štúdiách SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 sa ukázalo zlepšenie vo všetkých zložkách ACR skóre, vrátane hodnotenia bolesti pacientom. V 24. týždni bol podiel pacientov dosahujúcich modifikovanú odpoveď podľa kritérií odpovede psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) vyšší u pacientov liečených Taltzom oproti pacientom užívajúcim placebo.

V štúdiu SPIRIT-P1 sa účinnosť udržala až do 52. týždňa podľa hodnotenia ACR 20/50/70, MDA (Minimal Disease Activity), vyliečenia entezitídy, vyliečenia daktylitídy a miery odpovede PASI 75/90/100.

Účinnosť a bezpečnosť Taltzu sa preukázala bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, trvanie ochorenia, počiatočnú telesnú hmotnosť, počiatočnú závažnosť psoriázy, počiatočnú hodnotu CRP, počiatočnú hodnotu DAS28-CRP, súčasné užívanie kortikosteroidov a predchádzajúcu liečbu biologickými liekmi. Taltz bol účinný u biologicky naivných pacientov, u pacientov s predchádzajúcou expozíciou biologickým liekom aj u pacientov, u ktorých biologická liečba zlyhala.

V štúdiu SPIRIT-P1 dokončilo 63 pacientov 3 roky liečby ixekizumabom Q4W. Spomedzi 107 pacientov randomizovaných na ixekizumab Q4W (NRI analýza v ITT populácii), 54 pacientov (50 %), 41 pacientov (38 %), 29 pacientov (27 %) a 36 pacientov (34 %) malo v 156. týždni odpoveď ACR20, ACR50, ACR70 a MDA v uvedenom poradí.

V štúdiu SPIRIT-P2 dokončilo 70 pacientov 3 roky liečby ixekizumabom Q4W. Spomedzi 122 pacientov randomizovaných na ixekizumab Q4W (NRI analýza v ITT populácii), 56 pacientov

(46 %), 39 pacientov (32 %), 24 pacientov (20 %) a 33 (27 %) malo v 156. týždni odpoveď ACR20, ACR50, ACR70 a MDA v uvedenom poradí.

Rádiografická odpoveď

V štúdií SPIRIT-P1 sa hodnotila inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia rádiograficky a bola vyjadrená ako zmena celkového modifikovaného Sharpovho skóre (modified total Sharp Score, mTSS) a jeho zložiek, skóre erózie (Erosion Score, ES) a skóre zúženia kĺbového priestoru (Joint Space Narrowing score, JSN) v 24. a 52. týždni v porovnaní s hodnotami na začiatku liečby. Údaje z 24. týždňa sú uvedené v tabuľke č. 11.

Tabuľka č. 11. Zmena celkového modifikovaného Sharpovho skóre v štúdií SPIRIT-P1

| | | | | | Rozdiel oproti placebo (95 % CI) | |
|--|------------------|------------------------|------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz Q4W (N = 107) | Taltz Q2W (N = 103) | ADA (N = 101) | Taltz Q4W | Taltz Q2W |
| Skóre na začiatku liečby, priemer (SD) | 17,6 (28,62) | 19,2 (32,68) | 15,2 (28,86) | 15,9 (27,37) | NA | NA |
| Zmena od začiatku liečby v 24. týždni, 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 |

Skratky: ADA = adalimumab; CI = confidence interval (interval spoľahlivosti); Q4W = Taltz 80 mg každé 4 týždne; Q2W = Taltz 80 mg každé 2 týždne; LSM = metóda najmenších štvorcov (least squares mean); N = počet pacientov v analyzovanej populácii; PBO = placebo; SE = standard error (štandardná chyba); SD = standard deviation (štandardná odchýlka).

^b p<0,01; ^c p<0,001 v porovnaní s placebom.

Rádiograficky potvrdená progresia kĺbového poškodenia bola inhibovaná Taltzom (tabuľka č. 11) v 24. týždni a podiel pacientov bez rádiograficky potvrdennej progresie kĺbového poškodenia (definovaného ako zmena od počiatočnej hodnoty mTSS $\leq 0,5$) od randomizácie po 24. týždeň bol 94,8 % pri liečbe Taltzom Q2W ($p<0,001$); 89,0 % pri liečbe Taltzom Q4W ($p=0,026$); 95,8 % pri liečbe adalimumabom ($p<0,001$), všetky v porovnaní so 77,4 % pri užívaní placeba. V 52. týždni bola priemerná zmena od počiatočnej hodnoty mTSS 0,27 pri liečbe placebom/Taltzom Q4W; 0,54 pri liečbe Taltzom Q4W/Taltzom Q4W a 0,32 pri liečbe adalimumabom/Taltzom Q4W. Podiel pacientov bez rádiograficky potvrdennej progresie kĺbového poškodenia od randomizácie do 52. týždňa bol 90,9 % pri liečbe placebom/Taltzom Q4W; 85,6 % pri liečbe Taltzom Q4W/Taltzom Q4W a 89,4 % pri liečbe adalimumabom/Taltzom Q4W. Pacienti, ktorí nemali žiadny štrukturálny progres v porovnaní s východiskovou hodnotou (definované ako mTSS $\leq 0,5$), sú v jednotlivých liečebných skupinách uvedení nasledovne: placebo / Taltz Q4W 81,5 % (N = 22/27), Taltz Q4W / Taltz Q4W 73,6 % (N = 53/72) a adalimumab / Taltz Q4W 88,2 % (N = 30/34).

Fyzikálna funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravím

V oboch štúdiách SPIRIT-P1 aj SPIRIT-P2 pacienti liečení Taltzom Q2W ($p<0,001$) a Q4W ($p<0,001$) vykazovali významné zlepšenie fyzikálnej funkcie v porovnaní s pacientmi liečenými placebom podľa hodnotenia škálou Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) v 24. týždni a udržali si ho v 52. týždni v štúdií SPIRIT-P1

Pacienti liečení Taltzom hlásili zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím podľa Physical Component Summary podškály v škále Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) ($p<0,001$). Zlepšenie sa prejavilo aj v únave podľa hodnotenia skóre ťažkosti únavy Fatigue severity NRS ($p<0,001$).

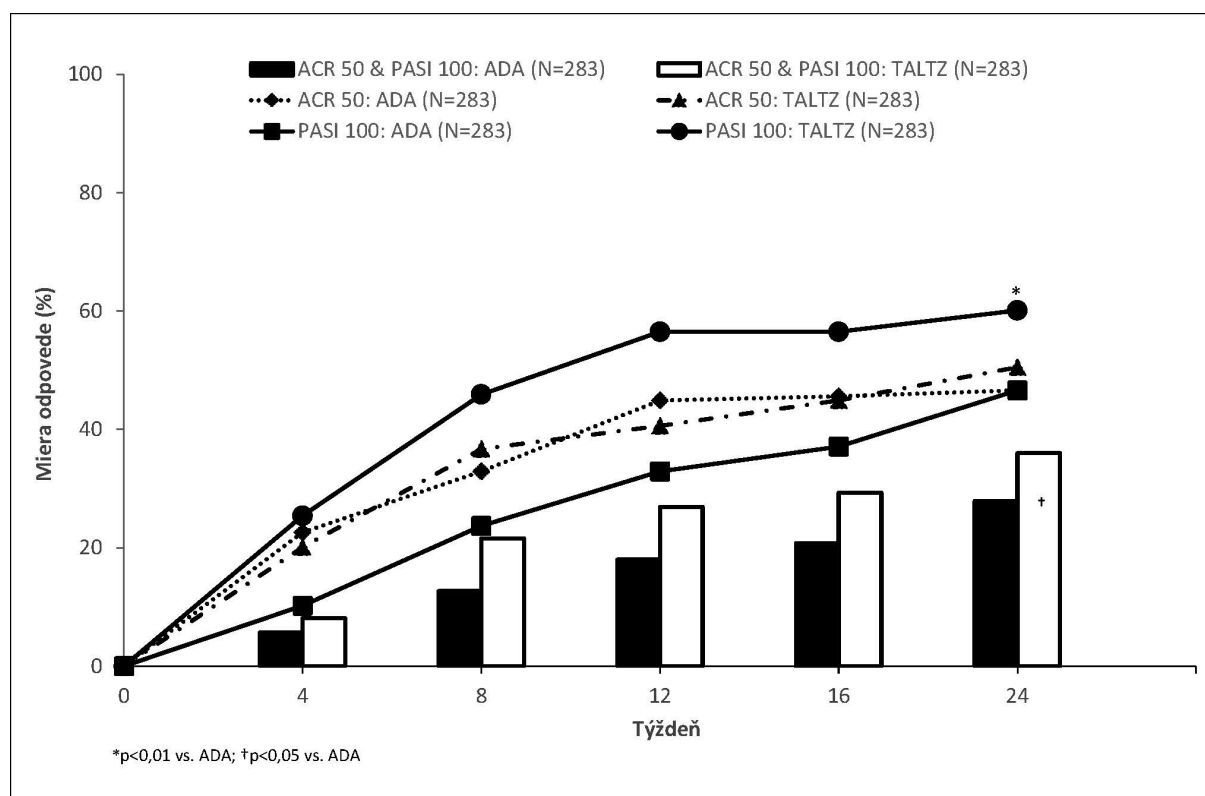
Postmarketingová fáza 4, priama porovnávací štúdia

Účinnosť a bezpečnosť Taltzu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií so zaslepeným hodnotiteľom a s paralelnými skupinami (SPIRIT-H2H) v porovnaní s adalimumabom (ADA) u 566 pacientov s PsA, ktorí neboli predtým liečení biologickými antireumatickými liekmi

modifikujúcimi ochorenie (*biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs*, bDMARD). Pacienti boli stratifikovaní na začiatku liečby na základe súbežného používania cDMARD liekov a prítomnosti stredne ťažkej až ťažkej psoriázy (PASI \geq 12, BSA \geq 10 a sPGA \geq 3).

Taltz preukázal superioritu voči ADA v primárnom ciele štúdie: súčasné dosiahnutie odpovedí ACR 50 a PASI 100 v 24. týždni (Taltz 36,0 % oproti ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % interval spoľahlivosti [0,5 %; 15,8 %]). Taltz tiež preukázal non-inferioritu (vopred špecifikovaný rozsah - 12 %) voči ADA v hodnotení ACR 50 (ITT analýza: Taltz 50,5 % oproti ADA 46,6 %; 3,9 % rozdiel oproti ADA; 95 % interval spoľahlivosti [-4,3 %; 12,1%]; PPS analýza: Taltz: 52,3 %, ADA: 53,1 %, rozdiel: -0,8 % [CI: -10,3 %; 8,7 %]) a superioritu v PASI 100 v 24. týždni (60,1 % s Taltzom oproti 46,6 % s ADA, $p = 0,001$), ktoré boli hlavnými sekundárnymi cieľmi štúdie. V 52. týždni vyšší podiel pacientov liečených Taltzom v porovnaní s ADA súčasne dosiahol ACR50 a PASI 100 [39 % (111/283) oproti 26 % (74/283)] a PASI 100 [64 % (182/283) oproti 41 % (117/283)]. Liečba Taltzom a ADA viedla k podobným hodnotám odpovede ACR50 [49,8 % (141/283) oproti 49,8 % (141/283)]. Odpovede na liečbu Taltzom boli konzistentné pri použití v monoterapii aj pri súbežnom podávaní metotrexátu.

Obrázok č. 5: Primárny cieľ (súčasné dosiahnutie ACR 50 a PASI 100) a hlavné sekundárne ciele (ACR 50; PASI 100), miera odpovede v týždňoch 0-24 [ITT populácia, NRI]**



** Taltz 160 mg v 0. týždni, potom 80 mg každé 2 týždne do 12. týždňa a následne každé 4 týždne pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou alebo 160 mg v 0. týždni, potom 80 mg každý 4. týždeň pre ostatných pacientov, ADA 80 mg v 0. týždni, potom 40 mg každé 2 týždne od 1. týždňa pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou alebo 40 mg v 0. týždni, potom 40 mg každé 2 týždne pre ostatných pacientov.

