

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napoljeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napoljena injekcijska brizga vsebuje 80 mg iksekizumaba v 1 ml.

Iksekizumab je izdelan v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki

Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza s plaki pri pediatrični populaciji

Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih, starih 6 let in več, ki tehtajo vsaj 25 kg in pri mladostnikih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje.

Psoriatični artritis

Zdravilo Taltz je samo ali v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z enim ali večimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD) ali pa takega zdravljenja ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondiloartritis (radiografski aksialni spondiloartritis)

Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje.

Neradiografski aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, kot kaže zvišana vrednost C-reaktivnega proteina

(CRP) in/ali slikanje z magnetno resonanco (MRI), ki so se nezadostno odzvali na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem bolezni, za katere je to zdravilo indicirano.

Odmerjanje

Psoriaza s plaki pri odraslih

Priporočeni odmerek je 160 mg s subkutano injekcijo (dve injekciji po 80 mg) v tednu 0, ki mu sledi 80 mg (ena injekcija) v tednih 2, 4, 6, 8, 10 in 12, nato pa vzdrževalno odmerjanje 80 mg (ena injekcija) vsake 4 tedne (Q4W).

Psoriaza s plaki pri pediatrični populaciji (starost 6 let in več)

Podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.1).

Podatki, ki so na voljo, ne podpirajo odmerjanja pri osebah s telesno maso, nižjo od 25 kg.

Priporočeni odmerek, ki se daje s subkutanim injiciranjem, pri otrocih temelji na naslednjih kategorijah telesne mase:

Telesna masa otroka	Priporočeni začetni odmerek (0. teden)	Priporočeni odmerek vsake 4 tedne (Q4W) po tem
Več kot 50 kg	160 mg (dve injekciji po 80 mg)	80 mg
Od 25 do 50 kg	80 mg	40 mg

Za otroke, ki jim je predpisan odmerek 80 mg, lahko zdravilo Taltz uporabite neposredno iz napolnjene injekcijske brizge.

Za navodila o pripravi zdravila Taltz 40 mg glejte poglavje 6.6. Odmerke, manjše od 80 mg, mora pripraviti zdravstveni delavec.

Uporaba zdravila Taltz ni priporočljiva pri otrocih s telesno maso, nižjo od 25 kg. Telesno maso otrok je treba beležiti in redno znova preverjati pred odmerjanjem zdravila.

Psoriatični artritis

Priporočeni odmerek je 160 mg, dan s subkutano injekcijo (dve injekciji po 80 mg) v tednu 0, ki mu sledi odmerek 80 mg (ena injekcija) vsake 4 tedne po tem. Za bolnike s psoriatičnim artritismom, ki imajo sočasno zmerno do hudo psoriarzo s plaki, je priporočeni režim odmerjanja enak kot za bolnike s psoriarzo s plaki.

Aksialni spondiloartritis (radiografski in neradiografski)

Priporočeni odmerek je 160 mg (dve injekciji po 80 mg) s subkutano injekcijo v tednu 0, ki mu sledi 80 mg vsake 4 tedne (za več informacij glejte poglavje 5.1).

Pri vseh indikacijah (psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis) je treba pri bolnikih, ki se po 16 do 20 tednih niso odzvali na zdravljenje, razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom se stanje ob nadaljevanju zdravljenja prek 20 tednov lahko izboljša.

Posebne populacije

Starejši (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Podatki za bolnike, stare 75 let in več, so omejeni.

Ledvična ali jetrna okvara

Zdravila Taltz v tej skupini bolnikov niso proučevali. Priporočil za njegovo odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Psoriaza s plaki pri pediatrični populaciji (s telesno maso, nižjo od 25 kg in mlajših od 6 let)

Smotne uporabe zdravila Taltz pri otrocih s telesno maso 25 kg in manj ter mlajših od 6 let, za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki, ni.

Psoriatični artritis pri pediatrični populaciji

Varnost in učinkovitost zdravila Taltz pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, za zdravljenje psoriatičnega artritisa (kategorija juvenilnega idiopatskega artritisa), še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Smotne uporabe zdravila Taltz pri otrocih, mlajših od 2 let, za indikacijo psoriatičnega artritisa ni.

Način uporabe

subkutana uporaba

Zdravilo Taltz je namenjeno za subkutano injiciranje. Mesta injiciranja je mogoče spreminjati. Če je mogoče, se je treba izogibati injiciranju na mestih, ki kažejo znake psoriaze. Rastopine/injekcijske brizge ne smete stresati.

Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Taltz, če zdravstveni delavec presodi, da je to primerno. Kljub temu mora zdravnik zagotoviti ustrezno spremljanje bolnikov. V navodilu za uporabo in v uporabnikovem priročniku so podana obsežnejša navodila za dajanje zdravila.

Odmerke, manjše od 80 mg, ki zahtevajo pripravo odmerka, sme dajati le zdravstveni delavec.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembne aktivne okužbe (npr. aktivna tuberkuloza, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Zdravljenje z zdravilom Taltz je povezano s povečano stopnjo okužb, kot so okužbe zgornjih dihalnih poti, oralna kandidaza, konjunktivitis in glivične okužbe kože (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Taltz je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi kroničnimi okužbami ali anamnezo ponavljajočih se okužb uporabljati previdno. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Če se razvije okužba, je treba bolnike natančno spremljati in zdravljenje z zdravilom Taltz prekiniti, če se bolnik ne odziva na standardno zdravljenje ali če okužba postane resna. Zdravilo Taltz se ne sme znova predpisati, dokler okužba ne mine.

Zdravila Taltz se ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo. Pri bolnikih z latentno tuberkulozo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Taltz razmisliti o zdravljenju proti tuberkulozi.

Preobčutljivost

Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z nekaj primeri anafilaksije, angioedema, urtikarije in, redko, resnih zapoznelih (10–14 dni po injiciranju) preobčutljivostnih reakcij, ki so vključevale široko razširjeno urtikarijo, dispnejo in visoke titre protiteles. Če se pri bolniku pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba dajanje zdravila Taltz takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Vnetna črevesna bolezen (vključno s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom)

Pri iksekizumabu so poročali o novih primerih ali poslabšanih vnetne črevesne bolezni (glejte poglavje 4.8). Iksekizumab ni priporočljiv pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi vnetne črevesne bolezni ali poslabšanje obstoječe vnetne črevesne bolezni, je treba iksekizumab ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Cepjenja

Zdravila Taltz se ne sme uporabljati skupaj z živimi cepivi. Podatkov o odzivu na živa cepiva ni na voljo; podatki o odzivu na inaktivirana cepiva niso zadostni (glejte poglavje 5.1).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 80-miligramski odmerek kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V študijah psoriaze s plaki varnost zdravila Taltz v kombinaciji z drugimi imunomodulatorji ali fototerapijo ni bila ovrednotena.

V populacijskih farmakokinetičnih analizah sočasno dajanje peroralnih kortikosteroidov, NSAID, sulfasalazina ali metotreksata ni vplivalo na očistek iksekizumaba.

Substrati citokroma P450

Rezultati študije o medsebojnem delovanju pri bolnikih z zmerno do hudo psoriarzo so pokazali, da 12 tednov dajanja iksekizumaba skupaj z drugimi učinkovinami, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (tj. midazolam), CYP2C9 (tj. varfarin), CYP2C19 (tj. omeprazol), CYP1A2 (tj. kofein) ali CYP2D6 (tj. dekstrometorfan), nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko teh učinkovin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj 10 tednov po njem uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Na voljo so le omejeni podatki o uporabi iksekizumaba pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih ukrepov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Taltz.

Dojenje

Ni znano, ali se iksekizumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se sistemsko absorbira po zaužitju. Iksekizumab pa se v majhnih količinah izloča v mleko opice vrste javanski makak (*cynomolgus*). Treba se je odločiti, ali naj mati med zdravljenjem preneha dojit ali prekine zdravljenje z zdravilom Taltz, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Vpliva iksekizumaba na plodnost pri ljudeh niso ocenili. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Taltz nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili reakcije na mestu injiciranja (15,5 %) in okužbe zgornjih dihalnih poti (16,4 %) (najpogosteje nazofaringitis).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki iz kliničnih študij in poročil iz obdobja trženja zdravila (Preglednica 1) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši neželeni učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

V slepih in odprtih kliničnih študijah so z zdravilom Taltz zdravili skupno 8.956 bolnikov, ki so imeli psorizao s plaki, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis in druge avtoimune bolezni. Od teh bolnikov je bilo 6.385 bolnikov izpostavljenih zdravilu Taltz vsaj eno leto, kar skupaj predstavlja 19.833, 1 bolnik-let izpostavljenosti za odrasle bolnike, in 196 otrok, kar skupaj predstavlja 207 bolnik-let izpostavljenosti.

Preglednica 1 Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študijah in poročil iz obdobja trženja zdravila

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	okužbe zgornjih dihalnih poti
	Pogosti	glivične okužbe kože, herpes simpleks (mukokutani)
	Občasni	gripa, rinitis, oralna kandidaza, konjunktivitis, celulitis
	Redki	kandidoza požiralnika
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	angioedem
	Redki	anafilaksija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil	Pogosti	navzea
	Občasni	vnetna črevesna bolezen
Bolezni kože in podkožja	Občasni	urtikarija, izpuščaj, ekcem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja ^a

^a Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

Najpogostejši reakciji na mestu injiciranja, ki so ju opazili, sta bili eritem in bolečina. Ti reakciji sta bili po jakosti v glavnem blagi do zmerni in nista povzročili prekinitve zdravljenja z zdravilom Taltz. V študijah psoriaze s plaki pri odraslih so bile reakcije na mestu injiciranja bolj pogoste pri bolnikih s telesno maso < 60 kg, v primerjavi s skupino, ki je imela telesno maso ≥ 60 kg (25 % v primerjavi s 14 % za kombinirani skupini Q2W in Q4W). V študijah psoriatičnega artritisa so bile reakcije na mestu injiciranja bolj pogoste pri bolnikih s telesno maso < 100 kg, v primerjavi s skupino, ki je imela telesno maso ≥ 100 kg (24 % v primerjavi s 13 % za kombinirani skupini Q2W in Q4W). V študijah aksialnega spondiloartritisa so bile reakcije na mestu injiciranja podobne pri bolnikih s telesno maso < 100 kg, v primerjavi s skupino, ki je imela telesno maso ≥ 100 kg (14 % v primerjavi z 9 % za kombinirani skupini Q2W in Q4W). Povečana pogostnost reakcij na mestu injiciranja v kombiniranih

skupinah Q2W in Q4W ni povzročila povečanega števila prekinitev zdravljenja v študijah psoriaze s plaki, v študijah psoriatičnega artritisa ali v študijah aksialnega spondiloartritisa.

Zgoraj opisani rezultati so pridobljeni z originalno formulacijo zdravila Taltz. V enojno slepi, randomizirani navzkrižni študiji pri 45 zdravih preiskovancih, s katero so primerjali originalno formulacijo in spremenjeno formulacijo brez citrata, so s formulacijo brez citrata dosegli statistično značilno nižje rezultate po bolečinski lestvici VAS kot z originalno formulacijo, in sicer med injiciranjem (razlika v povprečju najmanjših kvadratov rezultata po VAS -21,69) in 10 minut po injiciranju (razlika v povprečju najmanjših kvadratov po VAS - 4,47).

Okužbe

V s placebom nadzorovanem obdobju kliničnih študij 3. faze, ki so proučevale psoriarzo s plaki pri odraslih, so o okužbah poročali pri 27,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz do 12 tednov, v primerjavi z 22,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom.

Večina okužb ni bila resnih in je bila blage do zmerne jakosti. Zaradi večine teh okužb ni bilo treba prekiniti zdravljenja. Do resnih okužb je prišlo pri 13 (0,6 %) bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz, in pri 3 (0,4 %) bolnikih, zdravljenih s placebom (glejte poglavje 4.4). V celotnem obdobju zdravljenja so o okužbah poročali pri 52,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz (46,9 na 100 bolnik-let). Pri 1,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz (1,5 na 100 bolnik-let), so poročali o resnih okužbah.

Stopnje okužb, ki so jih opazili v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa in aksialnega spondiloartritisa, so bile podobne stopnjam, ki so jih opazili v študijah psoriaze s plaki, z izjemo pogostnosti neželenih učinkov gripe in konjunktivitisa, ki sta bila pogosta neželena učinka pri bolnikih s psoriatičnim artritismom.

Laboratorijska ocena nevtropenije in trombocitopenije

V študijah psoriaze s plaki se je pri 9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Taltz, pojavila nevtropenija. V večini primerov je bilo število nevtrofilcev v krvi ≥ 1000 celic/mm³. Te ravni nevtropenije se lahko ohranijo, nihajo ali pa so prehodne. 0,1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Taltz, je imelo število nevtrofilcev < 1000 celic/mm³. Na splošno zaradi nevtropenije ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja z zdravilom Taltz. Pri 3 % bolnikov, izpostavljenih zdravilu Taltz, je prišlo do spremembe od normalne izhodiščne vrednosti trombocitov do < 150.000 trombocitov/mm³ do ≥ 75.000 celic/mm³. Trombocitopenija se lahko ohrani, niha ali pa je prehodna.

Pogostnost nevtropenije in trombocitopenije v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa in aksialnega spondiloartritisa je podobna pogostnosti, ki so jo opazili v študijah psoriaze s plaki.

Imunogenost

Pri približno 9–17 % odraslih bolnikov s psoriarzo s plaki, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja, so se razvila protitelesa proti zdravilu, od katerih je imela večina nizke titre in niso bila povezana z zmanjšanim kliničnim odzivom v obdobju zdravljenja do 60. tedna. Kljub temu pa je imel približno 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, potrjena nevtralizirajoča protitelesa, povezana z nizkimi koncentracijami zdravila in zmanjšanim kliničnim odzivom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja do 52 tednov, so se pri približno 11 % razvila protitelesa na zdravilo, od katerih je imela večina nizek titer, pri približno 8 % bolnikov pa so potrdili nevtralizirajoča protitelesa. Očitne povezave med prisotnostjo nevtralizirajočih protiteles in vplivom na koncentracijo ali učinkovitost zdravila niso opazili.

Pri pediatričnih bolnikih s psorizao, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja do 12 tednov, so se pri 21 bolnikih (18 %) razvila protitelesa na zdravilo, od katerih je imela približno polovica nizek titer, pri 5 bolnikih (4 %) pa so potrdili nevtralizirajoča protitelesa, povezana z nizkimi koncentracijami zdravila. Povezave s kliničnim odzivom ali neželenimi učinki ni bilo.

Pri bolnikih z radiografskim aksialnim spondiloartritisom, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja do 16 tednov, so se pri 5,2 % razvila protitelesa proti zdravilu, od katerih je imela večina nizek titer, pri približno 1,5 % bolnikov (3 bolnikih) pa so potrdili nevtralizirajoča protitelesa. Pri teh 3 bolnikih so bile koncentracije iksekizumaba v vzorcih, pozitivnih na nevtralizirajoča protitelesa, nizke in nobeden od teh bolnikov ni dosegel odziva ASAS40. Pri bolnikih z neradiografskim aksialnim spondiloartritisom, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja do 52 tednov, so se pri 8,9 % razvila protitelesa proti zdravilu, od katerih so imeli vsi nizek titer; nobeden od bolnikov pa ni imel nevtralizirajočih protiteles; očitne povezave med prisotnostjo protiteles proti zdravilu in koncentracijo, učinkovitostjo ali varnostjo zdravila niso opazili.

Pri nobeni indikaciji povezave med imunogenostjo in neželenimi dogodki, nastalimi med zdravljenjem, niso zanesljivo ugotovili.

Pediatrična populacija

V splošnem je varnostni profil, ki so ga opazovali pri otrocih s psorizao s plaki, ki so prejeli zdravilo Taltz vsake 4 tedne, konsistenten z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih s psorizao s plaki, z izjemo pogostnosti konjunktivitisa, influence in urtikarij, ki so se pojavljali pogosto. Tudi pogostnost vnetne črevesne bolezni je bila pri pediatričnih bolnikih večja, čeprav še vedno občasna. V klinični študiji s pediatrično populacijo se je Crohnova bolezen v 12-tedenskem obdobju, nadzorovanem s placebom, pojavila pri 0,9 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Taltz, in pri 0 % bolnikov v skupini s placebom. Crohnova bolezen se je pojavila pri skupno 4 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz (2,0 %) v združenem obdobju, nadzorovanem s placebom in vzdrževalnem obdobju klinične študije s pediatrično populacijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolnikom subkutano dajali odmerke do 180 mg, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek zdravila. Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja do 240 mg, subkutano, ob enkratnem dajanju v kliničnih študijah, ki pa niso imeli nobenih resnih neželenih dogodkov.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, da bi lahko ugotovili morebitne znake ali simptome neželenih učinkov ter takoj uvedli ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC13

Mehanizem delovanja

Iksekizumab je monoklonsko protitelo IgG4, ki se z visoko afiniteto ($< 3 \text{ pM}$) in specifično veže na interlevkin 17A (IL-17A in IL-17A/F). Povečane koncentracije IL-17A so bile vpletene v patogenezo psoriaze prek spodbujanja proliferacije in aktivacije keratinocitov ter v patogenezo psoriatičnega artritisa in aksialnega spondiloartritisa prek spodbujanja vnetja, ki privede do erozivnih poškodb kosti in patološke tvorbe novih kosti. Nevtralizacija IL-17A, ki jo povzroči iksekizumab, zavira te učinke. Iksekizumab se ne veže na ligande IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ali IL-17F.

Preskusi vezave *in vitro* so potrdili, da se iksekizumab ne veže na človeške receptorje Fcγ I, IIa in IIIa ali na komponento komplemента C1q.

Farmakodinamični učinki

Iksekizumab modulira biološke odzive, ki jih sproža ali regulira IL-17A. Na podlagi podatkov biopsije psoriatične kože iz študije 1. faze je obstajal z odmerkom povezan trend k zmanjšanju debeline epidermija, števila proliferirajočih keratinocitov, celic T in dendritičnih celic, pa tudi k zmanjšanju označevalcev lokalnih vnetij od izhodišča do 43. dneva. Na ta način zdravljenje z iksekizumabom zmanjšuje eritem, debelino epidermija in luščenje, ki so prisotni pri lezijah psoriaze s plaki.

Dokazali so, da zdravilo Taltz znižuje (v prvem tednu zdravljenja) ravni C-reaktivnega proteina, ki je pokazatelj vnetja.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriaza s plaki pri odraslih

Učinkovitost in varnost zdravila Taltz so preučevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze pri odraslih bolnikih ($N = 3.866$) z zmerno do hudo psoriazo s plaki, ki so bili primerni za zdravljenje s fototerapijo ali sistemsko terapijo (UNCOVER-1, UNCOVER-2, in UNCOVER-3). Učinkovitost in varnost zdravila Taltz so ovrednotili tudi v primerjavi z etanerceptom (UNCOVER-2 in UNCOVER-3). Bolniki, ki so bili randomizirani za uporabo zdravila Taltz, in ki so se odzvali z oceno sPGA (0,1) (static Physicians Global Assessment – statična zdravnikova splošna ocena) v 12. tednu, so bili randomizirani za prejemanje placeba ali zdravila Taltz dodatnih 48 tednov (UNCOVER-1 in UNCOVER-2); bolniki, ki so bili randomizirani za uporabo placeba, etanercepta ali zdravila Taltz, ki se niso odzvali z oceno sPGA (0,1), so prejeli zdravilo Taltz še največ 48 tednov. Poleg tega so v vseh treh študijah do 5 let ocenjevali dolgoročno učinkovitost in varnost pri bolnikih, ki so sodelovali v celotni študiji.

64 % bolnikov je prejelo predhodno sistemsko terapijo (biološko, konvencionalno sistemsko terapijo ali psoralen in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA)), 43,5 % predhodno fototerapijo, 49,3 % predhodno konvencionalno sistemsko terapijo, 26,4 % pa predhodno biološko terapijo. 14,9 % jih je prejelo najmanj en zaviralec TNF α (zaviralec tumorske nekroze α), 8,7 % pa zaviralec interlevkinov IL-12/IL-23. 23,4 % bolnikov je imelo v izhodišču anamnezo psoriatičnega artritisa.

V vseh treh študijah so bili sočasni primarni opazovani dogodki deleži bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index – indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psoriazo) in odziv sPGA "0" ("čisto") ali "1" ("minimalno") v 12. tednu v primerjavi s placebom. Mediana izhodiščna ocena PASI je bila od 17,4 do 18,3; 48,3 % do 51,2 % bolnikov je imelo izhodiščno oceno sPGA hudo ali zelo hudo, povprečna izhodiščna ocena srbenja na številčni lestvici NRS pa je bila od 6,3 do 7,1.

Klinični odziv po 12 tednih

V študiji UNCOVER-1 je bilo randomiziranih 1.296 bolnikov (1:1:1) za prejetje placeba ali zdravila Taltz (80 mg vsaka dva (Q2W) ali štiri tedne (Q4W) po 160-miligramskem začetnem odmerku) 12 tednov.

Preglednica 2 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu študije UNCOVER-1

Opazovani dogodki	Število bolnikov (%)			Razlika od placeba v stopnji odziva (95 % IZ)	
	placebo (N = 431)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	zdravilo Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W	zdravilo Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (čisto) ali "1" (minimalno)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (čisto)	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)
Znižanje ocene srbenja na lestvici 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)

Razlaga kratic: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje

Opomba: bolnike z manjkajočimi podatki smo šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

^a*p < 0,001 v primerjavi s placebom*

^b*Bolniki z oceno srbenja na lestvici NRS ≥ 4 v izhodišču: placebo N = 374, zdravilo Taltz 80 mg Q4W N = 379, zdravilo Taltz 80 mg Q2W N = 391*

V študiji UNCOVER-2 je bilo randomiziranih 1.224 bolnikov (1:2:2:2) za prejetje placeba ali zdravila Taltz (80 mg vsaka dva (Q2W) ali štiri tedne (Q4W) po 160-miligramskem začetnem odmerku) ali 50 mg etanercepta dvakrat na teden 12 tednov.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu študije UNCOVER-2

Opazovani dogodki	Število bolnikov (%)				Razlika od placeba v stopnji odziva (95 % IZ)	
	placebo (N = 168)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	zdravilo Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	etanercept 50 mg dvakrat na teden (N = 358)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W	zdravilo Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (čisto) ali "1" (minimalno)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^a	129 (36,0)	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA "0" (čisto)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Znižanje ocene srbenja na lestvici 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)

Razlaga kratic: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje

Opomba: bolnike z manjkajočimi podatki smo šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

^a $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^b $p < 0,001$ v primerjavi z etanerceptom

^c $p < 0,01$ v primerjavi s placebom

^d Bolniki z oceno srbenja na lestvici NRS ≥ 4 v izhodišču: placebo N = 135, zdravilo Taltz 80 mg Q4W N = 293, zdravilo Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

V študiji UNCOVER-3 je bilo randomiziranih 1.346 bolnikov (1:2:2:2) za prejemanje placeba ali zdravila Taltz (80 mg vsaka dva (Q2W) ali štiri tedne (Q4W) po 160-miligramskem začetnem odmerku) ali 50 mg etanercepta dvakrat na teden 12 tednov.

Preglednica 4 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu študije UNCOVER-3

Opazovani dogodki	Število bolnikov (%)				Razlika od placeba v stopnji odziva (95 % IZ)	
	placebo (N = 193)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	zdravilo Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	etanercept 50 mg dvakrat na teden (N = 382)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W	zdravilo Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (čisto) ali "1" (minimalno)	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 "0" (čisto)	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)
Znižanje ocene srbenja na lestvici NRS $\geq 4^c$	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Razlaga kratic: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje;

Opomba: bolnike z manjkajočimi podatki smo šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

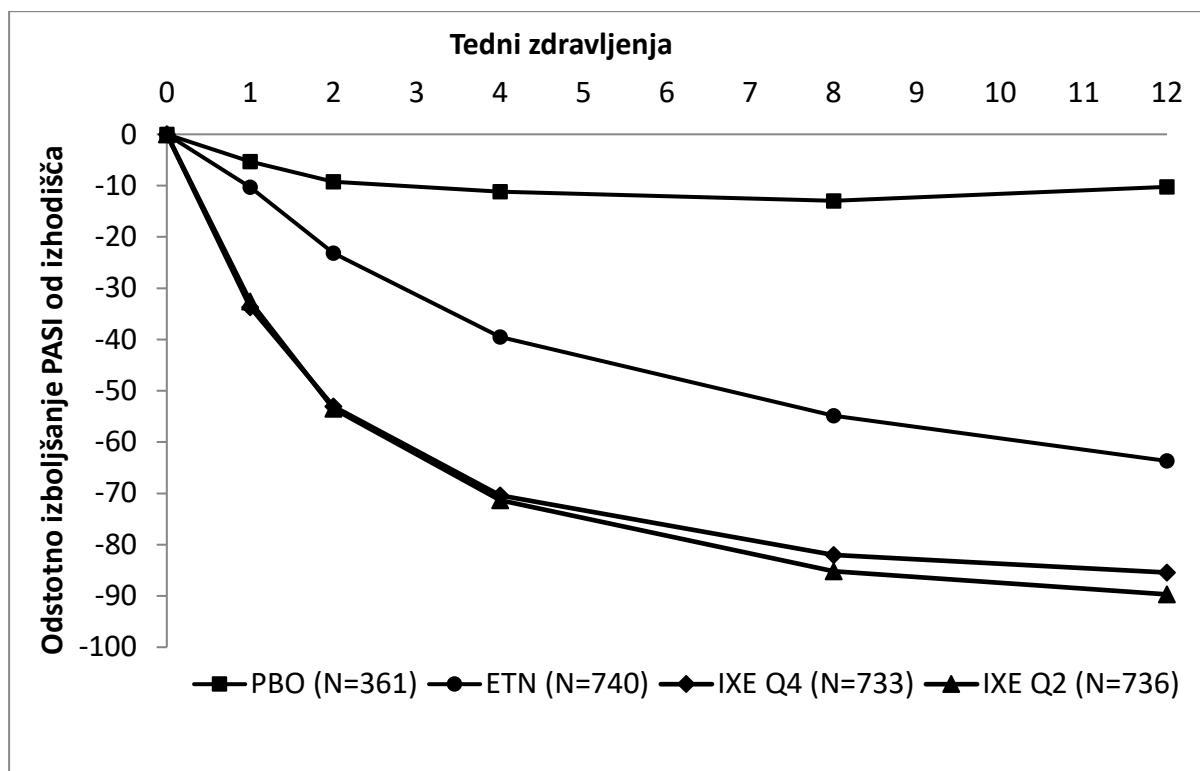
^a $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^b $p < 0,001$ v primerjavi z etanerceptom

^c Bolniki z oceno srbenja na lestvici NRS ≥ 4 v izhodišču: placebo N = 158, zdravilo Taltz 80 mg Q4W N = 313, zdravilo Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Zdravilo Taltz je bilo povezano s hitrim nastopom učinkovitosti s $> 50\%$ znižanjem povprečne ocene PASI do 2. tedna (Slika 1). Delež bolnikov, ki so dosegli PASI 75, je bil pomembno večji pri zdravilu Taltz v primerjavi s placebom in etanerceptom že v 1. tednu. Približno 25 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, je doseglo oceno PASI < 5 do 2. tedna, več kot 55 % je doseglo oceno PASI < 5 do 4. tedna, ta delež pa se je povečal na 85 % do 12. tedna (v primerjavi s 3 %, 14 % in 50 % za etanercept). Pomembno zmanjšanje jakosti srbenja so opazili v 1. tednu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz.

Slika 1. Ocena PASI, odstotkovno izboljšanje ob vsakem obisku po izhodišču (mBOCF) v populaciji, namenjeni za zdravljenje, v obdobju induksijskega odmerjanja - UNCOVER-2 in UNCOVER-3



Učinkovitost in varnost zdravila Taltz sta bili dokazani ne glede na starost, spol, raso, telesno maso, resnost izhodiščne ocene PASI, mesto plakov, sočasnost psoriatičnega artritisa in predhodno zdravljenje z biološkim zdravilom. Zdravilo Taltz je bilo učinkovito pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s sistemsko terapijo ali biološkimi zdravili, niso bili izpostavljeni biološkemu zdravilu/zaviralcu TNF oziroma pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z biološkimi zdravili/zaviralci TNF neuspešno.

Pri bolnikih, ki se niso odzvali na etanercept, so imeli oceno sPGA (0,1) v 12. tednu v študiji UNCOVER-2 (N = 200) in so prešli na zdravljenje z zdravilom Taltz 80 mg Q4W po 4-tedenskem obdobju izpiranja, je 73 % in 83,5 % bolnikov doseglo oceno sPGA (0,1) oziroma PASI 75, po 12 tednih zdravljenja z zdravilom Taltz.

V obeh kliničnih študijah, ki sta vključevali aktivno primerjalno zdravilo (UNCOVER-2 in UNCOVER-3), je stopnja resnih neželenih dogodkov znašala 1,9 % tako za etanercept kot za zdravilo Taltz, stopnja prekinitve zdravljenja zaradi neželenih dogodkov pa je bila 1,2 % za etanercept in 2,0 % za zdravilo Taltz. Stopnja okužb je bila 21,5 % za etanercept in 26,0 % za zdravilo Taltz, pri čemer jih je bilo 0,4 % resnih za etanercept in 0,5 % za zdravilo Taltz.

Vzdrževanje odziva v 60. tednu in do 5 let

Bolniki, ki so bili najprej randomizirani za zdravljenje z zdravilom Taltz in ki so se v 12. tednu odzivali na zdravljenje (tj., ocena sPGA 0,1) v študijah UNCOVER-1 in UNCOVER-2, so bili znova randomizirani za dodatnih 48 tednov zdravljenja s placebom ali zdravilom Taltz (80 mg vsake štiri (Q4W) ali dvanajst tednov (Q12W)).

Pri bolnikih, ki so se odzvali z oceno sPGA (0,1) v 12. tednu in so bili znova randomizirani v skupino brez zdravljenja (tj. placebo), je bil mediani čas do ponovnega pojava znakov (sPGA \geq 3) 164 dni v integriranih študijah UNCOVER-1 in UNCOVER-2. Od teh bolnikov jih je 71,5 % znova doseglo oceno sPGA najmanj (0,1) v 12 tednih od ponovnega začetka zdravljenja z zdravilom Taltz 80 mg Q4W.

