PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Iksekizumab se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Taltz 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg iksekizumaba u 0,5 ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 0,30 mg polisorbata 80.

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 0,30 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina je bistra te bezbojna do žućkasta, s pH ne manjim od 5,2 i ne većim od 6,2, i osmolalnosti ne manjom od 235 mOsm/kg i ne većom od 360 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza

Taltz je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika

Taltz je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine najmanje 25 kg te adolescenata koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Psorijatični artritis

Taltz je samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika koji na jedan ili više lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nisu dovoljno dobro odgovorili ili ih ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (radiološki dokazan aksijalni spondiloartritis)
Taltz je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Taltz je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza i s objektivnim znakovima upale na koju ukazuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili nalazi magnetske rezonancije (MR), koji nisu dovoljno dobro odgovorili na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Juvenilni psorijatični artritis (JPsA)
Taltz je samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje aktivnog JPsA u bolesnika u dobi od 6 i više godina te tjelesne težine najmanje 25 kg koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju ili je ne podnose.

Artritis povezan s entezitisom (engl, enthesitis-related arthritis, ERA)
Taltz je samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje aktivne ERA-e u bolesnika u dobi od 6 i više godina te tjelesne težine najmanje 25 kg koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju ili je ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj se lijek primjenjuje pod vodstvom i nadzorom liječnika koji imaju iskustva u dijagnosticiranju i liječenju bolesti za koje je on indiciran.

Doziranje

Plak psorijaza u odraslih
Preporučena doza je 160 mg supkutanom injekcijom u 0. tjednu, zatim 80 mg u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu i nakon toga doza održavanja od 80 mg svaka 4 tjedna.

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 ili više godina)
Nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti u djece mlađe od 6 godina (vidjeti dio 5.1). Dostupni podaci ne podupiru doziranje kod tjelesne težine manje od 25 kg.

Preporučena doza za primjenu supkutanom injekcijom u djece temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tjelesna težina djeteta	**Preporučena početna doza (0. tjedan)**	**Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon toga**
Više od 50 kg	160 mg (dvije injekcije od 80 mg)	80 mg
25 – 50 kg	80 mg	40 mg

Djeci kojoj je propisana doza od 80 mg Taltz se može primijeniti izravno iz napunjene štrcaljke.

Ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna, doze manje od 80 mg mora pripremiti zdravstveni radnik. Za upute o pripremi doza iksekizumaba od 40 mg, vidjeti dio 6.6.

Taltz se ne preporučuje za primjenu u djece tjelesne težine manje od 25 kg. Tjelesna težina pedijatrijskih bolesnika mora se evidentirati i redovito provjeravati prije primjene doze.

Psorijatični artritis
Preporučena doza je 160 mg supkutanom injekcijom u 0. tjednu, a zatim 80 mg svaka 4 tjedna nakon toga. Preporučeni režim doziranja za bolesnike s psorijatičnim artritisom koji istodobno imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu jednak je onome za plak psorijazu.

Aksijalni spondiloartritis (radiološki dokazan i bez radiološkog dokaza)
Preporučena doza je 160 mg supkutanom injekcijom u 0. tjednu, a zatim 80 mg svaka 4 tjedna nakon toga (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1).

Juvenilni idiopatski artritis (u dobi od 6 ili više godina)
Juvenilni psorijatični artritis ili artritis povezan s entezitisom
Nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti u djece mlađe od 6 godina (vidjeti dio 5.1). Dostupni podaci ne podupiru doziranje kod tjelesne težine manje od 25 kg.

Preporučena doza za primjenu supkutanom injekcijom u djece temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tjelesna težina djeteta	**Preporučena početna doza (0. tjedan)**	**Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon toga**
Više od 50 kg	160 mg (dvije injekcije od 80 mg)	80 mg
25 – 50 kg	80 mg	40 mg

Djeci kojoj je propisana doza od 80 mg Taltz se može primijeniti izravno iz napunjene štrcaljke.

Ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna, doze manje od 80 mg mora pripremiti zdravstveni radnik. Za upute za pripremu doze lijeka Taltz od 40 mg vidjeti dio 6.6.

Taltz se ne preporučuje za primjenu u djece tjelesne težine manje od 25 kg. Tjelesna težina pedijatrijskih bolesnika mora se evidentirati i redovito provjeravati prije primjene doze.

Neovisno o indikaciji (plak psorijaza u odraslih i djece, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, juvenilni idiopatski artritis, uključujući juvenilni psorijatični artritis i artritis povezan s entezitisom), u bolesnika koji ne ostvare nikakav odgovor nakon 16 do 20 tjedana liječenja treba razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji na početku ostvare djelomičan odgovor stanje se može naknadno poboljšati nastavkom liječenja i nakon 20 tjedana.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu u ispitanika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).
Ograničene su informacije o primjeni u ispitanika u dobi od ≥ 75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre
Taltz nije ispitivan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika i juvenilni idiopatski artritis (juvenilni psorijatični artritis ili artritis povezan s entezitisom) (tjelesne težine manje od 25 kg i mlađih od 6 godina)
Nema relevantne primjene lijeka Taltz u djece tjelesne težine manje od 25 kg i mlađe od 6 godina za liječenje umjerene do teške plak psorijaze i juvenilnog idiopatskog artritisa, uključujući juvenilni psorijatični artritis ili artritis povezan s entezitisom.

Način primjene

Supkutana primjena.

Taltz se primjenjuje supkutanom injekcijom. Mjesto injiciranja može se mijenjati. Ako je moguće, treba izbjegavati injiciranje u područja na koži zahvaćena psorijazom. Otopina/štrcaljka se ne smije tresti.

Nakon adekvatne obuke o tehnici supkutanog injiciranja, bolesnici mogu sami injicirati Taltz ako zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno. Međutim, liječnik se treba pobrinuti za odgovarajuće praćenje bolesnika. Opsežne upute za primjenu navode se u uputi o lijeku i korisničkom priručniku.

Ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna, doze manje od 80 mg koje zahtijevaju pripremu smije primijeniti samo zdravstveni radnik.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Ozbiljna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajne aktivne infekcije (npr. aktivna tuberkuloza, vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Liječenje lijekom Taltz povezano je s povećanom stopom infekcija kao što su infekcija gornjih dišnih putova, oralna kandidijaza, konjunktivitis i tinea infekcije (vidjeti dio 4.8).

Taltz treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s klinički značajnom kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi. Bolesnike treba uputiti da zatraže savjet liječnika ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na infekciju. Ako se razvije infekcija, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i prekinuti liječenje lijekom Taltz ako bolesnik ne odgovara na standardnu terapiju ili ako infekcija postane ozbiljna. Liječenje lijekom Taltz ne smije se nastaviti dok se infekcija ne povuče.

Taltz se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (TBC). U bolesnika s latentnim TBC-om treba razmotriti primjenu terapije za TBC prije početka liječenja lijekom Taltz.

Preosjetljivost

Prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući neke slučajeve anafilaksije, angioedema i urtikarije, a rijetko i kasnih (10 – 14 dana nakon injekcije) ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, koje

uključuju proširenu urtikariju, dispneju i visoke titre protutijela. Ako dođe do ozbiljne reakcije preosjetljivosti, treba odmah prekinuti primjenu lijeka Taltz i uvesti odgovarajuću terapiju.

Upalna bolest crijeva (uključujući Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis)

Kod primjene iksekizumaba prijavljeni su slučajevi razvoja ili egzacerbacije upalne bolesti crijeva (vidjeti dio 4.8). Iksekizumab se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s upalnom bolešću crijeva. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi upalne bolesti crijeva ili dođe do egzacerbacije postojeće upalne bolesti crijeva, potrebno je prekinuti primjenu iksekizumaba i uvesti odgovarajuće liječenje.

Imunizacije

Taltz se ne smije primjenjivati zajedno sa živim cjepivima. Nema podataka o odgovoru na živa cjepiva; nema dovoljno podataka o odgovoru na inaktivirana cjepiva (vidjeti dio 5.1).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 40 mg i dozi od 80 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat
Ovaj lijek sadrži 0,15 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 40 mg, što odgovara 0,30 mg/ml. Ovaj lijek sadrži 0,3 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 80 mg, što odgovara 0,30 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanjima primjene kod plak psorijaze nije se ocjenjivala sigurnost lijeka Taltz u kombinaciji s drugim imunomodulacijskim lijekovima ili fototerapijom.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama istodobna primjena oralnih kortikosteroida, NSAIL-ova, sulfasalazina ili metotreksata nije utjecala na klirens iksekizumaba.

Supstrati citokroma P450

Na temelju rezultata ispitivanja interakcija s drugim lijekovima u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom utvrđeno je da primjena iksekizumaba tijekom 12 tjedana, s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. midazolam), CYP2C9 (npr. varfarin), CYP2C19 (npr. omeprazol), CYP1A2 (npr. kofein) ili CYP2D6 (npr. dekstrometorfan) nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 10 tjedana po njegovu završetku.

Trudnoća

Ograničena je količina podataka o primjeni iksekizumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/ploda, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Taltz tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se iksekizumab u majčino mlijeko ni dolazi li do njegove sistemske apsorpcije nakon ingestije. Međutim, iksekizumab se u malim količinama izlučuje u mlijeko makaki majmuna. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Taltz.

Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak iksekizumaba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ni neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Taltz ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu injiciranja (15,5%) i infekcije gornjih dišnih putova (16,4%) (najčešće nazofaringitis).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i prijave nakon stavljanja lijeka u promet (Tablica 1) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, na način da se prvo navode najčešće nuspojave. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Ukupno su 8956 bolesnika bila liječena lijekom Taltz u slijepim i otvorenim kliničkim ispitivanjima plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa i drugih autoimunih bolesti. Među njima je lijeku Taltz najmanje godinu dana bilo izloženo 6385 odraslih bolesnika, što ukupno predstavlja 19 833 bolesnik-godina izloženosti, te 196 djece, što ukupno predstavlja 207 bolesnik-godina izloženosti.

Tablica 1. Popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja i prijava nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova
	često	tinea, herpes simpleks (mukokutani)
	manje često	gripa, rinitis, oralna kandidijaza, konjunktivitis, celulitis
	rijetko	ezofagealna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	angioedem
	rijetko	anafilaksija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
	manje često	upalna bolest crijeva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	urtikarija, osip, ekcem, dishidrotični ekcem
	rijetko	eksfolijativni dermatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja[a]

[a] *Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava"*

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu injiciranja
Najčešće primijećene reakcije na mjestu injiciranja bile su eritem i bol. Te su reakcije pretežno bile blage do umjerene težine i nisu zahtijevale prekid liječenja lijekom Taltz.
U ispitivanjima primjene u odraslih bolesnika s plak psorijazom, reakcije na mjestu injiciranja bile su češće u ispitanika tjelesne težine < 60 kg nego u onih tjelesne težine ≥ 60 kg (25% naspram 14% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). U ispitivanjima primjene kod psorijatičnog artritisa, reakcije na mjestu injiciranja bile su češće u ispitanika tjelesne težine < 100 kg nego u onih tjelesne težine ≥ 100 kg (24% naspram 13% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). U ispitivanjima primjene kod aksijalnog spondiloartritisa, stopa reakcija na mjestu injiciranja bila je slična u ispitanika tjelesne težine < 100 kg i onih tjelesne težine ≥ 100 kg (14% naspram 9% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). Povećana učestalost reakcija na mjestu injiciranja u objedinjenim skupinama koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna nije dovela do porasta stope prekida liječenja u ispitivanjima plak psorijaze, psorijatičnog artritisa ni ispitivanjima aksijalnog spondiloartritisa.

Gore opisani rezultati prikupljeni su kod primjene originalne formulacije lijeka Taltz. U jednostruko zaslijepljenom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju provedenom u 45 zdravih ispitanika radi usporedbe originalne formulacije lijeka i izmijenjene formulacije koja ne sadrži citrate zabilježeni su statistički značajno niži rezultati za bol na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *Visual Analogue Scale,* VAS) kod primjene formulacije bez citrata u odnosu na originalnu formulaciju, tijekom injekcije (razlika u srednjem VAS rezultatu prema metodi najmanjih kvadrata [engl. *least squares,* LS]: -21,69) i 10 minuta nakon injekcije (razlika u srednjem [LS] VAS rezultatu: -4,47).

Infekcije
U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja faze III u odraslih s plak psorijazom, infekcije su prijavljene u 27,2% bolesnika liječenih lijekom Taltz tijekom razdoblja do 12 tjedana u usporedbi s 22,9% bolesnika koji su primali placebo.

Većina infekcija nije bila ozbiljna, te su bile blage do umjerene težine, te većina njih nije zahtijevala prekid liječenja. Ozbiljne infekcije razvile su se u 13 (0,6%) bolesnika liječenih lijekom Taltz i 3 (0,4%) bolesnika koja su primala placebo (vidjeti dio 4.4). Tijekom cijelog razdoblja liječenja infekcije su prijavljene u 52,8% bolesnika liječenih lijekom Taltz (46,9 na 100 bolesnik-godina). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 1,6% bolesnika liječenih lijekom Taltz (1,5 na 100 bolesnik-godina).

Stope infekcija opažene u kliničkim ispitivanjima kod psorijatičng artritisa i aksijalnog spondiloartritisa bile su slične onima opaženima u ispitivanjima kod plak psorijaze, uz izuzetak učestalosti gripe i konjunktivitisa, koji su u bolesnika s psorijatičnim artritisom bile česte nuspojave.

Laboratorijska ocjena neutropenije i trombocitopenije
U 9% bolesnika koji su primali Taltz u ispitivanjima plak psorijaze razvila se neutropenija. U većini je slučajeva broj neutrofila u krvi iznosio ≥ 1000 stanica/mm^3. Takve razine neutropenije mogu biti trajne, fluktuirajuće ili prolazne. U 0,1% bolesnika koji su primali Taltz broj neutrofila pao je na < 1000 stanica/mm^3. Neutropenija načelno nije zahtijevala prekid liječenja lijekom Taltz. U 3% bolesnika izloženih lijeku Taltz došlo je do promjene broja trombocita od početne normalne vrijednosti na < 150 000 stanica/mm^3 do ≥ 75 000 stanica/mm^3. Trombocitopenija može biti trajna, fluktuirajuća ili prolazna.

Učestalost neutropenije i trombocitopenije u kliničkim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa slična je onoj opaženoj u ispitivanjima kod plak psorijaze.