Úroveň významnosti bola uvedená len pre koncový cieľ, ktorý bol vopred definovaný a testovaný na multiplicitu.

Axiálna spondyloartritída

Taltz sa hodnotili celkovo u 960 dospelých pacientov s axiálnou spondyloartritídou v troch randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdiách (s axiálnou spondyloartritídou, vo dvoch s rádiologickým dôkazom a v jednej s bez rádiologického dôkazu).

Axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom

Taltz sa hodnotil celkovo u 657 pacientov vo dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (COAST-V a COAST-W) s dospelými pacientmi, ktorí mali aktívne ochorenie podľa indexu Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 a celkovú bolesť chrbta ≥ 4 na číselnej hodnotiacej stupnici napriek liečbe nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID). Na začiatku liečby mali pacienti v oboch štúdiách príznaky v trvaní priemerne 17 rokov (stredná hodnota 16 rokov). Na začiatku liečby približne 32 % pacientov súbežne užívalo cDMARD.

COAST-V hodnotila 341 biologicky naivných pacientov (predtým neliečených biologickými liekmi), liečených buď Taltzom 80 mg alebo 160 mg v 0. týždni, a potom nasledovalo 80 mg každé 2 týždne (Q2W) alebo 4 týždne (Q4W), adalimumabom 40 mg každé 2 týždne alebo placebom. Pacienti, ktorým bolo podávané placebo, boli v 16. týždni opakovane randomizovaní na užívanie Taltzu (počiatočná dávka 160 mg, po ktorej nasledovalo 80 mg Q2W alebo Q4W). Pacienti, ktorým bol podávaný adalimumab, boli v 16. týždni opakovane randomizovaní na užívanie Taltzu (80 mg Q2W alebo Q4W).

COAST-W hodnotila 316 pacientov, ktorí boli predtým liečení 1 alebo 2 inhibítormi TNF (90 % pacientov s nedostatočnou odpoveďou a 10 % s neznášanlivosťou na inhibítory TNF). Všetci pacienti boli v 0. týždni liečení Taltzom 80 mg alebo 160 mg, a potom nasledovalo 80 mg Q2W či Q4W, alebo placebom. Pacienti užívajúci placebo boli v 16. týždni opakovane randomizovaní na užívanie Taltzu (počiatočná dávka 160 mg, po ktorej nasledovalo 80 mg Q2W alebo Q4W).

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 16. týždni dosiahli odpoveď 40 % podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS40).

Klinická odpoveď

V oboch štúdiách pacienti liečení Taltzom 80 mg Q2W alebo 80 mg Q4W preukázali v 16. týždni významnejšie zlepšenie v odpovediach ASAS40 a ASAS20 oproti pacientom, ktorým bolo podávané placebo (tabuľka č. 12). Pacienti vykazovali podobnú odpoveď bez ohľadu na súbežnú liečbu. V COAST-W boli zaznamenané odpovede bez ohľadu na počet predchádzajúcich inhibítorov TNF.

Tabuľka č. 12: Výsledky účinnosti v COAST-V a COAST-W v 16. týždni

| | COAST-V, biologicky naivní pacienti | | | | COAST-W, pacienti predtým liečení inhibítormi TNF | | |
|--|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---|------------------------|-------------------------------------|
| | Taltz 80 mg Q4W ^a (N = 81) | Placebo (N = 87) | Rozdiel oproti placebo ^g | Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90) | Taltz 80 mg Q4W ^c (N = 114) | Placebo (N = 104) | Rozdiel oproti placebo ^g |
| Odpoveď 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)** |
| Odpoveď 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 | | | | | | | |
| Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | -1,4 3,7 | -0,5 3,9 | -1,0 (-1,3; -0,7)*** | -1,3*** 3,7 | -1,2 4,2 | -0,1 4,1 | -1,1 (-1,3; -0,8)*** |
| BASDAI skóre | | | | | | | |
| Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | -2,9 6,8 ⁱ | -1,4 6,8 ⁱ | -1,5 (-2,1; -0,9)*** | -2,5*** 6,7 ⁱ | -2,2 7,5 | -0,9 7,3 | -1,2 (-1,8; -0,7)*** |
| MRI SPARCC ^d chrbtice | | | | | | | |
| Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | -11,0 14,5 | -1,5 15,8 | -9,5 (-12,6; -6,4)*** | -11,6*** 20,0 | -3,0 8,3 | 3,3 6,4 | -6,3 (-10,0; -2,5)** |
| BASDAI50 ^e n (%), NRI | 34 (42,0%) | 15 (17,2%) | 24,7 (11,4; 38,1)*** | 29 (32,2%)* | 25 (21,9%) ⁱ | 10 (9,6%) ⁱ | 12,3 (2,8; 21,8)* |
| ASDAS <2,1, n (%), NRI (nízka aktivita ochorenia), 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)** |

| | COAST-V, biologicky naivní pacienti | | | | COAST-W, pacienti predtým liečení inhibítormi TNF | | |
|---|---------------------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------------|
| | Taltz 80 mg Q4W ^a (N = 81) | Placebo (N = 87) | Rozdiel oproti placebo ^g | Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90) | Taltz 80 mg Q4W ^c (N = 114) | Placebo (N = 104) | Rozdiel oproti placebo ^g |
| ASDAS <1.3, n (%) (neaktívne ochorenie), 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 Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | -2,4 7,5 | -1,3 8,1 | -1,1 (-2,0; -0,3)* | -2,3* 8,2 | -1,9 10,0 | -0,9 9,0 | -1,0 (-1,9; -0,1)* |
| SF-36 PCS Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby | 7,7 34,0 | 3,6 32,0 | 4,1 (1,9; 6,2)*** | 6,9** 33,5 | 6,6 27,5 | 1,4 30,6 | 5,2 (3,0; 7,4)*** |

Skratky: N = počet pacientov v populácii ITT (intent-to-treat); NRI = pripísanie pacientov bez odpovede; pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

ASAS HI = hodnotenie indexu zdravia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu; ASDAS = skóre aktivity ochorenia na ankylozujúcu spondylitídu; BASDAI = index aktivity ochorenia Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CFB = priemerná zmena (vypočítaná metódou najmenších štvorcov) od začiatku liečby v 16. týždni; MRI SPARCC chrbtice = skóre podľa Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging (stupnica s 23 diskovými jednotkami), založené na MR vyšetrení chrbtice

^a V 0. týždni pacienti dostali 80 mg alebo 160 mg Taltzu.

^b Odpoveď ASAS20 je definovaná ako $\geq 20\%$ zlepšenie a absolútne zlepšenie od začiatku liečby o ≥ 1 jednotku (rozpätie 0 - 10) v ≥ 3 zo 4 oblastí (celkový stav pacienta, bolesť chrbtice, funkcia a zápal) a tiež bez zhoršenia o $\geq 20\%$ a ≥ 1 jednotku (rozpätie 0 - 10) vo zvyšnej oblasti. Odpoveď ASAS40 je definovaná ako $\geq 40\%$ zlepšenie a absolútne zlepšenie od začiatku liečby o ≥ 2 jednotky v ≥ 3 zo 4 oblastí bez akéhokoľvek zhoršenia vo zvyšnej oblasti.

^c Primárny koncový ukazovateľ.

^d Počty ITT pacientov s MRI údajmi na začiatku liečby sú nasledovné: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n = 85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.

^e BASDAI50 odpoveď definovaná ako zlepšenie o $\geq 50\%$ v BASDAI skóre od začiatku liečby.

^f ASAS HI: hodnotenie indexu zdravia podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS HI) vo všetkých oblastiach.

^g Vykazované hodnoty predstavujú rozdiel v % (95% CI) pre kategorické premenné a rozdiel v LSM (95% CI) pre spojité premenné.

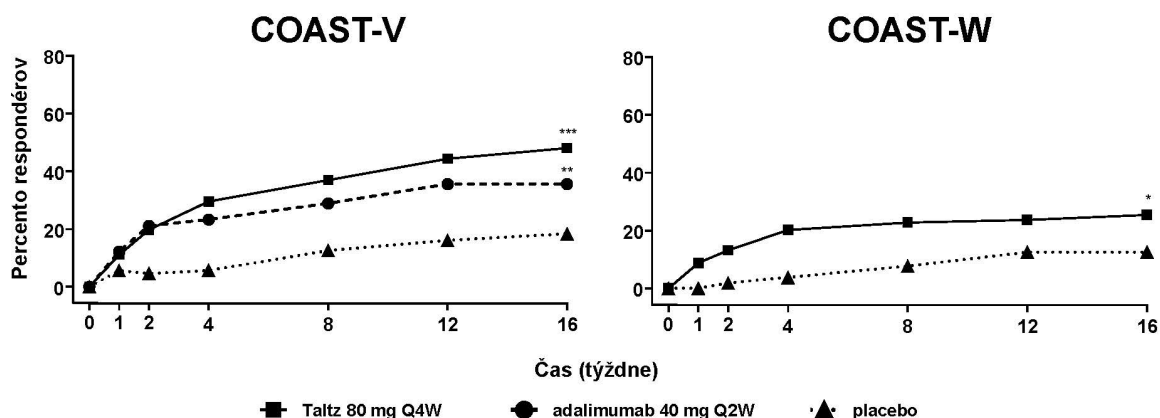
^h post hoc analýza, neupravená pre mnohonásobné testovanie.

ⁱ vopred určené, ale nekontrolované (not gated) pre mnohonásobné testovanie.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

V hlavných komponentoch kritérií odpovede ASAS40 (bolesť chrbtice, BASFI, hodnotenie celkového stavu pacienta, stuhnutosť) a ďalších hodnoteniach aktivity ochorenia vrátane CRP boli v 16. týždni pozorované zlepšenia.

Obrázok č. 6: Percento pacientov dosahujúcich odpovede ASAS40 v COAST-V a COAST-W do 16. týždňa, NRI^a



^a Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

Podobná odpoveď v ASAS40 bola zaznamenaná u pacientov bez ohľadu na hladinu CRP na začiatku liečby, na skóre ASDAS na začiatku liečby a na skóre MRI SPARCC chrbtice. Odpoveď ASAS40 bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, trvanie ochorenia, telesnú hmotnosť na začiatku liečby, skóre BASDAI na začiatku liečby a predchádzajúcu biologickú liečbu.

V COAST-V a COAST-W sa účinnosť udržala až do 52. týždňa, podľa hodnotenia na základe koncových ukazovateľov uvedených v tabuľke č. 12, vrátane miery odpovede ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI a ASAS HI.

Výsledky týkajúce sa zdravia

Bolesť chrbtice vykazovala zlepšenie oproti placebo už v 1. týždni, zlepšenie sa udržalo až do 16. týždňa [Taltz v porovnaní s placebom: COAST-V -3,2 oproti -1,7; COAST-W -2,4 oproti -1,0]; únava a pohyblivosť chrbtice vykazovali v 16. týždni zlepšenie oproti placebo. Zlepšenia bolesti chrbtice, únavy a pohyblivosť chrbtice sa udržali až do týždňa 52.

Axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu (nr-axSpA)

Taltz sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s 52-týždňovým placebom kontrolovaným obdobím (COAST-X) u 303 dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou s trvaním najmenej 3 mesiace. Pacienti museli mať objektívne príznaky zápalu prejavujúce sa zvýšeným C-reaktívnym proteínom (CRP) a/alebo sakroilitídou na snímke z magnetickej rezonancie (MRI) a bez definitívneho rádiologického dôkazu o štruktúrnom poškodení sakroiliakálnych kĺbov. Pacienti mali aktívne ochorenie podľa indexu Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 na číselnej hodnotiacej stupnici 0 - 10 (NRS) napriek liečbe nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID). Pacienti boli v 0. týždni liečení buď Taltzom 80 mg alebo 160 mg, po čom nasledovalo 80 mg každé 2 týždne (Q2W) či 80 mg každé 4 týždne (Q4W) alebo užívali placebo. Úprava dávky a/alebo začiatok súbežnej liečby (NSAID, cDMARD, kortikosteroidy, analgetiká) boli povolené až od 16. týždňa.

Na začiatku liečby mali pacienti príznaky axSpA bez rádiologického dôkazu priemerne 11 rokov. Približne 39 % pacientov bol súbežne podávaný cDMARD.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli v 16. týždni odpoveď 40% podľa hodnotenia Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS40).

Klinická odpoveď

V 16. týždni dosiahlo odpoveď podľa ASAS40 v porovnaní s placebom vyššie percento pacientov liečených Taltzom 80 mg Q4W (tabuľka č. 13). Odpovede boli podobné, bez ohľadu na súbežnú liečbu.

Tabuľka č. 13. Výsledky účinnosti v 16. týždni v COAST-X, NRI ^{a,b}

| | Taltz 80 mg Q4W ^c (N=96) | Placebo (N=105) | Rozdiel oproti placebu ^h |
|---|--|--------------------|--|
| ASAS20 odpoveď ^d , n (%), NRI | 52 (54,2 %) | 41 (39,0 %) | 15,1 (1,5; 28,8)* |
| ASAS40 odpoveď ^{d,e} , n (%), NRI | 34 (35,4 %) | 20 (19,0 %) | 16,4 (4,2; 28,5)** |
| ASDAS | | | |
| Zmena od začiatku liečby | -1,1 | -0,6 | -0,5 |
| Začiatok liečby | 3,8 | 3,8 | (-0,8; -0,3)*** |
| BASDAI skóre | | | |
| Zmena od začiatku liečby | -2,2 | -1,5 | -0,7 |
| Začiatok liečby | 7,0 | 7,2 | (-1,3; -0,1)* |
| MRI SIJ SPARCC ^f | | | |
| Zmena od začiatku liečby | -3,4 | -0,3 | -3,1 |
| Začiatok liečby | 5,1 | 6,3 | (-4,6; -1,6)*** |
| ASDAS <2,1, n (%) (nízka aktivita ochorenia), NRI ^g | 26 (27,7%) | 13 (12,4%) | 15,3 (4,3; 26,3)** |
| SF-36 PCS | | | |
| Zmena od začiatku liečby | 8,1 | 5,2 | 2,9 |
| Začiatok liečby | 33,5 | 32,6 | (0,6; 5,1)* |

^a Skratky: N = počet pacientov v populácii ITT (intent-to-treat); NRI = pripísanie pacientov bez odpovede. ASDAS = skóre aktivity ochorenia na ankylozujúcu spondylitídu; BASDAI = index aktivity ochorenia Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; zmena od začiatku liečby = priemerná zmena (vypočítaná metódou najmenších štvorcov) od začiatku liečby v 16. týždni; MRI SIJ SPARCC = hodnotenie sakroiliakálneho kĺbu podľa Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring.

^b Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

^c V 0. týždni pacienti dostali 80 mg alebo 160 mg Taltzu.

^d V ASAS20 je odpoveď definovaná ako $\geq 20\%$ zlepšenie a absolútne zlepšenie od začiatku liečby o ≥ 1 jednotiek (rozpätie 0 - 10) v ≥ 3 zo 4 oblastí (celkový stav pacienta, bolesť chrbtice, funkcia a zápal) a tiež bez zhoršenia o $\geq 20\%$ a ≥ 1 jednotku (rozpätie 0 - 10) vo zvyšnej oblasti. Odpoveď ASAS40 je definovaná ako $\geq 40\%$ zlepšenie a absolútne zlepšenie od začiatku liečby o ≥ 2 jednotky v ≥ 3 zo 4 oblastí bez akéhokoľvek zhoršenia vo zvyšnej oblasti.

^e Primárny koncový ukazovateľ v 16. týždni.

^f Počty ITT pacientov s údajmi z MRI na začiatku liečby a v 16. týždni sú nasledovné: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.

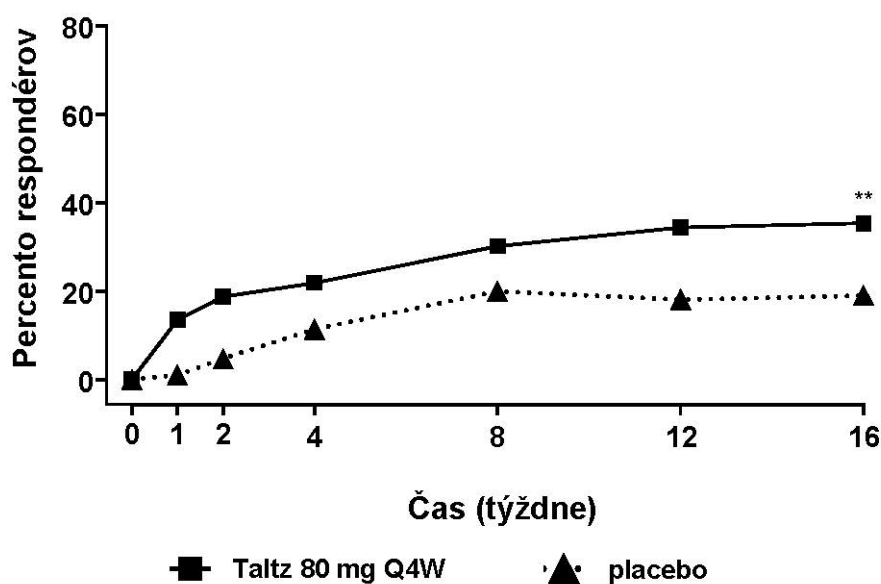
^g Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede. Percentá vychádzajú z počtu pacientov v ITT populácii s hodnotou ASDAS $\geq 2,1$ na začiatku liečby.

^h Vykazované hodnoty predstavujú rozdiel v % (95% CI) pre kategorické premenné a rozdiel v LSM (95% CI) pre spojité premenné.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ v porovnaní s placebom.

Zlepšenia v hlavných zložkách kritérií odpovede ASAS40 (bolesť chrbtice, BASFI, hodnotenie celkového stavu pacienta, stuhnutosť) a ostatných meradiel aktivity ochorenia preukázali v 16. týždni významné klinické zlepšenie.

Obrázok č. 7: Percento pacientov dosahujúcich odpovede ASAS40 do 16. týždňa v COAST-X, NRI^a



^a Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

** $p < 0,01$ v porovnaní s placebom.

Účinnosť sa udržala až do 52. týždňa, podľa hodnotenia na základe koncových ukazovateľov uvedených v tabuľke č. 13.

Výsledky týkajúce sa zdravia

V porovnaní s placebom bolesť chrbtice vykazovala zlepšenie už v 1. týždni, ktoré sa udržalo až do 16. týždňa [Taltz v porovnaní s placebom: COAST-X: -2,4 oproti -1,5]. Okrem toho v porovnaní s placebom viac pacientov užívajúcich Taltz dosiahlo stav dobrého zdravia (ASAS HI ≤ 5) v 16. týždni a v 52. týždni.

Dlhodobé výsledky pre axiálnu spondyloartritídu

Pacientom, ktorí ukončili jednu z troch pivotných štúdií COAST-V/W/X (52 týždňov), bola ponúknutá účasť v dlhodobej predĺženej štúdií s randomizovaným prerušením (COAST-Y, do ktorej bolo zaradených 350 pacientov liečených Taltzom Q4W a 423 pacientov liečených Taltzom Q2W). Z tých, ktorí dosiahli remisiu 157/773 (20,3 %) (skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy [ASDAS] $< 1,3$ najmenej jedenkrát a žiadne skóre ASDAS $\geq 2,1$ v 16. a 20. týždni), 155 pacientov dostávalo Taltz až 76 týždňov a boli randomizovaní v 24. týždni štúdie COAST-Y (placebo N = 53; Taltz Q4W N = 48; a Taltz Q2W N = 54); z nich 148 (95,5 %) dokončilo liečbu v 64. týždni (placebo N = 50; Taltz Q4W N = 47; Taltz Q2W N = 51). Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov v populácii s randomizovaným prerušením, u ktorých nedošlo k vzplanutiu ochorenia počas 24. až 64. týždňa (kombinované skupiny Taltz Q2W a Taltz Q4W oproti placebo). Významne väčší podiel pacientov (NRI) v kombinovaných skupinách dostávajúcich Taltz (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) a Taltz Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) nemalo vzplanutie ochorenia počas 24.-64. týždňa v porovnaní s tými, ktorí prerušili liečbu Taltzom a prešli na placebo (54,7 % (29/53)). Taltz (v kombinovaných Taltzových skupinách aj v skupine s Taltzom Q4W) významne predĺžil čas do vzplanutia ochorenia (Log Rank Test $p < 0,001$, respektíve $p < 0,01$ v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom.

U pacientov, ktorí dostávali Taltz Q4W bez prerušenia (N = 157), odpovede ASAS40, ASDAS $< 2,1$ a BASDAI50 pretrvali do 116. týždňa.

Imunizácia

V štúdií so zdravými jedincami neboli identifikované žiadne bezpečnostné riziká s dvoma inaktivovanými vakcínami (proti tetanu a pneumokokom), po prijatí dvoch dávok ixekizumabu (160 mg nasledovaná druhou dávkou 80 mg o dva týždne neskôr). Avšak údaje týkajúce sa

imunizácie boli nedostatočné, aby sa dospelo k záveru o primeranej imunitnej reakcii na tieto vakcíny po podaní Taltzu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Taltzom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy/axiálnej spondyloartritídy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednom subkutánnom podaní dávky ixekizumabu pacientom so psoriázou boli priemerné maximálne koncentrácie dosiahnuté v priebehu 4 až 7 dní v rozpätí všetkých dávok od 5 do 160 mg. Priemerná (SD) maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) ixekizumabu po počiatkovej dávke 160 mg bola 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Po počiatkovej dávke 160 mg bol rovnovážny stav dosiahnutý do 8. týždňa s dávkovacím režimom 80 mg Q2W. Odhad priemernej (SD) $C_{max, ss}$ je 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ a odhad priemernej $C_{trough, ss}$ je 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Po prestavení dávkovacieho režimu z 80 mg Q2W na dávkovací režim 80 mg Q4W v 12. týždni by sa mal rovnovážny stav dosiahnuť po približne 10 týždňoch. Odhad priemernej (SD) $C_{max, ss}$ je 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ a odhad priemernej $C_{trough, ss}$ je 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Priemerná biodostupnosť ixekizumabu po subkutánnom podaní bola vo všetkých analýzach 54 % až 90 %.

Distribúcia

Z populačných farmakokinetických analýz vyplýva, že priemerný celkový distribučný objem v rovnovážnom stave bol 7,11 l.

Biotransformácia

Ixekizumab je monoklonálna protilátka a očakáva sa, že sa bude rozkladať na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami takým istým spôsobom ako endogénne imunoglobulíny.

Eliminácia

V populačnej PK analýze bol priemerný sérový klírens 0,0161 l/h. Klírens nezávisí od dávky. Priemerný eliminačný polčas podľa odhadu z populačnej farmakokinetickej analýzy je u pacientov s ložiskovou psoriázou 13 dní.

Linearita / nelinearita

Expozícia (AUC) sa pri podaní vo forme subkutánnej injekcie úmerne zvyšovala v rozmedzí dávok od 5 do 160 mg.