Preglednica 5 Vzdrževanje odziva in učinkovitosti v 60. tednu (študiji UNCOVER-1 in UNCOVER-2)

Opazovani dogodki	Število bolnikov (%)				Razlika od placeba v stopnji odziva (95 % IZ)	
	80 mg Q4W (indukcijsko zdravljenje) / placebo (vzdrževalno zdravljenje) (N=191)	80 mg Q2W (indukcijsko zdravljenje) / placebo (vzdrževalno zdravljenje) (N=211)	80 mg Q4W (indukcijsko zdravljenje) / 80 mg Q4W (vzdrževalno zdravljenje) (N=195)	80 mg Q2W (indukcijsko zdravljenje) / 80 mg Q4W (vzdrževalno zdravljenje) (N=221)	80 mg Q4W (indukcijsko zdravljenje) / 80 mg Q4W (vzdrževalno zdravljenje)	80 mg Q2W (indukcijsko zdravljenje) / 80 mg Q4W (vzdrževalno zdravljenje)
Vzdrževana ocena sPGA "0" (čisto) ali "1" (minimalno)	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)
Vzdrževana ali zabeležena ocena sPGA 0 (čisto)	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)
Vzdrževana ali zabeležena ocena 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)
Vzdrževana ali zabeležena ocena 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)
Vzdrževana ali zabeležena ocena 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)

Razlaga kratic: N = število bolnikov v populaciji za analizo

Opomba: bolnike z manjkajočimi podatki smo šteli kot bolnike, ki se niso odzvali

^ap < 0,001 v primerjavi s placebom

Zdravilo Taltz je bilo učinkovito pri vzdrževanju odziva pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s sistemsko terapijo ali biološkimi zdravili, niso bili izpostavljeni biološkemu zdravilu/zaviralcu TNF oziroma pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z biološkimi zdravili/zaviralci TNF neuspešno.

Bistveno večja izboljšanja v 12. tednu od izhodišča so v primerjavi s placebom in etanerceptom dokazali pri psoriji nohtov (merjeno z indeksom jakosti psorije nohtov NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)), psoriji lasišča (merjeno z indeksom jakosti psorije lasišča PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index)) in palmoplantarni psoriji (merjeno z indeksom jakosti palmoplantarne psorije PPASI (Psoriasis Palmoplantar Severity Index)) in so se ohranila v 60. tednu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz, ki so se v 12. tednu odzvali z oceno sPGA (0,1).

Od 591 preiskovancev, ki so med indukcijskim obdobjem v študijah UNCOVER-1, UNCOVER-2 in UNCOVER-3 prejeli zdravilo Taltz Q2W, nato pa Q4W, je 427 preiskovancev zaključilo 5-letno zdravljenje z zdravilom Taltz, pri čemer je bilo treba pri 101 bolniku odmerek povečati. Med bolniki, ki so opravili ocene v 264. tednu (N = 427), je imelo v 264. tednu oceno sPGA (0,1) 295 bolnikov (69 %), odziv PASI 90 289 bolnikov (68 %) in odziv PASI 100 205 bolnikov (48 %). Oceno DLQI so pridobili po indukcijskem obdobju v študijah UNCOVER-1 in UNCOVER-1, pri čemer je 113 bolnikov (66 %) doseglo odziv DLQI (0,1).

Kakovost življenja/izidi po navedbah bolnikov

V 12. tednu in v vseh študijah so zdravilo Taltz povezali s statistično pomembnim izboljšanjem kakovosti življenja, povezane z zdravjem, ocenjene s povprečnimi stopnjami zmanjšanja od izhodišča po dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI - Dermatology Life Quality Index) (zdravilo Taltz 80 mg Q2W od -10,2 do -11,1, zdravilo Taltz 80 mg Q4W od -9,4 do -10,7, etanercept od -7,7 do -8,0 in placebo -1,0 do -2,0). Bistveno večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, je dosegel oceno DLQI 0 ali 1. V vseh študijah je bistveno večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, dosegel znižanje ocene na lestvici srbenja NRS ≥ 4 točk v 12. tednu (84,6 % za zdravilo Taltz Q2W, 79,2 % za zdravilo Taltz Q4W in 16,5 % za placebo), učinek pa se je ohranil daljši čas, do 60. tedna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz, ki do imeli v 12. tednu oceno sPGA (0 ali 1). Dokazov o poslabšanju depresije pri zdravljenju z zdravilom Taltz, ki je trajalo do 60 tednov, glede na kratko lestvico depresivne simptomatologije za samoporočanje (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report) ni bilo.

Neposredni primerjalni študiji, opravljeni v obdobju trženja

IXORA-S: V dvojno slepi študiji je bilo zdravilo Taltz učinkovitejše od ustekinumaba za primarni opazovani dogodek študije, odziv PASI 90 v 12. tednu (preglednica 6). Hitrost odziva za opazovani dogodek PASI 75 je bila superiorna že v 2. tednu ($p < 0,001$) in za opazovani dogodek PASI 90 in PASI 100 v 4. tednu ($p < 0,001$). Superiornost zdravila Taltz v primerjavi z ustekinumabom je bila dokazana tudi v podskupinah, stratificiranih glede na telesno maso.

Preglednica 6 Rezultati primerjalne študije iksekizumaba v primerjavi z ustekinumabom glede na odziv PASI

	12. teden		24. teden		52. teden	
	Taltz*	ustekinumab**	Taltz*	ustekinumab**	Taltz*	ustekinumab**
Bolniki (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 %)

* Iksekizumab 160 mg, dan kot polnilni odmerek, ki mu je sledil odmerek 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. in 12. tednu, nato pa 80 mg vsake 4 tedne.

** Odmerjanje na podlagi telesne mase: bolniki, zdravljeni z ustekinumabom, so prejeli 45 mg ali 90 mg v 0. in 4. tednu, nato pa na vsakih 12 tednov do 52. tedna (odmerki na podlagi telesne mase, v skladu z odobrenim odmerjanjem).

§p-vrednosti v primerjavi z ustekinumabom: $p < 0,001$ (p-vrednost je podana samo za primarni opazovani dogodek).

IXORA-R: Učinkovitost in varnost zdravila Taltz so preučevali tudi v 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi študiji z vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali zdravilo Taltz z guselkumabom, pri čemer je bilo zdravilo Taltz superiorno pri doseganju popolnega očiščenja kože že v 4. tednu in pri primarnem cilju študije (odziv PASI 100 v 12. tednu) ter neinferiorno pri odzivu PASI 100 v 24. tednu (preglednica 7).

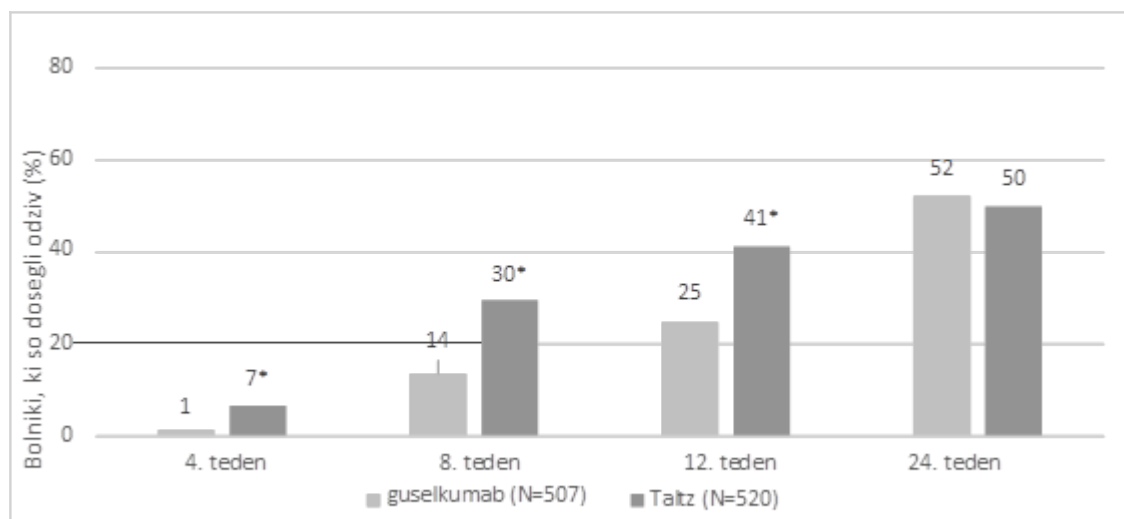
Preglednica 7 Odzivi učinkovitosti iz primerjalne študije iksekizumaba v primerjavi z guselkumabom, populacija z namenom zdravljenja^a

Opazovani dogodek	Časovna točka	Guselkumab (N = 507), odziv, n (%)	Iksekizumab (N=520), odziv, n (%)	Razlika (IXE - GUS), % (IZ)	p-vrednost
Primarni cilj					
PASI 100	12. teden	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	< 0,001
Glavni sekundarni cilji					
PASI 75	2. teden	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	< 0,001
PASI 90	4. teden	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	< 0,001
PASI 100	4. teden	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	< 0,001
PASI 90	8. teden	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	12. teden	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	< 0,001
PASI 50	1. teden	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	< 0,001
PASI 100	8. teden	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	< 0,001
PASI 100	24. teden	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Razlaga kratic: IZ = interval zaupanja; GUS = guselkumab; IXE = iksekizumab; N = število bolnikov v populaciji za analizo; n = število bolnikov v določeni kategoriji; PASI = indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psoriazo (Psoriasis Area and Severity Index); sPGA = statična zdravnikova splošna ocena (static Physician Global Assessment).

^a Opazovani dogodki so se zapirali v tem vrstnem redu.

Slika 2: Odziv PASI 100 v 4., 8., 12. in 24. tednu, NRI



*p < 0,001 v primerjavi z guselkumabom v 4., 8. in 12. tednu

NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation)

Učinkovitost pri genitalni psoriazii

Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo (IXORA-Q) so opravili pri 149 odraslih bolnikih (24 % žensk) z zmerno do hudo genitalno psoriazijo (ocena sPGA za genitalije ≥ 3), najmanjšo vključenostjo površine telesa (BSA; body surface area - telesna površina) 1 % (60,4 % jih je imelo BSA ≥ 10 %) in preteklim neuspešnim zdravljenjem ali intoleranco na najmanj eno topično zdravljenje genitalne psoriazije. Bolniki so imeli najmanj zmerno psoriazijo s plaki (definirano kot oceno sPGA ≥ 3 in so bili kandidati za fototerapijo in/ali sistemsko zdravljenje) v obdobju najmanj 6 mesecev.

Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom Taltz, so prejeli začetni odmerek 160 mg, ki mu je sledil odmerek 80 mg vsaka 2 tedna v obdobju 12 tednov. Primarni končni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli vsaj odziv "0" (čisto) ali "1" (minimalno) na lestvici sPGA za genitalije (sPGA za genitalije 0/1). V 12. tednu je v skupini z zdravilom Taltz bistveno več bolnikov doseglo oceno sPGA za genitalije 0/1 in sPGA 0/1 v primerjavi s skupino s placebom, neodvisno od izhodiščne BSA (izhodiščna BSA 1 % – < 10 % oziroma ≥ 10 %: sPGA za genitalije »0« ali »1«: Taltz 71 %, oziroma 75 %; placebo: 0 %, oziroma 13 %). Bistveno večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, je dosegel zmanjšanje izraženosti PRO za genitalno bolečino, genitalno srbečico, vpliv genitalne psoriazije na spolno dejavnost in dermatološki indeks kakovosti življenja (Dermatology Quality of Life Index – DLQI).

Preglednica 8 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu pri odraslih bolnikih z genitalno psoriazijo v preskušanju IXORA-Q; NRI ^a

Končni opazovani dogodki	Taltz	Placebo	Razlika od placeba (95-odstotni interval zaupanja)
Število randomiziranih bolnikov (N)	N = 75	N = 74	
Ocena sPGA za genitalije »0« ali »1«	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA »0« ali »1«	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N z izhodiščno oceno srbenja GPSS NRS ≥ 3	N = 62	N = 60	
Genitalno srbenje GPSS (izboljšanje za ≥ 3 točke)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N z izhodiščno oceno postavke 2 vprašalnika SFQ ≥ 2	N = 37	N = 42	
Postavka 2 vprašalnika SFQ »0« (nikoli omejeno) ali »1« (redko omejeno)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^aOkrajšave: NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation); sPGA = statična globalna ocena zdravnika (static Physician Global Assessment); GPSS = lestvica simptomov genitalne psoriazije (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = vprašalnik o pogostnosti spolne aktivnosti (Sexual Frequency Questionnaire); DLQI = dermatološki indeks kakovosti življenja (Dermatology Quality of Life Index); ^bSkupna ocena DLQI 0,1 kaže na stanje kože, ki nima nobenega vpliva na bolnikovo življenje. Ocena sPGA »0« ali »1« je enakovredna oceni »čisto« ali »minimalno«; NRS = številčna ocenjevalna lestvica. (Numeric Rating Scale)

Psoriza s plaki pri pediatrični populaciji

V randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom nadzorovano preskušanje (IXORA-Peds) so vključili 201 otroka, starega od 6 do manj kot 18 let, z zmerno do hudo psoriazijo s plaki (definirano z oceno sPGA ≥ 3 , pri katerem je bolezen zajela ≥ 10 % telesne površine, ter z oceno PASI ≥ 12), ki je

bil primeren za zdravljenje s fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pri katerem bolezni ni bila zadovoljivo urejena s topično terapijo.

Bolniki so bili randomizirani za prejetje placeba (n = 56), etanercepta (n = 30) ali zdravila Taltz (n = 15), odmerjanje pa je bilo stratificirano glede na telesno maso:

- < 25 kg: 40 mg v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 20 mg Q4W (n = 4)
- od 25 kg do 50 kg: 80 mg v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg Q4W (n = 50)
- > 50 kg: 160 mg v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 80 mg Q4W (n = 147)

Bolniki, ki so bili randomizirani za zdravljenje z etanerceptom (bolniki s hudo psoriazijo), so prejemali odmerek 0,8 mg/kg, pri tem pa niso presegli količine 50 mg na odmerek, vsak teden od 0. tedna do 11. tedna.

Odziv na zdravljenje so ocenili po 12 tednih, definiran z deležem bolnikov, ki so dosegli sočasni primarni opazovani dogodek – oceno sPGA »0« ("čisto") ali »1« ("skoraj čisto") z izboljšanjem za najmanj 2 točki od izhodišča in z deležem bolnikov, ki so dosegli znižanje ocene PASI za vsaj 75 % (PASI 75) od izhodišča.

Drugi ocenjeni izidi v 12. tednu so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli ocene PASI 90, PASI 100, sPGA »0« in izboljšanje v jakosti srbenja, ki so ga merili z zmanjšanjem za vsaj 4 točke na lestvici srbenja z 11 točkami (NRS – Numeric Rating Scale).

Bolniki so imeli mediano izhodiščno oceno PASI 17, v obsegu od 12 do 49. Izhodiščna ocena sPGA je bila pri 49 % "hudo" ali "zelo hudo". Od vseh bolnikov jih je 22 % prejelo predhodno fototerapijo, 32 % bolnikov pa je prejelo predhodno konvencionalno sistemsko terapijo za zdravljenje psoriazije. 25 % bolnikov (n = 43) je bilo mlajših od 12 let (14 % bolnikov [n = 24] je bilo starih od 6 do 9 let, 11 % bolnikov [n = 19] je bilo starih od 10 do 11 let); 75 % (n = 128) je bilo starih 12 let ali več.

Podatki o kliničnem odzivu so predstavljeni v Preglednici 9.

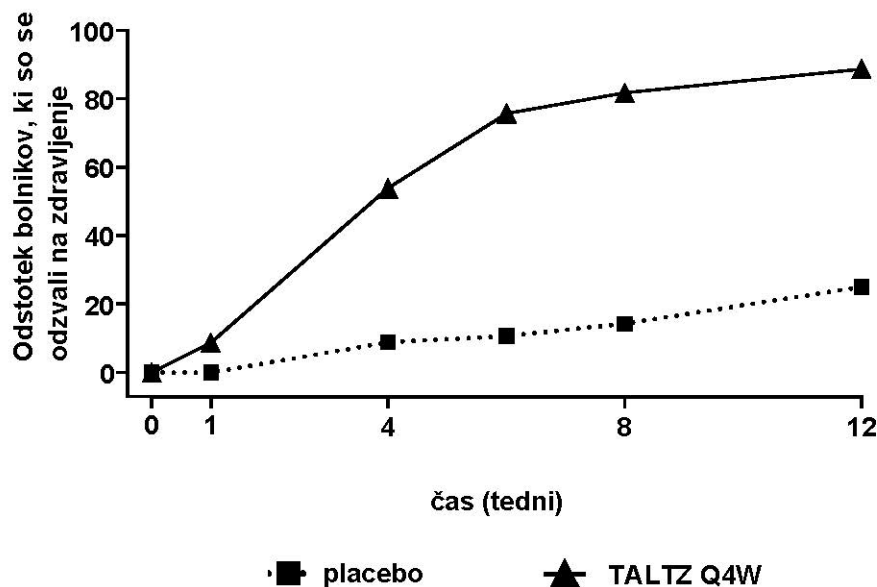
Preglednica 9 Rezultati učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s psoriazijo s plaki; NRI

Končni opazovani dogodki	Taltz ^a (N = 115) n (%)	Placebo (N = 56) n (%)	Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	Etanercept ^b (N = 30) n (%)	Razlika v primerjavi z etanerceptom (95-% IZ) ^b
sPGA »0« ("čisto") ali »1« ("skoraj čisto") ^c					
4. teden	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
12. teden ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA »0« ("čisto") ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75					
4. teden	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
12. teden ^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)
Lestvica srbenja NRS (izboljšanje za ≥4 točke) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) ^f	Ni ocenjeno.	---

Okrajšave: N = število bolnikov v populaciji za zdravljenje; NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation).

- a V 0. tednu so preiskovanci prejeli 160 mg, 80 mg ali 40 mg zdravila Taltz, ki so mu 12 tednov sledili odmerki 80 mg, 40 mg ali 20 mg vsake 4 tedne, glede na kategorijo telesne mase.
- b Primerjave z etanerceptom so bile izvedene v podpopulaciji bolnikov izven ZDA in Kanade, kjer so bolniki imeli hudo psoriaro (N za zdravilo Taltz = 38).
- c Sočasni primarni opazovani dogodki.
- d Rezultati v 12. tednu.
- e Ocena srbenja na lestvici NRS (izboljšanje za ≥ 4 točke) pri bolnikih z izhodiščno oceno srbenja na lestvici NRS ≥ 4 . Število bolnikov v populaciji za zdravljenje (ITT – Intent to Treat) z izboljšanjem za ≥ 4 točke na lestvici NRS je znašalo, kot sledi: Taltz, n = 83; placebo, n = 40.
- f $p < 0,001$

Slika 3. Odstotek bolnikov, ki so dosegli oceno PASI 75 pri pediatrični psoriaro do 12. tedna



Bolniki v skupini za zdravljenje z iksekizumabom so imeli klinično pomembno višje odzive CDLQI/DLQI (0,1) v 12. tednu (NRI), v primerjavi s placebom. Razlika med skupinami zdravljenja je bila očitna že v 4. tednu.

V 12. tednu je prišlo do večjih izboljšanj od izhodišča, v primerjavi s placebom, pri psoriaro nohtov (merjeno z indeksom jakosti psoriaro nohtov [NAPSI = 0: Taltz 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), pri psoriaro lasišča (merjeno z indeksom jakosti psoriaro lasišča [PSSI = 0: Taltz 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) in pri palmoplantarni psoriaro (merjeno z indeksom jakosti palmoplantarne psoriaro [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Psoriatični artritis

Zdravilo Taltz so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze pri 780 bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom (≥ 3 otekli in ≥ 3 boleči sklepi). Bolniki so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa (po razvrstitvenih merilih za psoriatični artritis CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) mediano 5,33 leta in trenutne spremembe na koži zaradi psoriaro s plaki (94,0 %) ali dokumentirano anamnezo psoriaro s plaki, pri tem pa je imelo 12,1 % bolnikov zmerno do hudo psoriaro s plaki v izhodišču. V izhodišču je imelo več kot 58,9 % bolnikov s psoriatičnim artritisom entezitis, 22,3 % bolnikov s psoriatičnim artritisom pa daktilitis. Primarni

opazovani dogodek v obeh študijah je bil odziv ACR 20 (American College of Rheumatology) v 24. tednu, ki mu je sledilo dolgoročno podaljšano obdobje od 24. tedna do 156. tedna (3 leta).

V študiji psoriatičnega artritisa 1 (SPIRIT-P1) so bili bolniki z aktivnim psoriatičnim artritisom, ki še niso bili zdravljeni z biološkimi zdravili, randomizirani za prejemanje placeba, adalimumaba 40 mg enkrat na vsaka 2 tedna (referenčna skupina z aktivno kontrolo), zdravila Taltz 80 mg enkrat na vsaka 2 tedna (Q2W) ali 80 mg enkrat na vsake 4 tedne (Q4W). Oba režima z zdravilom Taltz sta vključevala 160-miligramski začetni odmerek. 85,3 % bolnikov v tej študiji je v preteklosti prejelo zdravljenje z vsaj enim konvencionalnim imunomodulirajočim protirevmatičnim zdravilom. 53 % bolnikov je sočasno uporabljalo MTX v povprečnem tedenskem odmerku 15,8 mg. 67 % bolnikov, ki so sočasno uporabljali MTX, je prejelo odmerek 15 mg ali več. Bolniki, ki so imeli v 16. tednu nezadosten odziv, so prejeli rešilno zdravljenje (prilagoditev osnovnemu zdravljenju). Bolniki, ki so prejeli Taltz Q2W ali Q4W, so obdržali svoj izvorno dodeljeni odmerek zdravila Taltz. Bolniki, ki so prejeli adalimumab ali placebo, so bili znova randomizirani v razmerju 1 : 1 v skupini z zdravilom Taltz Q2W ali Q4W v 16. ali 24. tednu glede na svoj odziv na zdravljenje. 243 bolnikov je zaključilo 3-letno podaljšano obdobje zdravljenja z zdravilom Taltz.

Študija psoriatičnega artritisa 2 (SPIRIT-P2) je vključevala bolnike, ki so bili v preteklosti že zdravljeni z zaviralcem TNF in so zdravljenje z zaviralcem TNF prekinili zaradi nezadostne učinkovitosti ali zaradi neprenašanja zdravila (bolniki z nezadostnim odzivom na zaviralce TNF). Bolniki so bili randomizirani za prejemanje placeba, zdravila Taltz 80 mg enkrat na vsaka 2 tedna (Q2W) ali 80 mg enkrat na vsake 4 tedne (Q4W). Oba režima z zdravilom Taltz sta vključevala 160-miligramski začetni odmerek. 56 % bolnikov se ni zadovoljivo odzvalo na 1 zaviralec TNF, 35 % bolnikov pa se ni zadovoljivo odzvalo na 2 zaviralca TNF. Študija SPIRIT-P2 je ocenjevala 363 bolnikov, od katerih je 41 % sočasno uporabljalo MTX v povprečnem tedenskem odmerku 16,1 mg. 73,2 % bolnikov, ki so sočasno uporabljali MTX, je prejelo odmerek 15 mg ali več. Bolniki, ki so imeli v 16. tednu nezadosten odziv, so prejeli rešilno zdravljenje (prilagoditev osnovnemu zdravljenju). Bolniki, ki so prejeli Taltz Q2W ali Q4W, so obdržali svoj izvorno dodeljeni odmerek zdravila Taltz. Bolniki, ki so prejeli placebo, so bili znova randomizirani v razmerju 1 : 1 v skupini z zdravilom Taltz Q2W ali Q4W v 16. ali 24. tednu glede na svoj odziv na zdravljenje. 168 bolnikov je zaključilo 3-letno podaljšano obdobje zdravljenja z zdravilom Taltz.

Znaki in simptomi

Zdravljenje z zdravilom Taltz je v 24. tednu pomembno izboljšalo ocene za merjenje aktivnosti bolezni, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 10).

Preglednica 10 Rezultati učinkovitosti v študijah SPIRIT-P1 in SPIRIT-P2 v 24. tednu

Opazovani dogodki	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Razlika v stopnji odziva v primerjavi s placebom (95- odstotni IZ)		PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Razlika v stopnji odziva v primerjavi s placebom (95- odstotni IZ)		
					Taltz Q4W	Taltz Q2W				Taltz Q4W	Taltz Q2W	
Odziv ACR 20, n (%)												
24. teden	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	

Opazovani dogodki	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Razlika v stopnji odziva v primerjavi s placebom (95- odstotni IZ)		PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Razlika v stopnji odziva v primerjavi s placebom (95- odstotni IZ)	
Odziv ACR 50, n (%)											
24. teden	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
Odziv ACR 70, n (%)											
24. teden	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
Minimalna aktivnost bolezn (MDA), n (%)											
24. teden	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
Odziva ACR 50 in PASI 100 pri bolnikih s psoriazo s prizadetostjo kože ≥ 3 % BSA v izhodišču, n (%)											
24. teden	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

Okrajšave: ACR 20/50/70 = Stopnja odziva 20 %/50 %/70 % glede na lestvico Ameriškega združenja za revmatologijo (American College of Rheumatology); ADA = adalimumab; BSA = telesna površina (body surface area); IZ = interval zaupanja; Q4W = Taltz 80 mg vsake 4 tedne; Q2W = Taltz 80 mg vsaka 2 tedna; N = število bolnikov v analizirani populaciji; n = število bolnikov v posamezni kategoriji; NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali. (Non-Responder Imputation); PASI 100 = 100-odstotno izboljšanje obolelega območja in jakosti psoriaze; PBO = placebo.

Opomba: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje v 16. tednu ali pa so prenehali jemati zdravilo oz. so njihovi podatki manjkali, so bili za analize v 24. tednu upoštevani kot neodzivni na zdravljenje. Sočasno uporabljana konvencionalna imunomodilirajoča protirevmatična zdravila so vključevala MTX, leflunomid in sulfasalazin.

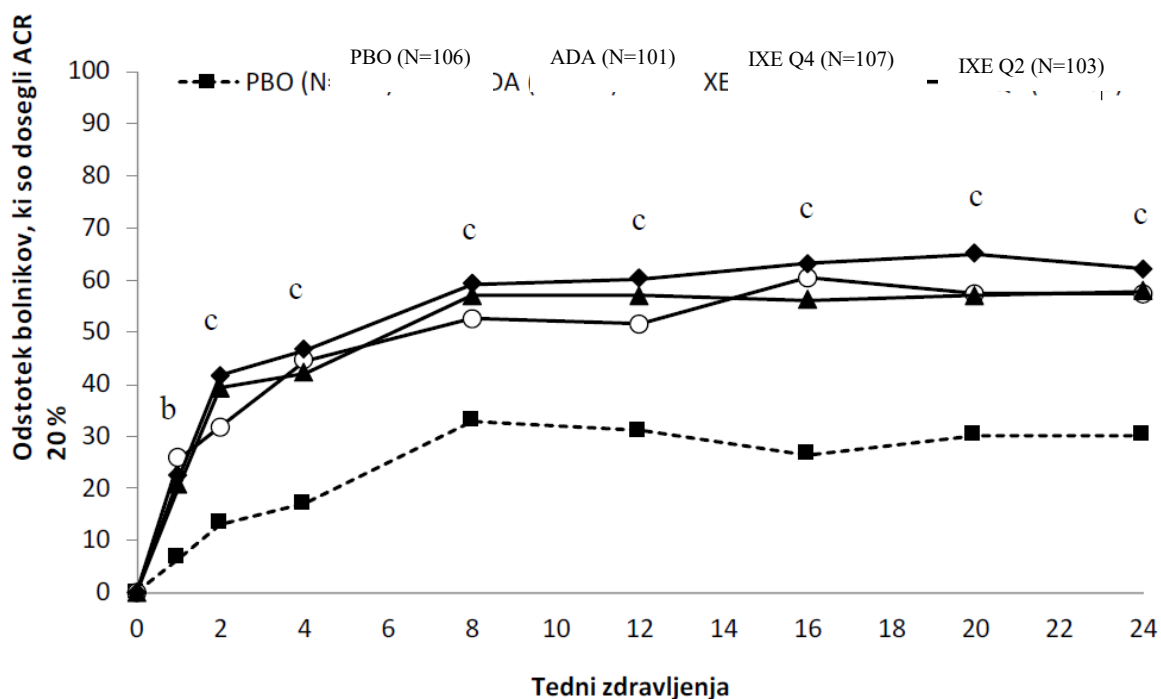
a $p < 0,05$; *b* $p < 0,01$; *c* $p < 0,001$ v primerjavi s placebom.

Pri bolnikih z že obstoječim daktilitisom ali entezitisom je zdravljenje z režimom Taltz Q4W v primerjavi s placebom povzročilo izboljšanje daktilitisa in entezitisa v 24. tednu (odprava: 78 % v primerjavi s 24 %; $p < 0,001$ in 39 % v primerjavi z 21 %; $p < 0,01$).

Pri bolnikih z BSA ≥ 3 % je znašalo izboljšanje v čistosti kože v 12. tednu, merjeno s 75-odstotnim izboljšanjem indeksa PASI (PASI 75), 67 % (94/141), pri bolnikih, zdravljenih z režimom Q4W, in 9 % (12/134) pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Delež bolnikov, ki so dosegli rezultat PASI 75, PASI 90 in PASI 100 v 24. tednu, je bil večji pri režimu Taltz Q4W v primerjavi s placebom ($p < 0,001$). Pri bolnikih s sočasno zmerno do hudo psoriazo in psoriatičnim artritisom je režim odmerjanja zdravila Taltz Q2W pokazal pomembno večjo stopnjo odziva za PASI 75, PASI 90 in PASI 100 v primerjavi s placebom ($p < 0,001$), in dokazal klinično pomembno korist v primerjavi z režimom odmerjanja Q4W.

Odzivi na zdravljenje z zdravilom Taltz so bili pomembno večji kot pri placebo že v 1. tednu za ACR 20, 4. tednu za ACR 50 in 8. tednu za ACR 70 in so se ohranili do 24. tedna; pri bolnikih, ki so ostali v študiji, so se učinki ohranili 3 leta.

Slika 4. Odziv ACR 20 v študiji SPIRIT-P1 v obdobju do 24. tedna



Za režima Taltz Q2W in Q4W: $b_p < 0,01$ in $c_p < 0,001$ v primerjavi s placebom.

V študijah SPIRIT-P1 in SPIRIT-P2 so opazili podobne odzive za ACR 20/50/70 pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, ne glede na to, ali so sočasno prejeli konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila, vključno z zdravljenjem z MTX, ali ne.

V študijah SPIRIT-P1 in SPIRIT-P2 so se izboljšanja pokazala v vseh komponentah ocen ACR, vključno z bolnikovo oceno bolečine. V 24. tednu je delež bolnikov, ki so dosegli odziv glede na prilagojene kriterije odzivnosti bolnikov s psoriatičnim artritisom (PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria), večji pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Taltz, kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

V študiji SPIRIT-P1 se je učinkovitost ohranila do 52. tedna, ocenjeno po merilih ACR 20/50/70, minimalne aktivnosti bolezni (MDA - Minimal Disease Activity), odpravljanju entezitisa, odpravljanju daktilitisa in stopnjah odziva PASI 75/90/100.