Imunogenost
Približno 9 – 17% odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja razvilo je protutijela na lijek, koja su se u većini slučajeva javljala u niskim titrima te nisu bila povezana sa smanjenim kliničkim odgovorom tijekom razdoblja do 60 tjedana liječenja. Međutim, u približno 1% bolesnika liječenih lijekom Taltz potvrđena je prisutnost neutralizirajućih protutijela, što je bilo povezano s niskim koncentracijama lijeka i smanjenim kliničkim odgovorom.

Približno 11% bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 52 tjedna razvilo je protutijela na lijek, koja su se u većini slučajeva javljala u niskom titru, dok je u približno 8% bolesnika potvrđena prisutnost neutralizirajućih protutijela. Nije opažena jasna povezanost između prisutnosti neutralizirajućih protutijela i utjecaja na koncentraciju lijeka ili djelotvornost.

Među pedijatrijskim bolesnicima s psorijazom liječenima lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 12 tjedana, 21 bolesnik (18%) razvio je protutijela na lijek, koja su se u približno polovici slučajeva javljala u niskom titru, dok je u približno 5 bolesnika (4%) potvrđena prisutnost neutralizirajućih protutijela, što je bilo povezano s niskim koncentracijama lijeka. Nije utvrđena povezanost s kliničkim odgovorom ni nuspojavama.

U 5,2% bolesnika s radiološki dokazanim aksijalnim spondiloartritisom liječenih lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 16 tjedana razvila su se protutijela na lijek, koja su se u većini slučajeva javljala u niskom titru, dok je 1,5% (3 bolesnika) imalo neutralizirajuća protutijela. Uzorci ta 3 bolesnika koji su bili pozitivni na neutralizirajuća protutijela sadržavali su niske koncentracije iksekizumaba i nijedan od tih bolesnika nije postigao odgovor ASAS 40. U 8,9% bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza liječenih lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 52 tjedna razvila su se protutijela na lijek, koja su se u svim slučajevima javljala u niskom titru. Nijedan bolesnik nije imao neutralizirajuća protutijela te nije opažena jasna povezanost između prisutnosti protutijela na lijek i koncentracije, djelotvornosti ili sigurnosti lijeka.

Među bolesnicima s juvenilnim idiopatskim artritisom (juvenilni psorijatični artritis i artritis povezan s entezitisom) liječenima iksekizumabom prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 104 tjedna, u 18 bolesnika (22,8%) razvila su se protutijela na lijek, koja su se u svim slučajevima javila u niskom do umjerenom titru. Nije opažena jasna povezanost između prisutnosti protutijela na lijek i koncentracije, djelotvornosti ili sigurnosti lijeka.

Povezanost između imunogenosti i štetnih događaja nastalih tijekom liječenja nije jasno utvrđena ni u jednoj indikaciji.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil zabilježen u djece s plak psorijazom liječene lijekom Taltz svaka 4 tjedna u skladu je sa sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika s plak psorijazom, uz izuzetak konjunktivitisa, gripe i urtikarije, koji su se javljali često. Upalna bolest crijeva također je bila učestalija u pedijatrijskih bolesnika, premda se i dalje javljala manje često. Tijekom 12-tjednog placebom kontroliranog razdoblja pedijatrijskog kliničkog ispitivanja Crohnova se bolest javila u 0,9% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Taltz i 0% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Crohnova se bolest javila u ukupno 4 ispitanika liječena lijekom Taltz (2,0%) tijekom objedinjenog placebom kontroliranog razdoblja i razdoblja terapije održavanja u sklopu pedijatrijskog kliničkog ispitivanja.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika liječenih supkutanim injekcijama iksekizumaba u preporučenim dozama u sklopu otvorenog kliničkog ispitivanja kod juvenilnog idiopatskog artritisa (juvenilni psorijatični artritis ili artritis povezan s entezitisom) bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom iksekizumaba u objedinjenom skupu podataka o sigurnosti kod indikacije plak psorijaze u djece kao i u indikacijama umjerene do teške plak psorijaze, psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa u odraslih, uz izuzetak učestalosti pojavljivanja gripe (često), rinitisa (često) i konjunktivitisa (često).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim su se ispitivanjima primjenjivale supkutane doze do 180 mg, bez nastupa toksičnosti koja bi ograničila dozu. U kliničkim su ispitivanjima prijavljena predoziranja jednokratnom supkutanom dozom do 240 mg, bez ozbiljnih štetnih događaja.

U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC13

Mehanizam djelovanja

Iksekizumab je IgG4 monoklonsko protutijelo koje se s visokim afinitetom (< 3 pM) i specifičnošću vezuje za interleukin 17A (i IL-17A i IL-17A/F). Povišene koncentracije IL-17A sudjeluju u patogenezi psorijaze pospješivanjem proliferacije i aktivacije keratinocita, a uključene su i u patogenezu psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa jer potiču upalu koja uzrokuje erozivno

koštano oštećenje i patološko stvaranje nove kosti. Iksekizumab neutralizira IL-17A, čime inhibira takvo njegovo djelovanje. Iksekizumab se ne vezuje za ligande IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.

Testovi vezivanja *in vitro* potvrdili su da se iksekizumab ne vezuje za humane receptore Fcγ I, IIa i IIIa niti za komponentu komplementa C1q.

Farmakodinamički učinci

Iksekizumab mijenja biološke odgovore koje inducira ili regulira IL-17A. Podaci dobiveni biopsijom psorijatične kože u jednom ispitivanju faze I ukazali su na dozom uvjetovanu tendenciju smanjenja debljine epidermisa, smanjenja broja proliferirajućih keratinocita, T-stanica i dendritičkih stanica, kao i sniženja vrijednosti markera lokalne upale od početka ispitivanja do 43. dana. Izravna posljedica liječenja iksekizumabom je smanjenje eritema, induracije i deskvamacije koji su prisutni u lezijama plak psorijaze.

Pokazalo se da iksekizumab snizuje (unutar tjedan dana liječenja) razine C-reaktivnog proteina, koji je marker upale.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plak psorijaza u odraslih

Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba ocjenjivale su se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, provedena u odraslih bolesnika (N = 3866) s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju (UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba ocjenjivale su se i u odnosu na etanercept (UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Bolesnici randomizirani za liječenje iksekizumabom koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor prema sPGA (od engl. *static Physician's Global Assessment;* statična opća ocjena liječnika) rezultatu (0, 1) bili su ponovno randomizirani za primanje placeba ili iksekizumaba tijekom dodatnih 48 tjedana (UNCOVER-1 i UNCOVER-2); bolesnici randomizirani za primanje placeba, etanercepta ili iksekizumaba koji nisu ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0, 1) primali su iksekizumab tijekom razdoblja do 48 tjedana. Osim toga, dugoročna djelotvornost i sigurnost ocjenjivale su se u svim trima ispitivanjima do ukupno 5 godina u bolesnika koji su bili uključeni tijekom cijelog ispitivanja.

Šezdeset i četiri posto (64%) bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju (biološku terapiju, konvencionalnu sistemsku terapiju ili terapiju psoralenom i ultraljubičastim A zrakama [PUVA]), njih 43,5% fototerapiju, 49,3% konvencionalnu sistemsku terapiju, a 26,4% biološku terapiju. Njih 14,9% prethodno je primalo najmanje jedan anti-TNF alfa lijek, a njih 8,7% inhibitor IL-12/IL-23. Na početku ispitivanja, 23,4% bolesnika imalo je psorijatični artritis u anamnezi.

U sva su tri ispitivanja dvije koprimarne mjere ishoda bile udio bolesnika koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor PASI 75 (od engl. *Psoriasis Area and Severity Index;* indeks proširenosti i težine psorijaze) i odgovor sPGA „0" („čisto") ili „1" („minimalno") u odnosu na placebo. Medijan početnog PASI rezultata iznosio je 17,4 do 18,3; od 48,3% do 51,2% bolesnika imalo je početni sPGA rezultat „teško" ili „vrlo teško" te početnu srednju vrijednost rezultata na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numeric Rating Scale*, NRS) za svrbež od 6,3 do 7,1.

Klinički odgovor u 12. tjednu
U ispitivanju UNCOVER-1 1296 bolesnika bilo je randomizirano (1:1:1) za primanje placeba ili iksekizumaba (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) tijekom 12 tjedana.

Tablica 2. Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu ispitivanja UNCOVER-1

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)			Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	placebo (N = 431)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna (N = 432)	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna (N = 433)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "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)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 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)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. intent-to-treat, ITT)
Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor
[a] *p < 0,001 u usporedbi s placebom*
[b] *Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4: placebo N = 374, iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna N = 379, iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna N = 391*

U ispitivanju UNCOVER-2 1224 bolesnika bila su randomizirana (1:2:2:2) za primanje placeba, iksekizumaba (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) ili etanercepta u dozi od 50 mg dvaput na tjedan tijekom 12 tjedana.

Tablica 3. Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu ispitivanja UNCOVER-2

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	placebo (N = 168)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna (N = 347)	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna (N = 351)	etanercept 50 mg dvaput na tjedan (N = 358)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	4 (2,4)	253 (72,9)[a,b]	292 (83,2)[a,b]	129 (36,0)[a]	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA "0" (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)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 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)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje
Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor
[a] p < 0,001 u usporedbi s placebom; [b] p < 0,001 u usporedbi s etanerceptom;
[c] p < 0,01 u usporedbi s placebom
[d] Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4: placebo N = 135, iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna N = 293, iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna N = 303, etanercept N = 306

U ispitivanju UNCOVER-3 1346 bolesnika bilo je randomizirano (1:2:2:2) za primanje placeba, iksekizumaba (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) ili etanercepta u dozi od 50 mg dvaput na tjedan tijekom 12 tjedana.

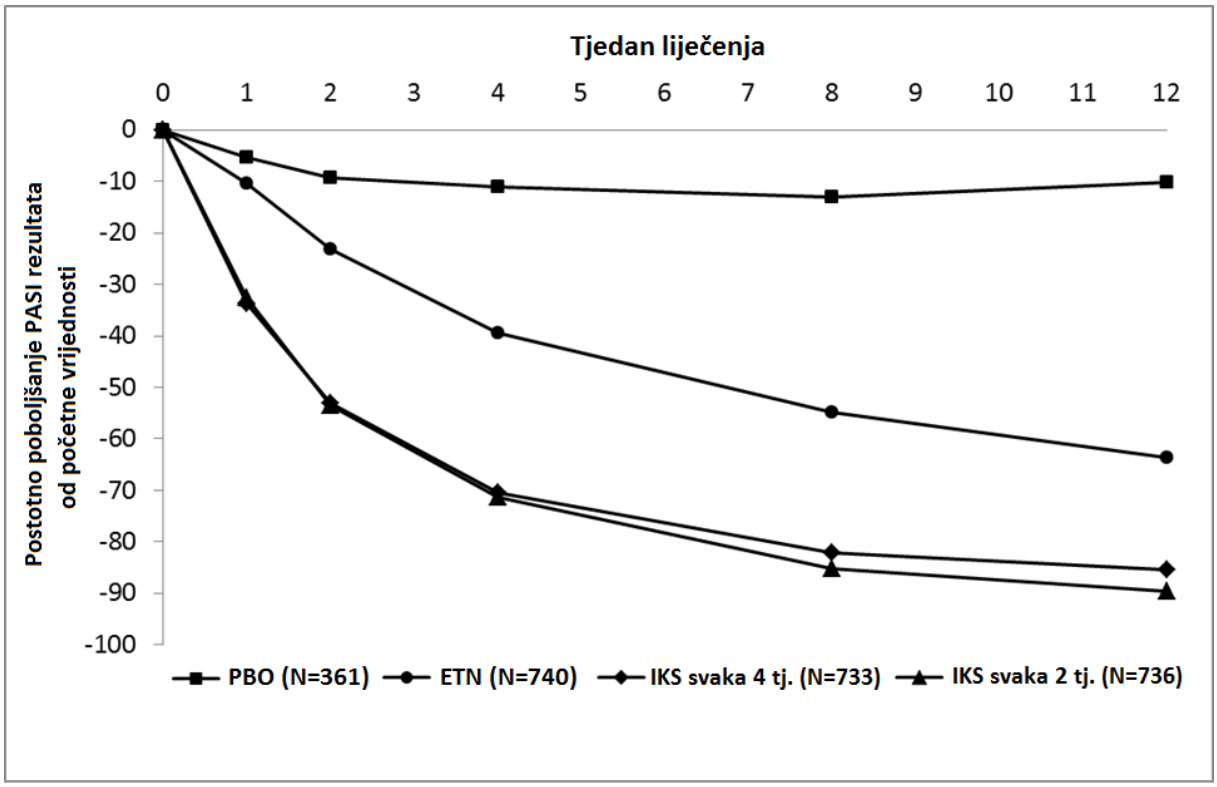
Tablica 4. Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu ispitivanja UNCOVER-3

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	placebo (N = 193)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna (N = 386)	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna (N = 385)	etanercept 50 mg dvaput na tjedan (N = 382)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "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)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 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)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje
Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor
[a] *p < 0,001 u usporedbi s placebom*
[b] *p < 0,001 u usporedbi s etanerceptom*
[c] *Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4: placebo N = 158, iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna N = 313,* iksekizumab *80 mg svaka 2 tjedna N = 320, etanercept N = 312*

Iksekizumab je bio povezan s brzim nastupom djelotvornosti, uz smanjenje srednje vrijednosti PASI rezultata za > 50% do 2. tjedna (Slika 1). Postotak bolesnika koji su ostvarili rezultat PASI 75 bio je značajno veći u skupini koja je primala iksekizumab nego u onima koje su primale placebo i etanercept, i to već od 1. tjedna. Približno 25% bolesnika liječenih iksekizumabom ostvarilo je PASI rezultat < 5 do 2. tjedna, više od 55% njih ostvarilo je PASI rezultat < 5 do 4. tjedna, a udio se povećao na 85% do 12. tjedna (u usporedbi s 3%, 14% odnosno 50% uz etanercept). U bolesnika liječenih iksekizumabom primijećena su značajna poboljšanja svrbeža u 1. tjednu.