Farmakokinetické vlastnosti vo všetkých indikáciách

Farmakokinetické vlastnosti Taltzu boli podobné vo všetkých indikáciách - pri ložiskovej psoriáze, psoriatickej artritíde, axiálnej spondyloartritíde s rádiologickým dôkazom alebo bez rádiologického dôkazu.

Starší pacienti

Z 4 204 pacientov s ložiskovou psoriázou vystavených pôsobeniu Taltzu v klinických skúšaníach bolo celkom 301 pacientov 65-ročných alebo starších a 36 pacientov bolo 75-ročných alebo starších.

Z 1 118 pacientov s psoriatickou artritídou exponovaných Taltzu v klinických skúšaníach bolo celkovo 122 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 6 pacientov malo 75 rokov alebo viac.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy obmedzeného počtu starších pacientov (n = 94 pre vek \geq 65 rokov a n = 12 pre vek \geq 75 rokov) bol klírens u starších pacientov a pacientov mladších ako 65-ročných podobný.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Špecifické štúdie klinickej farmakológie na vyhodnotenie účinkov poruchy funkcie obličiek a poruchy funkcie pečene na PK ixekizumabu sa neuskutočnili. Očakáva sa, že renálna eliminácia intaktného ixekizumabu, monoklonálnej IgG bude nízka a menšieho významu; a takisto monoklonálne protilátky IgG sa hlavne eliminujú intracelulárnym katabolizmom a neočakáva sa, že porucha funkcie pečene bude mať vplyv na klírens ixekizumabu.

Pediatrická populácia

Pediatrickým pacientom s psoriázou (vo veku 6 až 18 rokov) sa podával ixekizumab v odporúčanom pediatrickom dávkovacom režime počas 12 týždňov. Pacienti s hmotnosťou > 50 kg a 25 až 50 kg mali v 12. týždni priemernú (\pm SD) minimálnu koncentráciu pred podaním ďalšej dávky („trough“) v rovnovážnom stave $3,8 \pm 2,2$ μ g / ml, resp. $3,9 \pm 2,4$ μ g / ml v uvedenom poradí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií toxicity po opakovanom podávaní, vyhodnotení farmakologickej bezpečnosti, reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Podávanie ixekizumabu opiciam makak cynomolgus v subkutánných dávkach do 50 mg/kg týždenne po dobu 39 týždňov nevyvolalo žiadnu orgánovú toxicitu ani nežiaduce účinky na imunitné funkcie (napr. protilátková odpoveď závislá od T-buniek a aktivita NK buniek). Týždenná subkutánná dávka pre opice v hodnote 50 mg/kg je približne 19-násobok 160 mg počiatocnej dávky Taltzu a u opíc má za následok expozíciu (AUC), ktorá je najmenej 61-násobne vyššia ako predpovedaná priemerná rovnovážna expozícia u ľudí pri odporúčanom dávkovacom režime.

Predklinické štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho alebo mutagénneho potenciálu ixekizumabu sa neuskutočnili.

U pohlavne dospelých opíc makak cynomolgus, ktorým bol podávaný ixekizumab po dobu 13 týždňov v týždennej subkutánne podávanej dávke 50 mg/kg, neboli pozorované žiadne účinky na reprodukčné orgány, menštruačný cyklus ani spermie.

V štúdiách vývojovej toxicity bolo preukázané, že ixekizumab prechádza placentou a bol prítomný v krvi potomstva až do veku 6 mesiacov. Vyšší výskyt postnatálnej mortality v porovnaní so súbežnými kontrolami bol zaznamenaný u potomstva opíc, ktorým bol podávaný ixekizumab. Toto sa týkalo predovšetkým predčasného pôrodu alebo zanedbávania potomstva matkou, čo sú bežné nálezy v štúdiách s nehumánnymi primátmi a boli považované za nesúvisiace s ixekizumabom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
polysorbát 80
voda na injekcie
hydroxid sodný môže byť použitý na úpravu pH

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml roztoku v injekčnej striekačke z čistého skla typu I. Injekčná striekačka uložená v pere na jedno použitie s jednorazovou dávkou. Balenia s 1, 2 alebo 3 naplnenými perami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na používanie pera, ktoré sú súčasťou písomnej informácie pre používateľa, sa musia dôsledne dodržiavať.

Naplnené pero je iba na jedno použitie.

Taltz sa nemá používať, ak sa v ňom objavia častice alebo ak je roztok zakalený a/alebo zreteľne hnedý.

Taltz, ktorý bol uchovávaný v mrazničke, sa nesmie používať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/15/1085/001
EU/1/15/1085/002
EU/1/15/1085/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríla 2016

Dátum posledného predĺženia: 17. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Írsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
ixekizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mg ixekizumabu v 1 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie. Okrem toho môže byť pridaný hydroxid sodný na úpravu pH. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

1 naplnená injekčná striekačka s 1 ml roztoku

2 naplnené injekčné striekačky s 1 ml roztoku

3 naplnené injekčné striekačky s 1 ml roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jedno použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne (podkožné) použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Ak je uzáver porušený, nepoužívajte.

Netraste.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1085/004 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/15/1085/005 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/15/1085/006 3 naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Taltz

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Taltz 80 mg injekcia
ixekizumab
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA <VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere
ixekizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno naplnené pero obsahuje 80 mg ixekizumabu v 1 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie. Okrem toho môže byť pridaný hydroxid sodný na úpravu pH. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

1 naplnené pero s 1 ml roztoku

2 naplnené perá s 1 ml roztoku

3 naplnené perá s 1 ml roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jedno použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne (podkožné) použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Ak je uzáver porušený, nepoužívajte.

Netraste.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1085/001 1 naplnené pero
EU/1/15/1085/002 2 naplnené perá
EU/1/15/1085/003 3 naplnené perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Taltz

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE NAPLNENÉHO PERA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Taltz 80 mg injekčný roztok
ixekizumab
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre pacientov

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke ixekizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Taltz a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Taltz
3. Ako používať Taltz
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Taltz
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Taltz a na čo sa používa

Taltz obsahuje liečivo ixekizumab.

Taltz je určený na liečbu nasledovných zápalových ochorení:

- ložisková psoriáza u dospelých
- ložisková psoriáza u detí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich
- psoriatická artritída u dospelých
- axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom u dospelých
- axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu u dospelých

Ixekizumab patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory interleukínu (IL). Tento liek účinkuje tak, že blokuje aktivitu bielkoviny s názvom IL-17A, ktorá podnecuje psoriázu a zápalové ochorenia kĺbov a chrbtice.

Ložisková psoriáza

Taltz sa používa na liečbu kožného ochorenia s názvom „ložisková psoriáza“ u dospelých a detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich so stredne ťažkým až ťažkým ochorením. Taltz znižuje prejavy a príznaky tohto ochorenia.

Používanie Taltzu bude pre vás prínosné tým, že zlepší stav vašej pokožky a zmiernia sa vám príznaky ako je odlupovanie šupín, svrbenie a bolesť.

Psoriatická artritída

Taltz sa u dospelých používa na liečbu zápalového ochorenia kĺbov s názvom „psoriatická artritída“, ktoré je často sprevádzané psoriázou. Ak máte psoriatickú artritídu, najprv dostanete iné lieky. Ak na tieto lieky nebudete dostatočne reagovať alebo v prípade zlej znášanlivosti, dostanete Taltz na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia. Taltz sa môže používať samostatne alebo s iným liekom s názvom metotrexát.

Užívanie Taltzu vám prospeje tak, že sa zmiernia prejavy a príznaky ochorenia, zlepšia sa vaše fyzikálne funkcie (schopnosť vykonávať normálne každodenné činnosti) a spomalí sa poškodzovanie kĺbov.

Axiálna spondyloartritída

Taltz sa používa na liečbu dospelých so zápalovým ochorením, ktoré primárne postihuje chrbticu a spôsobuje zápal kĺbov v chrbtici, nazývaný axiálna spondyloartritída. Ak je stav viditeľný pomocou röntgenovej snímky, nazýva sa „axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom“; ak sa vyskytuje u pacientov bez viditeľných príznakov na röntgenovej snímke, označuje sa to ako „axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu“. Ak máte axiálnu spondyloartritídu, dostanete najskôr iné lieky. Ak na tieto lieky nereagujete dostatočne dobre, dostanete Taltz na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia, zmiernenie zápalu a zlepšenie fyzickej kondície.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Taltz

Nepoužívajte Taltz

- ak ste alergický na ixekizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, požiadajte pred použitím Taltzu svojho lekára o radu
- ak máte infekciu, o ktorej si váš lekár myslí, že je dôležitá (napríklad aktívnu tuberkulózu)

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Taltz, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte momentálne nejakú infekciu alebo ak máte dlhodobé alebo opakované infekcie
- ak máte chronické zápalové ochorenie tráviaceho systému, tzv. Crohnovu chorobu
- ak máte chronické zápalové ochorenie hrubého čreva, tzv. ulcerózna kolitída
- ak užívate nejakú inú liečbu psoriázy (ako napríklad imunosupresíva alebo fototerapiu ultrafialovým svetlom) alebo liečbu psoriatickej artritídy.

Zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída)

Prestaňte používať Taltz a povedzte to svojmu lekárovi, alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte kŕče a bolesti brucha, hnačku, chudnete alebo ak si v stolici všimnete krv (akékoľvek príznaky črevných ťažkostí).

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedených informácií, ešte pred použitím Taltzu sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Starostlivo sledujte prípadné infekcie a alergické reakcie

Taltz môže potenciálne spôsobovať závažné vedľajšie účinky vrátane infekcií a alergických reakcií. Počas používania Taltzu si musíte dávať pozor na prejavy týchto ochorení.

Ak spozorujete akékoľvek prejavy závažnej infekcie alebo alergickej reakcie, ukončíte používanie Taltzu a oznámte to svojmu lekárovi alebo ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Tieto prejavy sú uvedené v časti 4 pod názvom „Závažné vedľajšie účinky“.

Deti a dospelávajúci

Nepoužívajte tento liek na liečbu ložiskovej psoriázy u detí mladších ako 6 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Nepoužívajte tento liek na liečbu psoriatickej artritídy u detí a dospelávajúcich mladších ako 18-rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Taltz

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre,

- ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste v poslednom čase boli očkovaný alebo máte naplánované očkovanie. Počas používania Taltzu by vám nemali podávať určité typy vakcín.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Počas tehotenstva je lepšie vyhnúť sa užívaniu Taltzu. Účinky tohto lieku na tehotné ženy nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste neotehotneli a počas užívania Taltzu a ešte najmenej 10 týždňov po podaní jeho poslednej dávky musíte používať vhodnú antikoncepciu.

Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Spolu so svojim lekárom sa musíte rozhodnúť, či môžete dojčiť alebo užívať Taltz. Nemali by ste robiť oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by Taltz mal vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Taltz obsahuje sodík

Tento liek obsahuje v jednej 80 mg dávke menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako používať Taltz

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Taltz sa podáva pod kožu (podkožnou injekciou). Spolu so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou sa máte rozhodnúť, či si budete injekciu podávať sám.

40 mg dávku ixekizumabu pre deti s hmotnosťou 25-50 kg má pripraviť a podať vyškolený zdravotnícky pracovník.

Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podávať si injekciu sám dovtedy, kým vás lekár alebo zdravotná sestra nezaškolia. Injekciu Taltzu vám môže po riadnom zaškolení podávať aj opatrovatel'.

Najlepším spôsobom pripomenutia sú poznámky v kalendári alebo denníku, ktoré vám pomôžu zapamätať si nasledujúcu dávku, aby ste predišli vynechaniu alebo opakovaniu dávok.

Taltz je určený na dlhodobú liečbu. Váš lekár alebo zdravotná sestra budú pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby si overili, či má liečba požadovaný účinok.