Učinkovitost in varnost zdravila Taltz je bila dokazana ne glede na starost, spol, raso, trajanje bolezni, izhodiščno telesno maso, izhodiščno prizadetost kože, izhodiščni C-reaktivni protein, izhodiščno oceno na lestvici DAS28-CRP, sočasno uporabo kortikosteroidov in predhodno zdravljenje z biološkim zdravilom. Zdravilo Taltz je bilo učinkovito pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z biološkim zdravilom, pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni biološkemu zdravilu in pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z biološkim zdravilom ni bilo uspešno.

V študiji SPIRIT-P1 je 63 bolnikov zaključilo 3-letno zdravljenje z iksekizumabom Q4W. Od 107 bolnikov, randomiziranih na iksekizumab Q4W (analiza NRI v populaciji ITT), so v 156. tednu pri 54 bolnikih (50 %) opazili odziv ACR20, pri 41 bolnikih (38 %) odziv ACR50, pri 29 bolnikih (27 %) odziv ACR70 in pri 36 bolnikih (34 %) odziv MDA.

V študiji SPIRIT-P2 je 70 bolnikov zaključilo 3-letno zdravljenje z iksekizumabom Q4W. Od 122 bolnikov, randomiziranih na iksekizumab Q4W (analiza NRI v populaciji ITT), so v 156. tednu pri 56 bolnikih (46 %) opazili odziv ACR20, pri 39 bolnikih (32 %) odziv ACR50, pri 24 bolnikih (20 %) odziv ACR70 in pri 33 bolnikih (27 %) odziv MDA.

Rentgenografski odziv

V študiji SPIRIT-P1 je bilo zaviranje napredovanja strukturnih poškodb ocenjeno rentgenografsko in je bilo izraženo kot sprememba modificirane celotne Sharpove ocene (mTSS - modified total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije (ES - Erosion Score) in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - Joint Space Narrowing score) v 24. in 52. tednu, v primerjavi z izhodiščem. Podatki iz 24. tedna so predstavljeni v Preglednici 11.

Preglednica 11 Sprememba modificirane celotne Sharpove ocene v študiji SPIRIT-P1

					Razlika v primerjavi s placebo (95-odstotni IZ)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Izhodiščna ocena, povprečje (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	ni podatka	ni podatka
Sprememba od izhodišča v 24 tednu, 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

Okrajšave: ADA = adalimumab; IZ = interval zaupanja; Q4W = Taltz 80 mg vsake 4 tedne; Q2W = Taltz 80 mg vsaka 2 tedna; LSM = povprečna vrednost najmanjših kvadratov; N = število bolnikov v analizirani populaciji; PBO = placebo; SE = standardna napaka; SD = standardni odklon. ^bp < 0,01; ^cp < 0,001 v primerjavi s placebo.

Zdravilo Taltz je zavrlo rentgenografsko napredovanje poškodb sklepov (Preglednica 11) v 24. tednu in odstotek bolnikov brez rentgenografskega napredovanja poškodb sklepov (definiranih kot sprememba od izhodišča v mTSS ≤ 0,5) od randomizacije do 24. tedna je znašal 94,8 % za Taltz Q2W (p < 0,001), 89,0 % za Taltz Q4W (p = 0,026), 95,8 % za adalimumab (p < 0,001), vsakokrat v primerjavi s 77,4 % za placebo. V 52. tednu je povprečna sprememba od izhodišča pri mTSS znašala 0,27 za placebo/Taltz Q4W, 0,54 za Taltz Q4W/Taltz Q4W in 0,32 za adalimumab/Taltz Q4W. Odstotek bolnikov brez rentgenografskega napredovanja poškodb sklepov od randomizacije do 52. tedna je znašal 90,9 % za placebo/Taltz Q4W, 85,6 % za Taltz Q4W/Taltz Q4W in 89,4 % za adalimumab/Taltz Q4W. Bolniki brez strukturnega napredovanja od izhodišča (opredeljenega kot mTSS ≤ 0,5) v skupinah zdravljenja so bili: placebo/Taltz Q4W 81,5 % (N = 22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6 % (N = 53/72) in adalimumab/Taltz Q4W 88,2 % (N = 30/34).

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

V obeh študijah, SPIRIT-P1 in SPIRIT-P2, se je pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz Q2W (p < 0,001) in Q4W (p < 0,001), pokazalo pomembno izboljšanje telesne zmogljivosti v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, kot so ocenili z vprašalnikom za oceno zdravja HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) v 24. tednu, in se je v študiji SPIRIT-P1 ohranilo do 52. tedna.

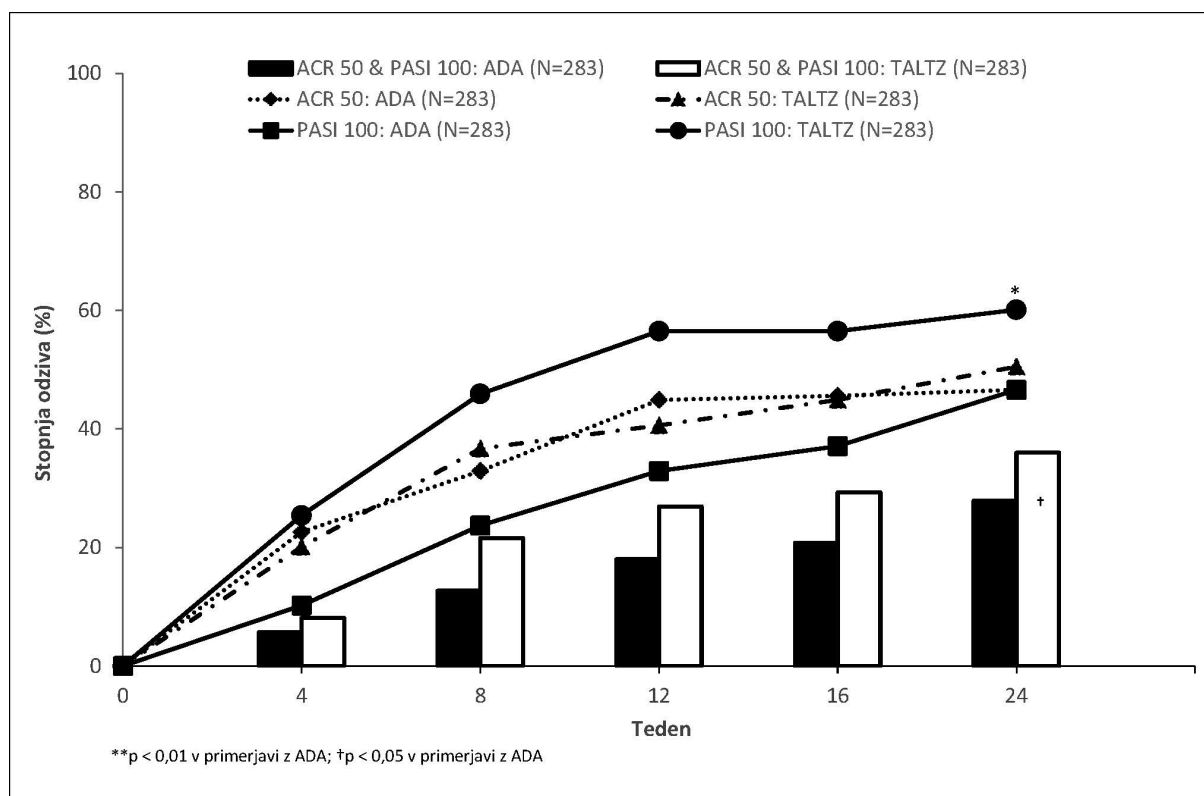
Bolniki, zdravljeni z zdravilom Taltz, so poročali o izboljšanju kakovosti življenja, povezane z zdravjem, kot so ocenili z vprašalnikom za oceno zdravja SF-36 PCS (Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey) ($p < 0,001$). Opazili so tudi izboljšanje pri oceni utrujenosti, kot so ocenili na lestvici NRS za komponento izraženosti utrujenosti ($p < 0,001$).

Neposredna primerjalna študija 4. faze v obdobju trženja

Učinkovitost in varnost zdravila Taltz so preučevali v multicentrični, randomizirani, odprti študiji, slepi za ocenjevalca, z vzporednima skupinama (SPIRIT-HSH), v kateri so zdravilo Taltz primerjali z adalimumabom (ADA) pri 566 bolnikih s PsA, ki se še niso zdravili z biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (bDMARD- biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs). Bolnike so ob izhodišču stratificirali glede na sočasno uporabo cDMARD in prisotnost zmerne do hude psoriaze ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ in $sPGA \geq 3$).

Zdravilo Taltz je bilo superiorno na ADA pri primarnem cilju študije: sočasnemu doseganju odziva ACR 50 in PASI 100 v 24. tednu (zdravilo Taltz 36,0 % v primerjavi z ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % interval zaupanja [0,5 %, 15,8 %]). Pokazali so tudi neinferiornost zdravila Taltz (predhodno določena meja -12 %) glede na ADA pri odzivu ACR 50 (analiza ITT: zdravilo Taltz 50,5% v primerjavi z ADA 46,6 %; 3,9-odstotna razlika v primerjavi z ADA; 95 % interval zaupanja [-4,3 %; 12,1 %]; analiza PPS za zdravilo Taltz: 52,3 %, za ADA: 53,1 %, razlika -0,8 % [IZ: -10,3 %; 8,7 %]) in superiornost pri odzivu PASI 100 v 24. tednu (60,1 % pri zdravilu Taltz v primerjavi s 46,6 % pri ADA, $p = 0,001$), ki sta bila glavna sekundarna opazovana dogodka v študiji. V 52. tednu je večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, v primerjavi z ADA hkrati dosegel odziva ACR50 in PASI 100 [39 % (111/283) v primerjavi s 26 % (74/283)] in PASI 100 [64 % (182/283) v primerjavi z 41 % (117/283)]. Zdravljenji z zdravilom Taltz in ADA sta privedli do podobnih odzivov ACR50 [49,8 % (141/283) v primerjavi z 49,8 % (141/283)]. Odzivi pri zdravilu Taltz so bili skladni ne glede na to, ali se je uporabljalo v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom.

Slika 5. Stopnje odziva med 0. in 24. tednom za primarni opazovani dogodek (hkratni odziv ACR 50 in PASI 100) ter glavne sekundarne opazovane dogodke (ACR 50; PASI 100) [populacija ITT, NRI]**



*Zdravilo Taltz 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg vsaka 2 tedna do 12. tedna in potem vsake 4 tedne pri bolnikih z zmerno do hudo psoriarzo s plaki ali 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg vsake 4 tedne pri drugih bolnikih; ADA 80 mg v 0. tednu, nato 40 mg vsaka 2 tedna od 1. tedna dalje pri bolnikih z zmerno do hudo psoriarzo s plaki ali 40 mg v 0. tednu in nato 40 mg vsaka 2 tedna pri drugih bolnikih. Ravni značilnosti so podane samo za opazovani dogodek, ki je bil opredeljen vnaprej in testiran glede večkratnosti primerjav.

Aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz so ocenili pri skupno 960 odraslih bolnikih z aksialnim spondiloartritisom v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah (dveh pri radiografskem in eni pri neradiografskem aksialnem spondiloartritisu).

Radiografski aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz so ocenili pri skupno 657 bolnikih v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah (COAST-V in COAST-W) pri odraslih bolnikih, ki so imeli aktivno bolezen, opredeljeno z vrednostjo Bathovega indeksa aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 , in skupno bolečino v hrbtu ≥ 4 po številski ocenjevalni lestvici kljub zdravljenju z nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID). V obeh študijah so imeli bolniki ob izhodišču simptome povprečno 17 let (mediana 16 let). Ob izhodišču je približno 32 % bolnikov prejelo sočasno zdravljenje s cDMARD.

V študiji COAST-V so ocenili 341 bolnikov, predhodno nezdravljenih z biološkimi zdravili, ki so v tednu 0 prejeli zdravilo Taltz 80 mg ali 160 mg, čemur je sledilo 80 mg vsaka 2 tedna (Q2W) ali vsake

4 tedne (Q4W), adalimumab 40 mg vsaka 2 tedna ali placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo, so bili v tednu 16 ponovno randomizirani za prejetje zdravila Taltz (začetni odmerek 160 mg, ki mu je sledilo 80 mg Q2W ali Q4W). Bolniki, ki so prejeli adalimumab, so bili v 16. tednu ponovno randomizirani za prejetje zdravila Taltz (80 mg Q2W ali Q4W).

V študiji COAST-W so ocenili 316 bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z enim ali dvema zaviralcema TNF (90 % se jih je odzvalo nezadostno, 10 % pa zaviralcev TNF ni prenašalo). Vsi bolniki so prejeli zdravilo Taltz 80 ali 160 mg v tednu 0, čemur je sledilo 80 mg Q2W ali Q4W, ali placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo, so bili v 16. tednu ponovno randomizirani za prejetje zdravila Taltz (začetni odmerek 160 mg, ki mu je sledilo 80 mg Q2W ali Q4W).

Primarni končni opazovani dogodek v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa (Assessment of Spondyloarthritis International Society) 40 (ASAS40).

Klinični odziv

V obeh študijah so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz 80 mg Q2W ali 80 mg Q4W, v 16. tednu dokazali večja izboljšanja v odzivih ASAS40 in ASAS20 v primerjavi s placebom (preglednica 12). Odzivi so bili med bolniki podobni ne glede na sočasna zdravljenja. V študiji COAST-W so odzive opazili ne glede na število predhodnih zaviralcev TNF.

Preglednica 12 Rezultati učinkovitosti v 16. tednu študij COAST-V in COAST-W

	COAST-V, predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili				COAST-W, zdravljeni z zaviralcem TNF		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N = 81)	Placebo (N = 87)	Razlika glede na placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N = 114)	Placebo (N = 104)	Razlika glede na placebo ^g
Odziv 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)**
Odziv 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							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	-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)***
Vrednost BASDAI							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	-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 hrbtenice po SPARCC^d							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	-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 (%) (nizka aktivnost bolezn), 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 (%) (neaktivna bolezen), 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							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	-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							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	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)***

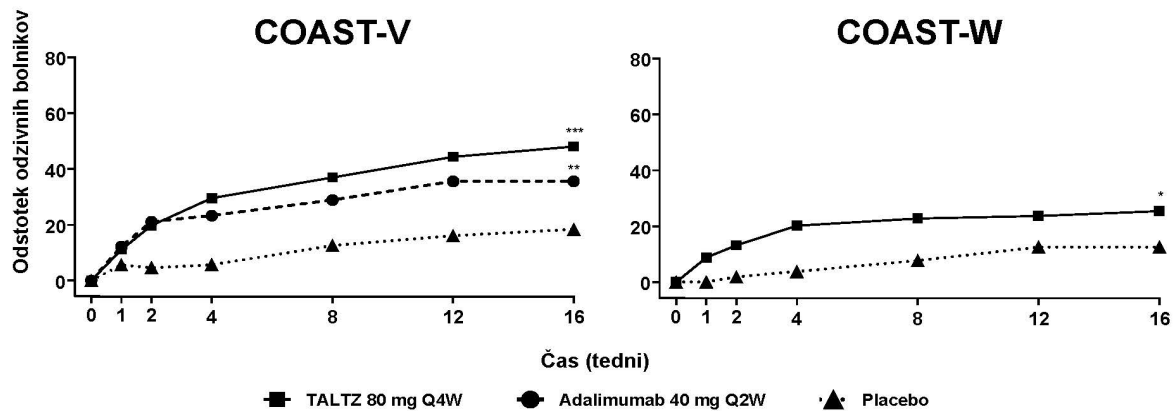
Okrajšave: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje; NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation); bolnike z manjkajočimi podatki so šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

ASAS HI = zdravstveni indeks po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index); ASDAS = ocena aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Bathov indeks aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = povprečna sprememba najmanjših kvadratov od izhodišča v 16. tednu; MRI hrbtenice po SPARCC = ocenjevanje hrbtenice z magnetnoresonančnim slikanjem po merilih Kanadskega konzorcija za raziskovanje spondiloartritisa (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) (lestvica s 23 diskovertebralnimi enotami)

- ^a V tednu 0 so bolniki prejeli 80 mg ali 160 mg zdravila Taltz.
 - ^b Odziv ASAS20 je opredeljen kot ≥ 20 -odstotno izboljšanje in absolutno izboljšanje od izhodišča za ≥ 1 enoto (razpon od 0 do 10) pri ≥ 3 od 4 področij (globalna bolnikova ocena, bolečina v hrbtenici, funkcioniranje in vnetje) ter brez poslabšanja za ≥ 20 % in ≥ 1 enoto (razpon od 0 do 10) na preostalem področju. Odziv ASAS40 je opredeljen kot ≥ 40 -odstotno izboljšanje in absolutno izboljšanje od izhodišča za ≥ 2 enoti pri ≥ 3 od 4 področij, brez poslabšanja na preostalem področju.
 - ^c Primarni končni opazovani dogodek.
 - ^d Število bolnikov ITT s podatki MRI ob izhodišču je naslednje: študija COAST-V: Taltz, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. Študija COAST-W: Taltz, $n = 58$; PBO, $n = 51$.
 - ^e Odziv BASDAI50, opredeljen kot izboljšanje vrednosti BASDAI za ≥ 50 % od izhodišča.
 - ^f ASAS HI: zdravstveni indeks po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa (ASAS HI) na vseh področjih.
 - ^g Navedene vrednosti so razlika v % (95-odst. IZ) za kategorične spremenljivke in razlika v LSM (95-odst. IZ) za zvezne spremenljivke.
 - ^h Naknadna analiza, ni korigirana glede večkratnosti primerjav.
 - ⁱ Vnaprej opredeljeno, vendar ni prilagojeno glede večkratnosti primerjav.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ v primerjavi s placebom.

V 16. tednu je prišlo do izboljšanj glavnih komponent meril odziva ASAS40 (bolečina v hrbtenici, BASFI, bolnikova globalna ocena, okorelost) in drugih meril aktivnosti bolezni, vključno s CRP.

Slika 6. Odstotek bolnikov, ki so dosegli odzive ASAS40 do 16. tedna v študijah COAST-V in COAST-W, NRI^a



^a Bolnike z manjkajočimi podatki so šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

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

Podobne odzive pri ASAS40 so pri bolnikih opazili ne glede na izhodiščne ravni CRP, izhodiščne vrednosti ASDAS in rezultate MRI hrbtenice po SPARCC. Odziv ASAS40 so dokazali ne glede na starost, spol, raso, trajanje bolezni, izhodiščno telesno maso, izhodiščno vrednost BASDAI in predhodno zdravljenje z biološkimi zdravili.

V študijah COAST-V in COAST-W se je učinkovitost ohranila do 52. tedna, kot so ocenjevali s končnimi opazovanimi dogodki, prikazanimi v preglednici 12, vključno z deleži odziva ASAS20, ASAS40, BASDAI in ASAS HI.

Z zdravjem povezani izidi

Pri bolečini v hrbtenici je prišlo do izboljšanj v primerjavi s placebom že v 1. tednu, kar se je ohranilo do 16. tedna [zdravilo Taltz v primerjavi s placebom: COAST-V -3,2 v primerjavi z -1,7; COAST-W -2,4 v primerjavi z -1,0]; pri utrujenosti in gibljivosti hrbtenice je prišlo do izboljšanj v primerjavi s placebom v 16. tednu. Izboljšanja pri bolečini v hrbtenici, utrujenosti in gibljivosti hrbtenice so se ohranila do 52. tedna.

Neradiografski aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz so ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji v 52-tedenskem s placebom nadzorovanem obdobjem (COAST-X) pri 303 odraslih bolnikih z aktivnim aksialnim spondiloartritisom, ki je trajal vsaj 3 mesece. Bolniki so morali imeti objektivne znake vnetja, na kar so kazale zvišane vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali sakroiliitis na magnetnoresonančnem slikanju (MRI), in odsotnost dokončnih radiografskih dokazov za strukturne poškodbe na sakroiliakalnih sklepkih. Bolniki so imeli aktivno bolezen, opredeljeno z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 , in bolečine v hrbtenici ≥ 4 po številski ocenjevalni lestvici (NRS) v razponu od 0 do 10, kljub zdravljenju z nesteroidnim protivnetnim zdravilom. Bolniki so se v tednu 0 zdravili z zdravilom Taltz 80 mg ali zdravilom Taltz 160 mg, čemur je sledilo 80 mg vsaka 2 tedna (Q2W) ali 80 mg vsake 4 tedne (Q4W), ali s placebom. Prilagajanje odmerka in/ali uvedba sočasnih zdravil (NSAID, cDMARD, kortikosteroidov, analgetikov) sta bila dovoljena od 16. tedna dalje.

Ob izhodišču so imeli bolniki simptome neradiografskega axSpA povprečno 11 let. Približno 39 % bolnikov je sočasno prejelo cDMARD.

Primarni končni opazovani dogodek je bil odstotek bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ASAS40 po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa.

Klinični odziv

V primerjavi s placebom je višji odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz 80 mg Q4W, v 16. tednu dosegel odziv ASAS40 (preglednica 13). Odzivi so bili podobni ne glede na sočasna zdravila.

Preglednica 13 Rezultati učinkovitosti študije COAST-X v 16. tednu, NRI^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N = 96)	Placebo (N = 105)	Razlika od placeba^h
Odziv ASAS20 ^d , n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5, 28,8)*
Odziv ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Sprememba od izhodišča	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3)***
Izhodišče	3,8	3,8	
Vrednosti BASDAI			
Sprememba od izhodišča	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
Izhodišče	7,0	7,2	
MRI SIJ po SPARCC^f			
Sprememba od izhodišča	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
Izhodišče	5,1	6,3	
ASDAS < 2,1, n (%) (nizka aktivnost bolezni), NRI ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Sprememba od izhodišča	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
Izhodišče	33,5	32,6	

^a Okrajšave: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje; NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation); ASDAS = ocena aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Bathov indeks aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); sprememba od izhodišča = povprečna sprememba najmanjših kvadratov od izhodišča v 16. tednu; MRI SIJ po SPARCC = ocenjevanje sakroiliakalnih sklepov z magnetnoresonančnim slikanjem po merilih Kanadskega konzorcija za raziskovanje spondiloartritisa (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

^b Bolnike z manjkajočimi podatki so šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

^c V tednu 0 so bolniki prejeli 80 mg ali 160 mg zdravila Taltz.

^d Odziv ASAS20 je opredeljen kot ≥ 20 -odstotno izboljšanje in absolutno izboljšanje od izhodišča za ≥ 1 enoto (razpon od 0 do 10) pri ≥ 3 od 4 področij (globalna bolnikova ocena, bolečina v hrbtenici, funkcioniranje in vnetje) ter brez poslabšanja za ≥ 20 % in ≥ 1 enoto (razpon od 0 do 10) na preostalem področju. Odziv ASAS40 je opredeljen kot ≥ 40 -odstotno izboljšanje in absolutno izboljšanje od izhodišča za ≥ 2 enoti pri ≥ 3 od 4 področij, brez poslabšanja na preostalem področju.

^e Primarni končni opazovani dogodek v 16. tednu.

^f Število bolnikov ITT s podatki MRI ob izhodišču in v 16. tednu je naslednje: Taltz, n = 85; PBO, n = 90

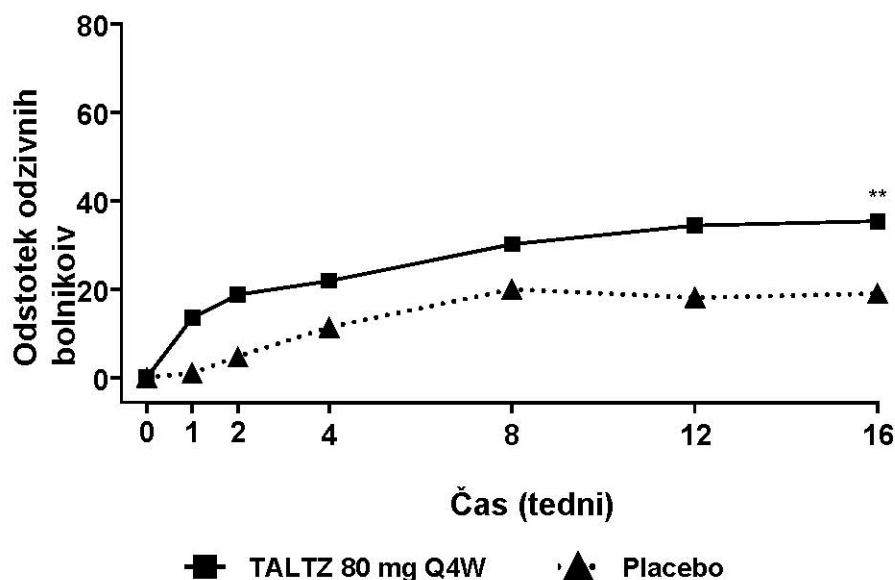
^g Bolnike z manjkajočimi podatki so šteli kot bolnike, ki se niso odzvali. Odstotki temeljijo na številu bolnikov v populaciji ITT z izhodiščnim ASDAS $\geq 2,1$.

^h Navedene vrednosti so razlika v % (95-odst. IZ) za kategorične spremenljivke in razlika v LSM (95-odst. IZ) za zvezne spremenljivke.

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

V 16. tednu so dokazali pomembna klinična izboljšanja glavnih komponent meril odziva ASAS40 (bolečina v hrbtenici, BASFI, bolnikova globalna ocena, okorelost) in drugih meril aktivnosti bolezni.

Slika 7. Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS40 do 16. tedna v študiji COAST-X, NRI^a



^a Bolniki z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni bolniki.

** $p < 0,01$ v primerjavi s placebom.

Učinkovitost se je ohranila do 52. tedna, kot so ocenjevali s končnimi opazovanimi dogodki, prikazanimi v preglednici 13.

Z zdravjem povezani izidi

Pri bolečini v hrbtenici je prišlo do izboljšanj v primerjavi s placebom že v 1. tednu, kar se je ohranilo do 16. tedna [zdravilo Taltz v primerjavi s placebom: COAST-X: -2,4 v primerjavi z -1,5]. Poleg tega je več bolnikov, ki je prejelo zdravilo Taltz, v 16. in 52. tednu doseglo dobro zdravstveno stanje (ASAS HI ≤ 5) v primerjavi s placebom.

Dolgoročni izidi pri aksialnem spondiloartritisu

Bolnikom, ki so zaključili eno od treh ključnih študij COAST-V/W/X (52 tednov), je bilo ponujeno sodelovanje v dolgoročni podaljšani in randomizirani odtegnitveni študiji (COAST-Y, pri čemer je bilo 350 bolnikov dodeljenih na zdravilo Taltz Q4W, 423 pa na zdravilo Taltz Q2W). Med tistimi, ki so dosegli remisijo, 157/773 (20,3 %) (ocena aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa [ASDAS] $< 1,3$ vsaj enkrat in brez ocene ASDAS $\geq 2,1$ po 16 in 20 tednih), je bilo 155 bolnikov, izpostavljenih zdravilu Taltz do 76 tednov, randomiziranih po 24 tednih študije COAST-Y (placebo, N = 53, Taltz Q4W, N = 48, in Taltz Q2W, N = 54); od teh jih je 148 (95,5 %) opravilo obisk po 64 tednih (placebo, N = 50, Taltz Q4W, N = 47, Taltz Q2W, N = 51). Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v randomizirani odtegnitveni populaciji, ki niso doživeli izbruha med 24. in 64. tednom (združeni

skupini z zdravilom Taltz Q2W in Taltz Q4W v primerjavi s placebom). Pomembno večji delež bolnikov (NRI) v združenih skupinah z zdravilom Taltz (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) in Taltz Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) ni doživel izbruha med 24. in 64. tednom v primerjavi s tistimi, ki so prešli z zdravila Taltz na placebo (54,7 % (29/53)). Zdravilo Taltz (tako v združeni skupini z zdravilom Taltz in v skupini z zdravilom Taltz Q4W) je pomembno podaljšalo čas do izbruha (test log rank $p < 0,001$ oziroma $p < 0,01$) v primerjavi s placebom.

Pri bolnikih, ki so neprekinjenoprejemali zdravilo Taltz Q4W ($N = 157$), so se odzivi ASAS40, ASDAS $< 2,1$ in BASDAI50 ohranili do 116. tedna.

Cepjenja

V študiji z zdravimi preiskovanci, ki so prejeli dve inaktivirani cepivi (proti tetanusu in pnevmokokom), niso ugotovili nobenih varnostnih zadržkov za ti cepivi, ki so ju preiskovanci prejeli po dveh odmerkih iksekizumaba (160 mg, ki mu je sledil drugi odmerek 80 mg dva tedna kasneje). Podatki v zvezi s cepljenjem pa niso bili zadostni, da bi na njihovi podlagi lahko sklepali, da je imunski odziv na ti cepivi po dajanju zdravila Taltz zadosten.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Taltz za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje psoriaze s plaki in psoriatičnega artritisa/aksialnega spondiloartritisa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem odmerku iksekizumaba so bile pri bolnikih s psoriazo povprečne največje koncentracije dosežene v 4 do 7 dneh, pri razponu odmerkov od 5 do 160 mg. Povprečna največja koncentracija (SD) iksekizumaba v plazmi (C_{max}) je po začetnem odmerku 160 mg znašala 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Po začetnem odmerku 160 mg je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 8. tedna z režimom odmerjanja 80 mg Q2W. Povprečne ocene (SD) $C_{max,ss}$ in $C_{trough,ss}$ so 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ in 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Po prehodu z režima odmerjanja 80 mg Q2W na režim odmerjanja 80 mg Q4W v 12. tednu, bi bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po približno 10 tednih. Povprečne ocene (SD) $C_{max,ss}$ in $C_{trough,ss}$ so 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ in 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Povprečna biološka uporabnost iksekizumaba po subkutanem dajanju je znašala 54 % do 90 % v vseh analizah.

Porazdelitev

Glede na analize populacijske farmakokinetike je bil povprečni skupni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja 7,1 l.

Biotransformacija

Iksevizumab je monoklonsko protitelo, zato predvidevamo, da se razgradi v manjše peptide in aminokislino prek katabolnih poti, na enak način kot endogeni imunoglobulini.

Izločanje

V analizi populacijske farmakokinetike je bil povprečni serumski očistek 0,0161 l/uro. Očistek ni odvisen od odmerka. Povprečna razpolovna doba izločanja, kot jo lahko ocenimo iz analize populacijske farmakokinetike, je pri bolnikih s psoriarzo s plaki 13 dni.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost (AUC) je naraščala sorazmerno z odmerkom v razponu odmerkov od 5 do 160 mg, danih s subkutanim injiciranjem.