Slika 1. PASI rezultat, postotno poboljšanje pri svakom posjetu nakon početka ispitivanja (modificiran prijenos početno zabilježene vrijednosti [engl. modified baseline observation carried forward, mBOCF]) u ITT populaciji tijekom razdoblja uvodnog doziranja – UNCOVER-2 i UNCOVER-3



Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba dokazane su neovisno o dobi, spolu, rasi, tjelesnoj težini, početnoj težini bolesti prema PASI rezultatu, lokaciji plakova, istodobnom psorijatičnom artritisu i prethodnom liječenju biološkim lijekom. Iksekizumab se pokazao djelotvornim u bolesnika prethodno neliječenih sistemskom terapijom, bolesnika prethodno neliječenih biološkom terapijom, bolesnika prethodno izloženih biološkim/anti-TNF lijekovima i bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje biološkim/anti-TNF lijekovima.

Među bolesnicima za koje se utvrdilo da nisu ostvarili odgovor na etanercept prema sPGA rezultatu (0, 1) u 12. tjednu ispitivanja UNCOVER-2 (N = 200) i koji su prebačeni na iksekizumab u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna nakon 4-tjednog razdoblja ispiranja, 73% bolesnika ostvarilo je sPGA odgovor (0, 1), a njih 83,5% odgovor PASI 75 nakon 12 tjedana liječenja iksekizumabom.

U dvama kliničkim ispitivanjima koja su uključivala aktivan usporedni lijek (UNCOVER-2 i UNCOVER-3), stopa ozbiljnih štetnih događaja iznosila je 1,9% i uz etanercept i uz iksekizumab, dok je stopa prekida liječenja zbog štetnih događaja iznosila 1,2% uz etanercept i 2,0% uz iksekizumab. Stopa infekcija iznosila je 21,5% uz etanercept i 26,0% uz iksekizumab, pri čemu je stopa ozbiljnih infekcija iznosila 0,4% uz etanercept i 0,5% uz iksekizumab.

Održavanje odgovora u 60. tjednu i do 5 godina
Bolesnici izvorno randomizirani za primanje iksekizumaba koji su ostvarili odgovor u 12. tjednu (tj. sPGA rezultat od 0, 1) u ispitivanjima UNCOVER-1 i UNCOVER-2 bili su ponovno randomizirani za dodatnih 48 tjedana primjene placeba ili iksekizumaba (80 mg svaka 4 tjedna ili svakih 12 tjedana).

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0, 1) i kojima je ponovnom randomizacijom dodijeljen prekid liječenja (tj. primjena placeba), medijan vremena do relapsa (sPGA ≥ 3) iznosio je 164 dana prema objedinjenim podacima iz ispitivanja UNCOVER-1 i

UNCOVER-2. Od tih je bolesnika njih 71,5% povratilo barem sPGA odgovor (0, 1) unutar 12 tjedana nakon ponovnog uvođenja liječenja iksekizumabom u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna.

Tablica 5. Održavanje odgovora i djelotvornost u 60. tjednu (ispitivanja UNCOVER-1 i UNCOVER-2)

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / placebo (terapija održavanja) (N = 191)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / placebo (terapija održavanja) (N = 211)	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja) (N = 195)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja) (N = 221)	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja)
Održan sPGA rezultat "0" (čisto) ili "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)
Održan ili ostvaren sPGA rezultat "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)
Održan ili ostvaren odgovor 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)
Održan ili ostvaren odgovor 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)
Održan ili ostvaren odgovor 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)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu
Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor
[a] *$p < 0,001$ u usporedbi s placebom*

Iksekizumab je bio djelotvoran u održavanju odgovora u bolesnika prethodno neliječenih sistemskom terapijom, bolesnika prethodno neliječenih biološkom terapijom, bolesnika prethodno izloženih biološkim/anti-TNF lijekovima i bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje biološkim/anti-TNF lijekovima.

Značajno veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na placebo i etanercept primijećena su kod psorijaze noktiju (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI]), psorijaze vlasišta (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze vlasišta [engl. *Psoriasis Scalp Severity Index*, PPSI]) i palmoplantarne psorijaze (prema indeksu za ocjenjivanje težine palmoplantarne psorijaze [engl. *Psoriasis Palmoplantar Severity Index*, PPASI]). Ta su poboljšanja bila održana u 60. tjednu u bolesnika liječenih iksekizumabom koji su ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0,1) u 12. tjednu.

Od 591 ispitanika koji je primao iksekizumab svaka 2 tjedna tijekom razdoblja uvodnog liječenja, a zatim svaka 4 tjedna u ispitivanjima UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3, 427 ispitanika

dovršilo je 5 godina liječenja iksekizumabom, od kojih je kod 101 bolesnika bilo potrebno povećanje doze. Među bolesnicima koji su dovršili ocjenu u 264. tjednu (N=427), opaženo je da je 295 bolesnika (69%) ostvarilo odgovor prema sPGA rezultatu (0,1), 289 bolesnika (68%) odgovor PASI 90, a 205 bolesnika (48%) odgovor PASI 100 u 264. tjednu. Podaci o indeksu za ocjenu kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) prikupljeni su nakon razdoblja uvodnog liječenja u ispitivanjima UNCOVER-1 i UNCOVER-2 te je opaženo da je 113 bolesnika (66%) ostvarilo odgovor prema DLQI rezultatu (0,1).

Kvaliteta života/ishodi koje prijavljuju bolesnici
U svim je ispitivanjima u 12. tjednu iksekizumab bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjima kvalitete života vezane uz zdravlje, koja se ocjenjivala na temelju srednjih vrijednosti raspona smanjenja DLQI indeksa od početnog rezultata (iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna: od -10,2 do -11,1; iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna: od -9,4 do -10,7; etanercept: od -7,7 do -8,0; placebo: od -1,0 do -2,0). Značajno veći udio bolesnika liječenih iksekizumabom postigao je DLQI rezultat 0 ili 1. U svim je ispitivanjima značajno veći udio bolesnika liječenih iksekizumabom ostvario smanjenje NRS rezultata za svrbež za ≥ 4 boda u 12. tjednu (84,6% uz iksekizumab svaka 2 tjedna; 79,2% uz iksekizumab svaka 4 tjedna i 16,5% uz placebo), a korisni su se učinci održali do 60. tjedna u bolesnika liječenih iksekizumabom koji su ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0 ili 1) u 12. tjednu. Nije bilo dokaza pogoršanja depresije tijekom liječenja iksekizumabom u trajanju do 60 tjedana, što se ocjenjivalo kratkim upitnikom za samoprijavljivanje simptoma depresije (engl. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*, QIDS-SR).

Izravna usporedna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet
IXORA-S: U ovom dvostruko slijepom ispitivanju iksekizumab je bio superioran ustekinumabu s obzirom na primarni cilj ispitivanja – odgovor PASI 90 u 12. tjednu (Tablica 6). Superioran je bio nastup odgovora PASI 75 već u 2. tjednu ($p < 0,001$) te odgovora PASI 90 i PASI 100 do 4. tjedna ($p < 0,001$). Superiornost iksekizumaba nad ustekinumabom dokazana je i u podskupinama bolesnika stratificiranih prema tjelesnoj težini.

Tablica 6. PASI – Stope odgovora iz usporednog ispitivanja iksekizumaba u odnosu na ustekinumab

	12. tjedan		24. tjedan		52. tjedan	
	iksekizumab*	ustekinumab**	iksekizumab*	ustekinumab**	iksekizumab*	ustekinumab**
Bolesnici (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 u udarnoj dozi od 160 mg, a zatim u dozi od 80 mg u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu te u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna nakon toga*
*** Doziranje na temelju tjelesne težine: Bolesnici liječeni ustekinumabom primali su dozu od 45 mg ili 90 mg u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana do 52. tjedna (doza prema tjelesnoj težini u skladu s odobrenim doziranjem)*
[§] $p < 0,001$ u odnosu na ustekinumab (p-vrijednost dana je samo za primarnu mjeru ishoda)

IXORA-R: Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba ispitivale su se i u 24-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama u kojem se iksekizumab uspoređivao s guselkumabom. Iksekizumab je već u 4. tjednu bio superioran u postizanju potpune čistoće kože i primarnog cilja ispitivanja (odgovora PASI 100 u 12. tjednu) te neinferioran s obzirom na postizanje odgovora PASI 100 u 24. tjednu (Tablica 7).

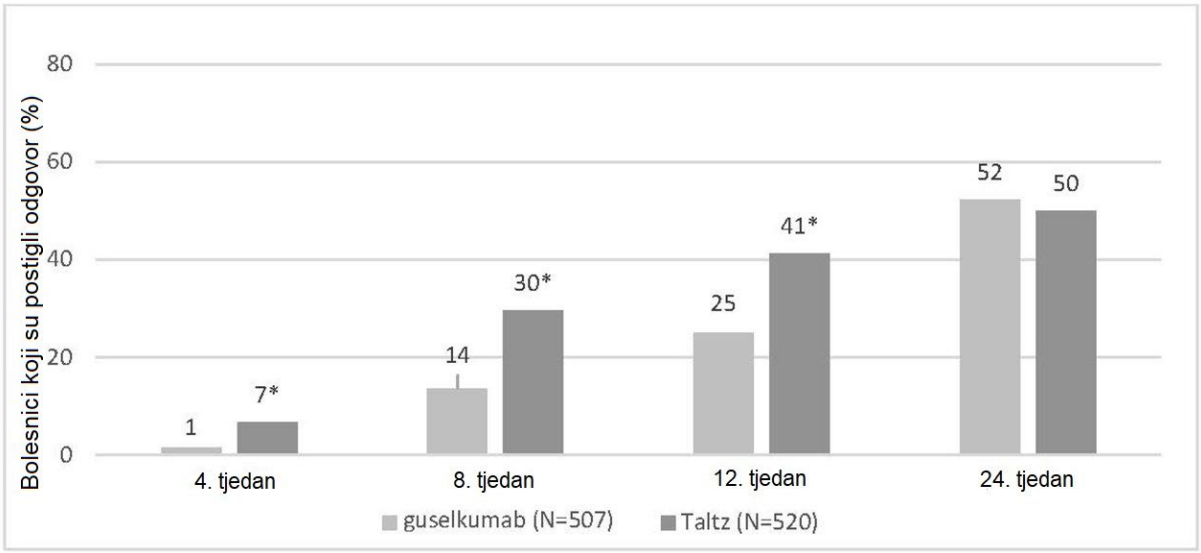
Tablica 7. Odgovori za djelotvornost iz usporednog ispitivanja iksekizumaba u odnosu na guselkumab, populacija predviđena za liječenje[a]

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

Kratice: CI (engl. confidence interval) = interval pouzdanosti; GUS = guselkumab; IXE = iksekizumab; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; n = broj bolesnika u navedenoj kategoriji; PASI = indeks proširenosti i težine psorijaze; sPGA = statična opća ocjena liječnika.

[a] *Mjere ishoda ocjenjivale su se navedenim redoslijedom*

Slika 2. PASI 100 u 4., 8., 12. i 24. tjednu, NRI



**p<0,001 u odnosu na guselkumab u 4., 8. i 12. tjednu*

NRI (engl. Non-Responder Imputation) = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora

Djelotvornost kod genitalne psorijaze

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (IXORA-Q) provedeno je u 149 odraslih ispitanika (24% žena) s umjerenom do teškom genitalnom psorijazom (rezultat statične opće ocjene liječnika (sPGA) za genitalije ≥ 3), kojima je psorijazom bilo zahvaćeno najmanje 1% površine tijela (u 60,4% ispitanika bilo je zahvaćeno ≥ 10% površine tijela), a koji prethodno nisu uspješno odgovorili na najmanje jednu topikalnu terapiju za genitalnu psorijazu ili nisu podnosili takvu terapiju. Bolesnici su imali najmanje umjerenu plak psorijazu (definiranu kao sPGA rezultat ≥ 3 i bili su kandidati za fototerapiju i/ili sistemsku terapiju) tijekom najmanje 6 mjeseci.

Ispitanici randomizirani za liječenje iksekizumabom primili su početnu dozu od 160 mg, a zatim dozu od 80 mg svaka 2 tjedna tijekom 12 tjedana. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli odgovor prema sPGA rezultatu za genitalije (sPGA za genitalije 0/1) od najmanje „0" (čisto) ili „1" (minimalno). U 12. je tjednu značajno više ispitanika u skupini koja je primala iksekizumab nego u skupini koja je primala placebo postiglo sPGA rezultat za genitalije 0/1 i sPGA rezultat 0/1, neovisno o zahvaćenoj površini tijela na početku ispitivanja (početna zahvaćena površina 1% – <10%, odgovor ≥ 10%: sPGA rezultat za genitalije „0" ili „1": iksekizumab 71%, odgovor 75%; placebo 0%, odgovor 13%). Prema ishodima koje su prijavili bolesnici (PRO), kod značajno većeg udjela bolesnika liječenih iksekizumabom zabilježeno je smanjenje težine genitalne boli, genitalnog svrbeža, utjecaja genitalne psorijaze na spolnu aktivnost i indeksa za ocjenu kvalitete života kod dermatoloških bolesti (DLQI).

Tablica 8. Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu u odraslih bolesnika s genitalnom psorijazom u ispitivanju IXORA-Q; NRI[a]

Mjere ishoda	**iksekizumab**	**placebo**	**Razlika u odnosu na placebo (95% CI)**
Broj randomiziranih bolesnika (N)	**N = 75**	**N = 74**	
sPGA rezultat za genitalije „0" ili „1"	73%	8%	65% (53%; 77%)
sPGA rezultat „0" ili „1"	73%	3%	71% (60%; 81%)
DLQI 0,1[b]	45%	3%	43% (31%; 55%)
Broj bolesnika s početnim GPSS NRS rezultatom za svrbež ≥3	**N = 62**	**N = 60**	
GPSS rezultat za genitalni svrbež (poboljšanje za ≥ 3 boda)	60%	8%	51% (37%; 65%)
Broj bolesnika s početnim rezultatom za 2. pitanje SFQ upitnika ≥2	**N = 37**	**N = 42**	
Rezultat za 2. pitanje SFQ upitnika, „0" (nikada nisu ograničili) ili „1" (rijetko su ograničili)	78%	21%	57% (39%; 75%)

[a] *Kratice: NRI (engl. Non-Responder Imputation) = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora; sPGA = statična opća ocjena liječnika; GPSS (engl. Genital Psoriasis Symptom Scale) = ljestvica za ocjenu simptoma genitalne psorijaze; SFQ (engl. Sexual Frequency Questionnaire) = Upitnik o učestalosti spolne aktivnosti;* [b] *Ukupan DLQI rezultat 0,1 znači da stanje kože nema nikakvog utjecaja na bolesnikov život. sPGA rezultat „0" ili „1" znači „čisto" ili „minimalno"; NRS = Brojčana ocjenska ljestvica*

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika

U randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano ispitivanje (IXORA-Peds) uključeno je 201 dijete u dobi od 6 do manje od 18 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (koja se definirala kao sPGA rezultat ≥ 3, zahvaćenost ≥ 10% površine tijela i PASI rezultat ≥ 12) koje je bilo kandidat za fototerapiju ili sistemsku terapiju ili kojemu stanje nije bilo dovoljno dobro kontrolirano topikalnom terapijom.
Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba (n = 56), etanercepta (n = 30) ili iksekizumaba (n = 115) u dozi određenoj prema tjelesnoj težini:

< 25 kg: 40 mg u 0. tjednu, a zatim 20 mg svaka 4 tjedna (n = 4)
25 – 50 kg: 80 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaka 4 tjedna (n = 50)
> 50 kg: 160 mg u 0. tjednu, a zatim 80 mg svaka 4 tjedna (n = 147)

Bolesnici randomizirani za primanje etanercepta (bolesnici s teškom psorijazom) primali su dozu od 0,8 mg/kg, maksimalno 50 mg po dozi, svaki tjedan od 0. do 11. tjedna.