Jedna injekčná striekačka obsahuje jednu dávku Taltzu (80 mg). V každej injekčnej striekačke je iba jedna dávka. Striekačkou nesmiete triasť.

Pred použitím Taltzu si starostlivo prečítajte „Návod na použitie“ injekčnej striekačky.

Koľko Taltzu sa podáva a ako dlho

Váš lekár vám vysvetlí, koľko Taltzu budete potrebovať a ako dlho potrvá vaša liečba.

Ložisková psoriáza u dospelých

- Prvá dávka je 160 mg (2 injekčné striekačky, každá s obsahom 80 mg) v subkutánnej injekcii. Túto vám môže podať váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Po prvej dávke budete užívať 80 mg dávku (1 injekčnú striekačku) v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni. Od 12. týždňa budete užívať 80 mg dávku (1 injekčnú striekačku) každé 4 týždne.

Ložisková psoriáza u detí (vo veku 6 rokov a viac, s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg) a u dospievajúcich

Odporúčaná dávka podaná podkožnou injekciou u detí závisí od nasledujúcich hmotnostných kategórií:

| Telesná hmotnosť dieťaťa | Odporúčaná úvodná dávka (0. týždeň) | Odporúčaná pravidelná dávka nasledujúca každé 4 týždne (Q4W) |
|--------------------------|-------------------------------------|--|
| viac ako 50 kg | 160 mg (2 injekčné striekačky) | 80 mg (1 injekčná striekačka) |
| 25 až 50 kg | 80 mg (1 injekčná striekačka) | 40 mg (potrebná príprava dávky) |

Príprava 40 mg dávky ixekizumabu pre deti

40 mg dávku ixekizumabu musí pripraviť a podať vyškolený zdravotnícky pracovník. Taltz sa neodporúča používať u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg.

Psoriatická artritída

Pre pacientov s psoriatickou artritídou, ktorí majú tiež stredne ťažkú až ťažkú ložiskovú psoriázu:

- Prvá dávka je 160 mg (2 injekčné striekačky, každá s obsahom 80 mg) v subkutánnej injekcii. Túto vám môže podať váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Po prvej dávke budete užívať 80 mg dávku (1 injekčnú striekačku) v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni. Od 12. týždňa budete užívať 80 mg dávku (1 injekčnú striekačku) každé 4 týždne.

Pre ďalších pacientov s psoriatickou artritídou:

- Prvá dávka je 160 mg (2 injekčné striekačky, každá s obsahom 80 mg) v subkutánnej injekcii. Túto vám môže podať váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Po prvej dávke budete užívať 80 mg dávku (1 injekčnú striekačku) každé 4 týždne.

Axiálna spondyloartritída

Odporúčaná dávka je 160 mg (2 injekčné striekačky, každá s obsahom 80 mg) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, následne 80 mg (1 injekčná striekačka) každé 4 týždne.

Ak použijete viac Taltzu, ako máte

Ak ste užili viac Taltzu, ako ste mali, alebo vám dávka bola podaná skôr, ako bolo predpísané, informujte o tom svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Taltz

Ak ste si zabudli podať dávku Taltzu, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete užívať Taltz

Nesmiete prestať užívať Taltz bez toho, aby ste sa najprv porozprávali so svojim lekárom. Ak liečbu ukončíte, príznaky psoriázy alebo psoriatickej artritídy sa môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte používať Taltz a obráťte sa na svojho lekára alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Váš lekár rozhodne, či a kedy môžete znova začať s liečbou:

Možná závažná infekcia (môže postihovať až 1 zo 100 osôb) - k prejavom môže patriť:

- horúčka, príznaky podobné chrípke, nočné potenie
- pocit únavy alebo ťažkosti s dýchaním, kašeľ, ktorý neprestáva
- teplota, červená a boľavá pokožka alebo boľavá kožná vyrážka s pľuzgiermi

Závažná alergická reakcia (môže postihovať až 1 z 1 000 osôb) - k prejavom môžu patriť:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním
- nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobiť závrat alebo točenie hlavy
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- silné svrbenie kože, s červenou vyrážkou alebo vyvýšenými pupienkami

Iné hlásené vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie horných dýchacích ciest s takými príznakmi ako je bolesť hrdla a upchatý nos
- reakcie v mieste podania injekcie (napr. červená koža, bolesť)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- nevoľnosť
- hubové infekcie ako napríklad atletická noha
- bolesť v zadnej časti hrdla
- vredy v ústach, na koži a slizniciach (herpes simplex, mukokutánný)

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- aftý v ústach (orálna kandidóza)
- chrípka
- nádcha
- bakteriálna kožná infekcia
- žihľavka
- výtok z oka so svrbením, začervenaním a opuchom (konjunktivitída)
- prejavy nízkej hladiny bielych krviniek, ako napríklad horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach ako následok infekcie (neutropénia)
- nízka hladina krvných doštičiek (trombocytopenia)
- ekzém
- vyrážky
- rýchly opuch tkanív krku, tváre, úst alebo hrdla (angioedém)
- kŕče a bolesť brucha, hnačka, strata hmotnosti alebo prítomnosť krvi v stolici (črevné ťažkosti)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 osôb):

- hubová infekcia pažeráka (ezofageálna kandidóza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Taltz

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej striekačky a na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Neprilepte o zadnú stenu chladničky.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Taltz môžete nechať vybrať z chladničky až 5 dní pri teplote nižšej ako 30 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je injekčná striekačka poškodená alebo liek je zakalený, zreteľne hnedý alebo obsahuje častice.

Tento liek je určený iba na jedno použitie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Taltz obsahuje

- Liečivo je ixekizumab.
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje v 1 ml roztoku 80 mg ixekizumabu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie. Okrem toho môže byť pridaný hydroxid sodný na úpravu pH.

Ako vyzerá Taltz a obsah balenia

Taltz je roztok v injekčnej striekačke z číreho skla. Jeho farba sa môže líšiť od bezfarebnej po bledožltú.

Veľkosť balenia s 1, 2, 3 naplnenými injekčnými striekačkami. Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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 SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená pre lekára alebo zdravotníckych pracovníkov:

Príprava 40 mg dávky ixekizumabu pre deti s hmotnosťou 25-50 kg

40 mg dávky ixekizumabu má pripraviť a podávať kvalifikovaný zdravotnícky personál. Na prípravu 40 mg pediatrickej dávky sa používa iba Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

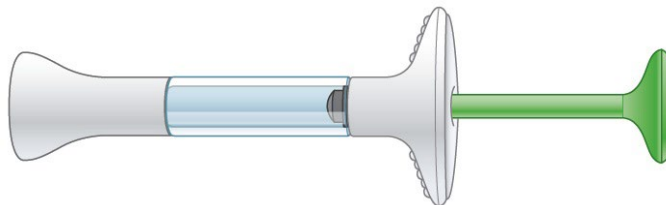
1. vytlačte celý obsah naplnenej striekačky do sterilnej injekčnej liekovky z číreho skla. Liekovku NETRASTE ani netočte.
2. použite 0,5 ml alebo 1 ml jednorazovú striekačku a sterilnú ihlu na nabratie predpísanej dávky (0,5 ml pre 40 mg) z injekčnej liekovky.
3. vymeňte ihlu a na injekciu pre pacienta použite sterilnú ihlu s priemerom 27 G. Všetok nepoužitý obsah injekčnej liekovky zlikvidujte.

Pripravený ixekizumab sa musí pri izbovej teplote podať do 4 hodín od prepichnutia sterilnej injekčnej liekovky.

Návod na použitie

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

ixekizumab



Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky:

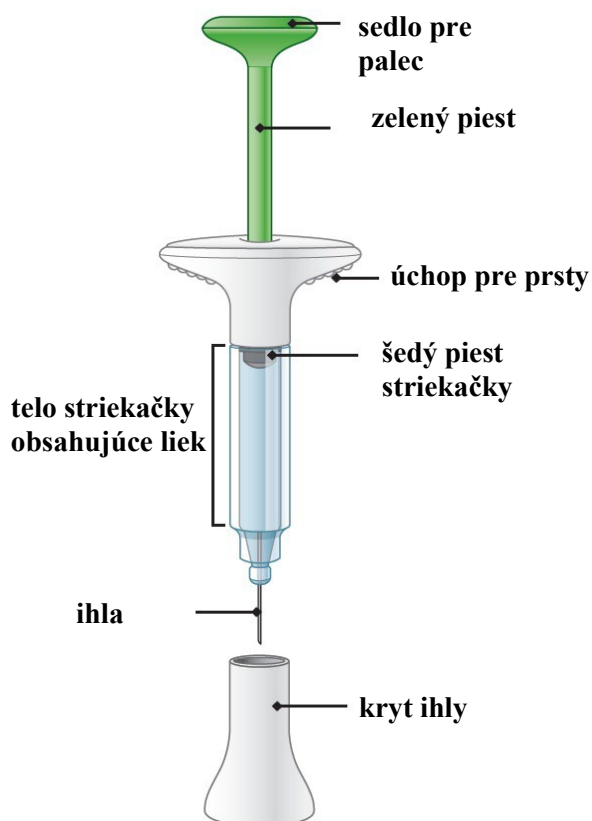
Čo je dôležité vedieť

- Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky s Taltzom si pozorne prečítajte a dôsledne dodržiavajte všetky postupné pokyny. Uschovajte si Návod na použitie a v prípade potreby ho použite.
- Naplnená injekčná striekačka obsahuje 1 dávku Taltzu. Injekčná striekačka je určená IBA NA JEDNO POUŽITIE.
- Injekčnou striekačkou netraste.
- Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vám môžu pomôcť vybrať pre vás najvhodnejšie miesto vpichu, kde si budete podávať injekciu so svojou dávkou lieku.
- Pre viac informácií o vašom lieku si prečítajte Písomnú informáciu pre používateľa o Taltzi, ktorá je súčasťou tohto balenia.

NÁVOD NA POUŽITIE

Predtým, ako použijete naplnenú injekčnú striekačku s TALTZOM, si prečítajte a dôsledne dodržiavajte všetky kroky, ktoré sú v ňom uvedené.

Prehľad jednotlivých častí striekačky



1 PRIPRAVTE SA

- 1a** Vyberte injekčnú striekačku z chladničky. Nechajte kryt ihly na injekčnej striekačke dovedy, kým nebudete pripravený podať si injekciu. **Počkajte 30 minút, aby sa injekčná striekačka ohriala na izbovú teplotu predtým, ako ju použijete.**

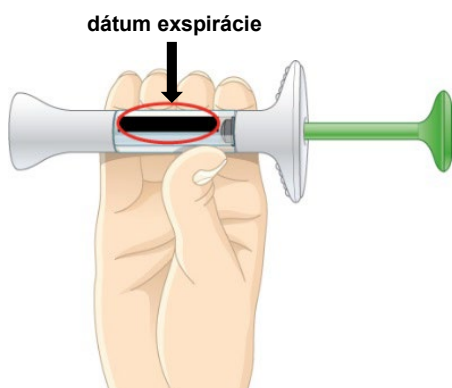


Na ohriatie lieku **NEPOUŽÍVAJTE** žiadne zdroje tepla, napríklad: mikrovlnnú rúru, horúcu vodu ani priame slnečné svetlo.

- 1b** Nachystajte si všetko potrebné na podanie injekcie:

- 1 alkoholový tampón
- 1 vatový tampón alebo kus gázy
- 1 nádobu na ostré predmety na likvidáciu injekčných striekačiek

1c



Skontrolujte, či naplnená injekčná striekačka nemá vonkajšie poškodenie. Nechajte kryt ihly na striekačke dovedy, kým nie ste pripravený na podanie injekcie. Skontrolujte označenie. Uistite sa, že na označení sa nachádza názov Taltz.