Farmakokinetične lastnosti pri različnih indikacijah

Farmakokinetične lastnosti zdravila Taltz so bile podobne pri indikacijah psoriarze s plaki, psoriatičnega artritisa, radiografskega aksialnega spondiloartritisa in neradiografskega aksialnega spondiloartritisa.

Starejši

Od 4.204 bolnikov s psoriarzo s plaki, ki so bili izpostavljeni zdravilu Taltz v kliničnih študijah, je bil skupaj 301 bolnik star 65 let ali več, 36 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Od 1.118 bolnikov s psoriatičnim artritidom, ki so bili izpostavljeni zdravilu Taltz v kliničnih študijah, je bilo skupaj 122 bolnikov starih 65 let ali več, 6 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Glede na analizo populacijske farmakokinetike z omejenim številom starejših bolnikov ($n = 94$ za starost ≥ 65 let in $n = 12$ za starost ≥ 75 let), je bil očistek pri starejših bolnikih in pri bolnikih, mlajših od 65 let, podoben.

Okvara ledvic ali jeter

Specifične klinične farmakološke študije za oceno vpliva okvare jeter in okvare ledvic na farmakokinetiko iksevizumaba niso bile opravljene. Pričakujemo lahko, da je izločanje nespremenjenega iksevizumaba IgG MAb prek ledvic majhno in manj pomembno; protitelesa IgG MAb se v glavnem izločajo prek znotrajceličnega katabolizma, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na očistek iksevizumaba.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s psoriarzo (stari od 6 do manj kot 18 let) so prejeli iksevizumab v priporočenem režimu odmerjanja za pediatrično populacijo 12 tednov. Bolniki, ki so tehtali >50 kg, so imeli v 12. tednu v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno vrednost \pm standardni odklon C_{trough} 3,8 \pm 2,2 μ g/ml, bolniki, ki so tehtali od 25 do 50 kg pa so imeli v 12. tednu v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno vrednost \pm standardni odklon C_{trough} 3,9 \pm 2,4 μ g/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka na podlagi študij toksičnosti s ponavljajočimi odmerki, ocen farmakološke varnosti in študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in toksičnosti za razvoj.

Dajanje subkutanih odmerkov 50 mg/kg iksekizumaba na teden opicam vrste javanski makak 39 tednov ni povzročilo nobene toksičnosti za organe ali neželenih učinkov na delovanje imunskega sistema (npr. na odziv s protitelesi, odvisen od celic T in dejavnost celic NK). Tedenski subkutani odmerek 50 mg/kg, ki so ga dali opicam, je približno 19-kratnik 160-miligramskega začetnega odmerka zdravila Taltz in pri opicah povzroči izpostavljenost (AUC), ki je najmanj 61-krat večja od predvidene povprečne izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku, ki prejema priporočeni režim odmerjanja.

Neklinične študije za oceno karcinogenega ali mutagenega potenciala iksekizumaba niso bile opravljene.

Pri spolno zrelih opicah vrste javanski makak, ki so 13 tednov prejemale iksekizumab v tedenskih subkutanih odmerkih po 50 mg/kg, niso opazili učinkov na reproduktivne organe, menstrualni cikel ali spermo.

V študijah toksičnosti za razvoj so dokazali, da iksekizumab prehaja prek placente in je bil prisoten v krvi mladičev do 6. meseca njihove starosti. Pri potomcih opic, ki so prejemale iksekizumab, so opazili višjo incidenco poporodnega pogina, v primerjavi s sočasnimi kontrolami. To je bilo povezano predvsem s prezgodnjo skotitvijo ali maternalnim zanemarjanjem mladičev, kar je v študijah na nehumanih primatih pogosto opaženo in se ne smatra za klinično pomembno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
polisorbat 80
voda za injekcije
natrijev hidroksid se lahko uporabi za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Taltz lahko hranite zunaj hladilnika največ 5 dni, pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml raztopine v brizgi iz prozornega stekla tipa I.
Pakiranja vsebujejo 1, 2 ali 3 napolnjene injekcijske brizge.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Skrbno upoštevajte navodila za uporabo brizge, ki so priložena navodilu za uporabo zdravila.
Napolnjena injekcijska brizga je namenjena samo za enkratno uporabo.

Zdravila Taltz ne smete uporabljati, če so v raztopini vidni delci ali če je raztopina motna in/ali izrazito rjave barve.

Zdravila Taltz, ki je zmrznilo, ne smete uporabiti.

Neuporabljenemu zdravilu ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priloga 40 mg iksekizumaba za otroke s telesno maso od 25 do 50 kg

Odmerke iksekizumaba 40 mg mora pripraviti in dajati usposobljen zdravstveni delavec. Ko pripravljate predpisane pediatrične odmerke 40 mg, uporabljajte le napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Taltz 80 mg raztopina za injiciranje.

1. Iztisnite celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge v sterilno vialo iz prozornega stekla. Viale NE stresajte in NE vrtite.
2. Uporabite 0,5-mililitrsko ali 1-mililitrsko injekcijsko brizgo za enkratno uporabo in sterilno iglo, da iz viala potegneta predpisani odmerek (0,5 ml za 40 mg).
3. Zamenjajte iglo in uporabite sterilno iglo premera 27 (zunanji premer 0,413 mm, notranji premer 0,21 mm) za injiciranje zdravila bolniku. Neuporabljen iksekizumab v viali zavrzite.

Pripravljeni iksekizumab morate dati bolniku v 4 urah od prebadanja sterilne viala pri sobni temperaturi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. april 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 17. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg iksekizumaba v 1 ml.

Iksekizumab je izdelan v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumenkasta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki

Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza s plaki pri pediatrični populaciji

Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih, starih 6 let in več, ki tehtajo vsaj 25 kg in mladostnikih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje.

Psoriatični artritis

Zdravilo Taltz je samo ali v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z enim ali večimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD) ali pa takega zdravljenja ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondiloartritis (radiografski aksialni spondiloartritis)

Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje.

Neradiografski aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, kot kaže zvišana vrednost C-reaktivnega proteina

(CRP) in/ali slikanje z magnetno resonanco (MRI), ki so se nezadostno odzvali na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnozo in zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo indicirano.

Odmerjanje

Psoriaza s plaki pri odraslih

Priporočeni odmerek je 160 mg s subkutano injekcijo (dve injekciji po 80 mg) v tednu 0, ki mu sledi 80 mg (ena injekcija) v tednih 2, 4, 6, 8, 10 in 12, nato pa vzdrževalno odmerjanje 80 mg (ena injekcija) vsake 4 tedne (Q4W).

Psoriaza s plaki pri pediatrični populaciji (starost 6 let in več)

Podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.1).

Podatki, ki so na voljo, ne podpirajo odmerjanja pri osebah s telesno maso, nižjo od 25 kg.

Priporočeni odmerek, ki se daje s subkutanim injiciranjem, pri otrocih temelji na naslednjih kategorijah telesne mase:

Telesna masa otroka	Priporočeni začetni odmerek (0. teden)	Priporočeni odmerek vsake 4 tedne (Q4W) po tem
Več kot 50 kg	160 mg (dve injekciji po 80 mg)	80 mg
Od 25 do 50 kg	80 mg	40 mg

Odmerke iksekizumaba 40 mg mora pripraviti in dati usposobljen zdravstveni delavec, ki uporabi komercialno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Taltz 80 mg/1 ml.

Napolnjen peresnik Taltz 80 mg uporabite le za tiste otroke, ki potrebujejo odmerek 80 mg in ne potrebujejo priprave odmerka.

Uporaba zdravila Taltz ni priporočljiva pri otrocih s telesno maso, nižjo od 25 kg. Telesno maso otrok je treba beležiti in redno znova preverjati pred odmerjanjem zdravila.

Psoriatični artritis

Priporočeni odmerek je 160 mg, dan s subkutano injekcijo (dve injekciji po 80 mg) v tednu 0, ki mu sledi odmerek 80 mg (ena injekcija) vsake 4 tedne po tem. Za bolnike s psoriatičnim artritismom, ki imajo sočasno zmerno do hudo psoriarzo s plaki, je priporočeni režim odmerjanja enak kot za bolnike s psoriarzo s plaki.

Aksialni spondiloartritis (radiografski in neradiografski)

Priporočeni odmerek je 160 mg (dve injekciji po 80 mg) s subkutano injekcijo v tednu 0, ki mu sledi 80 mg vsake 4 tedne (za več informacij glejte poglavje 5.1).

Za vse indikacije (psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis) je treba pri bolnikih, ki se po 16 do 20 tednih niso odzvali na zdravljenje, razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z začetnim delnim odzivom se stanje ob nadaljevanju zdravljenja prek 20 tednov lahko izboljša.

Posebne populacije

Starejši (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Podatki za bolnike, stare 75 let in več, so omejeni.

Ledvična ali jetrna okvara

Zdravila Taltz v tej skupini bolnikov niso proučevali. Priporočil za njegovo odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Psoriaza s plaki pri pediatrični populaciji (s telesno maso, nižjo od 25 kg in mlajših od 6 let)

Smotrne uporabe zdravila Taltz pri otrocih s telesno maso 25 kg in manj ter mlajših od 6 let, za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki, ni.

Psoriatični artritis pri pediatrični populaciji

Varnost in učinkovitost zdravila Taltz pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, za zdravljenje psoriatičnega artritisa (kategorija juvenilnega idiopatskega artritisa), še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Smotrne uporabe zdravila Taltz pri otrocih, mlajših od 2 let, za indikacijo psoriatičnega artritisa ni.

Način uporabe

Subkutana uporaba

Zdravilo Taltz je namenjeno za subkutano injiciranje. Mesta injiciranja je mogoče spreminjati. Če je mogoče, se je treba izogibati injiciranju na mestih, ki kažejo znake psoriaze. Raztopine/injekcijskega peresnika ne smete stresati.

Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Taltz, če zdravstveni delavec presodi, da je to primerno. Kljub temu mora zdravnik zagotoviti ustrezno spremljanje bolnikov. V navodilu za uporabo in v uporabnikovem priročniku so podana obsežnejša navodila za dajanje zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Resna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembne aktivne okužbe (npr. aktivna tuberkuloza, glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Zdravljenje z zdravilom Taltz je povezano s povečano stopnjo okužb, kot so okužbe zgornjih dihalnih poti, oralna kandidaza, konjunktivitis in glivične okužbe kože (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Taltz je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi kroničnimi okužbami ali anamnezo ponavljajočih se okužb uporabljati previdno. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Če se razvije okužba, je treba bolnike natančno spremljati in zdravljenje z zdravilom Taltz prekiniti, če se bolnik ne odziva na standardno zdravljenje ali če okužba postane resna. Zdravilo Taltz se ne sme znova predpisati, dokler okužba ne mine.

Zdravila Taltz se ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo. Pri bolnikih z latentno tuberkulozo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Taltz razmisliti o zdravljenju proti tuberkulozi.

Preobčutljivost

Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z nekaj primeri anafilaksije, angioedema, urtikarije in, redko, resnih zapoznelih (10–14 dni po injiciranju) preobčutljivostnih reakcij, ki so vključevale široko razširjeno urtikarijo, dispnejo in visoke titre protiteles. Če se pri bolniku pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba dajanje zdravila Taltz takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Vnetna črevesna bolezen (vključno s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom)

Pri iksekizumabu so poročali o novih primerih ali poslabšanjih vnetne črevesne bolezni (glejte poglavje 4.8). Iksekizumab ni priporočljiv pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi vnetne črevesne bolezni ali poslabšanje obstoječe vnetne črevesne bolezni, je treba iksekizumab ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Cepjenja

Zdravila Taltz se ne sme uporabljati skupaj z živimi cepivi. Podatkov o odzivu na živa cepiva ni na voljo; podatki o odzivu na inaktivirana cepiva niso zadostni (glejte poglavje 5.1).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 80-miligramski odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V študijah psoriaze s plaki varnost zdravila Taltz v kombinaciji z drugimi imunomodulatorji ali fototerapijo ni bila ovrednotena.

V populacijskih farmakokinetičnih analizah sočasno dajanje peroralnih kortikosteroidov, NSAID, sulfasalazina ali metotreksata ni vplivalo na očistek iksekizumaba.

Substrati citokroma P450

Rezultati študije o medsebojnem delovanju pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro so pokazali, da 12 tednov dajanja iksekizumaba skupaj z drugimi učinkovinami, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (tj. midazolam), CYP2C9 (tj. varfarin), CYP2C19 (tj. omeprazol), CYP1A2 (tj. kofein) ali CYP2D6 (tj. dekstrometorfan), nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko teh učinkovin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj 10 tednov po njem uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Na voljo so le omejeni podatki o uporabi iksekizumaba pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih ukrepov se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Taltz.

Dojenje

Ni znano, ali se iksekizumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se sistemsko absorbira po zaužitju. Iksekizumab pa se v majhnih količinah izloča v mleko opic vrste javanski makak (*cynomolgus*). Treba se je odločiti, ali naj mati med zdravljenjem preneha dojiti ali prekine zdravljenje z zdravilom Taltz, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Vpliva iksekizumaba na plodnost pri ljudeh niso ocenili. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Taltz nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili reakcije na mestu injiciranja (15,5 %) in okužbe zgornjih dihalnih poti (16,4 %) (najpogosteje nazofaringitis).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki iz kliničnih študij in poročil iz obdobja trženja zdravila (Preglednica 1) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši neželeni učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

V slepih in odprtih kliničnih študijah so z zdravilom Taltz zdravili skupno 8.956 bolnikov, ki so imeli psorizao s plaki, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis in druge avtoimune bolezni. Od teh bolnikov je bilo 6.385 bolnikov izpostavljenih zdravilu Taltz vsaj eno leto, kar skupaj predstavlja 19.833,1 bolnik-let izpostavljenosti za odrasle bolnike, in 196 otrok, kar skupaj predstavlja 207 bolnik-let izpostavljenosti.

Preglednica 1 Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in poročili iz obdobja trženja zdravila

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	okužbe zgornjih dihalnih poti
	Pogosti	glivične okužbe kože, herpes simpleks (mukokutani)
	Občasni	gripa, rinitis, oralna kandidaza, konjunktivitis, celulitis
	Redki	kandidoza požiralnika
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	angioedem
	Redki	anafilaksija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil	Pogosti	navzea
	Občasni	vnetna črevesna bolezen
Bolezni kože in podkožja	Občasni	urtikarija, izpuščaj, ekcem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja

^a Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

Najpogostejši reakciji na mestu injiciranja, ki so ju opazili, sta bili eritem in bolečina. Ti reakciji sta bili po jakosti v glavnem blagi do zmerni in nista povzročili prekinitve zdravljenja z zdravilom Taltz. V študijah psoriaze s plaki pri odraslih so bile reakcije na mestu injiciranja bolj pogoste pri bolnikih s telesno maso < 60 kg, v primerjavi s skupino, ki je imela telesno maso ≥ 60 kg (25 % v primerjavi s 14 % za kombinirani skupini Q2W in Q4W). V študijah psoriatičnega artritisa so bile reakcije na mestu injiciranja bolj pogoste pri bolnikih s telesno maso < 100 kg, v primerjavi s skupino, ki je imela telesno maso ≥ 100 kg (24 % v primerjavi s 13 % za kombinirani skupini Q2W in Q4W). V študijah aksialnega spondiloartritisa so bile reakcije na mestu injiciranja podobne pri bolnikih s telesno maso < 100 kg, v primerjavi s skupino, ki je imela telesno maso ≥ 100 kg (14 % v primerjavi z 9 % za kombinirani skupini Q2W in Q4W). Povečana pogostnost reakcij na mestu injiciranja v kombiniranih skupinah Q2W in Q4W ni povzročila povečanega števila prekinitv zdravljenja v študijah psoriaze s plaki, v študijah psoriatičnega artritisa ali v študijah aksialnega spondiloartritisa.

Zgoraj opisani rezultati so pridobljeni z originalno formulacijo zdravila Taltz. V enojno slepi, randomizirani navzkrižni študiji pri 45 zdravih preiskovancih, s katero so primerjali originalno formulacijo in spremenjeno formulacijo brez citrata, so s formulacijo brez citrata dosegli statistično značilno nižje rezultate po bolečinski lestvici VAS kot z originalno formulacijo, in sicer med

injiciranjem (razlika v povprečju najmanjših kvadratov rezultata po VAS –21,69) in 10 minut po injiciranju (razlika v povprečju najmanjših kvadratov rezultata po VAS - 4,47).

Okužbe

V s placebom nadzorovanem obdobju kliničnih študij 3. faze, ki so proučevale psorizao s plaki pri odraslih, so o okužbah poročali pri 27,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz do 12 tednov, v primerjavi z 22,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom.

Večina okužb ni bila resnih in je bila blage do zmerne jakosti. Zaradi večine teh okužb ni bilo treba prekiniti zdravljenja. Do resnih okužb je prišlo pri 13 (0,6 %) bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz, in pri 3 (0,4 %) bolnikih, zdravljenih s placebom (glejte poglavje 4.4). V celotnem obdobju zdravljenja so o okužbah poročali pri 52,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz (46,9 na 100 bolnik-let). Pri 1,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz (1,5 na 100 bolnik-let), so poročali o resnih okužbah.

Stopnje okužb, ki so jih opazili v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa in aksialnega spondiloartritisa, so bile podobne stopnjam, ki so jih opazili v študijah psorizae s plaki, z izjemo pogostnosti neželenih učinkov gripe in konjunktivitisa, ki sta bila pogosta neželena učinka pri bolnikih s psoriatičnim artritismom.

Laboratorijska ocena nevtropenije in trombocitopenije

V študijah psorizae s plaki se je pri 9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Taltz, pojavila nevtropenija. V večini primerov je bilo število nevtrofilcev v krvi ≥ 1000 celic/mm³. Te ravni nevtropenije se lahko ohranijo, nihajo ali pa so prehodne. 0,1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Taltz, je imelo število nevtrofilcev < 1000 celic/mm³. Na splošno zaradi nevtropenije ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja z zdravilom Taltz. Pri 3 % bolnikov, izpostavljenih zdravilu Taltz, je prišlo do spremembe od normalne izhodiščne vrednosti trombocitov do < 150.000 trombocitov/mm³ do ≥ 75.000 celic /mm³.

Trombocitopenija se lahko ohrani, niha ali pa je prehodna.

Pogostnost nevtropenije in trombocitopenije v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa in aksialnega spondiloartritisa je podobna pogostnosti, ki so jo opazili v študijah psorizae s plaki.

Imunogenost

Pri približno 9–17 % odraslih bolnikov s psorizao s plaki, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja, so se razvila protitelesa proti zdravilu, od katerih je imela večina nizke titre in niso bila povezana z zmanjšanim kliničnim odzivom v obdobju zdravljenja do 60. tedna. Kljub temu pa je imel približno 1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, potrjena nevtralizirajoča protitelesa, povezana z nizkimi koncentracijami zdravila in zmanjšanim kliničnim odzivom. Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja do 52 tednov, so se pri približno 11 % razvila protitelesa na zdravilo, od katerih je imela večina nizek titer, pri približno 8 % bolnikov pa so potrdili nevtralizirajoča protitelesa. Očitne povezave med prisotnostjo nevtralizirajočih protiteles in vplivom na koncentracijo ali učinkovitost zdravila niso opazili.

Pri pediatričnih bolnikih s psorizao, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja do 12 tednov, so se pri 21 bolnikih (18 %) razvila protitelesa na zdravilo, od katerih je imela približno polovica nizek titer, pri 5 bolnikih (4 %) pa so potrdili nevtralizirajoča protitelesa, povezana z nizkimi koncentracijami zdravila. Povezave s kliničnim odzivom ali neželenimi učinki ni bilo.

Pri bolnikih z radiografskim aksialnim spondiloartritismom, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja do 16 tednov, so se pri 5,2 % razvila protitelesa proti zdravilu, od katerih je imela večina nizek titer, pri približno 1,5 % bolnikov (3 bolnikih) pa so potrdili nevtralizirajoča protitelesa. Pri teh 3 bolnikih so bile koncentracije iksekizumaba v vzorcih, pozitivnih

na nevtralizirajoča protitelesa, nizke in nobeden od teh bolnikov ni dosegel odziva ASAS40. Pri bolnikih z neradiografskim aksialnim spondiloartritisom, zdravljenih z zdravilom Taltz po priporočenem režimu odmerjanja do 52 tednov, so se pri 8,9 % razvila protitelesa proti zdravilu, od katerih so imeli vsi nizek titer; nobeden od bolnikov pa ni imel nevtralizirajočih protiteles; očitne povezave med prisotnostjo protiteles proti zdravilu in vplivom na koncentracijo, učinkovitost ali varnost zdravila niso opazili.

Za vse indikacije velja, da povezave med imunogenostjo in neželenimi dogodki, nastalimi med zdravljenjem, niso zanesljivo ugotovili.

Pediatrična populacija

V splošnem je varnostni profil, ki so ga opazovali pri otrocih s psoriazom s plaki, ki so prejeli zdravilo Taltz vsake 4 tedne, konsistenten z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih s psoriazom s plaki, z izjemo pogostnosti konjunktivitisa, influence in urtikarij, ki so se pojavljali pogosto. Tudi pogostnost vnetne črevesne bolezni je bila pri pediatričnih bolnikih večja, čeprav še vedno občasna. V klinični študiji s pediatrično populacijo se je Crohnova bolezen v 12-tedenskem obdobju, nadzorovanem s placebom, pojavila pri 0,9 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Taltz, in pri 0 % bolnikov v skupini s placebom. Crohnova bolezen se je pojavila pri skupno 4 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz (2,0 %) v združenem obdobju, nadzorovanem s placebom in vzdrževalnem obdobju klinične študije s pediatrično populacijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolnikom subkutano dajali odmerke do 180 mg, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek zdravila. Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja do 240 mg, subkutano, ob enkratnem dajanju v kliničnih študijah, ki pa niso imeli nobenih resnih neželenih dogodkov. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, da bi lahko ugotovili morebitne znake ali simptome neželenih učinkov ter takoj uvedli ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC13

Mehanizem delovanja

Iksekizumab je monoklonsko protitelo IgG4, ki se z visoko afiniteto (< 3 pM) in specifično veže na interlevkin 17A (IL-17A in IL-17A/F). Povečane koncentracije IL-17A so bile vpletene v patogenezo psoriarze prek spodbujanja proliferacije in aktivacije keratinocitov ter v patogenezo psoriatičnega artritisa in aksialnega spondiloartritisa prek spodbujanja vnetja, ki privede do erozivnih poškodb kosti

in patološke tvorbe novih kosti. Nevtralizacija IL-17A, ki jo povzroči iksekizumab, zavira te učinke. Iksekizumab se ne veže na ligande IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ali IL-17F.

Preskusi vezave *in vitro* so potrdili, da se iksekizumab ne veže na človeške receptorje Fcγ I, IIa in IIIa ali na komponento komplemента C1q.

Farmakodinamični učinki

Iksekizumab modulira biološke odzive, ki jih sproža ali regulira IL-17A. Na podlagi podatkov biopsije psoriatične kože iz študije 1. faze je obstajal z odmerkom povezan trend k zmanjšanju debeline epidermija, števila proliferirajočih keratinocitov, celic T in dendritičnih celic, pa tudi k zmanjšanju označevalcev lokalnih vnetij od izhodišča do 43. dneva. Na ta način zdravljenje z iksekizumabom zmanjšuje eritem, debelino epidermija in luščenje, ki so prisotni pri lezijah psoriaze s plaki.

Dokazali so, da zdravilo Taltz znižuje (v prvem tednu zdravljenja) ravni C-reaktivnega proteina, ki je pokazatelj vnetja.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriza s plaki pri odraslih

Učinkovitost in varnost zdravila Taltz so preučevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze pri odraslih bolnikih (N = 3.866) z zmerno do hudo psorizo s plaki, ki so bili primerni za zdravljenje s fototerapijo ali sistemsko terapijo (UNCOVER-1, UNCOVER-2, in UNCOVER-3). Učinkovitost in varnost zdravila Taltz so ovrednotili tudi v primerjavi z etanerceptom (UNCOVER-2 in UNCOVER-3). Bolniki, ki so bili randomizirani za uporabo zdravila Taltz, in ki so se odzvali z oceno sPGA (0,1) (static Physicians Global Assessment – statična zdravnikova splošna ocena) v 12. tednu, so bili randomizirani za prejemanje placeba ali zdravila Taltz dodatnih 48 tednov (UNCOVER-1 in UNCOVER-2); bolniki, ki so bili randomizirani za uporabo placeba, etanercepta ali zdravila Taltz, ki se niso odzvali z oceno sPGA (0,1), so prejeli zdravilo Taltz še največ 48 tednov. Poleg tega so v vseh treh študijah do 5 let ocenjevali dolgoročno učinkovitost in varnost pri bolnikih, ki so sodelovali v celotni študiji.

64 % bolnikov je prejelo predhodno sistemsko terapijo (biološko, konvencionalno sistemsko terapijo ali psoralen in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA)), 43,5 % predhodno fototerapijo, 49,3 % predhodno konvencionalno sistemsko terapijo, 26,4 % pa predhodno biološko terapijo. 14,9 % jih je prejelo najmanj en zaviralec TNF α (zaviralec tumorske nekroze α), 8,7 % pa zaviralec interleukinov IL-12/IL-23. 23,4 % bolnikov je imelo v izhodišču anamnezo psoriatičnega artritisa.

V vseh treh študijah so bili sočasni primarni opazovani dogodki deleži bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index – indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psorizo) in odziv sPGA "0" ("čisto") ali "1" ("minimalno") v 12. tednu v primerjavi s placebom. Mediana izhodiščna ocena PASI je bila od 17,4 do 18,3; 48,3 % do 51,2 % bolnikov je imelo izhodiščno oceno sPGA hudo ali zelo hudo, povprečna izhodiščna ocena srbenja na številčni lestvici NRS pa je bila od 6,3 do 7,1.

Klinični odziv po 12 tednih

V študiji UNCOVER-1 je bilo randomiziranih 1.296 bolnikov (1:1:1) za prejemanje placeba ali zdravila Taltz (80 mg vsaka dva (Q2W) ali štiri tedne (Q4W) po 160-miligramskem začetnem odmerku) 12 tednov.

Preglednica 2 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu študije UNCOVER-1

Opazovani dogodki	Število bolnikov (%)			Razlika od placeba v stopnji odziva (95 % IZ)	
	placebo (N = 431)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	zdravilo Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W	zdravilo Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (čisto) ali "1" (minimalno)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (čisto)	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)
Znižanje ocene srbenja na lestvici 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)

Razlaga kratic: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje

Opomba: bolnike z manjkajočimi podatki smo šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

^a *p < 0,001 v primerjavi s placebom*

^b *Bolniki z oceno srbenja na lestvici NRS ≥ 4 v izhodišču: placebo N = 374, zdravilo Taltz 80 mg Q4W N = 379, zdravilo Taltz 80 mg Q2W N = 391*

V študiji UNCOVER-2 je bilo randomiziranih 1.224 bolnikov (1:2:2:2) za prejemanje placeba ali zdravila Taltz (80 mg vsaka dva (Q2W) ali štiri tedne [Q4W] po 160-miligramskem začetnem odmerku) ali 50 mg etanercepta dvakrat na teden 12 tednov.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu študije UNCOVER-2

Opazovani dogodki	Število bolnikov (%)				Razlika od placeba v stopnji odziva (95 % IZ)	
	placebo (N = 168)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	zdravilo Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	etanercept 50 mg dvakrat na teden (N = 358)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W	zdravilo Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (čisto) ali "1" (minimalno)	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" (čisto)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Znižanje ocene srbenja na lestvici 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)

Razlaga kratic: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje

Opomba: bolnike z manjkajočimi podatki smo šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

^a $p < 0,001$ v primerjavi s placebom; ^b $p < 0,001$ v primerjavi z etanerceptom

^c $p < 0,01$ v primerjavi s placebom

^d Bolniki z oceno srbenja na lestvici NRS ≥ 4 v izhodišču: placebo N = 135, zdravilo Taltz 80 mg Q4W N = 293, zdravilo Taltz 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

V študiji UNCOVER-3 je bilo randomiziranih 1.346 bolnikov (1:2:2:2) za prejemanje placeba ali zdravila Taltz (80 mg vsaka dva (Q2W) ali štiri tedne (Q4W) po 160-miligramskem začetnem odmerku) ali 50 mg etanercepta dvakrat na teden 12 tednov.