Odgovor na liječenje ocjenjivao se nakon 12 tjedana, a definirao se udjelom bolesnika koji su postigli sPGA rezultat 0 („čisto") ili 1 („gotovo čisto") uz poboljšanje početnog rezultata za najmanje 2 boda

(jedna od primarnih mjera ishoda) te udjelom bolesnika koji su ostvarili smanjenje početnog PASI rezultata za najmanje 75% (PASI 75).

Drugi ishodi koji su se ocjenjivali u 12. tjednu uključivali su udio bolesnika koji su postigli odgovore PASI 90, PASI 100, sPGA 0 i smanjenje težine svrbeža, koje se mjerilo smanjenjem rezultata za svrbež za najmanje 4 boda na brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 11 bodova.

Medijan početnog PASI rezultata bolesnika iznosio je 17, a kretao se u rasponu od 12 do 49. Početni sPGA rezultat bio je „teško" ili „vrlo teško" u 49% bolesnika. Među svim je bolesnicima njih 22% prethodno primalo fototerapiju, a 32% konvencionalnu sistemsku terapiju za liječenje psorijaze. 25% bolesnika (n = 43) je bilo mlađe od 12 godina (14% bolesnika [n = 24] bilo je u dobi od 6 do 9 godina, a 11% [n = 19] u dobi od 10 do 11 godina), dok je 75% bolesnika (n = 128) imalo 12 ili više godina.

Podaci za klinički odgovor prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9. Rezultati za djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, NRI

Mjere ishoda	iksekizumab[a] (N = 115) n (%)	placebo (N = 56) n (%)	Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	etanercept[b] (N = 30) n (%)	Razlika u odnosu na etanercept (95% CI)[b]
sPGA 0 („čisto") ili 1 („gotovo čisto")[c]					
4. tjedan	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0)[f]	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
12. tjedan[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. tjedan	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
12. tjedan[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)
NRS rezultat za svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda)[d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9)[f]	Nije ocijenjeno	---

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje; NRI = nedostajući podaci imputirani kao izostanak odgovora (engl. non-responder imputation).

[a] *Ovisno o kategoriji tjelesne težine, bolesnici su u 0. tjednu primili 160 mg, 80 mg ili 40 mg iksekizumaba, nakon čega su primali dozu od 80 mg, 40 mg odnosno 20 mg svaka 4 tjedna tijekom 12 tjedana.*

[b] *Usporedbe s etanerceptom provodile su se unutar potpopulacije bolesnika s teškom psorijazom izvan SAD-a i Kanade (N = 38 za iksekizumab).*

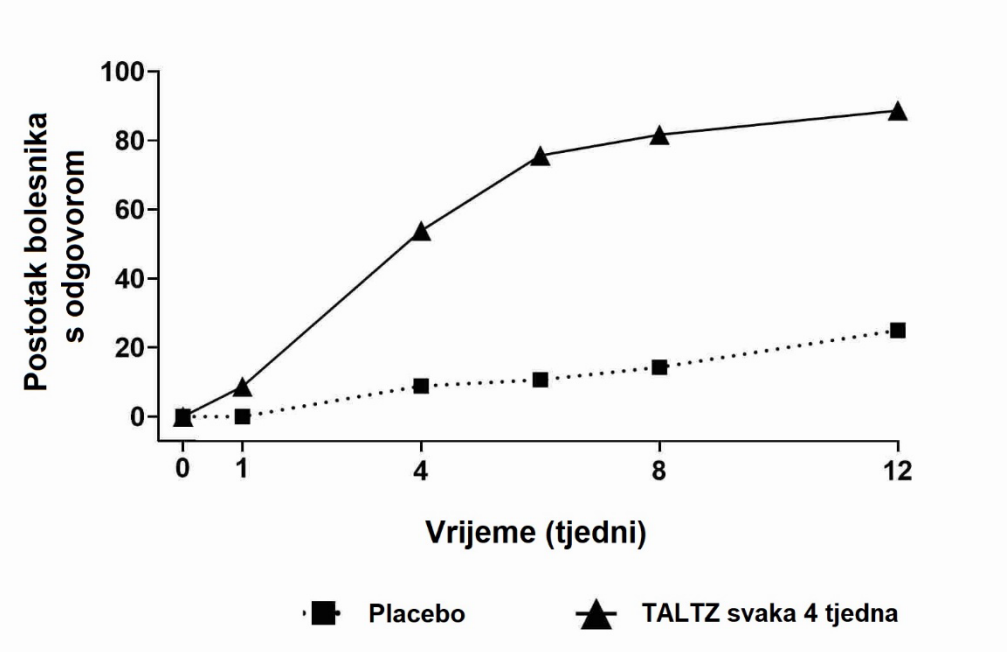
[c] *Koprimarne mjere ishoda.*

[d] *Rezultati u 12. tjednu.*

[e] *NRS za svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda) u bolesnika s početnim NRS rezultatom za svrbež ≥ 4. Broj bolesnika u ITT populaciji kojima je početni NRS rezultat za svrbež iznosio ≥ 4 bio je sljedeći: n = 83 za iksekizumab; n = 40 za placebo.*

[f] *p < 0,001*

Slika 3. Postotak pedijatrijskih bolesnika s psorijazom koji su postigli odgovor PASI 75 do 12. tjedna



Bolesnici u skupini liječenoj iksekizumabom ostvarili su klinički značajno bolje odgovore prema CDLQI/DLQI rezultatu (0,1) u 12. tjednu (NRI) nego oni koji su primali placebo. Razlika između liječenih skupina bila je primjetna već od 4. tjedna.

U 12. tjednu su u usporedbi s placebom zabilježena veća poboljšanja za psorijazu noktiju (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze noktiju [NAPSI = 0: 18% (6/34) za iksekizumab, 0% (0/12) za placebo]), psorijazu vlasišta (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze vlasišta [PPSI = 0: 69% (70/102) za iksekizumab, 16 (8/50) za placebo]) i palmoplantarnu psorijazu (prema indeksu za ocjenjivanje težine palmoplantarne psorijaze [PPASI 75: 53% (9/17) za iksekizumab, 11% (1/9) za placebo]).

Psorijatični artritis

Iksekizumab se ocjenjivao u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III provedena u 780 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zgloba). Bolesnici su imali dijagnozu psorijatičnog artritisa (Klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis [engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR]), uz medijan trajanja bolesti od 5,33 godine, te istodobno prisutne kožne lezije uzrokovane plak psorijazom (94,0%) ili dokumentiranu plak psorijazu u anamnezi, a njih 12,1% imalo je umjerenu do tešku plak psorijazu na početku ispitivanja. Više od 58,9% bolesnika s psorijatičnim artritisom je na početku ispitivanja imalo entezitis, a više od 22,3% njih daktilitis. U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bio odgovor ACR 20 (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) u 24. tjednu, nakon čega je uslijedio dugoročni produžetak ispitivanja od 24. do 156. tjedna (3 godine).

U ispitivanju SPIRIT-P1 (*Psoriatic Arthritis Study 1*) bolesnici s aktivnim psorijatičnim artritisom koji nisu prethodno liječeni biološkom terapijom bili su randomizirani za primanje placeba, adalimumaba u dozi od 40 mg jedanput svaka 2 tjedna (s ulogom aktivne kontrolne skupine ispitivanja), iksekizumaba u dozi od 80 mg jedanput svaka 2 tjedna ili iksekizumaba u dozi od 80 mg jedanput svaka 4 tjedna. Oba režima liječenja iksekizumabom uključivala su početnu dozu od 160 mg. U tom je ispitivanju 85,3% bolesnika prethodno primilo ≥ 1 konvencionalni antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (engl. *conventional disease-modifying antirheumatic dru*g, cDMARD), dok je 53% bolesnika istodobno primalo MTX u srednjoj tjednoj dozi od 15,8 mg; 67% bolesnika koji su istodobno primjenjivali MTX primalo je dozu od 15 mg ili više. Bolesnici koji nisu ostvarili dovoljno dobar

odgovor u 16. tjednu primili su spasonosnu (*rescue*) terapiju (prilagodba osnovne terapije). Bolesnici koji su primali iksekizumab svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna nastavili su primati dozu iksekizumaba za koju su prvotno bili randomizirani. Bolesnici koji su primali adalimumab ili placebo bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 za primanje iksekizumaba svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna u 16. ili 24. tjednu, ovisno o statusu postignutog odgovora. Produženo liječenje iksekizumabom tijekom 3 godine dovršila su 243 bolesnika.

U ispitivanju SPIRIT-P2 (engl. *Psoriatic Arthritis Study 2*) sudjelovali su bolesnici koji su se prethodno liječili anti-TNF lijekom i koji su prekinuli primjenu tog lijeka zbog izostanka djelotvornosti ili nepodnošenja (bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na anti-TNF lijek). Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba, iksekizumaba u dozi od 80 mg jedanput svaka 2 tjedna ili iksekizumaba u dozi od 80 mg jedanput svaka 4 tjedna. Oba režima liječenja iksekizumabom uključivala su početnu dozu od 160 mg. Među bolesnicima njih 56% nije ostvarilo dovoljno dobar odgovor na 1 anti-TNF lijek, a njih 35% na ≥ 2 anti-TNF lijeka. U ispitivanju SPIRIT-P2 ocjenjivala su se 363 bolesnika, od kojih je njih 41% istodobno primalo MTX u srednjoj tjednoj dozi od 16,1 mg; 73,2% bolesnika koji su istodobno primjenjivali MTX primalo je dozu od 15 mg ili više. Bolesnici koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor u 16. tjednu primili su spasonosnu (*rescue*) terapiju (prilagodba osnovne terapije). Bolesnici koji su primali iksekizumab svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna nastavili su primati dozu iksekizumaba koja za koju su prvotno bili randomizirani. Bolesnici koji su primali placebo bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 za primanje iksekizumaba svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna u 16. ili 24. tjednu, ovisno o statusu postignutog odgovora. Produženo liječenje iksekizumabom tijekom 3 godine dovršilo je 168 bolesnika.

Znakovi i simptomi
Liječenje iksekizumabom dovelo je do značajnog poboljšanja u vrijednostima mjera aktivnosti bolesti u 24. tjednu u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10. Rezultati za djelotvornost u 24. tjednu ispitivanja SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Mjere ishoda					Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)					Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	iksekizumab svaka 4 tjedna (N = 107)	iksekizumab svaka 2 tjedna (N = 103)	ADA (N = 101)	iksekizumab svaka 4 tjedna	iksekizumab svaka 2 tjedna	PBO (N = 118)	iksekizumab svaka 4 tjedna (N = 122)	iksekizumab svaka 2 tjedna (N = 123)	iksekizumab svaka 4 tjedna	iksekizumab svaka 2 tjedna
Odgovor ACR 20, n (%)											
24. tjedan	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]
Odgovor ACR 50, n (%)											
24. tjedan	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]
Odgovor ACR 70, n (%)											
24. tjedan	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 bolesti (MDA), n (%)											
24. tjedan	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8)[a]	25,7 (14,0; 37,4)[c]	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1)[c]	20,2 (12,0; 28,4)[c]
ACR 50 i PASI 100 u bolesnika kojima je na početku ispitivanja koža zahvaćena psorijazom iznosila ≥ 3% površine tijela, n (%)											
24. tjedan	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]

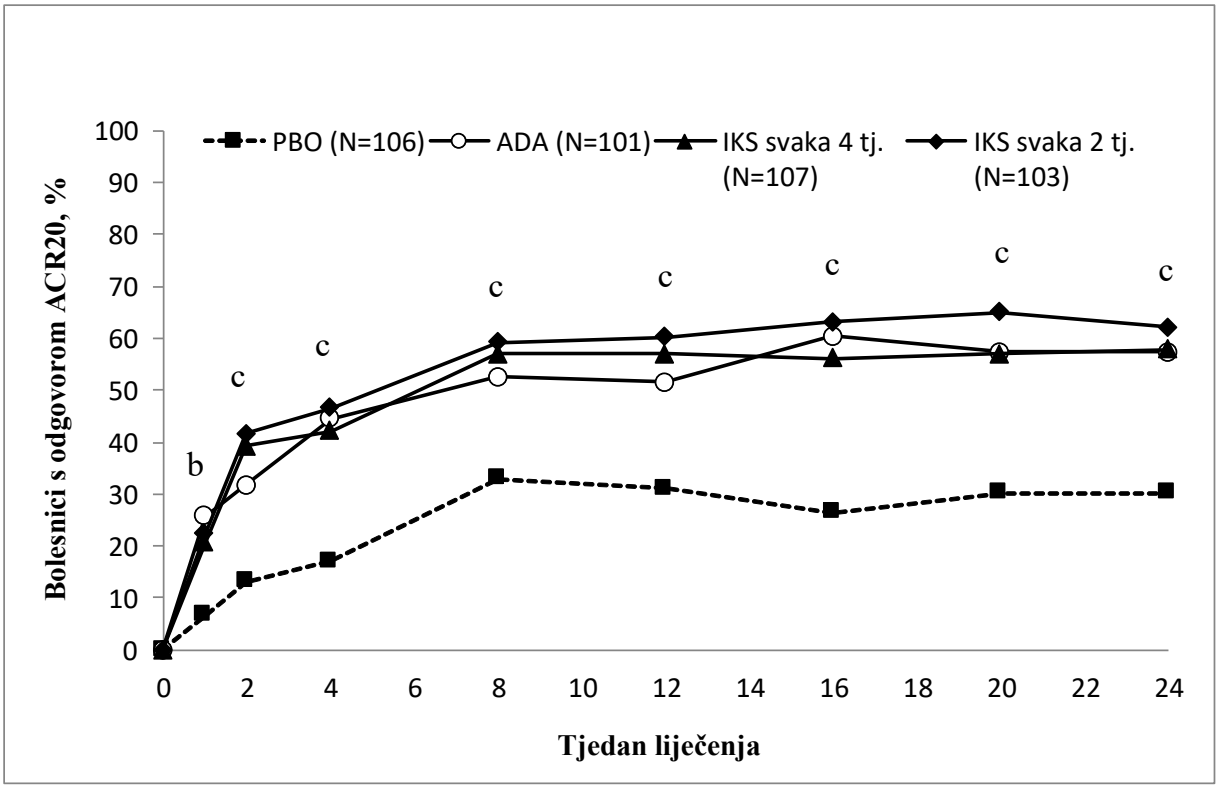
Kratice: ACR 20/50/70 = stopa odgovora od 20%/50%/70% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; ADA = adalimumab; BSA = površina tijela (body surface area); CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; n = broj bolesnika u specificiranoj kategoriji; NRI = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora; PASI 100 = poboljšanje indeksa zahvaćenosti i težine psorijaze za 100%; PBO = placebo.
Napomena: bolesnici koji su primili spasonosnu (rescue) terapiju u 16. tjednu, koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora za potrebe analize provedene u 24. tjednu. (NRI)
Istodobno primijenjeni konvencionalni DMARD-ovi uključivali su MTX, leflunomid i sulfasalazin.
[a] p<0,05; [b] p<0,01; [c] p<0,001 u usporedbi s placebom.