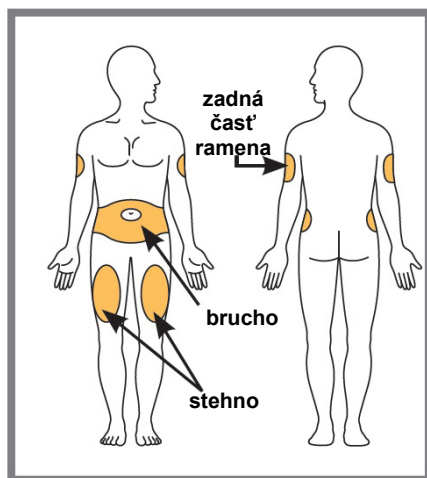
Liek vo vnútri má byť číry. Jeho farba sa môže líšiť od bezfarebnej po žltkastú.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich znakov, **NEPOUŽÍVAJTE** injekčnú striekačku a zlikvidujte ju podľa pokynov:

- je po dátume expirácie.
- vyzerá poškodená.
- liek je zakalený, je zreteľne hnedý alebo obsahuje častičky.

1d **Pred podaním injekcie si umyte ruky.**

1e



Vyberte si miesto podania injekcie.

Injekciu si môžete podať do brucha (oblasti žalúdka), do stehna alebo do zadnej časti ramena. Do zadnej časti ramena vám injekciu bude musieť podať niekto iný.

NEPODÁVAJTE SI injekciu do miesta, kde je koža tenká, pomliaždená, červená alebo tvrdá alebo kde máte jazvy či strie. **NEPODÁVAJTE SI** injekciu do vzdialenosti 2,5 cm od pupka.

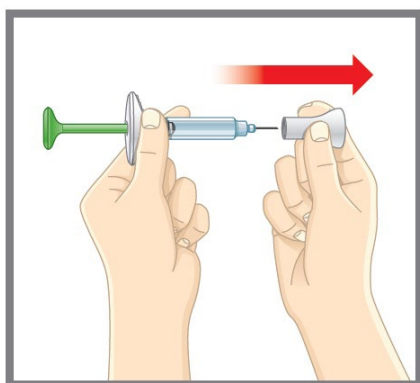
Striedajte miesta podania injekcie.

NEPODÁVAJTE SI injekciu vždy presne do toho istého miesta. Napríklad, ak ste si poslednú injekciu podávali do ľavého stehna, svoju ďalšiu injekciu by ste si mali podať do pravého stehna, brucha alebo do zadnej časti niektorého ramena.

1f **Pripravte si miesto na koži.** Očistite kožu alkoholovým tampónom. Predtým, ako si podáte injekciu, nechajte miesto podania injekcie prirodzeným spôsobom vyschnúť.

2 PODAJTE SI INJEKCIU

2a

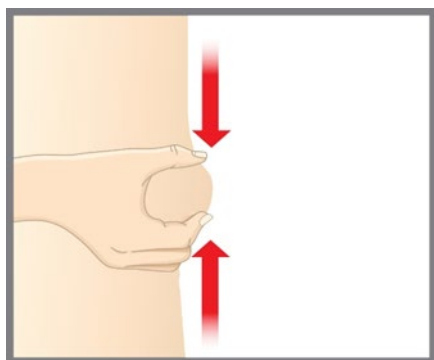


Stiahnite uzáver ihly a odhod'te ho.

NENASADZUJTE kryt opäť na ihlu - mohli by ste náhodou poškodiť ihlu alebo sa poraniť.

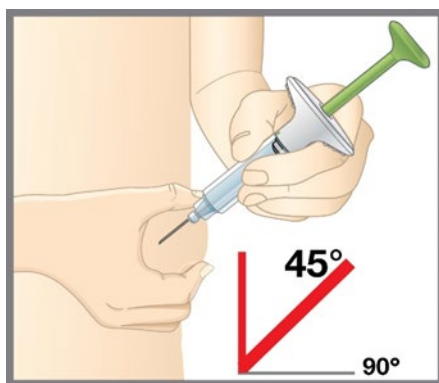
NEDOTÝKAJTE SA ihly.

2b

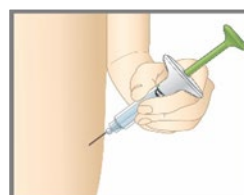


Jemne stlačte a podržte si záhyb kože, do ktorého si budete podávať injekciu.

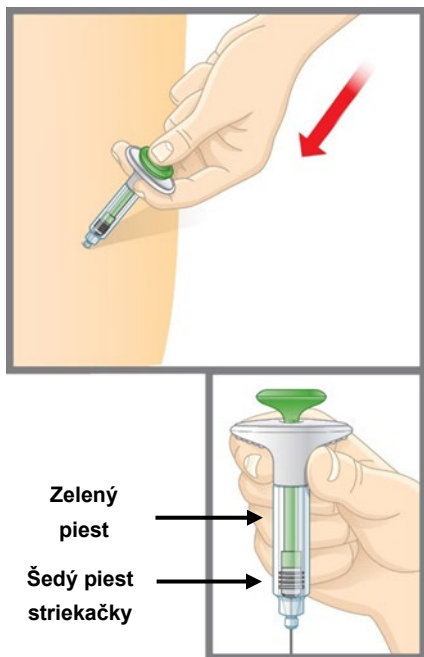
2c



Vpichnete ihlu do kože pod 45-stupňovým uhlom. Potom kožu pomaly pustite. Uistite sa, že ihla ostala na mieste.



2d



Stlačte piest.

Pomaly stlačte piest na doraz, kým si nepodáte všetok liek. Šedý piest injekčnej striekačky sa má zatlačiť na doraz až po koniec striekačky. Pomaly vytiahnite ihlu z kože.

Pritlačte na miesto podania injekcie vatový tampón alebo gázu. **NETRITE** miesto podania, lebo to môže spôsobiť podliatinu. Môže sa objaviť slabé krvácanie. Je to normálne.

Ak ste si podali celú injekciu, mali by ste cez telo injekčnej striekačky vidieť zelený piest.

3

UKONČITE PODÁVANIE

3a



Likvidácia injekčnej striekačky.

NENASADZUJTE naspäť na ihlu kryt. Odhodte injekčnú striekačku do nádoby na ostré predmety alebo ju zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Likvidácia injekčnej striekačky a nádoby na ostré predmety:

- Injekčnú striekačku odhodte do nádoby na ostré predmety alebo ju zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.
- Nerecyklujte plnú nádobu na ostré predmety.
- Opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, ako likvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje.

Bezpečnostné rady

- Ak máte otázky alebo potrebujete pomôcť s naplnenou injekčnou striekačkou, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak máte ťažkosti so zrakom, **NEPOUŽÍVAJTE** naplnenú injekčnú striekačku bez pomoci osoby, ktorá je zaškolená v jej používaní.
- **NEPOŽIČIAVAJTE** si ani opakovane nepoužívajte svoju injekčnú striekačku s Taltzom. Môžete niekoho alebo sám seba nakaziť.
- Uchovávajte injekčnú striekačku mimo dosahu a dohľadu detí.
- Ak nemáte nádobu na ostré predmety, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, kde môžete nejakú získať.

Najčastejšie otázky

Ot. Čo ak vo svojej injekčnej striekačke spozorujem vzduchové bubliny?

Odp. Niekedy je normálne, keď sa v striekačke objavia vzduchové bubliny. Taltz sa injekčne podáva pod kožu (podkožnou injekciou). Vzduchové bubliny v tomto type injekcie nepredstavujú problém. Neublížia vám, ani nebudú mať vplyv na vašu dávku lieku.

Ot. Čo ak po odstránení krytu ihly ostane na špičke ihly kvapka tekutiny?

Odp. Ak na špičke ihly uvidíte kvapku tekutiny, je to v poriadku. Neuškodí vám to, ani to nebude mať vplyv na vašu dávku lieku.

Ot. Čo ak sa mi nedarí stlačiť piest?

Odp. Ak sa piest zasekne alebo poškodí:

- **NEPOUŽÍVAJTE** ďalej injekčnú striekačku.
- Vytiahnite ihlu z kože.

Ot. Ako zistím, či som si podal celú injekčnú dávku?

Odp. Kedy ste si podali celú injekčnú dávku:

- Cez telo injekčnej striekačky musí byť vidno zelený piest.
- Šedý piest injekčnej striekačky musí byť stlačený na doraz až po koniec striekačky.

Ot. Čo ak ostane injekčná striekačka pri izbovej teplote dlhšie ako 30 min?

Odp. V prípade potreby možno injekčnú striekačku ponechať mimo chladničky pri teplote neprevyšujúcej 30 °C až 5 dní, ak je chránená pred priamym slnečným svetlom. Taltz sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 5 dní ponechaný pri izbovej teplote.

Prečítajte si celý návod na použitie a písomnú informáciu o Taltzi, ktorá je súčasťou tohto balenia, aby ste sa o svojom lieku dozvedeli viac.

Písomná informácia pre pacientov

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere ixekizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Taltz a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Taltz
3. Ako používať Taltz
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Taltz
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Taltz a na čo sa používa

Taltz obsahuje liečivo ixekizumab.

Taltz je určený na liečbu nasledovných zápalových ochorení:

- ložisková psoriáza u dospelých
- ložisková psoriáza u detí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich
- psoriatická artritída u dospelých
- axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom u dospelých
- axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu u dospelých

Ixekizumab patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory interleukínu (IL). Tento liek účinkuje tak, že blokuje aktivitu bielkoviny s názvom IL-17A, ktorá podnecuje psoriázu a zápalové ochorenia kĺbov a chrbtice.

Ložisková psoriáza

Taltz sa používa na liečbu kožného ochorenia s názvom „ložisková psoriáza“ u dospelých a detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich so stredne ťažkým až ťažkým ochorením. Taltz znižuje prejavy a príznaky tohto ochorenia.

Používanie Taltzu bude pre vás prínosné tým, že zlepší stav vašej pokožky a zmiernia sa vám príznaky ako je odlupovanie šupín, svrbenie a bolesť.

Psoriatická artritída

Taltz sa u dospelých používa na liečbu zápalového ochorenia kĺbov s názvom „psoriatická artritída“, ktoré je často sprevádzané psoriázou. Ak máte psoriatickú artritídu, najprv dostanete iné lieky. Ak na tieto lieky nebudete dostatočne reagovať alebo v prípade zlej znášanlivosti, dostanete Taltz na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia. Taltz sa môže používať samostatne alebo s iným liekom s názvom metotrexát.

Užívanie Taltzu vám prospeje tak, že sa zmiernia prejavy a príznaky ochorenia, zlepšia sa vaše fyzikálne funkcie (schopnosť vykonávať normálne každodenné činnosti) a spomalí sa poškodzovanie kĺbov.

Axiálna spondyloartritída

Taltz sa používa na liečbu dospelých so zápalovým ochorením, ktoré primárne postihuje chrbticu a spôsobuje zápal kĺbov v chrbtici, nazývaný axiálna spondyloartritída. Ak je stav viditeľný pomocou röntgenovej snímky, nazýva sa „axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom“; ak sa vyskytuje u pacientov bez viditeľných príznakov na röntgenovej snímke, označuje sa to ako „axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu“. Ak máte axiálnu spondyloartritídu, dostanete najskôr iné lieky. Ak na tieto lieky nereagujete dostatočne dobre, dostanete Taltz na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia, zmiernenie zápalu a zlepšenie fyzickej kondície.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Taltz

Nepoužívajte Taltz

- ak ste alergický na ixekizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, požiadajte pred použitím Taltzu svojho lekára o radu
- ak máte infekciu, o ktorej si váš lekár myslí, že je dôležitá (napríklad aktívnu tuberkulózu)

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Taltz, obráťte sa na svojho lekára

- ak máte momentálne nejakú infekciu alebo ak máte dlhodobé alebo opakované infekcie
- ak máte chronické zápalové ochorenie tráviaceho systému, tzv. Crohnovu chorobu
- ak máte chronické zápalové ochorenie hrubého čreva, tzv. ulcerózna kolitída
- ak užívate nejakú inú liečbu psoriázy (ako napríklad imunosupresíva alebo fototerapiu ultrafialovým svetlom) alebo liečbu psoriatickej artritídy.

Zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída)

Prestaňte používať Taltz a povedzte to svojmu lekárovi, alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte kŕče a bolesti brucha, hnačku, chudnete alebo ak si v stolici všimnete krv (akékoľvek príznaky črevných ťažkostí).

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedených informácií, ešte pred použitím Taltzu sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Starostlivo sledujte prípadné infekcie a alergické reakcie

Taltz môže potenciálne spôsobovať závažné vedľajšie účinky vrátane infekcií a alergických reakcií. Počas používania Taltzu si musíte dávať pozor na prejavy týchto ochorení.

Ak spozorujete akékoľvek prejavy závažnej infekcie alebo alergickej reakcie, ukončíte používanie Taltzu a oznámte to svojmu lekárovi alebo ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Tieto prejavy sú uvedené v časti 4 pod názvom “Závažné vedľajšie účinky”.

Deti a dospievajúci

Nepoužívajte tento liek na liečbu ložiskovej psoriázy u detí mladších ako 6 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Nepoužívajte tento liek na liečbu psoriatickej artritídy u detí a dospievajúcich mladších ako 18-rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Taltz

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre,

- ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste v poslednom čase boli očkovaný alebo máte naplánované očkovanie. Počas používania Taltzu by vám nemali podávať určité typy vakcín.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Počas tehotenstva je lepšie vyhnúť sa užívaniu Taltzu. Účinky tohto lieku na tehotné ženy nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste neotehotneli a počas užívania Taltzu a ešte najmenej 10 týždňov po podaní jeho poslednej dávky musíte používať vhodnú antikoncepciu.

Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Spolu so svojim lekárom sa musíte rozhodnúť, či môžete dojčiť alebo užívať Taltz. Nemali by ste robiť oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by Taltz mal vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Taltz obsahuje sodík

Tento liek obsahuje v jednej 80 mg dávke menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako používať Taltz

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Taltz sa podáva pod kožu (podkožnou injekciou). Spolu so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou sa máte rozhodnúť, či si budete injekciu podávať sám.

40 mg dávku ixekizumabu pre deti s hmotnosťou 25-50 kg má pripraviť a podať vyškolený zdravotnícky pracovník.

Taltz 80 mg v naplnenom pere používajte iba u tých detí, ktoré potrebujú 80 mg dávku a nie je potrebné pripravovať dávku.

Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podávať si injekciu sám dovedy, kým vás lekár alebo zdravotná sestra nezaškolia. Injekciu Taltzu vám môže po riadnom zaškolení podávať aj opatrovateľ.

Najlepším spôsobom pripomenutia sú poznámky v kalendári alebo denníku, ktoré vám pomôžu zapamätať si nasledujúcu dávku, aby ste predišli vynechaniu alebo opakovaniu dávok.

Taltz je určený na dlhodobú liečbu. Váš lekár alebo zdravotná sestra budú pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby si overili, či má liečba požadovaný účinok.

Jedno pero obsahuje jednu dávku Taltzu (80 mg). V každom pere je iba jedna dávka. Perom nesmiete triasť.

Pred použitím Taltzu si starostlivo prečítajte „Návod na použitie“ pera.

Koľko Taltzu sa podáva a ako dlho

Váš lekár vám vysvetlí, koľko Taltzu budete potrebovať a ako dlho potrvá vaša liečba.

Ložisková psoriáza u dospelých

- Prvá dávka je 160 mg (2 perá, každé s obsahom 80 mg) v subkutánnej injekcii. Túto vám môže podať váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Po prvej dávke budete užívať 80 mg dávku (1 pero) v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni. Od 12. týždňa budete užívať 80 mg dávku (1 pero) každé 4 týždne.

Ložisková psoriáza u detí (vo veku 6 rokov a viac, s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg) a u dospievajúcich

Odporúčaná dávka podaná podkožnou injekciou u detí závisí od nasledujúcich hmotnostných kategórií:

| Telesná hmotnosť dieťaťa | Odporúčaná úvodná dávka (0. týždeň) | Odporúčaná pravidelná dávka nasledujúca každé 4 týždne (Q4W) |
|--------------------------|-------------------------------------|--|
| viac ako 50 kg | 160 mg (2 perá) | 80 mg (1 pero) |
| 25 až 50 kg | 80 mg (1 pero) | 40 mg (potrebná príprava dávky) |

40 mg dávku ixekizumabu musí pripraviť a podať vyškolený zdravotnícky pracovník použitím dávky z komerčne dostupného balenia Taltzu 80 mg v injekčnej striekačke.

Taltz 80 mg v naplnenom pere používajte len u detí, ktoré potrebujú 80 mg dávku. Nepoužívajte Taltz 80 mg v naplnenom pere na prípravu 40 mg dávky.

Taltz sa neodporúča používať u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg.

Psoriatická artritída

Pre pacientov s psoriatickou artritídou, ktorí majú tiež stredne ťažkú až ťažkú ložiskovú psoriázu:

- Prvá dávka je 160 mg (2 perá, každé s obsahom 80 mg) v subkutánnej injekcii. Túto vám môže podať váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Po prvej dávke budete užívať 80 mg dávku (1 pero) v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni. Od 12. týždňa budete užívať 80 mg dávku (1 pero) každé 4 týždne.

Pre ďalších pacientov s psoriatickou artritídou:

- Prvá dávka je 160 mg (2 perá, každé s obsahom 80 mg) v subkutánnej injekcii. Túto vám môže podať váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Po prvej dávke budete užívať 80 mg dávku (1 pero) každé 4 týždne.

Axiálna spondyloartritída

Odporúčaná dávka je 160 mg (2 perá, každé s obsahom 80 mg) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, následne 80 mg (1pero) každé 4 týždne.

Ak použijete viac Taltzu, ako máte

Ak ste užili viac Taltzu, ako ste mali, alebo vám dávka bola podaná skôr, ako bolo predpísané, informujte o tom svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Taltz

Ak ste si zabudli podať dávku Taltzu, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete užívať Taltz

Nesmiete prestať užívať Taltz bez toho, aby ste sa najprv porozprávali so svojim lekárom. Ak liečbu ukončíte, príznaky psoriázy alebo psoriatickej artritídy sa môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte používať Taltz a obráťte sa na svojho lekára alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Váš lekár rozhodne, či a kedy môžete znova začať s liečbou:

Možná závažná infekcia (môže postihovať až 1 zo 100 osôb) - k prejavom môže patriť:

- horúčka, príznaky podobné chrípke, nočné potenie
- pocit únavy alebo ťažkosti s dýchaním, kašeľ, ktorý neprestáva
- teplá, červená a boľavá pokožka alebo boľavá kožná vyrážka s pľuzgiermi

Závažná alergická reakcia (môže postihovať až 1 z 1 000 osôb) - k prejavom môžu patriť:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním
- nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobiť závrat alebo točenie hlavy
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- silné svrbenie kože, s červenou vyrážkou alebo vyvýšenými pupienkami

Iné hlásené vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie horných dýchacích ciest s takými príznakmi ako je bolesť hrdla a upchatý nos
- reakcie v mieste podania injekcie (napr. červená koža, bolesť)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- nevoľnosť
- hubové infekcie ako napríklad atletická noha
- bolesť v zadnej časti hrdla
- vredy v ústach, na koži alebo slizniciach (herpes simplex, mukokutánný)

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- afty v ústach (orálna kandidóza)
- chrípka
- nádcha
- bakteriálna kožná infekcia
- žihľavka
- výtok z oka so svrbením, začervenaním a opuchom (konjunktivitída)
- prejavy nízkej hladiny bielych krviniek, ako napríklad horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach ako následok infekcie (neutropénia)
- nízka hladina krvných doštičiek (trombocytopenia)
- ekzém
- vyrážky
- rýchly opuch tkanív krku, tváre, úst alebo hrdla (angioedém)
- kŕče a bolesť brucha, hnačka, strata hmotnosti alebo prítomnosť krvi v stolici (črevné ťažkosti)

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1000 osôb):

- hubová infekcia pažeráka (ezofageálna kandidóza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárničku alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo [na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Taltz

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení pera a na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Neprilepte o zadnú stenu chladničky.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Taltz môžete nechať vybrať z chladničky až 5 dní pri teplote nižšej ako 30 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je pero poškodené alebo liek je zakalený, zreteľne hnedý alebo obsahuje častice.

Tento liek je určený iba na jedno použitie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Taltz obsahuje

- Liečivo je ixekizumab.
Každé naplnené pero obsahuje v 1 ml roztoku 80 mg ixekizumabu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie. Okrem toho môže byť pridaný hydroxid sodný na úpravu pH.

Ako vyzerá Taltz a obsah balenia

Taltz je roztok v injekčnej striekačke z číreho skla. Jeho farba sa môže líšiť od bezfarebnej po bledožltú.

Injekčná striekačka je zabudovaná v jednorazovom pere s jednou dávkou lieku.

Veľkosť balenia s 1, 2, 3 naplnenými perami. Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
ел. + 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

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-ΔΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na použitie

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere

ixekizumab



Pred použitím naplneného pera:

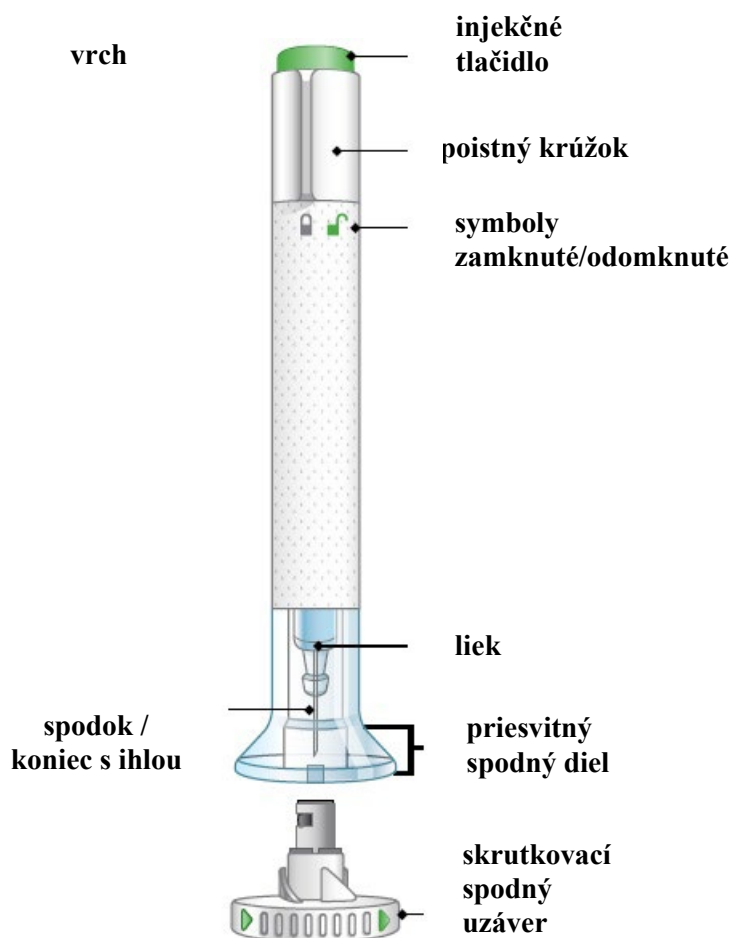
Čo je dôležité vedieť

- Predtým, ako použijete naplnené pero s Taltzom, si pozorne prečítajte a dôsledne dodržiavajte všetky postupné pokyny. Uschovajte si návod na použitie a v prípade potreby ho použite.
- Naplnené pero obsahuje 1 dávku Taltzu. Naplnené pero je IBA NA JEDNO POUŽITIE.
- Naplnené pero netraste.
- Naplnené pero obsahuje sklenené časti. Zaobchádzajte s ním opatrne. Ak vám padne na tvrdý povrch, nepoužívajte ho. Na injekciu použite nové naplnené pero.
- Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vám môžu pomôcť vybrať pre vás najvhodnejšie miesto vpichu, kde si budete podávať injekciu so svojou dávkou lieku.
- Pre viac informácií o vašom lieku si prečítajte Písomnú informáciu pre používateľa o Taltzi, ktorá je súčasťou tohto balenia.