Preglednica 4 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu študije UNCOVER-3

Opazovani dogodki	Število bolnikov (%)				Razlika od placeba v stopnji odziva (95 % IZ)	
	placebo (N = 193)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	zdravilo Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	etanercept 50 mg dvakrat na teden (N = 382)	zdravilo Taltz 80 mg Q4W	zdravilo Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (čisto) ali "1" (minimalno)	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 "0" (čisto)	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)
Znižanje ocene srbenja na lestvici NRS $\geq 4^c$	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Razlaga kratic: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje;

Opomba: bolnike z manjkajočimi podatki smo šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

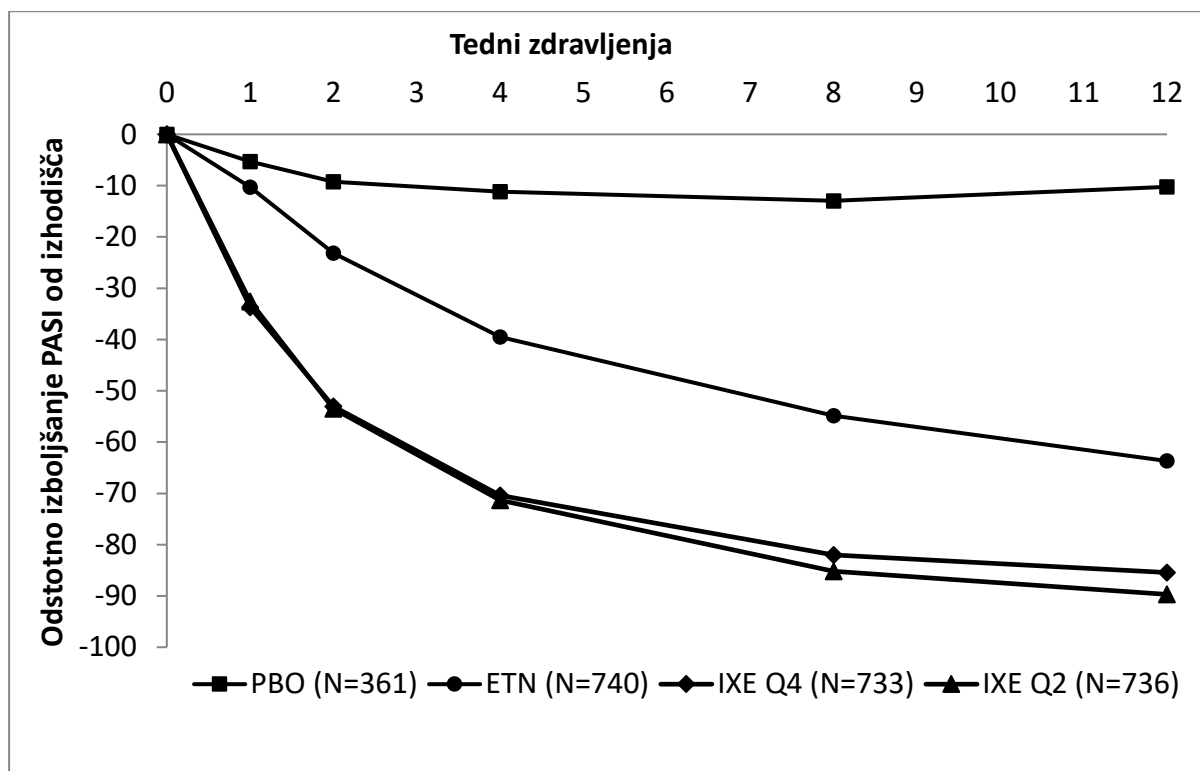
^a $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^b $p < 0,001$ v primerjavi z etanerceptom

^c Bolniki z oceno srbenja na lestvici NRS ≥ 4 v izhodišču: placebo N = 158, zdravilo Taltz 80 mg Q4W N = 313, zdravilo Taltz 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Zdravilo Taltz je bilo povezano s hitrim nastopom učinkovitosti s $> 50\%$ znižanjem povprečne ocene PASI do 2. tedna (Slika 1). Delež bolnikov, ki so dosegli PASI 75, je bil pomembno večji pri zdravlilu Taltz v primerjavi s placebom in etanerceptom že v 1. tednu. Približno 25 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, je doseglo oceno PASI < 5 do 2. tedna, več kot 55 % je doseglo oceno PASI < 5 do 4. tedna, ta delež pa se je povečal na 85 % do 12. tedna (v primerjavi s 3 %, 14 % in 50 % za etanercept). Pomembno zmanjšanje v jakosti srbenja so opazili v 1. tednu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz.

Slika 1. Ocena PASI, odstotkovno izboljšanje ob vsakem obisku po izhodišču (mBOCF) v populaciji, namenjeni za zdravljenje, v obdobju indukcijskega odmerjanja - UNCOVER-2 in UNCOVER-3



Učinkovitost in varnost zdravila Taltz sta bili dokazani ne glede na starost, spol, raso, telesno maso, resnost izhodiščne ocene PASI, mesto plakov, sočasnost psoriatičnega artritisa in predhodno zdravljenje z biološkim zdravilom. Zdravilo Taltz je bilo učinkovito pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s sistemsko terapijo ali biološkimi zdravili, niso bili izpostavljeni biološkimi zdravilom/zaviralcem TNF oziroma pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z biološkimi zdravili/zaviralci TNF neuspešno.

Pri bolnikih, ki se niso odzvali na etanercept, so imeli oceno sPGA (0,1) v 12. tednu v študiji UNCOVER-2 (N = 200) in so prešli na zdravljenje z zdravilom Taltz 80 mg Q4W po 4-tedenskem obdobju izpiranja, je 73 % in 83,5 % bolnikov doseglo oceno sPGA (0,1) oziroma PASI 75, po 12 tednih zdravljenja z zdravilom Taltz.

V obeh kliničnih študijah, ki sta vključevali aktivno primerjalno zdravilo (UNCOVER-2 in UNCOVER-3), je stopnja resnih neželenih dogodkov znašala 1,9 % tako za etanercept kot za zdravilo Taltz, stopnja prekinitve zdravljenja zaradi neželenih dogodkov pa je bila 1,2 % za etanercept in 2,0 % za zdravilo Taltz. Stopnja okužb je bila 21,5 % za etanercept in 26,0 % za zdravilo Taltz, pri čemer jih je bilo 0,4 % resnih za etanercept in 0,5 % za zdravilo Taltz.

Vzdrževanje odziva v 60. tednu in do 5 let

Bolniki, ki so bili najprej randomizirani za zdravljenje z zdravilom Taltz in ki so se v 12. tednu odzivali na zdravljenje (tj., ocena sPGA 0,1) v študijah UNCOVER-1 in UNCOVER-2, so bili znova

randomizirani za dodatnih 48 tednov zdravljenja s placebom ali zdravilom Taltz (80 mg vsake štiri (Q4W) ali dvanajst tednov (Q12W)).

Pri bolnikih, ki so se odzvali z oceno sPGA (0,1) v 12. tednu in so bili znova randomizirani v skupino brez zdravljenja (tj. placebo), je bil mediani čas do ponovnega pojava znakov (sPGA ≥ 3) 164 dni v integriranih študijah UNCOVER-1 in UNCOVER-2. Od teh bolnikov jih je 71,5 % znova doseglo oceno sPGA najmanj (0,1) v 12 tednih od ponovnega začetka zdravljenja z zdravilom Taltz 80 mg Q4W.

Preglednica 5 Vzdrževanje odziva in učinkovitosti v 60. tednu (študiji UNCOVER-1 in UNCOVER-2)

Opazovani dogodki	Število bolnikov (%)				Razlika od placeba v stopnji odziva (95 % IZ)	
	80 mg Q4W (indukcijsko zdravljenje) / placebo (vzdrževalno zdravljenje) (N=191)	80 mg Q2W (indukcijsko zdravljenje) / placebo (vzdrževalno zdravljenje) (N=211)	80 mg Q4W (indukcijsko zdravljenje) / 80 mg Q4W (vzdrževalno zdravljenje) (N=195)	80 mg Q2W (indukcijsko zdravljenje) / 80 mg Q4W (vzdrževalno zdravljenje) (N=221)	80 mg Q4W (indukcijsko zdravljenje) / 80 mg Q4W (vzdrževalno zdravljenje)	80 mg Q2W (indukcijsko zdravljenje) / 80 mg Q4W (vzdrževalno zdravljenje)
Vzdrževana ocena sPGA "0" (čisto) ali "1" (minimalno)	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)
Vzdrževana ali zabeležena ocena sPGA 0 (čisto)	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)
Vzdrževana ali zabeležena ocena 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)
Vzdrževana ali zabeležena ocena 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)
Vzdrževana ali zabeležena ocena 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)

Razlaga kratic: N = število bolnikov v populaciji za analizo

Opomba: bolnike z manjkajočimi podatki smo šteli kot bolnike, ki se niso odzvali

^ap < 0,001 v primerjavi s placebom

Zdravilo Taltz je bilo učinkovito pri vzdrževanju odziva pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s sistemsko terapijo ali biološkimi zdravili, niso bili izpostavljeni biološkemu zdravilu/zaviralcu TNF oziroma pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z biološkimi zdravili/zaviralci TNF neuspešno.

Bistveno večja izboljšanja v 12. tednu od izhodišča so v primerjavi s placebom in etanerceptom dokazali pri psoriazi nohtov (merjeno z indeksom jakosti psoriaze nohtov NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)), psoriazi lasišča (merjeno z indeksom jakosti psoriaze lasišča PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index)) in palmoplantarni psoriazi (merjeno z indeksom jakosti palmoplantarne psoriaze PPASI (Psoriasis Palmoplantar Severity Index)) in so se ohranila v 60. tednu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz, ki so se v 12. tednu odzvali z oceno sPGA (0,1).

Od 591 preiskovancev, ki so med indukcijskim obdobjem v študijah UNCOVER-1, UNCOVER-2 in UNCOVER-3 prejeli zdravilo Taltz Q2W, nato pa Q4W, je 427 preiskovancev zaključilo 5-letno zdravljenje z zdravilom Taltz, pri čemer je bilo treba pri 101 bolniku odmerek povečati. Med bolniki, ki so opravili ocene v 264. tednu (N = 427), je imelo v 264. tednu oceno sPGA (0,1) 295 bolnikov (69 %), odziv PASI 90 289 bolnikov (68 %) in odziv PASI 100 205 bolnikov (48 %). Oceno DLQI so pridobili po indukcijskem obdobju v študijah UNCOVER-1 in UNCOVER-1, pri čemer je 113 bolnikov (66 %) doseglo odziv DLQI (0,1).

Kakovost življenja/izidi po navedbah bolnikov

V 12. tednu in v vseh študijah so zdravilo Taltz povezali s statistično pomembnim izboljšanjem kakovosti življenja, povezane z zdravjem, ocenjene s povprečnimi stopnjami zmanjšanja od izhodišča po dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI - Dermatology Life Quality Index) (zdravilo Taltz 80 mg Q2W od -10,2 do -11,1, zdravilo Taltz 80 mg Q4W od -9,4 do -10,7, etanercept od -7,7 do -8,0 in placebo -1,0 do -2,0). Bistveno večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, je dosegel oceno DLQI 0 ali 1. V vseh študijah je bistveno večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, dosegel znižanje ocene na lestvici srbenja NRS ≥ 4 točk v 12. tednu (84,6 % za zdravilo Taltz Q2W, 79,2 % za zdravilo Taltz Q4W in 16,5 % za placebo), učinek pa se je ohranil daljši čas, do 60. tedna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz, ki do imeli v 12. tednu oceno sPGA (0 ali 1). Dokazov o poslabšanju depresije pri zdravljenju z zdravilom Taltz, ki je trajalo do 60 tednov, glede na kratko lestvico depresivne simptomatologije za samoporočanje (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report) ni bilo.

Neposredni primerjalni študiji, opravljeni v obdobju trženja

IXORA-S:V dvojno slepi študiji je bilo zdravilo Taltz učinkovitejše od ustekinumaba za primarni opazovani dogodek študije, odziv PASI 90 v 12. tednu (preglednica 6). Hitrost odziva za opazovani dogodek PASI 75 je bila superiorna že v 2. tednu ($p < 0,001$) in za opazovani dogodek PASI 90 ter PASI 100 v 4. tednu ($p < 0,001$). Večja učinkovitost zdravila Taltz v primerjavi z ustekinumabom je bila dokazana tudi v podskupinah, stratificiranih glede na telesno maso.

Preglednica 6 Rezultati primerjalne študije iksekizumaba v primerjavi z ustekinumabom glede na odziv PASI

	12. teden		24. teden		52. teden	
	Taltz*	ustekinumab**	Taltz*	ustekinumab**	Taltz*	ustekinumab**
Bolniki (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 %)

* Iksekizumab 160 mg, dan kot polnilni odmerek, ki mu je sledil odmerek 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. in 12. tednu, nato pa 80 mg vsake 4 tedne.

** Odmerjanje na podlagi telesne mase: bolniki, zdravljeni z ustekinumabom, so prejeli 45 mg ali

90 mg v 0. in 4. tednu, nato pa na vsakih 12 tednov do 52. tedna (odmerki na podlagi telesne mase, v skladu z odobrenim odmerjanjem).

[§]p-vrednosti v primerjavi z ustekinumabom: $p < 0,001$ (p-vrednost je podana samo za primarni opazovani dogodek).

IXORA-R: Učinkovitost in varnost zdravila Taltz so preučevali tudi v 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi študiji z vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali zdravilo Taltz z guselkumabom, pri čemer je bilo zdravilo Taltz superiorno pri doseganju popolnega očiščenja kože že v 4. tednu in pri primarnem cilju študije (odziv PASI 100 v 12. tednu) ter neinferiorno pri odzivu PASI 100 v 24. tednu (preglednica 7).

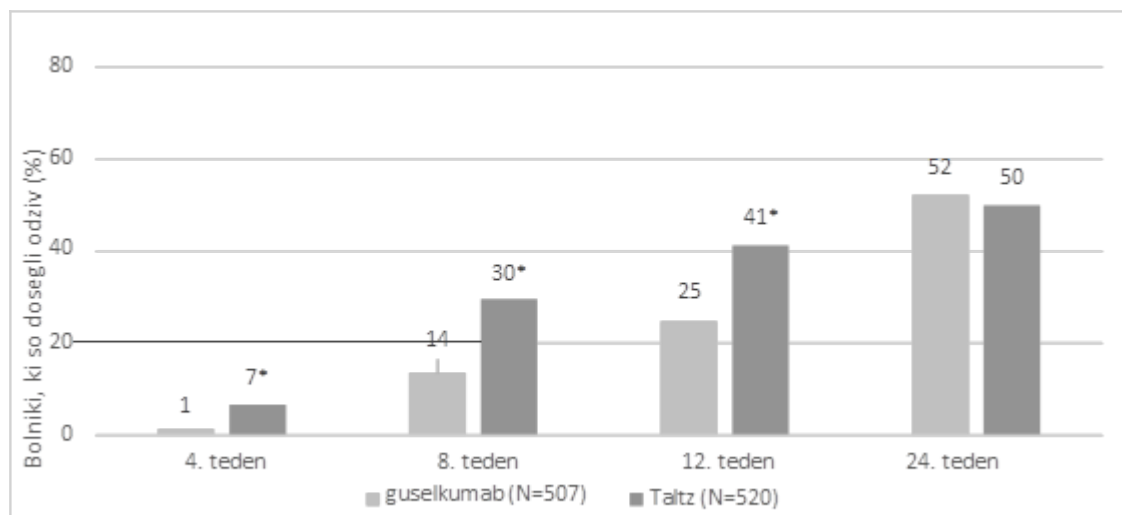
Preglednica 7 Odzivi učinkovitosti iz primerjalne študije iksekizumaba v primerjavi z guselkumabom, populacija z namenom zdravljenja^a

Opazovani dogodek	Časovna točka	Guselkumab (N = 507), odziv, n (%)	Iksekizumab (N=520), odziv, n (%)	Razlika (IXE - GUS), % (IZ)	P-vrednost
Primarni cilj					
PASI 100	12. teden	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	< 0,001
Glavni sekundarni cilji					
PASI 75	2. teden	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	< 0,001
PASI 90	4. teden	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	< 0,001
PASI 100	4. teden	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	< 0,001
PASI 90	8. teden	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	12. teden	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	< 0,001
PASI 50	1. teden	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	< 0,001
PASI 100	8. teden	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	< 0,001
PASI 100	24. teden	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Razlaga kratic: IZ = interval zaupanja; GUS = guselkumab; IXE = iksekizumab; N = število bolnikov v populaciji za analizo; n = število bolnikov v določeni kategoriji; PASI = indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psoriaro (Psoriasis Area and Severity Index); sPGA = statična zdravnikova splošna ocena (static Physician Global Assessment).

^a Opazovani dogodki so se zapirali v tem vrstnem redu.

Slika 2: Odziv PASI 100 v 4., 8., 12. in 24. tednu, NRI



* $p < 0,001$ v primerjavi z guselkumabom v 4., 8. in 12. tednu

NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation)

Učinkovitost pri genitalni psoriazi

Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo (IXORA-Q) so opravili pri 149 odraslih bolnikih (24 % žensk) z zmerno do hudo genitalno psoriazo (ocena sPGA za genitalije ≥ 3), najmanjšo vključenostjo površine telesa (BSA; body surface area - telesna površina) 1 % (60,4 % jih je imelo BSA ≥ 10 %) in preteklim neuspešnim zdravljenjem ali intoleranco na najmanj eno topično zdravljenje genitalne psoriaze. Bolniki so imeli najmanj zmerno psoriazo s plaki (definirano kot oceno sPGA ≥ 3 in so bili kandidati za fototerapijo in/ali sistemsko zdravljenje) v obdobju najmanj 6 mesecev.

Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom Taltz, so prejeli začetni odmerek 160 mg, ki mu je sledil odmerek 80 mg vsaka 2 tedna v obdobju 12 tednov. Primarni končni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli vsaj odziv "0" (čisto) ali "1" (minimalno) na lestvici sPGA za genitalije (sPGA za genitalije 0/1). V 12. tednu je v skupini z zdravilom Taltz bistveno več bolnikov doseglo oceno sPGA za genitalije 0/1 in sPGA 0/1 v primerjavi s skupino s placebom, neodvisno od izhodiščne BSA (izhodiščna BSA 1 % – < 10 % oziroma ≥ 10 %: sPGA za genitalije »0« ali »1«: Taltz 71 %, oziroma 75 %; placebo: 0 %, oziroma 13 %). Bistveno večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, je dosegel zmanjšanje izraženosti PRO za genitalno bolečino, genitalno srbečico, vpliv genitalne psoriaze na spolno dejavnost in dermatološki indeks kakovosti življenja (Dermatology Quality of Life Index – DLQI).

Preglednica 8 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu pri odraslih bolnikih z genitalno psoriazozo v preskušanju IXORA-Q; NRI ^a

Končni opazovani dogodki	Taltz	Placebo	Razlika od placeba (95-odstotni interval zaupanja)
Število randomiziranih bolnikov (N)	N = 75	N = 74	
Ocena sPGA za genitalije »0« ali »1«	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA »0« ali »1«	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N z izhodiščno oceno srbenja GPSS NRS ≥ 3	N = 62	N = 60	
Genitalno srbenje GPSS (izboljšanje za ≥ 3 točke)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N z izhodiščno oceno postavke 2 vprašalnika SFQ ≥ 2	N = 37	N = 42	
Postavka 2 vprašalnika SFQ »0« (nikoli omejeno) ali »1« (redko omejeno)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Okrajšave: NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation); sPGA = statična globalna ocena zdravnika (static Physician Global Assessment); GPSS = lestvica simptomov genitalne psoriazoze (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = vprašalnik o pogostnosti spolne aktivnosti (Sexual Frequency Questionnaire); DLQI = dermatološki indeks kakovosti življenja (Dermatology Quality of Life Index); ^bSkupna ocena DLQI 0,1 kaže na stanje kože, ki nima nobenega učinka na bolnikovo življenje. Ocena sPGA »0« ali »1« je enakovredna oceni »čisto« ali »minimalno«; NRS = številčna ocenjevalna lestvica.

Psoriza s plaki pri pediatrični populaciji

V randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom nadzorovano preskušanje (IXORA-Peds) so vključili 201 otroka, starega od 6 do manj kot 18 let, z zmerno do hudo psoriazozo s plaki (definirano z oceno sPGA ≥ 3, pri katerem je bolezen zajela ≥ 10 % telesne površine, ter z oceno PASI ≥ 12), ki je bil primeren za zdravljenje s fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pri katerem bolezen ni bila zadovoljivo urejena s topično terapijo.

Bolniki so bili randomizirani za prejemanje placeba (n = 56), etanercepta (n = 30) ali zdravila Taltz (n = 115), odmerjanje pa je bilo stratificirano glede na telesno maso:

< 25 kg: 40 mg v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 20 mg Q4W (n = 4)

od 25 kg do 50 kg: 80 mg v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg Q4W (n = 50)

> 50 kg: 160 mg v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 80 mg Q4W (n = 147)

Bolniki, ki so bili randomizirani za zdravljenje z etanerceptom (bolniki s hudo psoriazozo), so prejeli odmerek 0,8 mg/kg, pri tem pa niso presegle količine 50 mg na odmerek, vsak teden od 0. tedna do 11. tedna.

Odziv na zdravljenje so ocenili po 12 tednih, definiran pa je bil z deležem bolnikov, ki so dosegli sočasni primarni opazovani dogodek – oceno sPGA »0« ("čisto") ali »1« ("skoraj čisto") z izboljšanjem za najmanj 2 točki od izhodišča in z deležem bolnikov, ki so dosegli znižanje ocene PASI za vsaj 75 % (PASI 75) od izhodišča.

Drugi ocenjeni izidi v 12. tednu so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli ocene PASI 90, PASI 100, sPGA »0« in izboljšanje v jakosti srbenja, ki so ga merili z zmanjšanjem za vsaj 4 točke na lestvici srbenja z 11 točkami (NRS – Numeric Rating Scale).

Bolniki so imeli mediano izhodiščno oceno PASI 17, v obsegu od 12 do 49. Izhodiščna ocena sPGA je bila pri 49 % "hudo" ali "zelo hudo". Od vseh bolnikov jih je 22 % prejelo predhodno fototerapijo, 32 % bolnikov pa je prejelo predhodno konvencionalno sistemsko terapijo za zdravljenje psoriaze. 25 % bolnikov (n = 43) je bilo mlajših od 12 let (14 % bolnikov [n = 24] je bilo starih od 6 do 9 let, 11 % bolnikov [n = 19] je bilo starih od 10 do 11 let); 75 % (n = 128) je bilo starih 12 let ali več.

Podatki o kliničnem odzivu so predstavljeni v Preglednici 9.

Preglednica 9 Rezultati učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s psoriazo s plaki; NRI

Končni opazovani dogodki	Taltz ^a (N = 115) n (%)	Placebo (N = 56) n (%)	Razlika v primerjavi s placebo (95-% IZ)	Etanercept ^b (N = 30) n (%)	Razlika v primerjavi z etanerceptom (95-% IZ) ^b
sPGA »0« ("čisto") ali »1« ("skoraj čisto") ^c					
4. teden	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
12. teden ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA »0« ("čisto") ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75					
4. teden	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
12. teden ^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)
Lestvica srbenja NRS (izboljšanje za ≥4 točke) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) ^f	Ni ocenjeno.	---

Okrajšave: N = število bolnikov v populaciji za zdravljenje; NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation).

^a V 0. tednu so preiskovanci prejeli 160 mg, 80 mg ali 40 mg zdravila Taltz, ki so mu 12 tednov sledili odmerki 80 mg, 40 mg ali 20 mg vsake 4 tedne, glede na kategorijo telesne mase.

^b Primerjave z etanerceptom so bile izvedene v podpopulaciji bolnikov izven ZDA in Kanade, kjer so bolniki imeli hudo psoriazo (N za zdravilo Taltz = 38).

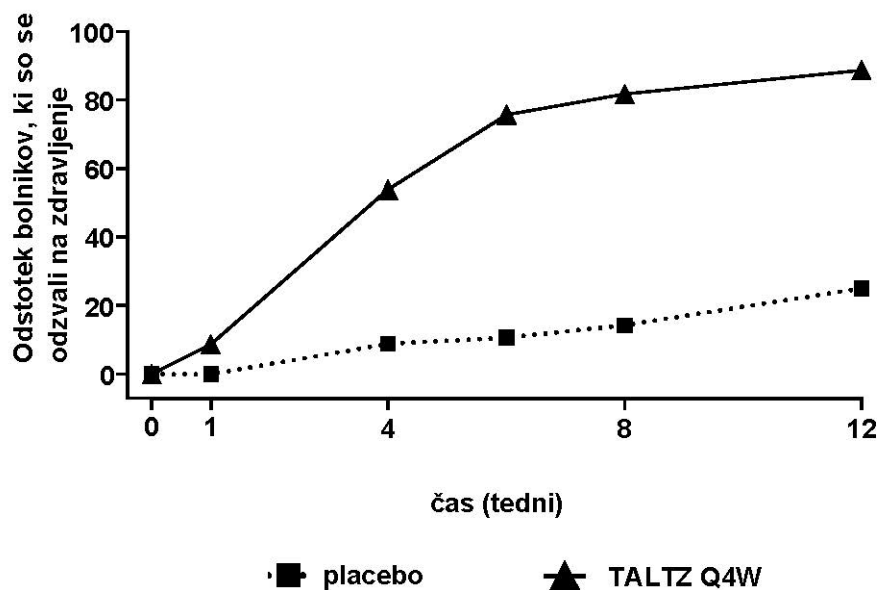
^c Sočasni primarni opazovani dogodki.

^d Rezultati v 12. tednu.

^e Ocena srbenja na lestvici NRS (izboljšanje za ≥4 točke) pri bolnikih z izhodiščno oceno srbenja na lestvici NRS. Število bolnikov v populaciji za zdravljenje (ITT – Intent to Treat) z izboljšanjem za ≥4 točke na lestvici NRS je znašalo, kot sledi: Taltz, n = 83; placebo, n = 40.

^f p < 0,001

Slika 3. Odstotek bolnikov, ki so dosegli oceno PASI 75 pri pediatrični psoriazi do 12. tedna



Bolniki v skupini za zdravljenje z iksekizumabom so imeli klinično pomembno višje odzive CDLQI/DLQI (0,1) v 12. tednu (NRI), v primerjavi s placebom. Razlika med skupinami zdravljenja je bila očitna že v 4. tednu.

V 12. tednu je prišlo do večjih izboljšanj od izhodišča, v primerjavi s placebom, pri psoriazi nohtov (merjeno z indeksom jakosti psoriaze nohtov [NAPSI = 0: Taltz 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), pri psoriazi lasišča (merjeno z indeksom jakosti psoriaze lasišča [PSSI = 0: Taltz 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) in pri palmoplantarni psoriazi (merjeno z indeksom jakosti palmoplantarne psoriaze [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Psoriatični artritis

Zdravilo Taltz so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze pri 780 bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom (\geq otekli in \geq 3 boleči sklepi). Bolniki so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa (po razvrstitvenih merilih za psoriatični artritis CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) mediano 5,33 leta in trenutne spremembe na koži zaradi psoriaze s plaki (94,0 %) ali dokumentirano anamnezo psoriaze s plaki, pri tem pa je imelo 12,1 % bolnikov zmerno do hudo psoriaro s plaki v izhodišču. V izhodišču je imelo več kot 58,9 % bolnikov s psoriatičnim artritisom entezitis, 22,3 % bolnikov s psoriatičnim artritisom pa daktilitis. Primarni opazovani dogodek v obeh študijah je bil odziv ACR 20 (American College of Rheumatology) v 24. tednu, ki mu je sledilo dolgoročno podaljšano obdobje od 24. tedna do 156. tedna (3 leta).

V študiji psoriatičnega artritisa 1 (SPIRIT-P1) so bili bolniki z aktivnim psoriatičnim artritisom, ki še niso bili zdravljeni z biološkimi zdravili, randomizirani za prejemanje placeba, adalimumaba 40 mg enkrat na vsaka 2 tedna (referenčna skupina z aktivno kontrolo), zdravila Taltz 80 mg enkrat na vsaka 2 tedna (Q2W) ali 80 mg enkrat na vsake 4 tedne (Q4W). Oba režima z zdravilom Taltz sta vključevala 160-miligramski začetni odmerek. 85,3 % bolnikov v tej študiji je v preteklosti prejelo zdravljenje z vsaj enim konvencionalnim imunomodulirajočim protirevmatičnim zdravilom. 53 % bolnikov je sočasno uporabljalo MTX v povprečnem tedenskem odmerku 15,8 mg. 67 % bolnikov, ki so sočasno uporabljali MTX, je prejelo odmerek 15 mg ali več. Bolniki, ki so imeli v 16. tednu nezadosten odziv, so prejeli rešilno zdravljenje (prilagoditev osnovnemu zdravljenju). Bolniki, ki so

prejemali Taltz Q2W ali Q4W, so obdržali svoj izvorno dodeljeni odmerek zdravila Taltz. Bolniki, ki so prejeli adalimumab ali placebo, so bili znova randomizirani v razmerju 1 : 1 v skupini z zdravilom Taltz Q2W ali Q4W v 16. ali 24. tednu glede na svoj odziv na zdravljenje. 243 bolnikov je zaključilo 3-letno podaljšano obdobje zdravljenja z zdravilom Taltz.

Študija psoriatičnega artritisa 2 (SPIRIT-P2) je vključevala bolnike, ki so bili v preteklosti že zdravljeni z zaviralcem TNF in so zdravljenje z zaviralcem TNF prekinili zaradi nezadostne učinkovitosti ali zaradi neprenašanja zdravila (bolniki z nezadostnim odzivom na zaviralce TNF). Bolniki so bili randomizirani za prejemanje placeba, zdravila Taltz 80 mg enkrat na vsaka 2 tedna (Q2W) ali 80 mg enkrat na vsake 4 tedne (Q4W). Oba režima z zdravilom Taltz sta vključevala 160-miligramski začetni odmerek. 56 % bolnikov se ni zadovoljivo odzvalo na 1 zaviralec TNF, 35 % bolnikov pa se ni zadovoljivo odzvalo na 2 zaviralca TNF. Študija SPIRIT-P2 je ocenjevala 363 bolnikov, od katerih je 41 % sočasno uporabljalo MTX v povprečnem tedenskem odmerku 16,1 mg. 73,2 % bolnikov, ki so sočasno uporabljali MTX, je prejelo odmerek 15 mg ali več. Bolniki, ki so imeli v 16. tednu nezadosten odziv, so prejeli rešilno zdravljenje (prilagoditev osnovnemu zdravljenju). Bolniki, ki so prejeli Taltz Q2W ali Q4W, so obdržali svoj izvorno dodeljeni odmerek zdravila Taltz. Bolniki, ki so prejeli placebo, so bili znova randomizirani v razmerju 1 : 1 v skupini z zdravilom Taltz Q2W ali Q4W v 16. ali 24. tednu glede na svoj odziv na zdravljenje. 168 bolnikov je zaključilo 3-letno podaljšano obdobje zdravljenja z zdravilom Taltz.

Znaki in simptomi

Zdravljenje z zdravilom Taltz je v 24. tednu pomembno izboljšalo ocene za merjenje aktivnosti bolezni, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 10).

Preglednica 10 Rezultati učinkovitosti v študijah SPIRIT-P1 in SPIRIT-P2 v 24. tednu

Opazovani dogodki	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2							
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Razlika v stopnji odziva v primerjavi s placebom (95- odstotni IZ)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Razlika v stopnji odziva v primerjavi s placebom (95- odstotni IZ)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Odziv ACR 20, n (%)													
24. teden	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		
Odziv ACR 50, n (%)													
24. teden	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		
Odziv ACR 70, n (%)													
24. teden	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		
Minimalna aktivnost bolezni (MDA), n (%)													
24. teden	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		
Odziva ACR 50 in PASI 100 pri bolnikih s psoriaro s prizadetostjo kože \geq 3 % BSA v izhodišču, n (%)													

Opazovani dogodki	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Razlika v stopnji odziva v primerjavi s placebom (95- odstotni IZ)		PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Razlika v stopnji odziva v primerjavi s placebom (95- odstotni IZ)	
24. teden	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

Okrajšave: ACR 20/50/70 = Stopnja odziva 20 %/50 %/70 % glede na lestvico Ameriškega združenja za revmatologijo (American College of Rheumatology); ADA = adalimumab; BSA = telesna površina (body surface area); IZ = interval zaupanja; Q4W = Taltz 80 mg vsake 4 tedne; Q2W = Taltz 80 mg vsaka 2 tedna; N = število bolnikov v analizirani populaciji; n = število bolnikov v posamezni kategoriji; NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali. (Non-Responder Imputation); PASI 100 = 100-odstotno izboljšanje obolelega območja in jakosti psoriaze; PBO = placebo.