U bolesnika s od prije postojećim daktilitisom ili entezitisom, liječenje iksekizumabom svaka 4 tjedna dovelo je do poboljšanja daktilitisa i entezitisa u 24. tjednu, u usporedbi s placebom (povlačenje 78% u odnosu na 24%; p<0,001, te 39% u odnosu na 21%; p<0,01).

U bolesnika kojima je psorijazom zahvaćeno ≥ 3% površine tijela, poboljšanje čistoće kože u 12. tjednu mjereno kao 75% poboljšanje indeksa zahvaćenosti i težine psorijaze (PASI 75) bilo je 67% (94/141) kod bolesnika liječenih iksekizumabom svaka 4 tjedna, te 9% (12/134) kod bolesnika liječenih placebom (p<0,001). Udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75, PASI 90 i PASI 100 u 24. tjednu bio je veći pri primjeni iksekizumaba svaka 4 tjedna u odnosu na placebo (p<0,001). U bolesnika koji su istodobno imali umjerenu do tešku psorijazu i psorijatični artritis, režim liječenja iksekizumabom svaka 2 tjedna doveo je do značajno viših stopa odgovora PASI 75, PASI 90 i PASI 100 u usporedbi s placebom (p < 0,001) te je pokazao klinički značajnu korist u odnosu na režim primjene svaka 4 tjedna.

Odgovori na liječenje uz iksekizumab bili su značajno veći nego uz placebo već u 1. tjednu prema ACR 20, u 4. tjednu prema ACR 50 te u 8. tjednu prema ACR 70, a održali su se do kraja 24. tjedna. Učinci su se održali tijekom 3 godine u bolesnika koji su ostali u ispitivanju.

Slika 4. Odgovor ACR 20 tijekom vremena do 24. tjedna u ispitivanju SPIRIT-P1



Za iksekizumab svaka 2 tjedna i iksekizumab svaka 4 tjedna: [b] $p < 0,01$ i [c] $p < 0,001$ u usporedbi s placebom.

U ispitivanjima SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2, u bolesnika s psorijatičnim artritisom opažene su slične stope odgovora ACR 20/50/70 neovisno o tome jesu li istodobno primali konvencionalne DMARD-ove, uključujući MTX, ili ne.

U ispitivanjima SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 zabilježena su poboljšanja svih sastavnica ACR odgovora, uključujući bolesnikovu ocjenu boli. Udio bolesnika koji su u 24. tjednu postigli odgovor prema modificiranim kriterijima za odgovor kod psorijatičnog artritisa (engl. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) bio je veći među bolesnicima liječenima iksekizumabom nego među onima koji su primali placebo.

U ispitivanju SPIRIT-P1, djelotvornost se održala do 52. tjedna, što je ocijenjeno prema odgovoru ACR 20/50/70, minimalnoj aktivnosti bolesti, povlačenju entezitisa, povlačenju daktilitisa i stopama odgovora PASI 75/90/100.

Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba dokazane su neovisno o dobi, spolu, rasi, trajanju bolesti, početnoj tjelesnoj težini, početnoj zahvaćenosti psorijazom, početnoj vrijednosti CRP-a, početnom DAS28-CRP rezultatu, istodobnoj primjeni kortikosteroida i prethodnom liječenju biološkim lijekom. Iksekizumab je bio djelotvoran u bolesnika prethodno neliječenih biološkim lijekovima, onih prethodno izloženih biološkim lijekovima i onih koji nisu odgovorili na prethodno liječenje biološkim lijekovima.

U ispitivanju SPIRIT-P1, 63 bolesnika dovršila su 3 godine liječenja iksekizumabom svaka 4 tjedna. Od 107 bolesnika koji su bili randomizirani za primanje iksekizumaba svaka 4 tjedna (analiza u ITT

populaciji uz NRI), 54 bolesnika (50%) ostvarila su odgovor ACR20, 41 bolesnik (38%) odgovor ACR50, 29 bolesnika (27%) odgovor ACR70, a 36 bolesnika (34%) odgovor MDA u 156. tjednu.

U ispitivanju SPIRIT-P2, 70 bolesnika dovršilo je 3 godine liječenja iksekizumabom svaka 4 tjedna. Od 122 bolesnika koja su bila randomizirana za primanje iksekizumaba svaka 4 tjedna (analiza u ITT populaciji uz NRI), 56 bolesnika (46%) ostvarilo je odgovor ACR20, 39 bolesnika (32%) odgovor ACR50, 24 bolesnika (20%) odgovor ACR70, a 33 bolesnika (27%) odgovor MDA u 156. tjednu.

Radiološki odgovor
U ispitivanju SPIRIT-P1, inhibicija progresije strukturnog oštećenja ocjenjivala se radiološki, a izražavala se kao promjena ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *modified total Sharp Score*, mTSS) i rezultata za njegove pojedinačne sastavnice - eroziju i suženje zglobnog prostora u 24. odnosno 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Rezultati za 24. tjedan prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11. Promjena ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici u ispitivanju SPIRIT-P1

					Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	iksekizumab svaka 4 tjedna (N = 107)	iksekizumab svaka 2 tjedna (N = 103)	ADA (N = 101)	iksekizumab svaka 4 tjedna	iksekizumab svaka 2 tjedna
Početni rezultat, srednja vrijednost (standardna devijacija)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NP	NP
Promjena od početne vrijednosti u 24. tjednu, srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (standardna pogreška)	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]

Kratice: ADA = adalimumab; CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; PBO = placebo.
[b] p < 0,01; [c] p < 0,001 u usporedbi s placebom.

Iksekizumab je inhibirao radiološku progresiju oštećenja zglobova (Tablica 11.) u 24. tjednu, te je postotak bolesnika bez radiološke progresije oštećenja zglobova (koja se definirala kao promjena početnog mTSS rezultata za ≤ 0,5 bodova) od randomizacije do 24. tjedna iznosio je 94,8% uz iksekizumab svaka 2 tjedna (p<0.001), 89,0% uz iksekizumab svaka 4 tjedna (p=0,026), 95,8% uz adalimumab (p<0,001), sve u usporedbi sa 77,4% uz placebo. U 52. tjednu srednja vrijednost promjene u usporedbi s početnom vrijednošću mTSS rezultata bila je 0,27 za placebo/iksekizumab svaka 4 tjedna, 0,54 za iksekizumab svaka 4 tjedna/iksekizumab svaka 4 tjedna te 0,32 za adalimumab/iksekizumab svaka 4 tjedna. Postotak bolesnika bez radiološke progresije oštećenja zglobova od randomizacije do 52. tjedna bio je 90,9% za placebo/iksekizumab svaka 4 tjedna, 85,6% za iksekizumab svaka 4 tjedna/iksekizumab svaka 4 tjedna te 89,4% za adalimumab/iksekizumab svaka 4 tjedna. Postotak bolesnika koji nisu imali progresiju strukturnog oštećenja od početnog rezultata (koja se definirala kao mTSS ≤ 0,5) u liječenim skupinama je sljedeći: placebo/iksekizumab svaka 4 tjedna 81,5% (N=22/27), iksekizumab svaka 4 tjedna/iksekizumab svaka 4 tjedna 73,6% (N=53/72) i adalimumab/iksekizumab svaka 4 tjedna 88,2% (N=30/34).

Tjelesna funkcija i kvaliteta života vezana uz zdravlje
U oba su ispitivanja (SPIRIT-P1 i SPIRIT P2) bolesnici liječeni iksekizumabom svaka 2 tjedna (p < 0,001) odnosno svaka 4 tjedna (p < 0,001) ostvarili značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, što se ocjenjivalo indeksom onesposobljenosti prema

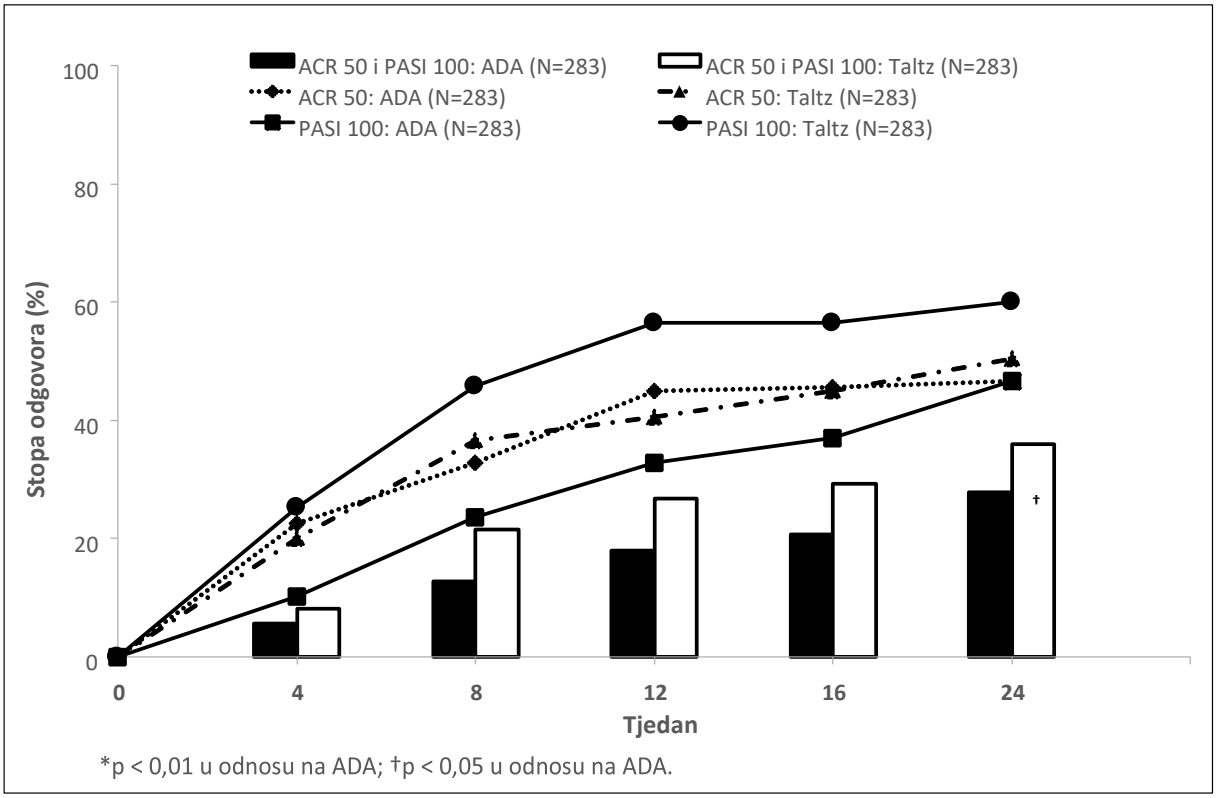
Upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI) u 24. tjednu; to se poboljšanje održalo do 52. tjedna u ispitivanju SPIRIT-P1.

Bolesnici liječeni iksekizumabom prijavili su poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje, koja se mjerila rezultatom za tjelesno zdravlje u Kratkom upitniku o zdravlju od 36 pitanja (engl. *Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary*, SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Dokazana su i poboljšanja u pogledu umora, na temelju rezultata na brojčanoj ljestvici za ocjenu težine umora (engl. *Numeric Rating Scale*, NRS) ($p < 0,001$).

Izravno usporedno ispitivanje faze 4 nakon stavljanja lijeka u promet
U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je bilo zaslijepljeno za ocjenitelja (SPIRIT-H2H) ispitivale su se djelotvornost i sigurnost iksekizumaba u usporedbi s adalimumabom (ADA) u 566 bolesnika s psorijatičnim artritisom koji prethodno nisu primali biološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (bDMARD). Bolesnici su na početku ispitivanja bili stratificirani prema istodobnoj primjeni konvencionalnih DMARD-ova (cDMARD) i prisutnosti umjerene do teške psorijaze (PASI ≥ 12, zahvaćenost ≥ 10% površine tijela i sPGA ≥ 3).