NÁVOD NA POUŽITIE

Predtým, ako použijete naplnené pero s Taltzom, prečítajte si návod na použitie a dôsledne dodržiavajte všetky kroky, ktoré sú v ňom uvedené.

Prehľad jednotlivých častí pera



1 PRIPRAVTE SA

- 1a** Vyberte naplnené pero z chladničky. Nechajte spodný skrutkovací uzáver nasadený dovedy, kým nie ste pripravený podať si injekciu. **Počkajte 30 minút**, aby sa naplnené pero pred použitím ohrialo na izbovú teplotu.

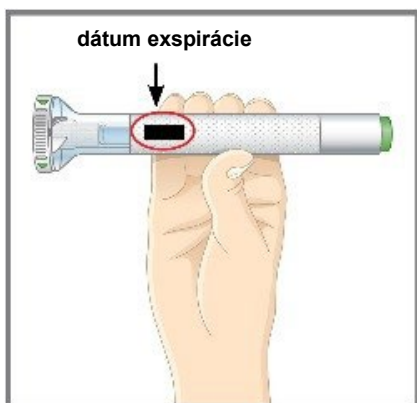


Na ohriatie lieku **NEPOUŽÍVAJTE** žiadne zdroje tepla, napríklad: mikrovlnnú rúru, horúcu vodu ani priame slnečné svetlo.

- 1b** Nachystajte si všetko potrebné na podanie injekcie:

- 1 alkoholový tampón
- 1 vatový tampón alebo kus gázy
- 1 nádobu na ostré predmety na likvidáciu naplneného pera

1c



Skontrolujte naplnené pero. Skontrolujte označenie. Uistite sa, že na označení sa nachádza názov Taltz.

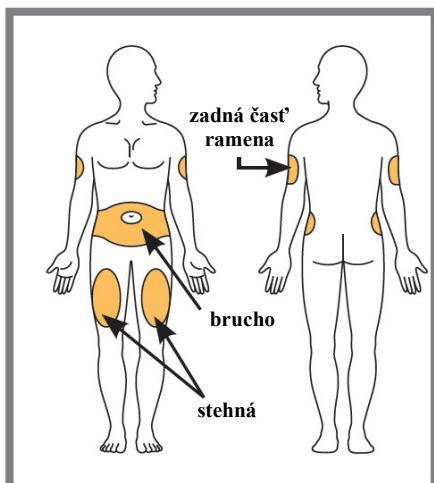
Liek vo vnútri má byť číry. Jeho farba sa môže líšiť od bezfarebnej po žltkastú.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich znakov, **NEPOUŽÍVAJTE** naplnené pero a zlikvidujte ho podľa pokynov:

- je po dátume expirácie.
- vyzerá poškodené.
- liek je zakalený, je zreteľne hnedý alebo obsahuje čiastočky.

1d Pred podaním injekcie si umyte ruky.

1e



Vyberte si miesto podania injekcie.

Injekciu si môžete podať do brucha (oblasti žalúdka), do stehna alebo do zadnej časti ramena. Do zadnej časti ramena vám injekciu bude musieť podať niekto iný.

NEPODÁVAJTE SI injekciu do miesta, kde je koža tenká, pomliaždená, červená alebo tvrdá alebo kde máte jazvy či strie. **NEPODÁVAJTE SI** injekciu do vzdialenosti 2,5 cm od pupka.

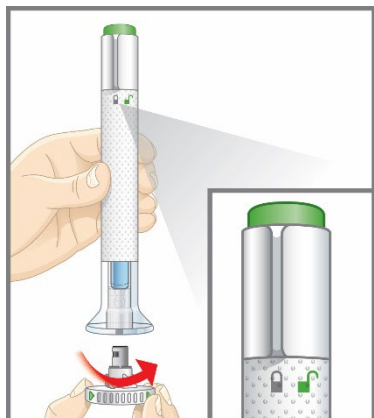
Striedajte miesta podania injekcie.

NEPODÁVAJTE SI injekciu vždy presne do toho istého miesta. Napríklad, ak ste si poslednú injekciu podávali do ľavého stehna, svoju ďalšiu injekciu by ste si mali podať do pravého stehna, brucha alebo do zadnej časti niektorého ramena.

1f Pripravte si miesto na koži. Očistite kožu alkoholovým tampónom. Predtým, ako si podáte injekciu, nechajte miesto podania injekcie prirodzeným spôsobom vyschnúť.

2 PODAJTE SI INJEKCIU

2a



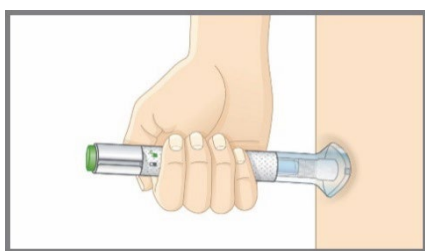
Uistite sa, že poistný krúžok je v polohe zamknuté.

Nechajte spodný uzáver nasadený dovtedy, kým nie ste pripravený podať si injekciu. **NEDOTÝKAJTE SA ihly.**

Odskrutkujte spodný uzáver.

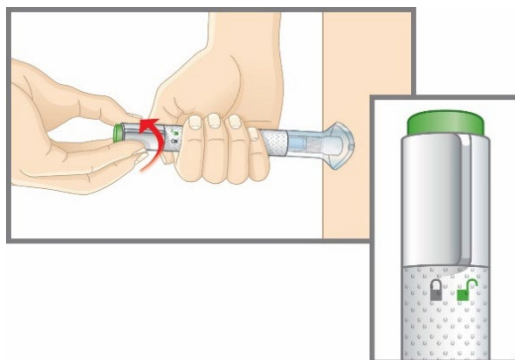
Odhoďte uzáver do koša. Nebudete ho musieť opäť nasadiť - mohli by ste poškodiť ihlu alebo sa náhodou poraniť.

2b



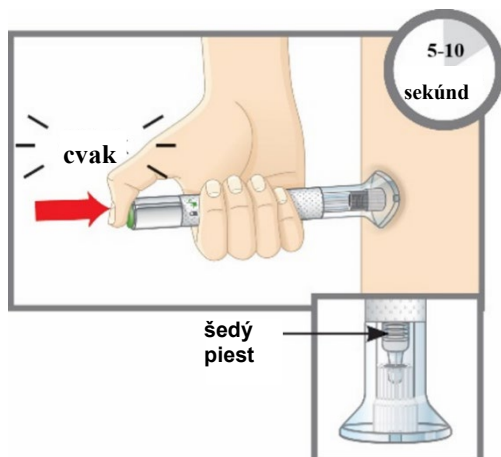
Priložte priesvitný spodný diel rovno a pevne k pokožke.

2c



Držte spodný diel na pokožke a potom otočte poistným krúžkom do polohy odomknuté. Teraz ste pripravený podať si injekciu.

2d



Stlačte zelené injekčné tlačidlo. Ozve sa silné cvaknutie.

Držte priesvitný spodný diel na koži.

Približne o 5 až 10 sekúnd po prvom sa ozve druhé silné cvaknutie. **Druhé silné cvaknutie vám oznámi, že ste si podali celú dávku.**

V hornej časti priesvitného spodného dielu uvidíte aj šedý piest.

Odtiahnite pero od kože.

Pritlačte vatový tampón alebo gázu na miesto podania injekcie. **NETRITE** miesto podania injekcie, pretože to môže spôsobiť podliatinu. Môže sa objaviť slabé krvácanie. Je to normálne.

3 UKONČITE PODÁVANIE

3a



Zlikvidujte naplnené pero.

Uzáver spodného dielu **NENASADZUJTE** späť. Prázdne pero odhod'te do nádoby na ostré predmety alebo ho zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry.

Likvidácia pera a nádoby na ostré predmety:

- Pero odhod'te do nádoby na ostré predmety alebo ho zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry.
- Nerecyklujte plnú nádobu na ostré predmety.
- Opýtajte sa svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry ako likvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje.

Bezpečnostné rady

- Ak máte nejaké otázky alebo potrebujete s naplneným perom pomôcť, obráťte sa na svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnú sestru.
- Ak máte ťažkosti so zrakom, **NEPOUŽÍVAJTE** naplnené pero bez pomoci osoby, ktorá je zaškolená v jeho používaní.
- Uchovávajte naplnené pero mimo dosahu a dohľadu detí.

- Ak nemáte nádobu na ostré predmety, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, kde môžete nejakú získať.

Najčastejšie otázky

Ot. Čo ak v naplnenom pere spozorujem vzduchové bubliny?

Odp. Niekedy je normálne, keď sa v naplnenom pere objavia vzduchové bubliny. Taltz sa injekčne podáva pod kožu (podkožnou injekciou). Vzduchové bubliny v tomto type injekcie nepredstavujú problém. Neublížia vám, ani nebudú mať vplyv na dávku lieku.

Ot. Čo ak po odstránení krytu ihly ostane na špičke ihly kvapka tekutiny?

Odp. Ak na špičke ihly uvidíte kvapku tekutiny, je to v poriadku. Neuškodí vám to, ani to nebude mať vplyv na vašu dávku lieku.

Ot. Čo ak som otvoril naplnené pero a stlačil zelené injekčné tlačidlo predtým, ako som odkrútil spodný uzáver?

Odp. Neodstraňujte spodný uzáver. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ot. Musím pridržať injekčné tlačidlo dolu dovedy, kým nie je podaná celá injekcia?

Odp. Nie je to potrebné, ale môže vám to pomôcť pridržať si naplnené pero nehybne a pevne na koži.

Ot. Čo ak sa ihla po podaní injekcie nevtiahne späť?

Odp. Nedotýkajte sa ihly ani nedávajte naspäť spodný uzáver. Naplnené pero odhodte do uzatvárateľnej, voči prepichnutiu odolnej nádoby na ostré predmety. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ot. Čo ak som počas podávania injekcie počul viac ako 2 cvaknutia - 2 silné a jedno slabé? Podal som si celú injekčnú dávku?

Odp. Niektorí pacienti tesne pred druhým silným cvaknutím počujú aj jedno slabé cvaknutie. Je to normálne. Neodtiahnite naplnené pero od kože dovedy, kým nezačujete druhé silné cvaknutie.

Ot. Ako zistím, či som si podal celú injekčnú dávku?

Odp. Potom, ako stlačíte zelené injekčné tlačidlo, budete počuť 2 silné cvaknutia. Druhé cvaknutie vám oznámi, že ste si podali celú injekčnú dávku. V priesvitnom spodnom diele budete tiež vidieť šedý piest .

Ot. Čo ak ostane naplnené pero pri izbovej teplote dlhšie ako 30 min?

Odp. V prípade potreby možno naplnené pero ponechať mimo chladničky pri teplote neprevyšujúcej 30 °C až 5 dní, ak je chránené pred priamym slnečným svetlom. Taltz sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 5 dní ponechaný pri izbovej teplote.

Prečítajte si celú návod na použitie a písomnú informáciu o Taltzi, ktorá je súčasťou tohto balenia, aby ste sa o tomto lieku dozvedeli viac.