Opomba: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje v 16. tednu ali pa so prenehali jemati zdravilo oz. so njihovi podatki manjkali, so bili za analize v 24. tednu upoštevani kot neodzivni na zdravljenje. Sočasno uporabljana konvencionalna imunomodilirajoča protirevmatična zdravila so vključevala MTX, leflunomid in sulfasalazin.

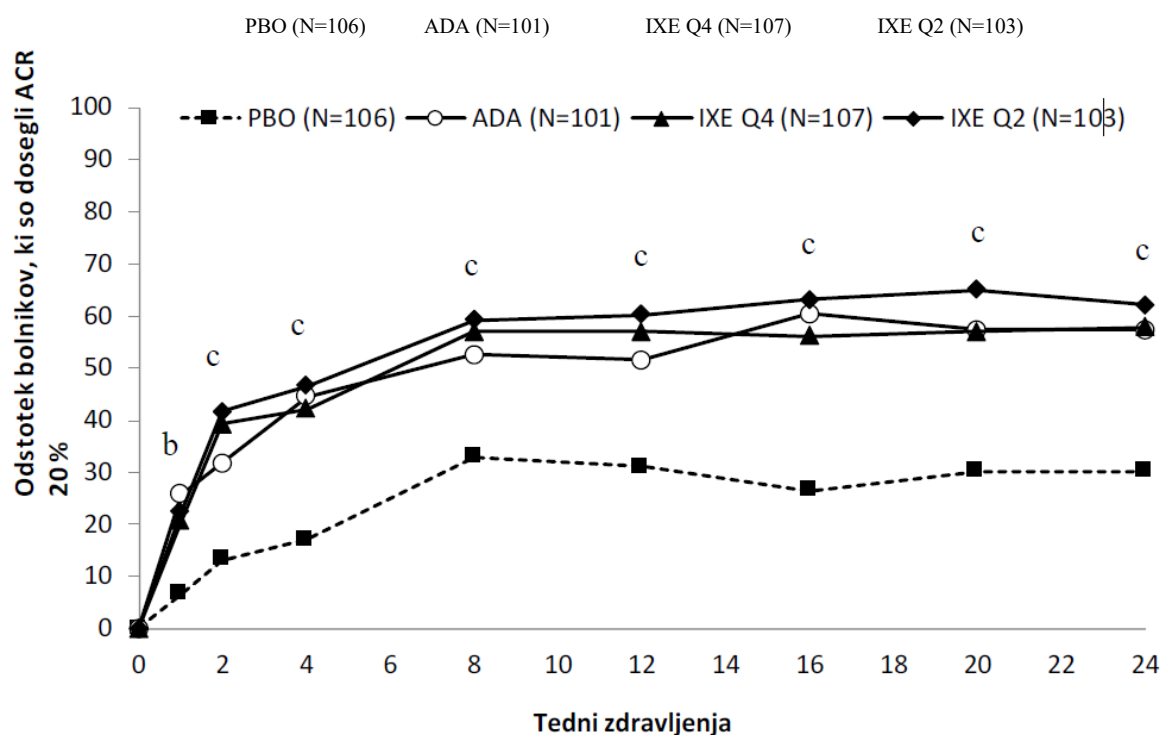
a p < 0,05; b p < 0,01; c p < 0,001 v primerjavi s placebom.

Pri bolnikih z že obstoječim daktilitisom ali entezitisom je zdravljenje z režimom Taltz Q4W v primerjavi s placebom povzročilo izboljšanje daktilitisa in entezitisa v 24. tednu (odprava: 78 % v primerjavi s 24 %; p < 0,001 in 39 % v primerjavi z 21 %; p < 0,01).

Pri bolnikih z BSA ≥ 3 % je znašalo izboljšanje v čistosti kože v 12. tednu, merjeno s 75-odstotnim izboljšanjem indeksa PASI (PASI 75), 67 % (94/141) pri bolnikih, zdravljenih z režimom Q4W, in 9 % (12/134) pri bolnikih, ki so prejeli placebo (p < 0,001). Delež bolnikov, ki so dosegli rezultat PASI 75, PASI 90 in PASI 100 v 24. tednu, je bil večji pri režimu Taltz Q4W v primerjavi s placebom (p < 0,001). Pri bolnikih s sočasno zmerno do hudo psoriaro in psoriatičnim artritisom je režim odmerjanja zdravila Taltz Q2W pokazal pomembno večjo stopnjo odziva za PASI 75, PASI 90 in PASI 100 v primerjavi s placebom (p < 0,001), in dokazal klinično pomembno korist v primerjavi z režimom odmerjanja Q4W.

Odzivi na zdravljenje z zdravilom Taltz so bili pomembno večji kot pri placebo že v 1. tednu za ACR 20, 4. tednu za ACR 50 in 8. tednu za ACR 70 in so se ohranili do 24. tedna; pri bolnikih, ki so ostali v študiji, so se učinki ohranili 3 leta.

Slika 4. Odziv ACR 20 v študiji SPIRIT-P1 v obdobju do 24. tedna



Za režima Taltz Q2W in Q4W: $b_p < 0,01$ in $c_p < 0,001$ v primerjavi s placebom.

V študijah SPIRIT-P1 in SPIRIT-P2 so opazili podobne odzive za ACR 20/50/70 pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, ne glede na to, ali so sočasno prejeli konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila, vključno z zdravljenjem z MTX, ali ne.

V študijah SPIRIT-P1 in SPIRIT-P2 so se izboljšanja pokazala v vseh komponentah ocen ACR, vključno z bolnikovo oceno bolečine. V 24 tednu je delež bolnikov, ki so dosegli odziv glede na prilagojene kriterije odzivnosti bolnikov s psoriatičnim artritisom (PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria), večji pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Taltz, kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

V študiji SPIRIT-P1 se je učinkovitost ohranila do 52. tedna, ocenjeno po merilih ACR 20/50/70, minimalne aktivnosti bolezni (MDA - Disease Activity), odpravljanju entezitisa, odpravljanju daktilitisa in stopnjah odziva PASI 75/90/100.

Učinkovitost in varnost zdravila Taltz je bila dokazana ne glede na starost, spol, raso, trajanje bolezni, izhodiščno telesno maso, izhodiščno prizadetost kože, izhodiščni C-reaktivni protein, izhodiščno oceno na lestvici DAS28-CRP, sočasno uporabo kortikosteroidov in predhodno zdravljenje z biološkim zdravilom. Zdravilo Taltz je bilo učinkovito pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z biološkim zdravilom, pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni biološkemu zdravilu in pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z biološkim zdravilom ni bilo uspešno.

V študiji SPIRIT-P1 je 63 bolnikov zaključilo 3-letno zdravljenje z iksekizumabom Q4W. Od 107 bolnikov, randomiziranih na iksekizumab Q4W (analiza NRI v populaciji ITT), so v 156. tednu pri 54 bolnikih (50 %) opazili odziv ACR20, pri 41 bolnikih (38 %) odziv ACR50, pri 29 bolnikih (27 %) odziv ACR70 in pri 36 bolnikih (34 %) odziv MDA.

V študiji SPIRIT-P2 je 70 bolnikov zaključilo 3-letno zdravljenje z iksekizumabom Q4W. Od 122 bolnikov, randomiziranih na iksekizumab Q4W (analiza NRI v populaciji ITT), so v 156. tednu pri 56 bolnikih (46 %) opazili odziv ACR20, pri 39 bolnikih (32 %) odziv ACR50, pri 24 bolnikih (20 %) odziv ACR70 in pri 33 bolnikih (27 %) odziv MDA.

Rentgenografski odziv

V študiji SPIRIT-P1 je bilo zaviranje napredovanja strukturnih poškodb ocenjeno rentgenografsko in je bilo izraženo kot sprememba modificirane celotne Sharpove ocene (mTSS - modified total Sharp score-) in njenih komponent, ocene erozije (ES - Erosion Score) in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - Joint Space Narrowing score-) v 24. in 52. tednu, v primerjavi z izhodiščem. Podatki iz 24. tedna so predstavljeni v Preglednici 11.

Preglednica 11 Sprememba modificirane celotne Sharpove ocene v študiji SPIRIT-P1

					Razlika v primerjavi s placebo (95-odstotni IZ)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Izhodiščna ocena, povprečje (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	ni podatka	ni podatka
Sprememba od izhodišča v 24 tednu, 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

Okrajšave: ADA = adalimumab; IZ = interval zaupanja; Q4W = Taltz 80 mg vsake 4 tedne; Q2W = Taltz 80 mg vsaka 2 tedna; LSM = povprečna vrednost najmanjših kvadratov; N = število bolnikov v analizirani populaciji; PBO = placebo; SE = standardna napaka; SD = standardni odklon.

^bp < 0,01; ^cp < 0,001 v primerjavi s placebo.

Zdravilo Taltz je zavrlo rentgenografsko napredovanje poškodb sklepov (Preglednica 11) v 24. tednu in odstotek bolnikov brez rentgenografskega napredovanja poškodb sklepov (definiranih kot sprememba od izhodišča v mTSS ≤ 0,5) od randomizacije do 24. tedna je znašal 94,8 % za Taltz Q2W (p < 0,001), 89,0 % za Taltz Q4W (p = 0,026), 95,8 % za adalimumab (p < 0,001), vsakokrat v primerjavi s 77,4 % za placebo. V 52. tednu je povprečna sprememba od izhodišča pri mTSS znašala 0,27 za placebo/Taltz Q4W, 0,54 za Taltz Q4W/Taltz Q4W in 0,32 za adalimumab/Taltz Q4W. Odstotek bolnikov brez rentgenografskega napredovanja poškodb sklepov od randomizacije do 52. tedna je znašal 90,9 % za placebo/Taltz Q4W, 85,6 % za Taltz Q4W/Taltz Q4W in 89,4 % za adalimumab/Taltz Q4W. Bolniki brez strukturnega napredovanja od izhodišča (opredeljenega kot mTSS ≤ 0,5) v skupinah zdravljenja so bili: placebo/Taltz Q4W 81,5 % (N = 22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6 % (N = 53/72) in adalimumab/Taltz Q4W 88,2 % (N = 30/34).

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

V obeh študijah, SPIRIT-P1 in SPIRIT-P2, se je pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz Q2W (p < 0,001) in Q4W (p < 0,001), pokazalo pomembno izboljšanje telesne zmogljivosti v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, kot so ocenili z vprašalnikom za oceno zdravja HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) v 24. tednu, in se je v študiji SPIRIT-P1 ohranilo do 52. tedna.

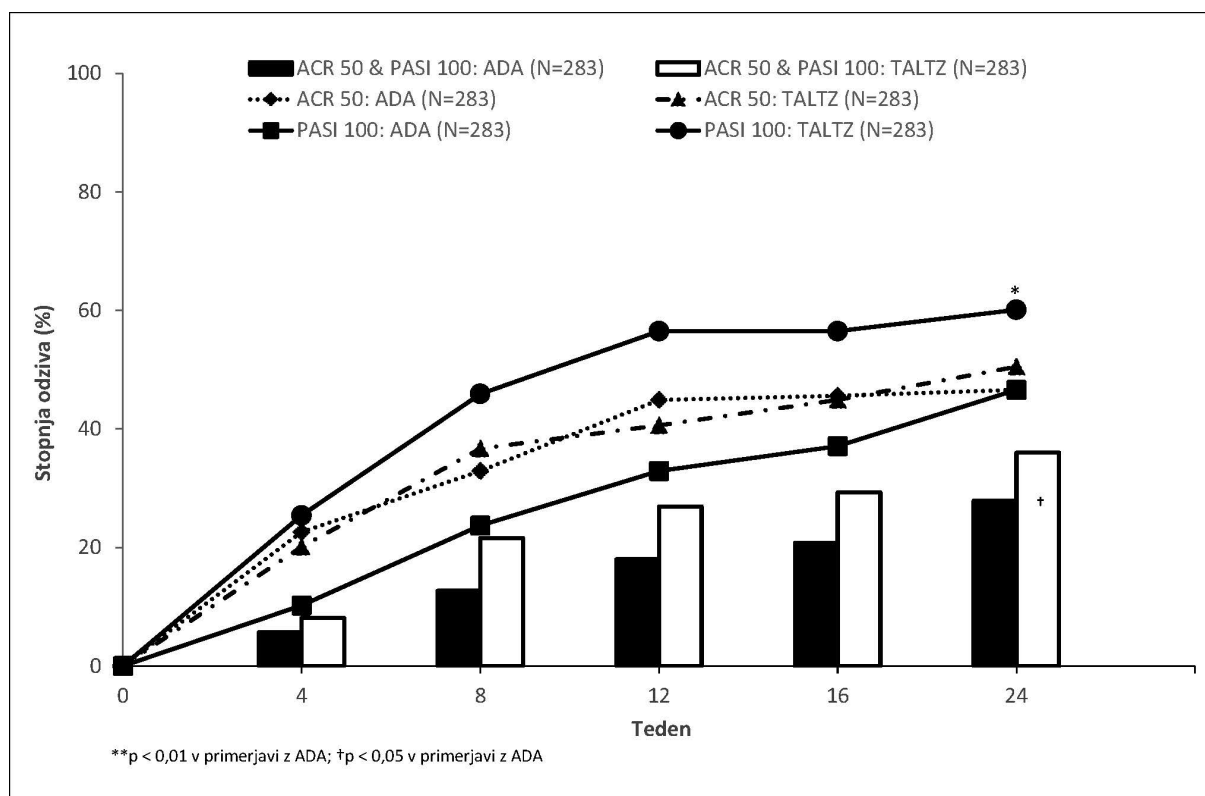
Bolniki, zdravljeni z zdravilom Taltz, so poročali o izboljšanju kakovosti življenja, povezane z zdravjem, kot so ocenili z vprašalnikom za oceno zdravja SF-36 PCS (Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey) (p < 0,001). Opazili so tudi izboljšanje pri oceni utrujenosti, kot so ocenili na lestvici NRS za komponento izraženosti utrujenosti (p < 0,001).

Neposredna primerjalna študija 4. faze v obdobju trženja

Učinkovitost in varnost zdravila Taltz so preučevali v multicentrični, randomizirani, odprti študiji, slepi za ocenjevalca, z vzporednima skupinama (SPIRIT-HSH), v kateri so zdravilo Taltz primerjali z adalimumabom (ADA) pri 566 bolnikih s PsA, ki se še niso zdravili z biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (bDMARD- biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs). Bolnike so ob izhodišču stratificirali glede na sočasno uporabo cDMARD in prisotnost zmerne do hude psoriaze (PASI \geq 12, BSA \geq 10 in sPGA \geq 3).

Zdravilo Taltz je bilo superiorno na ADA pri primarnem cilju študije: sočasnemu doseganju odziva ACR 50 in PASI 100 v 24. tednu (zdravilo Taltz 36,0 % v primerjavi z ADA 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % interval zaupanja [0,5 %, 15,8 %]). Pokazali so tudi neinferiornost zdravila Taltz (predhodno določena meja -12 %) glede na ADA pri odzivu ACR 50 (analiza ITT: zdravilo Taltz 50,5% v primerjavi z ADA 46,6%; 3,9-odstotna razlika v primerjavi z ADA; 95 % interval zaupanja [-4,3 %; 12,1 %]; analiza PPS za zdravilo Taltz; 52,3 %, ADA: 53,1%, razlika -0,8 % [IZ: -10,3 %; 8,7 %]) in superiornost pri odzivu PASI 100 v 24. tednu (60,1 % pri zdravilu Taltz v primerjavi s 46,6 % pri ADA, $p = 0,001$), ki sta bila glavna sekundarna opazovana dogodka v študiji. V 52. tednu je večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz, v primerjavi z ADA hkrati dosegel odziva ACR50 in PASI 100 [39 % (111/283) v primerjavi s 26 % (74/283)] in PASI 100 [64 % (182/283) v primerjavi z 41 % (117/283)]. Zdravljenji z zdravilom Taltz in ADA sta privedli do podobnih odzivov ACR50 [49,8 % (141/283) v primerjavi z 49,8 % (141/283)]. Odzivi pri zdravilu Taltz so bili skladni ne glede na to, ali se je uporabljalo v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom.

Slika 5. Stopnje odziva med 0. in 24. tednom za primarni opazovani dogodek (hkratni odziv ACR 50 in PASI 100) ter glavne sekundarne opazovane dogodke (ACR 50; PASI 100) [populacija ITT, NRI]**



*Zdravilo Taltz 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg vsaka 2 tedna do 12. tedna in potem vsake 4 tedne pri bolnikih z zmerno do hudo psorizao s plaki ali 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg vsake 4 tedne pri drugih bolnikih; ADA 80 mg v 0. tednu, nato 40 mg vsaka 2 tedna od 1. tedna dalje pri bolnikih z zmerno do hudo psorizao s plaki ali 40 mg v 0. tednu in nato 40 mg vsaka 2 tedna pri drugih bolnikih. Ravni značilnosti so podane samo za opazovani dogodek, ki je bil opredeljen vnaprej in testiran glede večkratnosti primerjav.

Aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz so ocenili pri 960 odraslih bolnikih z aksialnim spondiloartritisom v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah (dveh pri radiografskem in eni pri neradiografskem aksialnem spondiloartritisu).

Radiografski aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz so ocenili pri 657 bolnikih v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah (COAST-V in COAST-W) pri odraslih bolnikih, ki so imeli aktivno bolezen, opredeljeno z vrednostjo Bathovega indeksa aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 , in skupno bolečino v hrbtu ≥ 4 po številski ocenjevalni lestvici kljub zdravljenju z nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID). V obeh študijah so imeli bolniki ob izhodišču simptome povprečno 17 let (mediana 16 let). Ob izhodišču je približno 32 % bolnikov prejelo sočasno zdravljenje s cDMARD.

V študiji COAST-V so ocenili 341 bolnikov, predhodno nezdravljenih z biološkimi zdravili, ki so v tednu 0 prejeli zdravilo Taltz 80 mg ali 160 mg, čemur je sledilo 80 mg vsaka 2 tedna (Q2W) ali vsake

4 tedne (Q4W), adalimumab 40 mg vsaka 2 tedna ali placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo, so bili v tednu 16 ponovno randomizirani za prejetje zdravila Taltz (začetni odmerek 160 mg, ki mu je sledilo 80 mg Q2W ali Q4W). Bolniki, ki so prejeli adalimumab, so bili v 16. tednu ponovno randomizirani za prejetje zdravila Taltz (80 mg Q2W ali Q4W).

V študiji COAST-W so ocenili 316 bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z enim ali dvema zaviralcema TNF (90 % se jih je odzvalo nezadostno, 10 % pa zaviralcev TNF ni prenašalo). Vsi bolniki so se zdravili z zdravilom Taltz 80 ali 160 mg v tednu 0, čemur je sledilo 80 mg Q2W ali Q4W, ali s placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo, so bili v 16. tednu ponovno randomizirani za prejetje zdravila Taltz (začetni odmerek 160 mg, ki mu je sledilo 80 mg Q2W ali Q4W).

Primarni končni opazovani dogodek v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa (Assessment of Spondyloarthritis International Society) 40 (ASAS40).

Klinični odziv

V obeh študijah so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Taltz 80 mg Q2W ali Q4W, v 16. tednu dokazali večja izboljšanja v odzivih ASAS40 in ASAS20 v primerjavi s placebo (preglednica 12). Odzivi so bili med bolniki podobni ne glede na sočasna zdravljenja. V študiji COAST-W so odzive opazili ne glede na število predhodnih zaviralcev TNF.

Preglednica 12 Rezultati učinkovitosti v 16. tednu študij COAST-V in COAST-W

	COAST-V, predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili				COAST-W, zdravljeni z zaviralcem TNF		
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N = 81)	Placebo (N = 87)	Razlika od placeba ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90)	Taltz 80 mg Q4W ^c (N = 114)	Placebo (N = 104)	Razlika od placeba ^g
Odziv 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)**
Odziv 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							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	-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)***
Vrednost BASDAI							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	-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 hrbtnice po SPARCC^d							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	-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 (%) (nizka aktivnost bolezni), 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 (%) (neaktivna bolezen), 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							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	-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							
Sprememba od izhodišča Izhodišče	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)***

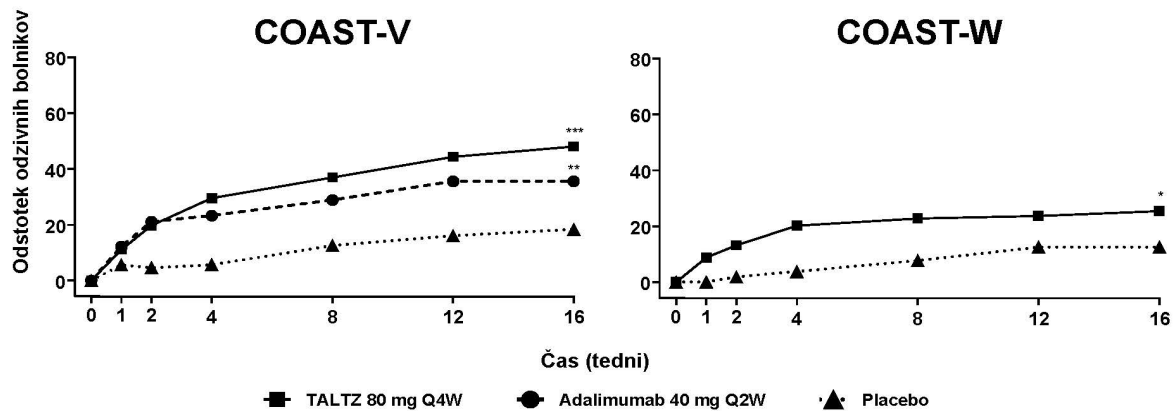
Okrajšave: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje; NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation); bolnike z manjkajočimi podatki so šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

ASAS HI = zdravstveni indeks po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index); ASDAS = ocena aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Bathov indeks aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = povprečna sprememba najmanjših kvadratov od izhodišča v 16. tednu; MRI hrbtenice po SPARCC = ocenjevanje hrbtenice z magnetnoresonančnim slikanjem po merilih Kanadskega konzorcija za raziskovanje spondiloartritisa (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) (lestvica s 23 diskovertebralnimi enotami)

- ^a V tednu 0 so bolniki prejeli 80 mg ali 160 mg zdravila Taltz.
 - ^b Odziv ASAS20 je opredeljen kot ≥ 20 -odstotno izboljšanje in absolutno izboljšanje od izhodišča za ≥ 1 enoto (razpon od 0 do 10) pri ≥ 3 od 4 področij (globalna bolnikova ocena, bolečina v hrbtenici, funkcioniranje in vnetje) ter brez poslabšanja za ≥ 20 % in ≥ 1 enoto (razpon od 0 do 10) na preostalem področju. Odziv ASAS40 je opredeljen kot ≥ 40 -odstotno izboljšanje in absolutno izboljšanje od izhodišča za ≥ 2 enoti pri ≥ 3 od 4 področij, brez poslabšanja na preostalem področju.
 - ^c Primarni končni opazovani dogodek.
 - ^d Število bolnikov ITT s podatki MRI ob izhodišču je naslednje: študija COAST-V: Taltz, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. Študija COAST-W: Taltz, $n = 58$; PBO, $n = 51$.
 - ^e Odziv BASDAI50, opredeljen kot izboljšanje vrednosti BASDAI za ≥ 50 % od izhodišča.
 - ^f ASAS HI: zdravstveni indeks po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa (ASAS HI) na vseh področjih.
 - ^g Navedene vrednosti so razlika v % (95-odst. IZ) za kategorične spremenljivke in razlika v LSM (95-odst. IZ) za zvezne spremenljivke.
 - ^h Naknadna analiza, ni korigirana glede večkratnosti primerjav.
 - ⁱ Vnaprej opredeljeno, vendar ni prilagojeno glede večkratnosti primerjav.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ v primerjavi s placebom.

V 16. tednu je prišlo do izboljšanj glavnih komponent meril odziva ASAS40 (bolečina v hrbtenici, BASFI, bolnikova globalna ocena, okorelost) in drugih meril aktivnosti bolezni, vključno s CRP.

Slika 6. Odstotek bolnikov, ki so dosegli odzive ASAS40 do 16. tedna v študijah COAST-V in COAST-W, NRI^a



^a Bolnike z manjkajočimi podatki so šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

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

Podobne odzive pri ASAS40 so pri bolnikih opazili ne glede na izhodiščne ravni CRP, izhodiščne vrednosti ASDAS in rezultate MRI hrbtenice po SPARCC. Odziv ASAS40 so dokazali ne glede na starost, spol, raso, trajanje bolezni, izhodiščno telesno maso, izhodiščno vrednost BASDAI in predhodno zdravljenje z biološkimi zdravili.

V študijah COAST-V in COAST-W se je učinkovitost ohranila do 52. tedna, kot so ocenjevali s končnimi opazovanimi dogodki, prikazanimi v preglednici 12, vključno z deleži odziva ASAS20, ASAS40, BASDAI in ASAS HI.

Z zdravjem povezani izidi

Pri bolečini v hrbtenici je prišlo do izboljšanj v primerjavi s placebom že v 1. tednu, kar se je ohranilo do 16. tedna [zdravilo Taltz v primerjavi s placebom: COAST-V -3,2 v primerjavi z -1,7; COAST-W -2,4 v primerjavi z -1,0]; pri utrujenosti in gibljivosti hrbtenice je prišlo do izboljšanj v primerjavi s placebom v 16. tednu. Izboljšanja pri bolečini v hrbtenici, utrujenosti in gibljivosti hrbtenice so se ohranila do 52. tedna.

Neradiografski aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz so ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji v 52-tedenskem s placebom nadzorovanem obdobjem (COAST-X) pri 303 odraslih bolnikih z aktivnim aksialnim spondiloartritisom, ki je trajal vsaj 3 mesece. Bolniki so morali imeti objektivne znake vnetja, na kar so kazale zvišane vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali sakroiliitis na magnetnoresonančnem slikanju (MRI), in odsotnost dokončnih radiografskih dokazov za strukturne poškodbe na sakroiliakalnih sklepkih. Bolniki so imeli aktivno bolezen, opredeljeno z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 , in bolečine v hrbtenici ≥ 4 po številski ocenjevalni lestvici (NRS) v razponu od 0 do 10, kljub zdravljenju z nesteroidnim protivnetnim zdravilom. Bolniki so se v tednu 0 zdravili z zdravilom Taltz 80 mg ali zdravilom Taltz 160 mg, čemur je sledilo 80 mg vsaka 2 tedna (Q2W) ali 80 mg vsake 4 tedne (Q4W), ali s placebom. Prilagajanje odmerka in/ali uvedba sočasnih zdravil (NSAID, cDMARD, kortikosteroidov, analgetikov) sta bila dovoljena od 16. tedna dalje.

Ob izhodišču so imeli bolniki simptome neradiografskega axSpA povprečno 11 let. Približno 39 % bolnikov je sočasno prejelo cDMARD.

Primarni končni opazovani dogodek je bil odstotek bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ASAS40 po merilih Mednarodnega združenja za oceno spondiloartritisa.

Klinični odziv

V primerjavi s placebom je višji odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Taltz 80 mg Q2W, v 16. tednu dosegel odziv ASAS40 (preglednica 13). Odzivi so bili podobni ne glede na sočasna zdravila.

Preglednica 13 Rezultati učinkovitosti študije COAST-X v 16. tednu, NRI^{a,b}

	Taltz 80 mg Q4W^c (N = 96)	Placebo (N = 105)	Razlika od placeba^h
Odziv ASAS20 ^d , n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5, 28,8)*
Odziv ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Sprememba od izhodišča	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3)***
Izhodišče	3,8	3,8	
Vrednost BASDAI			
Sprememba od izhodišča	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
Izhodišče	7,0	7,2	
MRI SIJ po SPARCC^f			
Sprememba od izhodišča	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
Izhodišče	5,1	6,3	
ASDAS < 2,1, n (%) (nizka aktivnost bolezni), NRI ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Sprememba od izhodišča	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
Izhodišče	33,5	32,6	

^a Okrajšave: N = število bolnikov v populaciji, namenjeni za zdravljenje; NRI = imputacija manjkajočih podatkov za bolnike, ki se niso odzvali (Non-Responder Imputation); ASDAS = ocena aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Bathov indeks aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); sprememba od izhodišča = povprečna sprememba najmanjših kvadratov od izhodišča v 16. tednu; MRI SIJ po SPARCC = ocenjevanje sakroiliakalnih sklepov z magnetnoresonančnim slikanjem po merilih Kanadskega konzorcija za raziskovanje spondiloartritisa (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada).

^b Bolnike z manjkajočimi podatki so šteli kot bolnike, ki se niso odzvali.

^c V tednu 0 so bolniki prejeli 80 mg ali 160 mg zdravila Taltz.

^d Odziv ASAS20 je opredeljen kot ≥ 20 -odstotno izboljšanje in absolutno izboljšanje od izhodišča za ≥ 1 enoto (razpon od 0 do 10) pri ≥ 3 od 4 področij (globalna bolnikova ocena, bolečina v hrbtenici, funkcioniranje in vnetje) ter brez poslabšanja za ≥ 20 % in ≥ 1 enoto (razpon od 0 do 10) na preostalem področju. Odziv ASAS40 je opredeljen kot ≥ 40 -odstotno izboljšanje in absolutno izboljšanje od izhodišča za ≥ 2 enoti pri ≥ 3 od 4 področij, brez poslabšanja na preostalem področju.

^e Primarni končni opazovani dogodek v 16. tednu.

^f Število bolnikov ITT s podatki MRI ob izhodišču in v 16. tednu je naslednje: Taltz, n = 85; PBO, n = 90

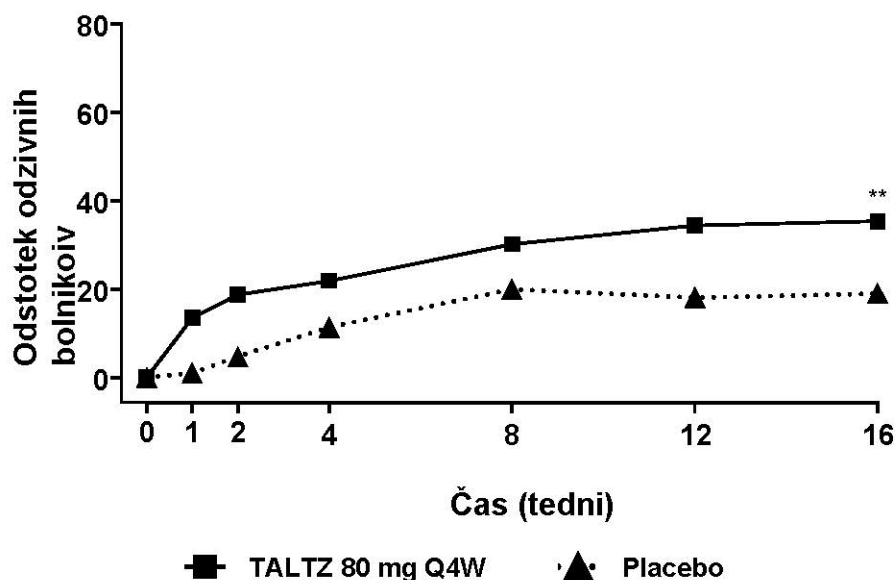
^g Bolnike z manjkajočimi podatki so šteli kot bolnike, ki se niso odzvali. Odstotki temeljijo na številu bolnikov v populaciji ITT z izhodiščnim ASDAS $\geq 2,1$.