Iksekizumab je bio superioran u odnosu na ADA s obzirom na primarni cilj ispitivanja: istodobno postizanje i odgovora ACR 50 i PASI 100 u 24. tjednu (iksekizumab 36,0% naspram ADA 27,9%; p=0,036; 95%-tni interval pouzdanosti [0,5%, 15,8%]). Iksekizumab se također pokazao neinferiornim (unaprijed specificirana granica neinferiornosti od -12%) u odnosu na ADA s obzirom na ACR 50 (ITT analiza: iksekizumab 50,5% naspram ADA 46,6%; razlika od 3,9% u odnosu na ADA; 95%-tni interval pouzdanosti [-4,3%; 12,1%]; PPS analiza iksekizumab: 52,3%, ADA: 53,1%, razlika: -0,8% [CI: -10,3%; 8,7%]) te superiornim s obzirom na odgovor PASI 100 u 24. tjednu (60,1% uz iksekizumab naspram 46,6% uz ADA, p=0,001), što su bile glavne sekundarne mjere ishoda u ispitivanju. Veći je udio bolesnika koji su primali iksekizumab u odnosu na ADA istovremeno postigao ACR50 i PASI 100 [39% (111/283) naspram 26% (74/283)] i PASI 100 [64% (182/283) naspram 41% (117/283)] u 52. tjednu. Liječenje iksekizumabom i adalimumabom dovelo je do sličnih stopa odgovora ACR50 [49,8% (141/283) naspram 49,8% (141/283)]. Odgovori na iksekizumab bili su dosljedni kod primjene u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

Slika 5. Stope odgovora primarne mjere ishoda (istodobni odgovori ACR 50 i PASI 100) i glavnih sekundarnih mjera ishoda (ACR 50; PASI 100) od 0. do 24. tjedna [ITT populacija, NRI]**



*** Iksekizumab 160 mg u 0. tjednu, zatim 80 mg svaka 2 tjedna do 12. tjedna i nakon toga svaka 4 tjedna za bolesnike s umjerenom do teškom plak psorijazom ili 160 mg u 0. tjednu i zatim 80 mg svaka 4 tjedna za druge bolesnike, ADA 80 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaka 2 tjedna od 1. tjedna za bolesnike s umjerenom do teškom plak psorijazom ili 40 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaka 2 tjedna za druge bolesnike. Razina značajnosti osigurana je samo za mjeru ishoda koja je bila unaprijed definirana i višestruko testirana.*

Aksijalni spondiloartritis

Iksekizumab se ocjenjivao u ukupno 960 odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom u tri randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja (dva kod radiološki dokazanog aksijalnog spondiloartritisa i jedan kod aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza).

Radiološki dokazan aksijalni spondiloartritis

Iksekizumab se ocjenjivao u ukupno 657 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (COAST-V i COAST-W), provedena u odraslih bolesnika s aktivnom bolešću, koja se definirala kao Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 i ukupan rezultat za bol u leđima ≥ 4 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici unatoč liječenju nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). U oba je ispitivanja početna srednja vrijednost trajanja simptoma iznosila 17 godina (medijan: 16 godina). Na početku ispitivanja približno je 32% bolesnika istodobno primjenjivalo cDMARD.

U ispitivanju COAST-V ocijenjen je 341 bolesnik koji nije prethodno liječen biološkom terapijom, a primio je iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg u 0. tjednu, a zatim u dozi od 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna, adalimumab u dozi od 40 mg svaka 2 tjedna ili placebo. Bolesnici koji su primali placebo ponovno su randomizirani u 16. tjednu za primanje iksekizumaba (početna doza od 160 mg, a zatim 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna). Bolesnici koji su primali adalimumab ponovno su randomizirani u 16. tjednu za primanje iksekizumaba (80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna).

U ispitivanju COAST-W ocijenjeno je 316 bolesnika koji su prethodno primali 1 ili 2 inhibitora TNF-a (90% njih nije ostvarilo dovoljno dobar odgovor, a 10% nije podnosilo inhibitore TNF-a). Svi su bolesnici primili iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg u 0. tjednu, nakon čega je uslijedila primjena doze od 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna, ili su primali placebo. Bolesnici koji su primali placebo ponovno su randomizirani u 16. tjednu za primanje iksekizumaba (početna doza od 160 mg, a zatim 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna).

Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bio je postotak bolesnika koji su ostvarili odgovor ASAS 40 (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS) u 16. tjednu.

Klinički odgovor
U oba su ispitivanja bolesnici liječeni iksekizumabom u dozi od 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna postigli veća poboljšanja stope odgovora ASAS 40 i ASAS 20 u 16. tjednu u usporedbi s onima koji su primali placebo (Tablica 12). Bolesnici su postigli slične odgovore neovisno o istodobnim terapijama. U ispitivanju COAST-W odgovori su opaženi neovisno o broju prethodno primijenjenih inhibitora TNF-a.

Tablica 12. Rezultati za djelotvornost u 16. tjednu ispitivanja COAST-V i COAST-W

	COAST-V, bez prethodne biološke terapije				**COAST-W, prethodno liječenje inhibitorima TNF-a**		
	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna[a] (N=81)	**placebo (N=87)**	**Razlika u odnosu na placebo[g]**	**adalimumab 40 mg svaka 2 tjedna (N=90)**	**iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna[c] (N=114)**	**Placebo (N=104)**	**Razlika u odnosu na placebo[g]**
Odgovor ASAS 20[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)**
Odgovor ASAS 40[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 rezultat							
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-1,4 *3,7*	-0,5 *3,9*	-1,0 (-1,3; -0,7)***	-1,3*** *3,7*	-1,2 *4,2*	-0,1 *4,1*	-1,1 (-1,3; -0,8)***
BASDAI rezultat							
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-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)***
SPARCC MR za kralježnicu[d]							
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-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)**
BASDAI 50[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 (%) (niska aktivnost bolesti), 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 bolest), 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] Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-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 Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	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)***

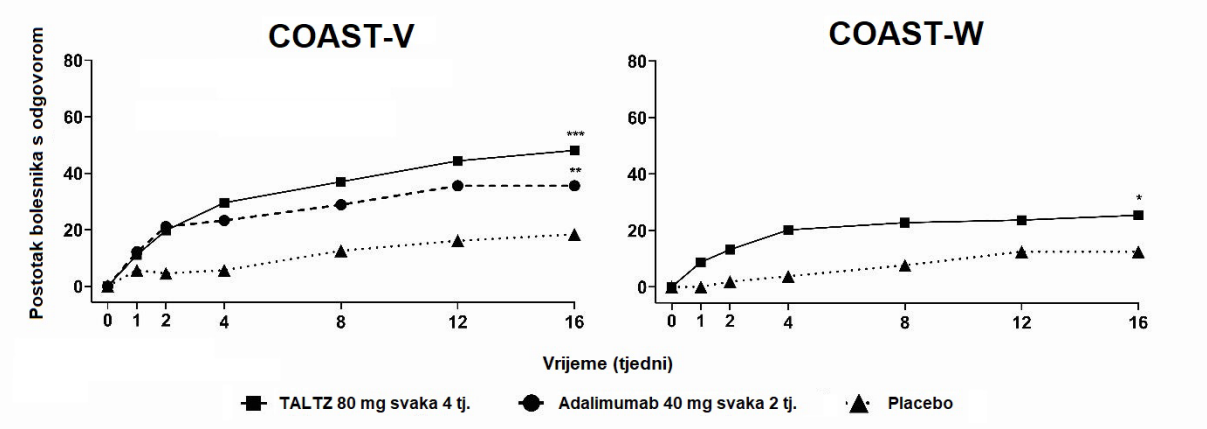
Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje; NRI = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora (bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora).
ASAS HI (engl. Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index) = indeks zdravstvenog stanja prema kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa; ASDAS (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) = indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; BASDAI = Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; Promjena od početne vrijednosti = srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja do 16. tjedna prema metodi najmanjih kvadrata; SPARCC MR za kralježnicu = rezultat za kralježnicu prema sustavu za

ocjenjivanje nalaza magnetske rezonancije Kanadskog konzorcija za istraživanje spondiloartritisa (obuhvaća 23 diskovertebralne jedinice)

[a] *Bolesnici su u 0. tjednu primili iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg.*
[b] *Odgovor ASAS 20 definira se kao poboljšanje za ≥ 20% i apsolutno poboljšanje za ≥ 1 jedinicu (raspon: 0 – 10) u odnosu na početnu vrijednost u ≥ 3 od 4 domene (bolesnikova opća ocjena, bol u kralježnici, funkcija i upala) te bez pogoršanja za ≥ 20% i ≥ 1 jedinicu (raspon: 0 – 10) u preostaloj domeni. Odgovor ASAS 40 definira se kao poboljšanje za ≥ 40% i apsolutno poboljšanje za ≥ 2 jedinice u odnosu na početnu vrijednost u ≥ 3 od 4 domene bez ikakvog pogoršanja u preostaloj domeni.*
[c] *Primarna mjera ishoda.*
[d] *Broj bolesnika iz ITT populacije za koje su na početku ispitivanja postojali podaci o MR oslikavanju: COAST-V: iksekizumab, n = 81; placebo, n = 82; adalimumab, n=85. COAST-W: iksekizumab, n = 58; placebo, n = 51.*
[e] *Odgovor BASDAI 50 definira se kao poboljšanje BASDAI rezultata za ≥ 50% u odnosu na početnu vrijednost.*
[f] *ASAS HI: indeks zdravstvenog stanja prema kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (ASAS HI) u svim domenama.*
[g] *Navedene vrijednosti predstavljaju razliku u % (95% CI) za kategoričke varijable te razliku u srednjoj vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (95% CI) za kontinuirane varijable.*
[h] *Post-hoc analiza, bez korekcije za multiplicitet.*
[i] *Unaprijed specificirano, bez kontrole za multiplicitet.*
** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 u usporedbi s placebom.*

Zabilježena su poboljšanja glavnih komponenti kriterija za odgovor ASAS 40 (bol u kralježnici, BASFI, bolesnikova opća ocjena, ukočenost) i drugih mjera aktivnosti bolesti (uključujući CRP) u 16. tjednu.

Slika 6. Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ASAS 40 do 16. tjedna u ispitivanjima COAST-V i COAST-W, NRI[a]



[a] *Bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.*
** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 u usporedbi s placebom.*

Bolesnici su ostvarili sličan odgovor ASAS 40 neovisno o početnim razinama CRP-a, početnim ASDAS rezultatima i SPARCC MR rezultatima za kralježnicu. Odgovor ASAS 40 ostvaren je neovisno o dobi, spolu, rasi, trajanju bolesti, početnoj tjelesnoj težini, početnom BASDAI rezultatu i prethodnoj biološkoj terapiji.
Djelotvornost u ispitivanjima COAST-V i COAST-W održala se do 52. tjedna, a ocjenjivala se mjerama ishoda navedenima u Tablici 12, uključujući stope odgovora ASAS 20, ASAS 40, ASDAS, BASDAI i ASAS HI.

Ishodi vezani uz zdravlje
Bol u kralježnici smanjila se u odnosu na placebo već u 1. tjednu, a to se poboljšanje održalo do 16. tjedna [iksekizumab naspram placeba: -3,2 naspram -1,7 u ispitivanju COAST-V; -2,4 naspram -1,0 u ispitivanju COAST-W]; u 16. tjednu zabilježeno je poboljšanje umora i pokretljivosti kralježnice u odnosu na placebo. Poboljšanja boli u kralježnici, umora i pokretljivosti kralježnice održala su se do 52. tjedna.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Iksekizumab se ocjenjivao u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s 52-tjednim placebom kontroliranim razdobljem (COAST-X) u 303 odrasla bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom tijekom najmanje 3 mjeseca. Bolesnici su morali imati objektivne znakove upale na koju su ukazivali povišena vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili sakroiliitis na nalazima magnetske rezonancije (MR) te nisu smjeli imati definitivne radiološke dokaze strukturnog oštećenja sakroilijačnih zglobova. Bolesnici su imali aktivnu bolest, koja se definirala kao Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 i rezultat za bol u kralježnici ≥ 4 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) od 0 do 10 unatoč liječenju nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). Bolesnici su primili iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg u 0. tjednu, nakon čega je uslijedila primjena doze od 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna, ili su primali placebo. Prilagođavanje doze i/ili uvođenje istodobne primjene drugih lijekova (NSAIL-ova, cDMARD-ova, kortikosteroida, analgetika) bilo je dopušteno od 16. tjedna nadalje.

Bolesnici su na početku ispitivanja imali simptome aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) bez radiološkog dokaza tijekom prosječno 11 godina. Približno 39% bolesnika istodobno se liječilo cDMARD-om.

Primarna mjera ishoda bio je postotak bolesnika koji su ostvarili odgovor ASAS 40 u 16. tjednu.

Klinički odgovor
Odgovor ASAS 40 u 16. tjednu postigao je veći udio bolesnika liječenih iksekizumabom u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna nego onih koji su primali placebo (Tablica 13). Odgovori su bili slični neovisno o istodobnim terapijama.

Tablica 13. Rezultati za djelotvornost u 16. tjednu ispitivanja COAST-X, NRI [a,b]

	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna[c] (N=96)	**placebo (N=105)**	**Razlika u odnosu na placebo[h]**
Odgovor ASAS 20[d], n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
Odgovor ASAS 40[d,e], n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS rezultat			
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-1,1 *3,8*	-0,6 *3,8*	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
BASDAI rezultat			
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-2,2 *7,0*	-1,5 *7,2*	-0,7 (-1,3; -0,1) *
SPARCC MR za sakroilijačni zglob[f]			
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-3,4 *5,1*	-0,3 *6,3*	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
ASDAS < 2,1, n (%) (niska aktivnost bolesti), NRI[g]	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	8,1 *33,5*	5,2 *32,6*	2,9 (0,6; 5,1) *

[a] *Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje; NRI = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora. ASDAS = indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa;*

BASDAI = Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; Promjena od početne vrijednosti = srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja do 16. tjedna prema metodi najmanjih kvadrata; SPARCC MR za sakroilijačni zglob = rezultat za sakroilijačni zglob prema sustavu za ocjenjivanje nalaza oslikavanja magnetskom rezonancijom Kanadskog konzorcija za istraživanje spondiloartritisa

[b] *Bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.*

[c] *Bolesnici su u 0. tjednu primili iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg.*

[d] *Odgovor ASAS 20 definira se kao poboljšanje za ≥ 20% i apsolutno poboljšanje za ≥ 1 jedinicu (raspon: 0 – 10) u odnosu na početnu vrijednost u ≥ 3 od 4 domene (bolesnikova opća ocjena, bol u kralježnici, funkcija i upala) te bez pogoršanja za ≥ 20% i ≥ 1 jedinicu (raspon: 0 – 10) u preostaloj domeni. Odgovor ASAS40 definira se kao poboljšanje za ≥ 40% i apsolutno poboljšanje za ≥ 2 jedinice u odnosu na početnu vrijednost u ≥ 3 od 4 domene bez ikakvog pogoršanja u preostaloj domeni.*

[e] *Primarna mjera ishoda u 16. tjednu.*

[f] *Broj bolesnika iz ITT populacije za koje su postojali podaci o MR oslikavanju na početku ispitivanja i u 16. tjednu: iksekizumab, n = 85; placebo, n = 90.*

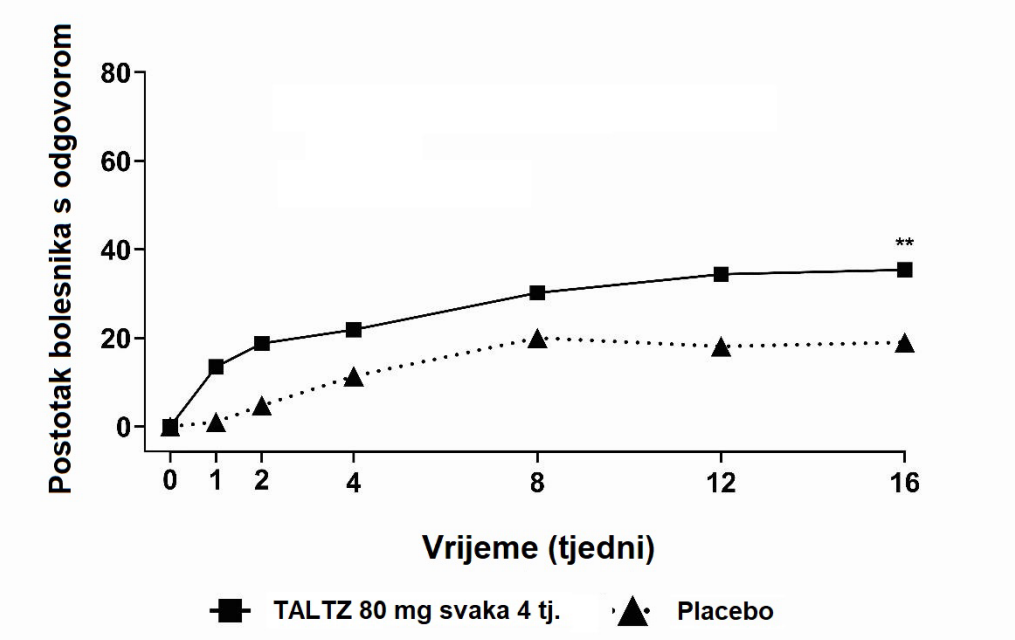
[g] *Bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora. Postoci se temelje na broju bolesnika u ITT populaciji kojima je početni ASDAS rezultat iznosio ≥ 2,1.*

[h] *Navedene vrijednosti predstavljaju razliku u % (95% CI) za kategoričke varijable te razliku u srednjoj vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (95% CI) za kontinuirane varijable.*

** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 u usporedbi s placebom.*

Zabilježena su klinički značajna poboljšanja glavnih komponenti kriterija za odgovor ASAS 40 (bol u kralježnici, BASFI, bolesnikova opća ocjena, ukočenost) i drugih mjera aktivnosti bolesti u 16. tjednu.

Slika 7. Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ASAS 40 do 16. tjedna u ispitivanju COAST-X, NRI[a]



[a] *Bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.*

*** p < 0,01 u usporedbi s placebom*

Djelotvornost se održala do 52. tjedna, a ocjenjivala se mjerama ishoda navedenima u Tablici 13.

Ishodi vezani uz zdravlje

Bol u kralježnici smanjila se u odnosu na placebo već u 1. tjednu, a to se poboljšanje održalo do 16. tjedna [iksekizumab naspram placeba: -2,4 naspram -1,5 u ispitivanju COAST-X]. Uz to, više je bolesnika liječenih iksekizumabom nego onih koji su primali placebo postiglo dobar zdravstveni status (ASAS HI ≤ 5) u 16. tjednu i 52. tjednu.

Dugoročni ishodi: aksijalni spondiloartritis
Bolesnicima koji su dovršili jedno od tri pivotalna ispitivanja, tj. COAST-V/W/X (52 tjedna), ponuđeno je sudjelovanje u dugoročnom produžetku ispitivanja uz randomizirano ukidanje aktivne terapije (ispitivanje COAST-Y, u kojem je 350 uključenih bolesnika primalo iksekizumab svaka 4 tjedna, a njih 423 iksekizumab svaka 2 tjedna). Među bolesnicima koji su postigli remisiju (157/773 [20,3%]) (indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa [ASDAS] < 1,3 najmanje jednom te nijedan ASDAS rezultat ≥ 2,1 u 16. i 20. tjednu), 155 bolesnika izloženih iksekizumabu do 76 tjedana je u 24. tjednu ispitivanja COAST-Y podvrgnuto randomizaciji (placebo, N=53; iksekizumab svaka 4 tjedna, N=48; i iksekizumab svaka 2 tjedna, N=54). Od tih je bolesnika njih 148 (95,5%) obavilo posjet u 64. tjednu (placebo, N=50; iksekizumab svaka 4 tjedna, N=47; iksekizumab svaka 2 tjedna, N=51). Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika u randomiziranoj populaciji kojoj se ukidala aktivna terapija, a kod kojih nije došlo do ponovne aktivacije bolesti tijekom razdoblja od 24. do 64. tjedna (objedinjene skupine koje su primale iksekizumab svaka 2 tjedna i iksekizumab svaka 4 tjedna u odnosu na skupinu koja je primala placebo). U razdoblju od 24. do 64. tjedna do ponovne aktivacije bolesti nije došlo kod značajno većeg udjela bolesnika (NRI) u objedinjenim skupinama koje su primale iksekizumab (83,3% [85/102], p < 0,001) i skupini koja je primala iksekizumab svaka 4 tjedna (83,3% [40/48], p=0,003) u odnosu na bolesnike koji su prekinuli liječenje iksekizumabom i prešli na placebo (54,7% [29/53]). Iksekizumab (i u objedinjenim skupinama koje su primale iksekizumab i u skupini koja je primala iksekizumab svaka 4 tjedna) je značajno produljio vrijeme do ponovne aktivacije bolesti (log-rang test p < 0,001 odnosno p < 0,01) u odnosu na placebo.

U bolesnika koji su kontinuirano primali iksekizumab svaka 4 tjedna (N=157) odgovori ASAS40, ASDAS < 2,1 i BASDAI 50 održali su se do 116. tjedna.

Juvenilni idiopatski artritis

Juvenilni psorijatični artritis (JPsA) i artritis povezan s entezitisom (ERA)
Multicentrično, otvoreno ispitivanje djelotvornosti, sigurnosti, podnošljivosti i farmakokinetike (COSPIRIT-JIA) supkutano primijenjenog iksekizumaba s referentnom skupinom liječenom adalimumabom, provedeno je radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti iksekizumaba tijekom 16 tjedana od početka liječenja u djece u dobi od 2 do manje od 18 godina s JpsA ili ERA-om. Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je utvrditi postotak bolesnika s JIA-om koji su ostvarili odgovor JIA ACR 30 (poboljšanje za 30% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva) u 16. tjednu.

Dvadeset bolesnika bilo je randomizirano za primanje iksekizumaba, a 20 bolesnika za primanje adalimumaba. Randomizacija je bila stratificirana prema kategoriji JIA-e (JPsA ili ERA). Preostali bolesnici, bilo prethodno neliječeni ili prethodno liječeni bDMARD-om, raspodijeljeni su u skupinu koja je primala iksekizumab. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici nisu morali imati dokumentiran nedovoljno dobar odgovor na prethodno liječenje.

U skupini liječenoj iksekizumabom (N = 81) podtipovi JIA u bolesnika prilikom uključivanja u ispitivanje bili su sljedeći: 33,3% bolesnika imalo je JPsA, a 66,7% njih ERA-u; 74,1% (60/81) bolesnika bilo je prethodno neliječenih bDMARD-om, a njih 33,3% (27/81) bilo je prethodno neliječenih cDMARD-om. Sveukupno je 72,8% bolesnika liječenih iksekizumabom primilo najmanje 1 istodobnu terapiju za JIA-u tijekom razdoblja otvorenog liječenja. Početna istodobna primjena metotreksata prijavljena je u 40,7% bolesnika, dok je početna istodobna primjena sulfasalazina prijavljena u njih 4,9%. Početna istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova prijavljena je u 49,4% bolesnika, a početna istodobna primjena glukokortikoida prijavljena je u njih 11,1%.

Bolesnici randomizirani za liječenje iksekizumabom (N = 81) primali su doze određene prema tjelesnoj težini:

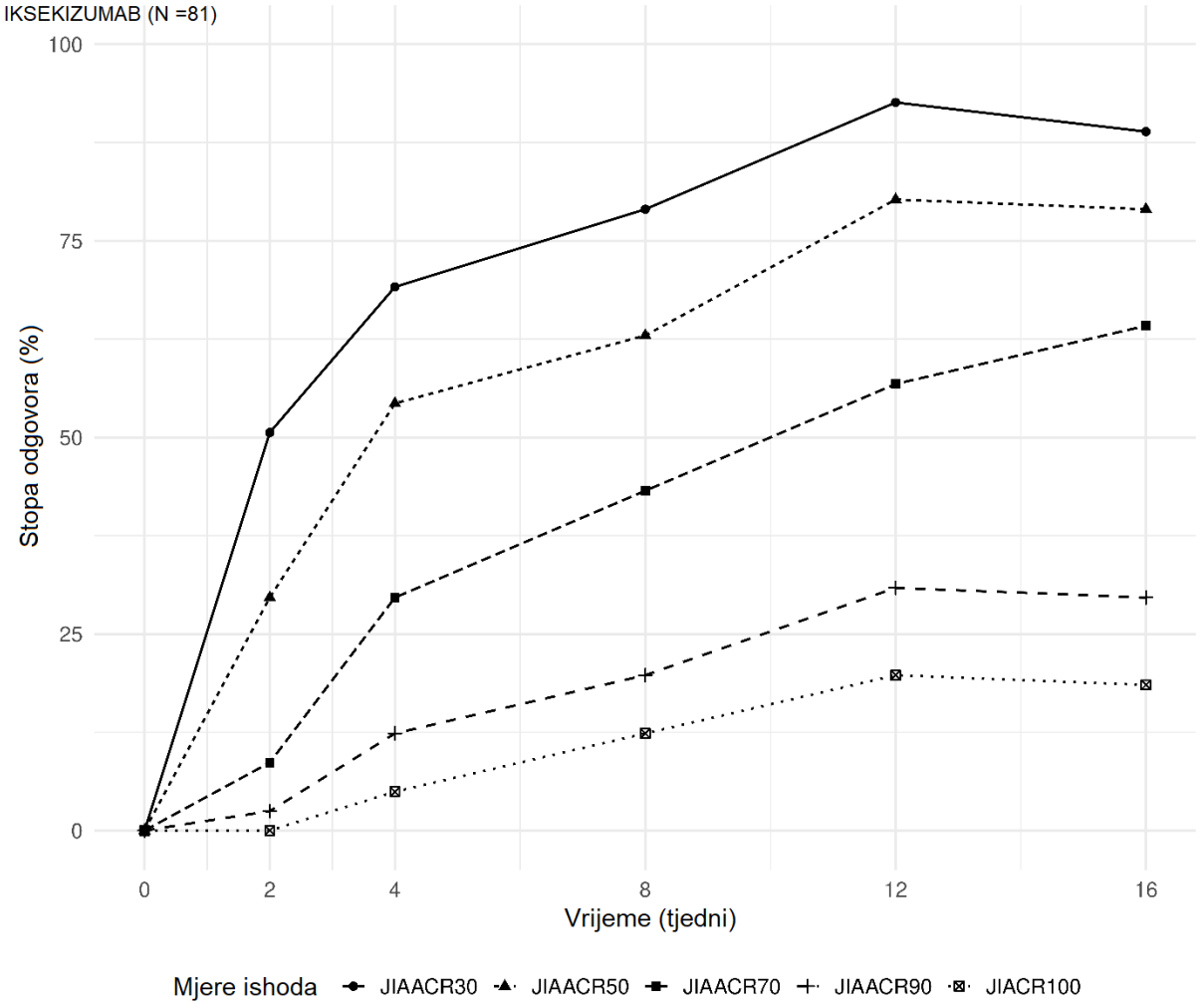
10 do < 25 kg: 40 mg u 0. tjednu, a zatim 20 mg svaka 4 tjedna (n = 6)
25 kg do 50 kg: 80 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaka 4 tjedna (n = 20)
> 50 kg: 160 mg u 0. tjednu, a zatim 80 mg svaka 4 tjedna (n = 55)

Za randomizirane bolesnike prethodno neliječene bDMARD-om, stopa odgovora JIA ACR 30 u 16. tjednu iznosila je 18/20 (90%) u skupini koja je primala iksekizumab i 19/20 (95%) u skupini koja je primala adalimumab. U ukupnoj populaciji koja je primala iksekizumab (n = 81) stopa odgovora JIA ACR 30 bila je 54/60 (90%) u skupini prethodno neliječenoj bDMARD-om i 18/21 (85,7%) u skupini prethodno liječenoj bDMARD-om.

Stope odgovora JIA ACR 30 u 16. tjednu bile su dosljedne kod oba podtipa: JPsA (24/27; 88,9%) i ERA (48/54; 88,9%).

Osim toga, ocijenjen je postotak bolesnika koji su ispunili kriterije za odgovor JIA ACR 30/50/70/90/100 u 16. tjednu. Podaci za klinički odgovor prikazani su na Slici 8.

Slika 8. Stope odgovora JIA ACR 30/50/70/90/100 u skupini liječenoj iksekizumabom tijekom 16 tjedana – ITT populacija (NRI metoda)



Kratice: ACR 30/50/70/90/100 = poboljšanje za 30%/50%/70%/90%/100% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; ITT populacija = populacija predviđena za liječenje; JIA = juvenilni idiopatski artritis; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; NRI = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora.