^h Navedene vrednosti so razlika v % (95-odst. IZ) za kategorične spremenljivke in razlika v LSM (95-odst. IZ) za zvezne spremenljivke.

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

V 16. tednu so dokazali pomembna klinična izboljšanja glavnih komponent meril odziva ASAS40 (bolečina v hrbtenici, BASFI, bolnikova globalna ocena, okorelost) in drugih meril aktivnosti bolezni.

Slika 7. Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS40 do 16. tedna v študiji COAST-X, NRI^a



^a Bolniki z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni bolniki.

** $p < 0,01$ v primerjavi s placebom.

Učinkovitost se je ohranila do 52. tedna, kot so ocenjevali s končnimi opazovanimi dogodki, prikazanimi v preglednici 13.

Z zdravjem povezani izidi

Pri bolečini v hrbtenici je prišlo do izboljšanj v primerjavi s placebom že v 1. tednu, kar se je ohranilo do 16. tedna [zdravilo Taltz v primerjavi s placebom: COAST-X: -2,4 v primerjavi z -1,5]. Poleg tega je več bolnikov, ki je prejelo zdravilo Taltz, v 16. in 52. tednu doseglo dobro zdravstveno stanje (ASAS HI ≤ 5) v primerjavi s placebom.

Dolgoročni izidi pri aksialnem spondiloartritisu

Bolnikom, ki so zaključili eno od treh ključnih študij COAST-V/W/X (52 tednov), je bilo ponujeno sodelovanje v dolgoročni podaljšani in randomizirani odtegnitveni študiji (COAST-Y, pri čemer je bilo 350 bolnikov dodeljenih na zdravilo Taltz Q4W, 423 pa na zdravilo Taltz Q2W). Med tistimi, ki so dosegli remisijo, 157/773 (20,3 %) (ocena aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa [ASDAS] $< 1,3$ vsaj enkrat in brez ocene ASDAS $\geq 2,1$ po 16 in 20 tednih), je bilo 155 bolnikov, izpostavljenih zdravilu Taltz do 76 tednov, randomiziranih po 24 tednih študije COAST-Y (placebo, N = 53, Taltz Q4W, N = 48, in Taltz Q2W, N = 54); od teh jih je 148 (95,5 %) opravilo obisk po 64 tednih (placebo, N = 50, Taltz Q4W, N = 47, Taltz Q2W, N = 51). Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v randomizirani odtegnitveni populaciji, ki niso doživeli izbruha med 24. in 64. tednom (združeni

skupini z zdravilom Taltz Q2W in Taltz Q4W v primerjavi s placebom). Pomembno večji delež bolnikov (NRI) v združenih skupinah z zdravilom Taltz (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) in Taltz Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) ni doživel izbruha med 24. in 64. tednom v primerjavi s tistimi, ki so prešli z zdravila Taltz na placebo (54,7 % (29/53)). Zdravilo Taltz (tako v združeni skupini z zdravilom Taltz in v skupini z zdravilom Taltz Q4W) je pomembno podaljšalo čas do izbruha (test log rank $p < 0,001$ oziroma $p < 0,01$) v primerjavi s placebom.

Pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejemali zdravilo Taltz Q4W ($N = 157$), so se odzivi ASAS40, ASDAS $< 2,1$ in BASDAI50 ohranili do 116. tedna.

Cepjenja

V študiji z zdravimi preiskovanci, ki so prejeli dve inaktivirani cepivi (proti tetanusu in pnevmokokom), niso ugotovili nobenih varnostnih zadržkov za ti cepivi, ki so ju preiskovanci prejeli po dveh odmerkih iksekizumaba (160 mg, ki mu je sledil drugi odmerek 80 mg dva tedna kasneje). Podatki v zvezi s cepljenjem pa niso bili zadostni, da bi na njihovi podlagi lahko sklepali, da je imunski odziv na ti cepivi po dajanju zdravila Taltz zadosten.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Taltz za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje psoriaze s plaki in psoriatičnega artritisa/aksialnega spondiloartritisa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem odmerku iksekizumaba so bile pri bolnikih s psoriazo povprečne največje koncentracije dosežene v 4 do 7 dneh, pri razponu odmerkov od 5 do 160 mg. Povprečna največja koncentracija (SD) iksekizumaba v plazmi (C_{max}) je po začetnem odmerku 160 mg znašala 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Po začetnem odmerku 160 mg je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 8. tedna z režimom odmerjanja 80 mg Q2W. Povprečne ocene (SD) $C_{max,ss}$ in $C_{trough,ss}$ so 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ in 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Po prehodu z režima odmerjanja 80 mg Q2W na režim odmerjanja 80 mg Q4W v 12. tednu, bi bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po približno 10 tednih. Povprečne ocene (SD) $C_{max,ss}$ in $C_{trough,ss}$ so 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ in 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Povprečna biološka uporabnost iksekizumaba po subkutanem dajanju je znašala 54 % do 90 % v vseh analizah.

Porazdelitev

Glede na analize populacijske farmakokinetike je bil povprečni skupni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja 7,1 l.

Biotransformacija

Iksekizumab je monoklonsko protitelo, zato predvidevamo, da se razgradi v manjše peptide in aminokisliline prek katabolnih poti, na enak način kot endogeni imunoglobulini.

Izločanje

V analizi populacijske farmakokinetike je bil povprečni serumski očistek 0,0161 l/uro. Očistek ni odvisen od odmerka. Povprečna razpolovna doba izločanja, kot jo lahko ocenimo iz analize populacijske farmakokinetike, je pri bolnikih s psoriazo s plaki 13 dni.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost (AUC) je naraščala sorazmerno z odmerkom v razponu odmerkov od 5 do 160 mg, danih s subkutanim injiciranjem.

Farmakokinetične lastnosti pri različnih indikacijah

Farmakokinetične lastnosti zdravila Taltz so bile podobne pri indikacijah psoriaze s plaki, psoriatičnega artritisa, radiografskega aksialnega spondiloartritisa in neradiografskega aksialnega spondiloartritisa.

Starejši

Od 4.204 bolnikov s psoriazo s plaki, ki so bili izpostavljeni zdravilu Taltz v kliničnih študijah, je bil skupaj 301 bolnik star 65 let ali več, 36 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Od 1.118 bolnikov s psoriatičnim artritidom, ki so bili izpostavljeni zdravilu Taltz v kliničnih študijah, je bilo skupaj 122 bolnikov starih 65 let ali več, 6 bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Glede na analizo populacijske farmakokinetike z omejenim številom starejših bolnikov ($n = 94$ za starost ≥ 65 let in $n = 12$ za starost ≥ 75 let), je bil očistek pri starejših bolnikih in pri bolnikih, mlajših od 65 let, podoben.

Okvara ledvic ali jeter

Specifične klinične farmakološke študije za oceno vpliva okvare jeter in okvare ledvic na farmakokinetiko iksekizumaba niso bile opravljene. Pričakujemo lahko, da je izločanje nespremenjenega iksekizumaba IgG MAb prek ledvic majhno in manj pomembno; protitelesa IgG MAb se v glavnem izločajo prek znotrajceličnega katabolizma, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na očistek iksekizumaba.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s psoriazo (stari od 6 do manj kot 18 let) so prejeli iksekizumab v priporočenem režimu odmerjanja za pediatrično populacijo 12 tednov. Bolniki, ki so tehtali >50 kg, so imeli v 12. tednu v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno vrednost \pm standardni odklon C_{trough} 3,8 \pm 2,2 μ g/ml, bolniki, ki so tehtali od 25 do 50 kg, pa so imeli v 12. tednu v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno vrednost \pm standardni odklon C_{trough} 3,9 \pm 2,4 μ g/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka na podlagi študij toksičnosti s ponavljajočimi odmerki, ocen farmakološke varnosti in študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in toksičnosti za razvoj.

Dajanje subkutanih odmerkov 50 mg/kg iksekizumaba na teden opicam vrste javanski makak 39 tednov ni povzročilo nobene toksičnosti za organe ali neželenih učinkov na delovanje imunskega sistema (npr. na odziv s protitelesi, odvisen od celic T in dejavnost celic NK). Tedenski subkutani odmerek 50 mg/kg, ki so ga dali opicam, je približno 19-kratnik 160-miligramskega začetnega odmerka zdravila Taltz in pri opicah povzroči izpostavljenost (AUC), ki je najmanj 61-krat večja od predvidene povprečne izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku, ki prejema priporočeni režim odmerjanja.

Neklinične študije za oceno karcinogenega ali mutagenega potenciala iksekizumaba niso bile opravljene.

Pri spolno zrelih opicah vrste javanski makak, ki so 13 tednov prejemale iksekizumab v tedenskih subkutanih odmerkih po 50 mg/kg, niso opazili učinkov na reproduktivne organe, menstrualni cikel ali spermo.

V študijah toksičnosti za razvoj so dokazali, da iksekizumab prehaja prek placente in je bil prisoten v krvi mladičev do 6. meseca njihove starosti. Pri potomcih opic, ki so prejemale iksekizumab, so opazili višjo incidenco poporodnega pogina, v primerjavi s sočasnimi kontrolami. To je bilo povezano predvsem s prezgodnjo skotitvijo ali maternalnim zanemarjanjem mladičev, kar je v študijah na nehumanih primatih pogosto opaženo in se ne smatra za klinično pomembno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
polisorbat 80
voda za injekcije
natrijev hidroksid se lahko uporabi za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Taltz lahko hranite zunaj hladilnika največ 5 dni, pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml raztopine v brizgi iz prozornega stekla tipa I.
Brizga je vstavljena v enodmerni peresnik za enkratno uporabo.
Pakiranja vsebujejo 1, 2 ali 3 napolnjene injekcijske peresnike.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Skrbno upoštevajte navodila za uporabo peresnika, ki so priložena navodilu za uporabo zdravila.

Napolnjeni injekcijski peresnik je namenjen samo za enkratno uporabo.

Zdravila Taltz ne smete uporabljati, če so v raztopini vidni delci ali če je raztopina motna in/ali izrazito rjave barve.

Zdravila Taltz, ki je zmrznilo, ne smete uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. april 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 17. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE****1. IME ZDRAVILA**

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
iksekizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mg iksekizumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije. Poleg tega je bil morda dodan natrijev hidroksid za uravnavanje pH. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 1 ml raztopine

2 napolnjeni injekcijski brizgi z 1 ml raztopine

3 napolnjene injekcijske brizge z 1 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Če je pečat pretrgan, ne uporabljajte.
Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1085/004 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/15/1085/005 2 napoljnjeni injekcijski brizgi

EU/1/15/1085/006 3 napolnjene injekcijske brizge

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Taltz

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Taltz 80 mg injekcija
iksekizumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA****1. IME ZDRAVILA**

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
iksekizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 80 mg iksekizumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije. Poleg tega je bil morda dodan natrijev hidroksid za uravnavanje pH. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjeni injekcijski peresnik z 1 ml raztopine

2 napolnjena injekcijska peresnika z 1 ml raztopine

3 napolnjeni injekcijski peresniki z 1 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Če je pečat pretrgan, ne uporabljajte.
Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1085/001 1 napolnjeni injekcijski peresnik
EU/1/15/1085/002 2 napolnjena injekcijska peresnika
EU/1/15/1085/003 3 napolnjeni injekcijski peresniki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Taltz

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje
iksekizumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

iksekizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Taltz in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Taltz
3. Kako uporabljati zdravilo Taltz
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Taltz
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Taltz in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Taltz vsebuje učinkovino iksekizumab.

Zdravilo Taltz je namenjeno za zdravljenje spodaj opisanih vnetnih bolezni:

- psoriza s plaki pri odraslih,
- psoriza s plaki pri otrocih, starih 6 let in več, s telesno maso vsaj 25 kg, in pri mladostnikih
- psoriatični artritis pri odraslih,
- radiografski aksialni spondiloartritis pri odraslih,
- neradiografski aksialni spondiloartritis pri odraslih.

Iksekizumab sodi v skupino zdravil, imenovanih zaviralci interleukina (IL). To zdravilo deluje tako, da zavira aktivnost beljakovine, imenovane IL-17A, ki pripomore k nastanku psorize in vnetne bolezni sklepov in hrbtenice.

Psoriza s plaki

Zdravilo Taltz se uporablja za zdravljenje kožne bolezni, imenovane "psoriza s plaki" pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več, s telesno maso vsaj 25 kg, ter pri mladostnikih z zmerno do hudo boleznijo. Zdravilo Taltz zmanjšuje znake in simptome bolezni.

Zdravilo Taltz vam bo pomagalo izboljšati videz kože in zmanjšati vaše simptome, npr. luščenje, srbenje in bolečine.

Psoriatični artritis

Zdravilo Taltz se uporablja za zdravljenje bolezni, imenovane "psoriatični artritis", vnetne bolezni sklepov, ki jo pogosto spremlja psoriza, pri odraslih. Če imate psoriatični artritis, boste

najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali ali če jih ne boste prenašali, boste prejeli zdravilo Taltz za omejevanje znakov in simptomov bolezni. Zdravilo Taltz lahko uporabljate samostojno ali skupaj z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat.

Uporaba zdravila Taltz vam bo pomagala omejiti znake in simptome bolezni, izboljšati telesno zmogljivost (sposobnost opravljanja običajnih vsakodnevnih dejavnosti) ter upočasniti nastajanje poškodb v sklepih.

Aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz se uporablja za zdravljenje odraslih z vnetno boleznijo, ki prizadene predvsem hrbtenico in povzroča vnetje sklepov v hrbtenici, imenovano aksialni spondiloartritis. Če je bolezen vidna na rentgenskem posnetku, jo imenujemo »radiografski aksialni spondiloartritis«, če se pojavlja pri bolnikih brez znakov na rentgenskem posnetku, pa jo imenujemo »neradiografski aksialni spondiloartritis«. Če imate aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni, zmanjšanje vnetja in izboljšanje telesne zmogljivosti prejeli zdravilo Taltz.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Taltz

Ne uporabljajte zdravila Taltz

- če ste alergični na iksekizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični, se pred uporabo zdravila Taltz posvetujte z zdravnikom.
- če imate okužbo, ki jo je vaš zdravnik ocenil za pomembno (na primer aktivno tuberkulozo).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Taltz se posvetujte z zdravnikom:

- če imate trenutno okužbo ali če imate dolgotrajne ali ponavljajoče se okužbe.
- če imate vnetno bolezen prebavil, imenovano Crohnova bolezen.
- če imate vnetje debelega črevesja, imenovano ulcerozni kolitis.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze (npr. imunosupresiv ali fototerapijo z ultravijolično svetlobo) ali za zdravljenje psoriatičnega artritisa.

Vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis)

Če opazite trebušne krče in bolečino, drisko, izgubo telesne mase ali kri v blatu (znaki črevesnih težav), nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Taltz in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden začnete uporabljati zdravilo Taltz.

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Taltz lahko morda povzroči resne neželene učinke, vključno z okužbami in alergijskimi reakcijami. Med uporabo zdravila Taltz bodite pozorni na znake teh bolezni.

Takoj prenehajte uporabljati zdravilo Taltz in obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če opazite kakršne koli znake resne okužbe ali alergijske reakcije. Takšni znaki so navedeni v poglavju 4, pod naslovom "Resni neželeni učinki".

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje psoriaze s plaki pri otrocih, mlajših od 6 let, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Taltz

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro,

- če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Taltz vam ne smejo dati nekaterih cepiv.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Med nosečnostjo se je bolje izogibati uporabi zdravila Taltz. Vpliv tega zdravila na nosečnice ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, morate paziti, da se zaščitite pred zanositvijo in uporabljate ustrezno kontracepcijo v času, ko uporabljate zdravilo Taltz in še najmanj 10 tednov po zadnjem odmerku zdravila Taltz.

Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom, preden boste uporabili to zdravilo. Skupaj se bosta odločila, ali lahko dojite ali pa jemljete zdravilo Taltz. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Taltz.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Taltz najverjetneje nima vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Taltz vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 80-miligramski odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Taltz

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Zdravilo Taltz dajemo s podkožno injekcijo (imenovano subkutana injekcija). Z zdravnikom ali medicinsko sestro se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Taltz injicirali sami.

Za uporabo pri otrocih s telesno maso od 25 do 50 kg mora odmerke iksekizumaba 40 mg pripraviti in dati usposobljen zdravstveni delavec.

Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas zdravnik ali medicinska sestra ne pouči o tem. Po ustreznem usposabljanju vam lahko vaše injekcije zdravila Taltz daje tudi negovalec.

Uporabljajte opomnike, npr. zapise na koledar ali v dnevnik, da se boste spomnili na vaš naslednji odmerek in se izognili izpuščanju ali podvajanju odmerkov.

Zdravilo Taltz je namenjeno za dolgoročno zdravljenje. Zdravnik ali medicinska sestra bosta redno spremljala vaše stanje, da se bosta prepričala, ali ima zdravljenje želeni učinek.

Ena brizga vsebuje en odmerek zdravila Taltz (80 mg). Ena brizga dostavi le en odmerek. Brizge ne smete stresati.

Pred uporabo zdravila Taltz natančno preberite „Navodila za uporabo“ brizge.

Koliko zdravila Taltz je treba uporabiti in koliko časa ga uporabljamo

Zdravnik vam bo pojasnil, koliko zdravila Taltz potrebujete in kako dolgo.

Psoriza s plaki pri odraslih

- Prvi odmerek je 160 mg (2 brizgi po 80 mg) s subkutano injekcijo. To vam lahko da zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste uporabili odmerek 80 mg (1 brizga) v 2., 4., 6., 8., 10. in 12. tednu. Od 12. tedna dalje boste uporabljali odmerek 80 mg (1 brizga) vsake 4 tedne.

Psoriza s plaki pri otrocih (starost 6 let in več ter telesna masa vsaj 25 kg) in pri mladostnikih
Priporočeni odmerek, ki se daje s subkutanim injiciranjem, pri otrocih temelji na naslednjih kategorijah telesne mase:

Telesna masa otroka	Priporočeni začetni odmerek (0. teden)	Priporočeni odmerek vsake 4 tedne (Q4W) po tem
Več kot 50 kg	160 mg (2 injekcijski brizgi)	80 mg (1 injekcijska brizga)
Od 25 do 50 kg	80 mg (1 injekcijska brizga)	40 mg (potrebna je priprava odmerka)

Priprava 40 mg iksekizumaba za otroke

Odmerke iksekizumaba 40 mg mora pripraviti in dajati usposobljen zdravstveni delavec.

Uporaba zdravila Taltz ni priporočljiva pri otrocih s telesno maso, nižjo od 25 kg.

Psoriatični artritis

Za bolnike s psoriatičnim artritisom, ki imajo tudi zmerno do hudo psorizo s plaki:

- Prvi odmerek je 160 mg (2 brizgi po 80 mg) s subkutano injekcijo. To vam lahko da zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste uporabili odmerek 80 mg (1 brizga) v 2., 4., 6., 8., 10. in 12. tednu. Od 12. tedna dalje boste uporabljali odmerek 80 mg (1 brizga) vsake 4 tedne.

Za druge bolnike s psoriatičnim artritisom

- Prvi odmerek je 160 mg (2 brizgi po 80 mg) s subkutano injekcijo. To vam lahko da zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste uporabili odmerek 80 mg (1 brizga) vsake 4 tedne.

Aksialni spondiloartritis

Priporočeni odmerek je 160 mg (2 brizgi po 80 mg) s subkutano injekcijo v tednu 0, ki mu sledi 80 mg (1 brizga) vsake 4 tedne.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Taltz, kot bi smeli

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Taltz, kot bi smeli, ali če ste prejeli odmerek prej, kot je bilo predpisano, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Taltz

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Taltz, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Taltz

Zdravila Taltz ne smete prenehati uporabljati, ne da bi se pred tem pogovorili z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, se lahko simptomi psoriaze ali psoriatičnega artritisa znova pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, takoj prenehajte z uporabo zdravila Taltz in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč. Zdravnik se bo odločil, če in kdaj lahko znova začnete z zdravljenjem:

Možne resne okužbe (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) - znaki lahko vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje,
- občutek utrujenosti ali oteženega dihanja, kašelj, ki ne mine,
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj z mehurčki.

Resne alergijske reakcije (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) - znaki lahko vključujejo:

- težave pri dihanju ali požiranju,
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči omotico ali vrtoglavico,
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela,
- hudo srbenje na koži z rdečimi izpuščaji ali izboklinicami.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihalnih poti s simptomi, kot sta boleče grlo in zamašen nos,
- reakcije na mestu injiciranja (npr. pordela koža, bolečina).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- navzea.
- glivične okužbe kože, kot je npr. atletsko stopalo,
- bolečina v zadnjem delu grla,
- herpes na ustih, koži in sluznicah (mukokutani herpes simpleks).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- glivična okužba v ustih (ustna kandidaza),
- gripa,
- izcedek iz nosu,
- bakterijska okužba kože,
- koprivnica,
- izcedek iz oči s srbenjem, pordelostjo in otekanjem (konjunktivitis),
- znaki nizkih ravni belih krvničk, kot so povišana telesna temperatura, boleče grlo ali razjede v ustih zaradi okužb (nevtropenija),
- nizko število krvnih ploščic (trombocitopenija),
- ekcem,
- izpuščaj,

- hitro otekanje tkiv vratu, obraza, ust ali grla (angioedem),
- trebušni krči in bolečina, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki črevesnih težav).

Redki (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- glivična okužba požiralnika (kandidoza požiralnika).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Taltz

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki brizge in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Ne potiskajte do zadnje stene hladilnika.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Taltz lahko pustite zunaj hladilnika največ 5 dni, pri temperaturi do 30 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je brizga poškodovana, ali da je zdravilo motno, izrazito rjave barve ali da v njem plavajo delci.

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Taltz

- Učinkovina je iksekizumab.
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mg iksekizumaba v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije. Poleg tega je bil morda dodan natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Izgled zdravila Taltz in vsebina pakiranja

Zdravilo Taltz je raztopina v brizgi iz prozornega stekla. Barva raztopine je lahko brezbarvna do svetlo rumena.

Pakiranja vsebujejo 1, 2 ali 3 napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**Priprava 40 mg iksekizumaba za otroke s telesno maso od 25 do 50 kg**

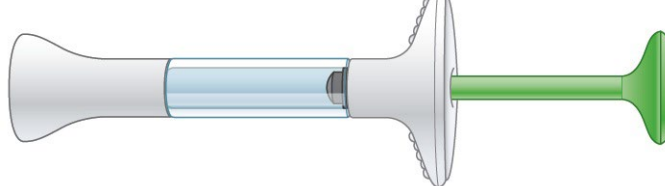
Odmerke iksekizumaba 40 mg mora pripraviti in dati usposobljen zdravstveni delavec.
Ko pripravljate predpisane pediatrične odmerke 40 mg, uporabljajte le napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Taltz 80 mg raztopina za injiciranje.

1. Iztisnite celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge v sterilno vialo iz prozornega stekla. Viale NE stresajte in NE vrtite.
2. Uporabite 0,5-mililitrsko ali 1-mililitrsko injekcijsko brizgo za enkratno uporabo in sterilno iglo, da iz vial potegnete predpisani odmerek (0,5 ml za 40 mg).
3. Zamenjajte iglo in uporabite sterilno iglo premera 27 (zunanji premer 0,413 mm, notranji premer 0,21 mm) za injiciranje zdravila bolniku. Neuporabljen iksekizumab v viali zavrzite.

Pripravljeni iksekizumab morate dati bolniku v 4 urah od prebadanja sterilne vial pri sobni temperaturi.

Navodila za uporabo**Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napoljeni injekcijski brizgi**

iksekizumab



Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge:

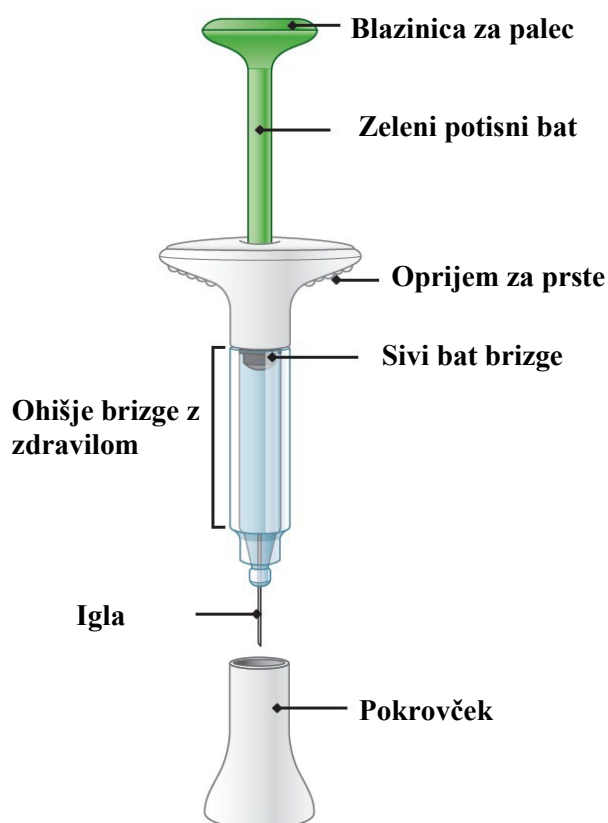
Pomembne točke, s katerimi morate biti seznanjeni

- Preden uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Taltz, preberite in natančno upoštevajte podrobna navodila. Navodila za uporabo shranite in jih po potrebi znova preberite.
- Napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek zdravila Taltz. Brizga je namenjena SAMO ZA ENKRATNO UPORABO.
- Brizge ne smete stresati.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam lahko pomagajo pri odločitvi, v katero mesto na vašem telesu si boste injicirali svoj odmerek.
- Preberite Navodilo za uporabo zdravila Taltz v tej škatli, da boste izvedeli več o vašem zdravilu.

NAVODILA ZA UPORABO

Pred uporabo napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Taltz, preberite in natančno upoštevajte podrobna navodila.

Vodič po delih



1 PRIPRAVITE SE

- 1a** **Vzemite brizgo iz hladilnika.** Pokrovčka igle ne snemajte z brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje. **Počakajte 30 minut**, da se brizga ogreje na sobno temperaturo, preden jo uporabite.

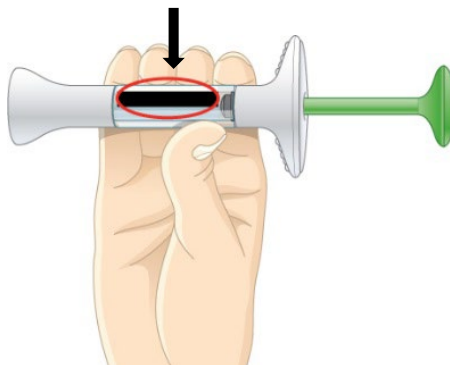


NE uporabljajte virov toplote za segrevanje zdravila, npr. mikrovalovne pečice, vroče vode ali neposredne sončne svetlobe.

- 1b** **Pripravite vse, kar boste potrebovali za injiciranje:**

- 1 alkoholni zloženeč
- 1 kroglico vate ali kos gaze
- 1 zbiralnik za ostre predmete za odstranjevanje brizg

1c Rok uporabnosti



Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo, ali so na njeni zunanosti kakršne koli poškodbe. Pokrovčka igle ne snemajte z brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Preglejte oznako. Prepričajte se, da je na oznaki ime Taltz.

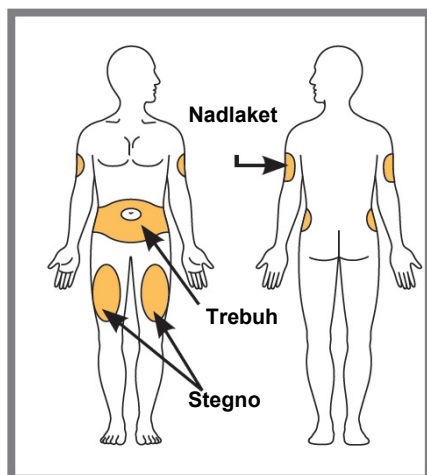
Zdravilo v brizgi mora biti bistro. Barva raztopine je lahko brezbarvna do svetlo rumenkasta.

Če opazite kar koli od naslednjega, **NE UPORABLJAJTE** brizge, temveč jo zavrzite po navodilih:

- Rok uporabnosti je pretečen.
- Videti je poškodovana.
- Zdravilo je motno, izrazito rjave barve ali pa vsebuje majhne delce.

1d Pred injiciranjem zdravila si umijte roke.

1e



Izberite mesto injiciranja.

Zdravilo lahko injicirate v trebuh (abdominalno področje), v stegno ali v nadlaket (hrbno stran roke). Za injiciranje v nadlaket boste potrebovali pomoč druge osebe.

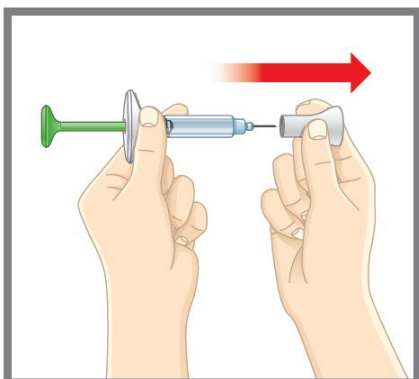
NE injicirajte zdravila na mesta, kjer je koža občutljiva, poškodovana, pordela ali trda ali na področja, kjer imate brazgotine ali strije. Zdravila **ne smete** injicirati manj kot 2,5 cm stran od popka.

Spreminjajte mesto injiciranja. **NE** injicirajte zdravila vsakokrat na isto mesto. Na primer: če ste si nazadnje injicirali zdravilo v levo stegno, si morate naslednjo injekcijo dati v desno stegno, trebuh ali nadlaket (hrbno stran roke).

1f Pripravite kožo. Z alkoholnim zložencem obrišite kožo. Injekcijsko mesto se mora pred injiciranjem zdravila posušiti na zraku.

2 INJICIRAJTE

2a

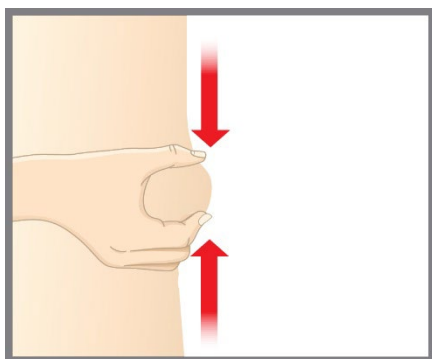


Snemite pokrovček igle in ga zavržite.

NE nameščajte znova pokrovčka igle – lahko bi poškodovali iglo ali pa se po nesreči z njo ranili.

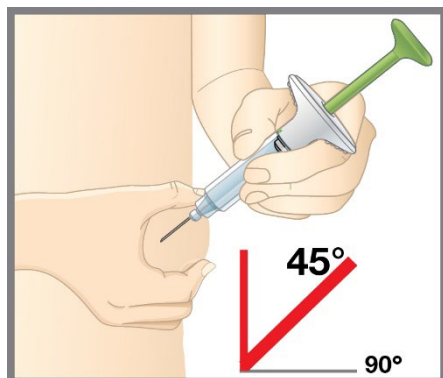
Igle se **NE** dotikajte.

2b

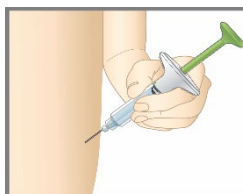


Nežno primite kožno gubo na mestu injiciranja in jo držite.

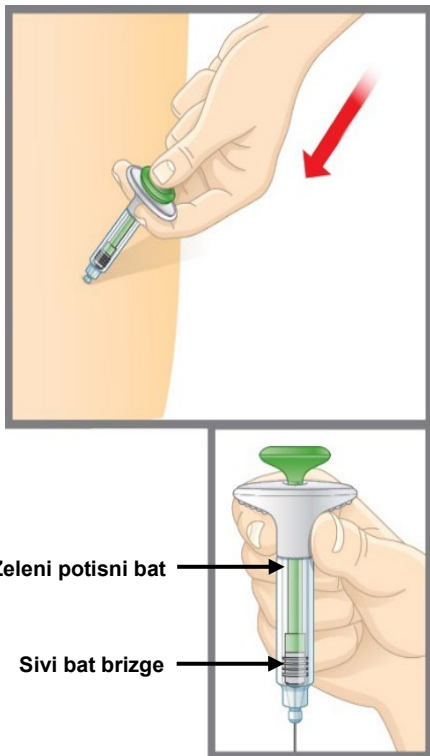
2c



Vstavite iglo v kožo pod kotom 45 stopinj. Nežno izpustite kožno gubo. Prepričajte se, da bo igla ostala pri miru.



2d



Potisnite bat.

Počasi potiskajte bat do konca, dokler ne injicirate vsega zdravila. Sivi bat brizge morate potisniti vse do konca brizge. Nežno izvlecite iglo iz kože.

Na mesto injiciranja pritisnite kroglico vate ali kos gaze. **NE** drgnite kože na mestu injiciranja, saj bi to povzročilo podplutbo. Morda bo iz mesta injiciranja priteklo nekaj kapelj krvi. To je normalno.

Ko je injiciranje končano, mora biti zeleni potisni bat viden skozi ohišje brizge.

3 ZAKLJUČITE

3a



Zavržite brizgo.

NE nameščajte znova pokrovčka igle. Brizgo zavržite v vsebnik za odlaganje igel oziroma po navodilih zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

Ko zavržete brizge v zbiralnik za ostre predmete:

- Brizgo zavržite v zbiralnik za ostre predmete oziroma po navodilih zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
- Polnega zbiralnika za ostre predmete ne reciklirajte.
- O načinu odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Varnostni nasveti

- Če imate vprašanja ali če potrebujete pomoč v zvezi s svojo napolnjeno injekcijsko brizgo, se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.
- Če imate težave z vidom, NE uporabljajte napolnjene injekcijske brizge brez pomoči osebe, ki je usposobljena za njeno uporabo.
- Napolnjene injekcijske brizge Taltz NE delite z nikomer drugim in je ne uporabite znova. S tem bi lahko prenesli okužbo ali pa bi dobili okužbo.
- Brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Če nimate zbiralnika za ostre predmete, se pri zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri pozanimajte, kje ga lahko dobite.

Pogosto zastavljena vprašanja

V: Kaj moram narediti, če v svoji brizgi opazim zračne mehurčke?

O: Občasni zračni mehurčki v brizgi so normalen pojav. Zdravilo Taltz se injicira podkožno (subkutano injiciranje). Zračni mehurčki pri tovrstnem injiciranju ne predstavljajo težav. Ne bodo vam škodili, niti ne bodo vplivali na vaš odmerek.

V: Kaj če opazim kapljico tekočine na konici igle, ko odstranim pokrovček igle?

O: Kapljica tekočine na konici igle je povsem običajna. Ne bo vam škodila, niti ne bo vplivala na vaš odmerek.

V: Kaj če ne morem potisniti bata?

O: Če se je bat zataknil ali je poškodovan:

- NE nadaljujte z uporabo brizge.
- Izvlecite iglo iz kože.

V: Kako vem, da je injiciranje končano?

O: Ko je vaše injiciranje končano:

- Zeleni potisni bat mora biti viden skozi ohišje brizge.
- Sivi bat brizge morate potisniti vse do konca brizge.

V: Kaj če brizgo pustim na sobni temperaturi dlje kot 30 minut?

O: Po potrebi lahko brizgo pustite zunaj hladilnika do 5 dni, pri temperaturi do 30 °C, če je zaščiten pred neposredno sončno svetlobo. Zdravilo Taltz je treba zavreči, če ga ne uporabite v obdobju 5 dni pri sobni temperaturi.

Preberite celotno navodilo za uporabo, ki je priloženo v tej škatli, da boste izvedeli več o vašem zdravilu.

Navodilo za uporabo

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

iksekizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Taltz in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Taltz
3. Kako uporabljati zdravilo Taltz
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Taltz
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Taltz in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Taltz vsebuje učinkovino iksekizumab.

Zdravilo Taltz je namenjeno za zdravljenje spodaj opisanih vnetnih bolezni:

- psoriza s plaki pri odraslih,
- psoriza s plaki pri otrocih, starih 6 let in več, s telesno maso vsaj 25 kg, ter pri mladostnikih
- psoriatični artritis pri odraslih,
- radiografski aksialni spondiloartritis pri odraslih,
- neradiografski aksialni spondiloartritis pri odraslih.

Iksekizumab sodi v skupino zdravil, imenovanih zaviralci interleukina (IL). To zdravilo deluje tako, da zavira aktivnost beljakovine, imenovane IL-17A, ki pripomore k nastanku psorize in vnetne bolezni sklepov in hrbtenice.

Psoriza s plaki

Zdravilo Taltz se uporablja za zdravljenje kožne bolezni, imenovane "psoriza s plaki" pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več, s telesno maso vsaj 25 kg, ter pri mladostnikih z zmerno do hudo boleznijo. Zdravilo Taltz zmanjšuje znake in simptome bolezni.

Zdravilo Taltz vam bo pomagalo izboljšati videz kože in zmanjšati vaše simptome, npr. luščenje, srbenje in bolečine.

Psoriatični artritis

Zdravilo Taltz se uporablja za zdravljenje bolezni, imenovane "psoriatični artritis" pri odraslih, vnetne bolezni sklepov, ki jo pogosto spremlja psoriza, pri odraslih. Če imate psoriatični artritis,

boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali ali jih ne boste prenašali, boste prejeli zdravilo Taltz za omejevanje znakov in simptomov bolezni. Zdravilo Taltz lahko uporabljate samostojno ali skupaj z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat.

Uporaba zdravila Taltz vam bo pomagala omejiti znake in simptome bolezni, izboljšati telesno zmogljivost (sposobnost opravljanja običajnih vsakodnevnih dejavnosti) ter upočasniti nastajanje poškodb v sklepih.

Aksialni spondiloartritis

Zdravilo Taltz se uporablja za zdravljenje odraslih z vnetno boleznijo, ki prizadene predvsem hrbtenico in povzroča vnetje sklepov v hrbtenici, imenovano aksialni spondiloartritis. Če je bolezen vidna na rentgenskem posnetku, jo imenujemo »radiografski aksialni spondiloartritis«, če se pojavlja pri bolnikih brez znakov na rentgenskem posnetku, pa jo imenujemo »neradiografski aksialni spondiloartritis«. Če imate aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni, zmanjšanje vnetja in izboljšanje telesne zmogljivosti prejeli zdravilo Taltz.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Taltz

Ne uporabljajte zdravila Taltz

- če ste alergični na iksekizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični, se pred uporabo zdravila Taltz posvetujte z zdravnikom.
- če imate okužbo, ki jo je vaš zdravnik ocenil za pomembno (na primer aktivno tuberkulozo).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Taltz se posvetujte z zdravnikom:

- če imate trenutno okužbo ali če imate dolgotrajne ali ponavljajoče se okužbe.
- če imate vnetno bolezen prebavil, imenovano Crohnova bolezen.
- če imate vnetje debelega črevesja, imenovano ulcerozni kolitis.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze (npr. imunosupresiv ali fototerapijo z ultravijolično svetlobo) ali za zdravljenje psoriatičnega artritisa.

Vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis)

Če opazite trebušne krče in bolečino, drisko, izgubo telesne mase ali kri v blatu (znaki črevesnih težav), nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Taltz in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

Če niste prepričani, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden začnete uporabljati zdravilo Taltz.

Bodite pozorni na okužbe in alergijske reakcije

Zdravilo Taltz lahko morda povzroči resne neželene učinke, vključno z okužbami in alergijskimi reakcijami. Med uporabo zdravila Taltz bodite pozorni na znake teh bolezni.

Takoj prenehajte uporabljati zdravilo Taltz in obvestite zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč, če opazite kakršne koli znake resne okužbe ali alergijske reakcije. Takšni znaki so navedeni v poglavju 4, pod naslovom "Resni neželeni učinki".

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje psoriaze s plaki pri otrocih, mlajših od 6 let, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ga pri tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Taltz

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro,

- če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Taltz vam ne smejo dati nekaterih cepiv.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Med nosečnostjo se je bolje izogibati uporabi zdravila Taltz. Vpliv tega zdravila na nosečnice ni znan. Če ste ženska v rodni dobi, morate paziti, da se zaščitite pred zanositvijo in uporabljate ustrezno kontracepcijo v času, ko uporabljate zdravilo Taltz in še najmanj 10 tednov po zadnjem odmerku zdravila Taltz.

Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom, preden boste uporabili to zdravilo. Skupaj se bosta odločila, ali lahko dojite ali pa jemljete zdravilo Taltz. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Taltz.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Taltz najverjetneje nima vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Taltz vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 80-miligramski odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Taltz

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Zdravilo Taltz dajemo s podkožno injekcijo (imenovano subkutana injekcija). Z zdravnikom ali medicinsko sestro se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Taltz injicirali sami.

Za uporabo pri otrocih s telesno maso od 25 do 50 kg mora odmerke iksekizumaba 40 mg pripraviti in dati usposobljen zdravstveni delavec.

Napolnjen peresnik Taltz 80 mg uporabite le za tiste otroke, ki potrebujejo odmerek 80 mg in ne potrebujejo priprave odmerka.

Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas zdravnik ali medicinska sestra ne pouči o tem. Po ustreznem usposabljanju vam lahko vaše injekcije zdravila Taltz daje tudi negovalec.

Uporabljajte opomnike, npr. zapise na koledar ali v dnevnik, da se boste spomnili na vaš naslednji odmerek in se izognili izpuščanju ali podvajanju odmerkov.

Zdravilo Taltz je namenjeno za dolgoročno zdravljenje. Zdravnik ali medicinska sestra bosta redno spremljala vaše stanje, da se bosta preprčala, ali ima vaše zdravljenje želeni učinek.

En peresnik vsebuje en odmerek zdravila Taltz (80 mg). En peresnik dostavi le en odmerek. Peresnika ne smete stresati.

Pred uporabo zdravila Taltz natančno preberite „Navodila za uporabo“ peresnika.

Koliko zdravila Taltz je treba uporabiti in koliko časa ga uporabljamo

Zdravnik vam bo pojasnil, koliko zdravila Taltz potrebujete in kako dolgo.

Psoriaza s plaki pri odraslih

- Prvi odmerek je 160 mg (2 peresnika po 80 mg) s subkutano injekcijo. To vam lahko da zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste uporabili odmerek 80 mg (1 peresnik) v 2., 4., 6., 8., 10. in 12. tednu. Od 12. tedna dalje boste uporabljali odmerek 80 mg (1 peresnik) vsake 4 tedne.

Psoriaza s plaki pri otrocih (starost 6 let in več ter telesna masa vsaj 25 kg) in pri mladostnikih
Priporočeni odmerek, ki se daje s subkutanim injiciranjem, pri otrocih temelji na naslednjih kategorijah telesne mase:

Telesna masa otroka	Priporočeni začetni odmerek (0. teden)	Priporočeni odmerek vsake 4 tedne (Q4W) po tem
Več kot 50 kg	160 mg (2 peresnika)	80 mg (1 peresnik)
Od 25 do 50 kg	80 mg (1 peresnik)	40 mg (potrebna je priprava odmerka)

Oderke iksekizumaba 40 mg mora pripraviti in dati usposobljen zdravstveni delavec, ki uporabi komercialno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Taltz 80 mg/1 ml.

Napolnjen peresnik Taltz 80 mg uporabite le za tiste otroke, ki potrebujejo odmerek 80 mg. Ne uporabljajte napolnjenega peresnika Taltz 80 mg za pripravo 40-miligramskega odmerka.

Uporaba zdravila Taltz ni priporočljiva pri otrocih s telesno maso, nižjo od 25 kg.

Psoriatični artritis

Za bolnike s psoriatičnim artritisom, ki imajo tudi zmerno do hudo psoriarzo s plaki:

- Prvi odmerek je 160 mg (2 peresnika po 80 mg) s subkutano injekcijo. To vam lahko da zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste uporabili odmerek 80 mg (1 peresnik) v 2., 4., 6., 8., 10. in 12. tednu. Od 12. tedna dalje boste uporabljali odmerek 80 mg (1 peresnik) vsake 4 tedne.

Za druge bolnike s psoriatičnim artritisom

- Prvi odmerek je 160 mg (2 peresnika po 80 mg) s subkutano injekcijo. To vam lahko da zdravnik ali medicinska sestra.
- Po prvem odmerku boste uporabili odmerek 80 mg (1 peresnik) vsake 4 tedne.

Aksialni spondiloartritis

Priporočeni odmerek je 160 mg (2 peresnika po 80 mg) s subkutano injekcijo v tednu 0, ki mu sledi 80 mg (1 peresnik) vsake 4 tedne.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Taltz, kot bi smeli

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Taltz, kot bi smeli, ali če ste prejeli odmerek prej, kot je bilo predpisano, obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Taltz

Če ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Taltz, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Taltz

Zdravila Taltz ne smete prenehati uporabljati, ne da bi se pred tem pogovorili z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, se lahko simptomi psoriaze ali psoriatičnega artritisa znova pojavijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, takoj prenehajte z uporabo zdravila Taltz in se posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč. Zdravnik se bo odločil, če in kdaj lahko znova začnete z zdravljenjem:

Možne resne okužbe (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) - znaki lahko vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje,
- občutek utrujenosti ali oteženega dihanja, kašelj, ki ne mine,
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj z mehurčki.

Resne alergijske reakcije (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) - znaki lahko vključujejo:

- težave pri dihanju ali požiranju,
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči omotico ali vrtoglavico,
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela,
- hudo srbenje na koži z rdečimi izpuščaji ali izboklinicami.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihalnih poti s simptomi, kot sta boleče grlo in zamašen nos,
- reakcije na mestu injiciranja (npr. pordela koža, bolečina).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- navzea,
- glivične okužbe kože, kot je npr. atletsko stopalo,
- bolečina v zadnjem delu grla,
- herpes na ustih, koži in sluznicah (mukokutani herpes simpleks).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- glivična okužba v ustih (ustna kandidaza),
- gripa,
- izcedek iz nosu,
- bakterijska okužba kože,
- koprivnica,
- izcedek iz oči s srbenjem, pordelostjo in otekanjem (konjunktivitis),
- znaki nizkih ravni belih krvničk, kot so povišana telesna temperatura, boleče grlo ali razjede v ustih zaradi okužb (nevtropenija),

- nizko število krvnih ploščic (trombocitopenija),
- ekcem,
- izpuščaji,
- hitro otekanje tkiv vratu, obraza, ust ali grla (angioedem),
- trebušni krči in bolečina, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki črevesnih težav).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- glivična okužba požiralnika (kandidoza požiralnika).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Taltz

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki peresnika in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Ne potiskajte do zadnje stene hladilnika.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Taltz lahko pustite zunaj hladilnika največ 5 dni, pri temperaturi do 30 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je peresnik poškodovan, ali da je zdravilo motno, izrazito rjave barve ali da v njem plavajo delci.

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Taltz

- Učinkovina je iksekizumab.
- En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg iksekizumaba v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije. Poleg tega je bil morda dodan natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Izgled zdravila Taltz in vsebina pakiranja

Zdravilo Taltz je raztopina v brizgi iz prozornega stekla. Barva raztopine je lahko brezbarvna do svetlo rumena.

Brizga je vstavljena v enodmerni peresnik za enkratno uporabo.

Pakiranja vsebujejo 1, 2 ali 3 napolnjenih injekcijskih peresnikov. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

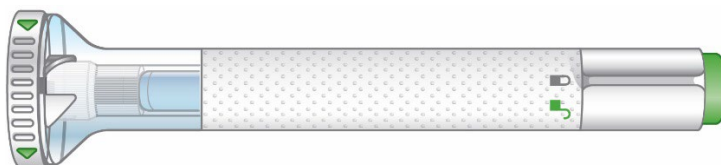
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Taltz 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

iksekizumab



Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika:

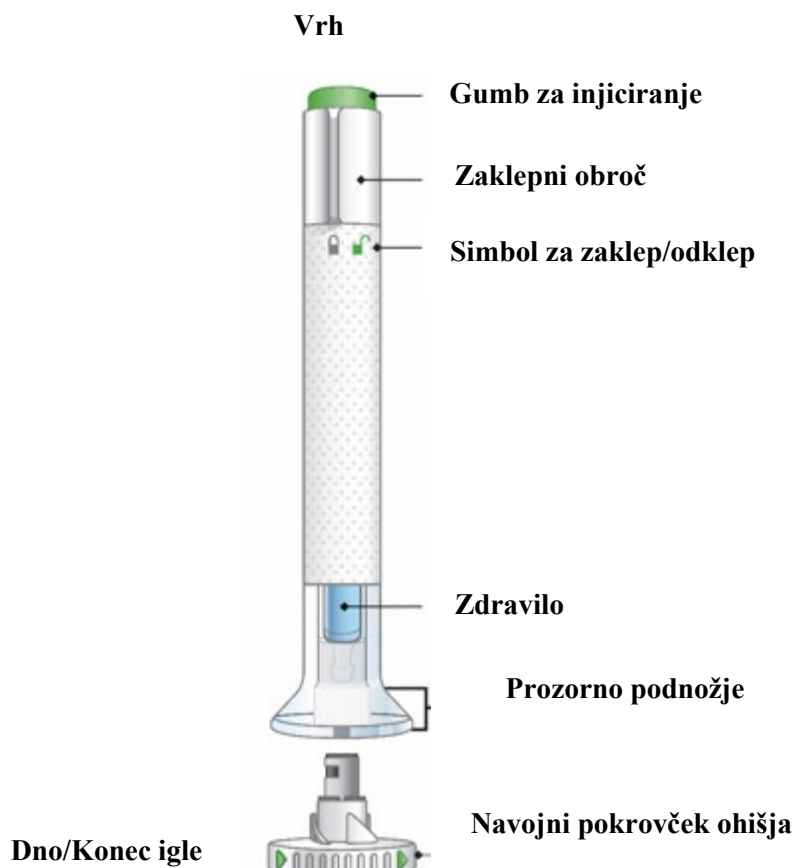
Pomembne točke, s katerimi morate biti seznanjeni

- Preden uporabite napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Taltz, preberite in natančno upoštevajte podrobna navodila. Navodila za uporabo shranite in jih po potrebi znova preberite.
- Napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 1 odmerek zdravila Taltz. Napolnjeni injekcijski peresnik je namenjen SAMO ZA ENKRATNO UPORABO.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete stresati.
- Napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje steklene dele. Z njim rokujte previdno. Če vam pade na trdo podlago, ga ne uporabljajte. Za injiciranje uporabite nov napolnjeni injekcijski peresnik.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam lahko pomagajo pri odločitvi, na katero mesto na vašem telesu si boste injicirali svoj odmerek.
- Preberite Navodilo za uporabo zdravila Taltz v tej škatli, da boste izvedeli več o vašem zdravilu.

NAVODILA ZA UPORABO

Predn uporabite napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Taltz, preberite in natančno upoštevajte podrobna navodila.

Vodič po delih



1 PRIPRAVITE SE

1a **Vzemite napolnjeni injekcijski peresnik iz hladilnika.** Pokrovčka ohišja ne snemajte, dokler niste pripravljene na injiciranje. **Počakajte 30 minut**, da se napolnjeni injekcijski peresnik ogreje na sobno temperaturo, preden ga uporabite.



NE uporabljajte virov toplote za segrevanje zdravila, npr. mikrovalovne pečice, vroče vode ali neposredne sončne svetlobe.

1b **Prpravite vse, kar boste potrebovali za injiciranje:**

- 1 alkoholni zloženeč
- 1 kroglico vate ali kos gaze
- 1 zbiralnik za ostre predmete za odstranjevanje injekcijskega peresnika po uporabi

1c



Preglejte napolnjeni injekcijski peresnik. Preglejte oznako. Prepričajte se, da je na oznaki ime Taltz.

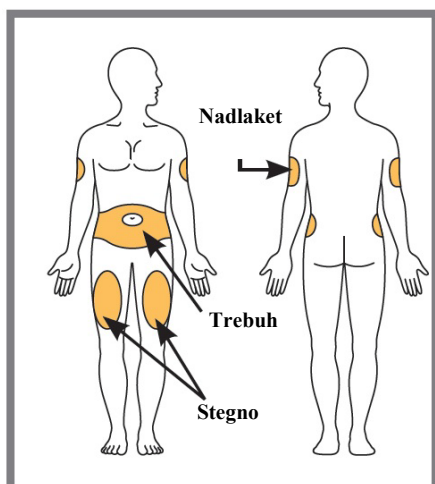
Zdravilo v brizgi mora biti bistro. Barva raztopine je lahko brezbarvna do svetlo rumena.

Če opazite kar koli od naslednjega, **NE UPORABLJAJTE** napolnjenega injekcijskega peresnika, temveč ga zavržite po navodilih:

- Rok uporabnosti je pretečen.
- Videti je poškodovan.
- Zdravilo je motno, izrazito rjave barve ali pa vsebuje majhne delce.

1d **Pred injiciranjem zdravila si umijte roke.**

1e



Izberite mesto injiciranja.

Zdravilo lahko injicirate v trebuh (abdominalno področje), v stegno ali v nadlaket (hrbno stran roke). Za injiciranje v nadlaket boste potrebovali pomoč druge osebe.

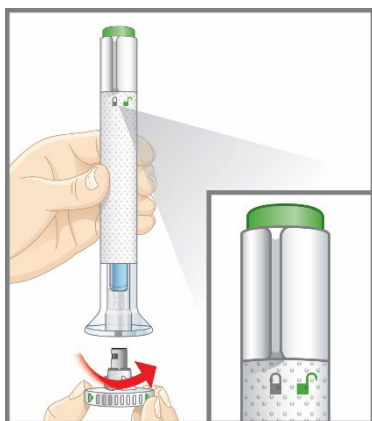
NE injicirajte zdravila na mesta, kjer je koža občutljiva, poškodovana, pordela ali trda ali na področja, kjer imate brazgotine ali strije. Zdravila **ne smete** injicirati manj kot 2,5 cm stran od popka.

Spreminjajte mesto injiciranja. **NE** injicirajte zdravila vsakokrat na isto mesto. Na primer: če ste si nazadnje injicirali zdravilo v levo stegno, si morate naslednjo injekcijo dati v desno stegno, trebuh ali nadlaket (hrbno stran roke).

1f **Pripravite kožo.** Z alkoholnim zložencem obrišite kožo. Injekcijsko mesto se mora pred injiciranjem zdravila posušiti na zraku.

2 INJICIRAJTE

2a



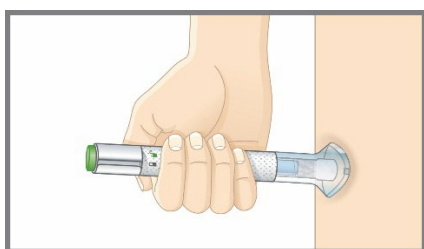
Prepričajte se, da je zaklepni obroč v zaklenjenem položaju.

Pokrovčka ohišja ne snemajte, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Igle se **NE** dotikajte.

Odvijte pokrovček ohišja.

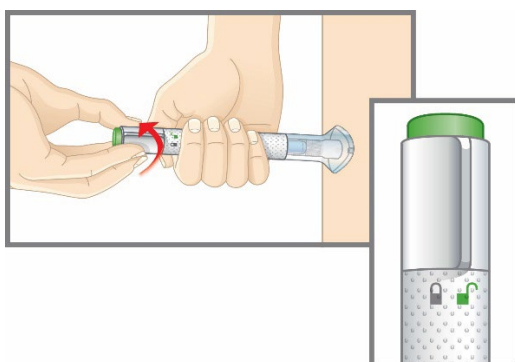
Odvrzite pokrovček podnožja v koš za odpadke. Pokrovčka podnožja vam ne bo treba znova namestiti – s tem bi lahko poškodovali iglo ali pa se po nesreči z njo ranili.

2b



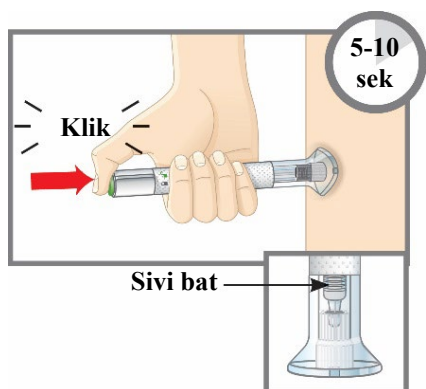
Prozorno podnožje namestite plosko in trdno na kožo.

2c



Držite podnožje na koži, nato pa obrnite zaklepni obroč v odklenjeni položaj. Zdaj ste pripravljeni na injiciranje.

2d



Pritisnite zeleni gumb za injiciranje.
Slišali boste glasen klik.

Še naprej trdno držite prozorno podnožje na koži. Približno 5 do 10 sekund po prvem kliku boste slišali drugi glasni klik. **Drugi glasni klik vam pove, da je injiciranje zaključeno.**

Prav tako boste zdaj videli sivi bat na vrhu prozornega podnožja.

Umaknite peresnik s kože.

Na mesto injiciranja pritisnite kroglico vate ali kos gaze. **NE** drgnite kože na mestu injiciranja, saj bi to povzročilo podplutbo. Morda bo iz mesta injiciranja priteklo nekaj kapelj krvi. To je normalno.

3 ZAKLJUČITE

3a



Zavržite peresnik.

NE nameščajte znova pokrovčka podnožja. Peresnik zavržite v zbiralnik za ostre predmete oziroma po navodilih zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

Ko zavržete injekcijski peresnik v zbiralnik za ostre predmete:

- Peresnik zavržite v zbiralnik za ostre predmete oziroma po navodilih zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.
- Polnega zbiralnika za ostre predmete ne reciklirajte.
- O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Varnostni nasveti

- Če imate vprašanja ali če potrebujete pomoč v zvezi s svojim napolnjenim injekcijskim peresnikom, se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.
- Če imate težave z vidom, NE uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika brez pomoči osebe, ki je usposobljena za njegovo uporabo.
- Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Če nimate zbiralnika za ostre predmete, se pri zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri pozanimajte, kje ga lahko dobite.

Pogosto zastavljena vprašanja

V: Kaj moram narediti, če v napolnjenem injekcijskem peresniku opazim zračne mehurčke?

O: Zračni mehurčki v napolnjenem injekcijskem peresniku so normalen pojav. Zdravilo Taltz se injicira podkožno (subkutano injiciranje). Zračni mehurčki pri tovrstnem injiciranju ne predstavljajo težav. Ne bodo vam škodili, niti ne bodo vplivali na vaš odmerek.

V: Kaj če opazim kapljico tekočine na konici igle, ko odstranim pokrovček podnožja?

O: Kapljica tekočine na konici igle je povsem običajna. Ne bo vam škodila, niti ne bo vplivala na vaš odmerek.

V: Kaj če odklenem napolnjeni injekcijski peresnik in pritisnem zeleni gumb za injiciranje, preden odvijem pokrovček podnožja?

O: Ne odstranjajte pokrovčka podnožja. Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

V: Ali moram držati gumb za injiciranje, dokler injiciranje ni končano?

O: To ni potrebno, morda pa vam bo pomagalo, da boste napolnjeni injekcijski peresnik držali bolj mirno in trdno na koži.

V: Kaj pa, če se igla po injiciranju ni umaknila?

O: Ne dotikajte se igle in ne nameščajte pokrovčka podnožja nazaj. Zavrzite peresnik v zbiralnik za ostre predmete, ki je odporen proti vbodom s pokrovom in ga je mogoče zapreti. Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

V: Kaj če med injiciranjem slišim več kot dva klika – dva glasnejša klika in enega tišjega. Ali sem prejel/-a celoten odmerek tega injiciranja?

O: Nekateri bolniki lahko slišijo tišji klik tik pred drugim glasnim klikom. To je normalno. Ne umaknite injekcijskega peresnika s kože, dokler ne slišite drugega glasnega klika.

V: Kako vem, da je injiciranje končano?

O: Ko pritisnete zeleni gumb za injiciranje, boste slišali dva glasna klika. Drugi klik vam pove, da je injiciranje zaključeno. Prav tako boste zdaj videli sivi bat na vrhu prozornega podnožja.

V: Kaj če napolnjen injekcijski peresnik pustim na sobni temperaturi dlje kot 30 minut?

O: Po potrebi lahko napolnjen injekcijski peresnik pustite zunaj hladilnika do 5 dni, pri temperaturi do 30 °C, če je zaščitena pred neposredno sončno svetlobo. Zdravilo Taltz je treba zavreči, če ga ne uporabite v obdobju 5 dni pri sobni temperaturi.

Preberite celotno navodilo za uporabo, ki je priloženo v tej škatli, da boste izvedeli več o

vašem zdravilu.