Imunizacije
U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika nisu utvrđeni sigurnosni problemi kod primjene dvaju inaktiviranih cjepiva (cjepiva protiv tetanusa i pneumokokne bolesti) nakon dviju doza iksekizumaba (doza od 160 mg i druga doza od 80 mg dva tjedna kasnije). Međutim, podaci o imunizaciji nisu bili

dostatni za zaključak o dovoljno dobrom imunom odgovoru na ta cjepiva nakon primjene iksekizumaba.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja iksekizumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje plak psorijaze i psorijatičnog artritisa/aksijalnog spondiloartritisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene jedne supkutane doze iksekizumaba u bolesnika s psorijazom, srednje vrijednosti vršnih koncentracija postignute su unutar 4 – 7 dana, u rasponu doza od 5 do 160 mg. Srednja vrijednost (standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]) maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) iksekizumaba nakon početne doze od 160 mg iznosila je 19,9 (8,15) µg/ml.

Nakon početne doze od 160 mg, stanje dinamičke ravnoteže uz režim doziranja 80 mg svaka 2 tjedna postignuto je do 8. tjedna. Srednja procijenjena vrijednost (SD) $C_{max,ss}$ i $C_{trough,ss}$ iznosi 21,5 (9,16) µg/ml odnosno 5,23 (3,19) µg/ml.

Nakon prelaska s režima doziranja 80 mg svaka 2 tjedna na režim doziranja 80 mg svaka 4 tjedna u 12. tjednu, stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 10 tjedana. Srednja procijenjena vrijednost (SD) $C_{max,ss}$ i $C_{trough,ss}$ iznosi 14,6 (6,04) µg/ml odnosno 1,87 (1,30) µg/ml.

Prosječna bioraspoloživost iksekizumaba nakon supkutane primjene bila je od 54% do 90% u svim analizama.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednja vrijednost ukupnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 7,11 l.

Biotransformacija

Budući da je iksekizumab monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni imunoglobulini.

Eliminacija

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi srednja vrijednost serumskog klirensa iznosila je 0,0161 l/h. Klirens ne ovisi o dozi. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije u bolesnika s plak psorijazom, procijenjena na temelju populacijske farmakokinetičke analize, iznosi 13 dana.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost (engl. *Area Under the Curve*, AUC) se proporcionalno povećavala u rasponu doza od 5 do 160 mg primijenjenih u obliku supkutane injekcije.

Farmakokinetička svojstva kod različitih indikacija

Farmakokinetička svojstva iksekizumaba bila su slična kod svih indikacija (plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, radiološki dokazanog aksijalnog spondiloartritisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza).

Starije osobe

Od 4204 bolesnika s plak psorijazom izložena iksekizumabu u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 301 bolesnik imao 65 ili više godina, dok je 36 bolesnika imalo 75 ili više godina. Od 1118 bolesnika s psorijatičnim artritisom izloženih iksekizumabu u kliničkim ispitivanjima, ukupno su 122 bolesnika imala 65 ili više godina, dok je 6 bolesnika imalo 75 ili više godina.
Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj s ograničenim brojem starijih bolesnika (n = 94 u dobi od ≥ 65 godina i n = 12 u dobi od ≥ 75 godina), klirens je bio sličan u starijih bolesnika i onih mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena specifična klinička farmakološka ispitivanja kojima bi se ocijenili učinci oštećenja funkcije bubrega i jetre na farmakokinetiku iksekizumaba. Očekuje se da će bubrežna eliminacija nepromijenjenog iksekizumaba, koji je IgG monoklonsko protutijelo, biti niska i od neznatne važnosti. Slično tome, IgG monoklonska protutijela uglavnom se eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje funkcije jetre utjecati na klirens iksekizumaba.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s psorijazom (u dobi od 6 do manje od 18 godina) primali su iksekizumab prema preporučenom režimu primjene za pedijatrijske bolesnike tijekom 12 tjedana. Srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 12. tjednu iznosila je 3,8 ± 2,2 µg/ml u bolesnika tjelesne težine > 50 kg te 3,9 ± 2,4 µg/ml u onih tjelesne težine 25 – 50 kg.

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom (u dobi od 6 do manje od 18 godina) primali su iksekizumab prema preporučenom režimu primjene za pedijatrijske bolesnike tijekom 16 tjedana. Srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 16. tjednu iznosila je 3,9 ± 1,8 µg/ml u bolesnika tjelesne težine > 50 kg te 3,5 ± 1,3 µg/ml u onih tjelesne težine 25 – 50 kg. Za bolesnike tjelesne težine < 25 kg bili su dostupni ograničeni podaci o farmakokinetici.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja sigurnosne farmakologije te ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Primjena iksekizumaba u supkutanim dozama do 50 mg/kg na tjedan tijekom 39 tjedana u makaki majmuna nije uzrokovala toksičnost za organe niti neželjene učinke na funkciju imunološkog sustava (npr. odgovor protutijela ovisan o T-stanicama i aktivnost NK stanica). Supkutana doza od 50 mg/kg na tjedan koja se primjenjivala majmunima je približno 19 puta veća od početne doze iksekizumaba od 160 mg, a u majmuna dovodi do izloženosti (AUC) koja je najmanje 61 put veća od predviđene srednje vrijednosti izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže koja se postiže u ljudi uz preporučen režim doziranja.

Nisu provedena neklinička ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni ili mutageni potencijal iksekizumaba.

Nisu primijećeni učinci na reproduktivne organe, menstrualne cikluse ni spermu spolno zrelih makaki majmuna koji su primali iksekizumab u supkutanoj dozi od 50 mg/kg na tjedan tijekom 13 tjedana.

Ispitivanja razvojne toksičnosti pokazala su da iksekizumab prolazi kroz placentu i da je prisutan u krvi mladunčadi do dobi od 6 mjeseci. Primijećena je veća incidencija postnatalne smrtnosti mladunčadi majmuna koji su primali iksekizumab u usporedbi s kontrolnim životinjama. To je prvenstveno bilo povezano s preuranjenim okotom ili majčinim zanemarivanjem mladunčadi, što su česti nalazi u ispitivanjima s nehumanoidnim primatima i ne smatraju se klinički značajnima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 ºC – 8 ºC).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Taltz se može čuvati izvan hladnjaka najviše 5 dana na temperaturi do 30 ºC.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Taltz 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,5 ml otopine u prozirnoj staklenoj štrcaljki (staklo tipa I).
Veličina pakiranja od 1 napunjene štrcaljke.

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 ml otopine u prozirnoj staklenoj štrcaljki (staklo tipa I).
Veličine pakiranja: 1, 2 ili 3 napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Moraju se pažljivo slijediti upute za uporabu štrcaljke, koje su priložene uz uputu o lijeku. Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Taltz se ne smije upotrijebiti ako sadrži čestice ili ako je otopina mutna i/ili izrazito smeđe boje.

Taltz koji je bio zamrznut ne smije se primijeniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema doze iksekizumaba od 40 mg za djecu tjelesne težine 25 – 50 kg

Ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna, doze iksekizumaba od 40 mg mora pripremiti i primijeniti kvalificiran zdravstveni radnik. Za pripremu propisane doze od 40 mg za pedijatrijske bolesnike smije se koristiti samo Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1. Istisnuti sav sadržaj napunjene štrcaljke u sterilnu, prozirnu staklenu bočicu. Bočica se NE SMIJE tresti ni vrtjeti.
2. Izvući propisanu dozu (0,5 ml za dozu od 40 mg) iz bočice štrcaljkom za jednokratnu uporabu volumena 0,5 ml ili 1 ml i sterilnom iglom
3. Zamijeniti iglu i za injiciranje lijeka bolesniku upotrijebiti sterilnu iglu veličine 27G. Sav neupotrijebljen iksekizumab koji preostane u bočici treba baciti.

Pripremljeni iksekizumab mora se primijeniti unutar 4 sata od probijanja sterilne bočice na sobnoj temperaturi.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1085/004
EU/1/15/1085/005
EU/1/15/1085/006
EU/1/15/1085/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml.

Iksekizumab se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 0,30 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Otopina je bistra te bezbojna do žućkasta, s pH ne manjim od 5,2 i ne većim od 6,2, i osmolalnosti ne manjom od 235 mOsm/kg i ne većom od 360 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza

Taltz je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika

Taltz je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine najmanje 25 kg te adolescenata koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Psorijatični artritis

Taltz je samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika koji na jedan ili više lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nisu dovoljno dobro odgovorili ili ih ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (radiološki dokazan aksijalni spondiloartritis)
Taltz je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Taltz je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza i s objektivnim znakovima upale na koju ukazuju povišene vrijednosti

C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili nalazi magnetske rezonancije (MR) koji nisu dovoljno dobro odgovorili na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Juvenilni psorijatični artritis (JPsA)
Taltz je samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje aktivnog JPsA u bolesnika u dobi od 6 i više godina te tjelesne težine najmanje 25 kg koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju ili je ne podnose.

*Artritis povezan s entezitisom (*engl. *enthesitis-related arthritis, ERA)*
Taltz je samostalno ili u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje aktivne ERA-e u bolesnika u dobi od 6 i više godina te tjelesne težine najmanje 25 kg koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju ili je ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj se lijek primjenjuje pod vodstvom i nadzorom liječnika koji imaju iskustva u dijagnosticiranju i liječenju bolesti za koje je on indiciran.

Doziranje

Plak psorijaza u odraslih
Preporučena doza je 160 mg supkutanom injekcijom (dvije injekcije od 80 mg) u 0. tjednu, zatim 80 mg (jedna injekcija) u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu i nakon toga doza održavanja od 80 mg (jedna injekcija) svaka 4 tjedna.

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 ili više godina)
Nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti u djece mlađe od 6 godina (vidjeti dio 5.1). Dostupni podaci ne podupiru doziranje kod tjelesne težine manje od 25 kg.

Preporučena doza za primjenu supkutanom injekcijom u djece temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tjelesna težina djeteta	**Preporučena početna doza (0. tjedan)**	**Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon toga**
Više od 50 kg	160 mg (dvije injekcije od 80 mg)	80 mg
25 – 50 kg	80 mg	40 mg

U slučaju da nije dostupno pakiranje od 40 mg, doze iksekizumaba od 40 mg mora pripremiti i primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik, koristeći Taltz 80 mg napunjenu štrcaljku.

Taltz 80 mg napunjena brizgalica smije se primijeniti samo u djece kod koje je potrebno primijeniti dozu od 80 mg i nije potrebna priprema doze.

Taltz se ne preporučuje za primjenu u djece tjelesne težine manje od 25 kg. Tjelesna težina pedijatrijskih bolesnika mora se evidentirati i redovito provjeravati prije primjene doze.

Psorijatični artritis
Preporučena doza je 160 mg supkutanom injekcijom (dvije injekcije od 80 mg) u 0. tjednu, a zatim 80 mg (jedna injekcija) svaka 4 tjedna nakon toga. Preporučeni režim doziranja za bolesnike s psorijatičnim artritisom koji uz to imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu jednak je onome za plak psorijazu.

Aksijalni spondiloartritis (radiološki dokazan i bez radiološkog dokaza)
Preporučena doza je 160 mg supkutanom injekcijom (dvije injekcije od 80 mg) u 0. tjednu, a zatim 80 mg svaka 4 tjedna nakon toga (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1).

Juvenilni idiopatski artritis (u dobi od 6 ili više godina)
Juvenilni psorijatični artritis ili artritis povezan s entezitisom
Nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti u djece mlađe od 6 godina (vidjeti dio 5.1). Dostupni podaci ne podupiru doziranje kod tjelesne težine manje od 25 kg.

Preporučena doza za primjenu supkutanom injekcijom u djece temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tjelesna težina djeteta	**Preporučena početna doza (0. tjedan)**	**Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon toga**
Više od 50 kg	160 mg (dvije injekcije od 80 mg)	80 mg
25 – 50 kg	80 mg	40 mg

U slučaju da nije dostupno pakiranje od 40 mg, doze iksekizumaba od 40 mg mora pripremiti i primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik, koristeći Taltz 80 mg napunjenu štrcaljku.

Taltz 80 mg napunjena brizgalica smije se primijeniti samo u djece kod koje je potrebno primijeniti dozu od 80 mg i nije potrebna priprema doze.

Taltz se ne preporučuje za primjenu u djece tjelesne težine manje od 25 kg. Tjelesna težina pedijatrijskih bolesnika mora se evidentirati i redovito provjeravati prije primjene doze.

Neovisno o indikaciji (plak psorijaza u odraslih i djece, psorijatični artritis, aksijalni spondiloartritis, juvenilni idiopatski artritis, uključujući juvenilni psorijatični artritis i artritis povezan s entezitisom), u bolesnika koji ne ostvare nikakav odgovor nakon 16 do 20 tjedana liječenja treba razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji na početku ostvare djelomičan odgovor stanje se može naknadno poboljšati nastavkom liječenja i nakon 20 tjedana.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu u ispitanika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Ograničene su informacije o primjeni u ispitanika u dobi od ≥ 75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre
Taltz nije ispitivan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika i juvenilni idiopatski artritis (juvenilni psorijatični artritis ili artritis povezan s entezitisom) (tjelesne težine manje od 25 kg i mlađih od 6 godina)
Nema relevantne primjene lijeka Taltz u djece tjelesne težine manje od 25 kg i mlađe od 6 godina za liječenje umjerene do teške plak psorijaze i juvenilnog idiopatskog artritisa, uključujući juvenilni psorijatični artritis ili artritis povezan s entezitisom.

Način primjene

Supkutana primjena.

Taltz se primjenjuje supkutanom injekcijom. Mjesto injiciranja može se mijenjati. Ako je moguće, treba izbjegavati injiciranje u područja na koži zahvaćena psorijazom. Otopina/brizgalica se ne smije tresti.

Nakon adekvatne obuke o tehnici supkutanog injiciranja, bolesnici mogu sami injicirati Taltz ako zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno. Međutim, liječnik se treba pobrinuti za odgovarajuće praćenje bolesnika. Opsežne upute za primjenu navode se u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Ozbiljna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajne aktivne infekcije (npr. aktivna tuberkuloza, vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Liječenje lijekom Taltz povezano je s povećanom stopom infekcija kao što su infekcija gornjih dišnih putova, oralna kandidijaza, konjunktivitis i tinea infekcije (vidjeti dio 4.8).

Taltz treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s klinički značajnom kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi. Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na infekciju. Ako se razvije infekcija, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i prekinuti liječenje lijekom Taltz ako bolesnik ne odgovara na standardnu terapiju ili ako infekcija postane ozbiljna. Liječenje lijekom Taltz ne smije se nastaviti dok se infekcija ne povuče.

Taltz se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (TBC). U bolesnika s latentnim TBC-om treba razmotriti primjenu terapije za TBC prije početka liječenja lijekom Taltz.

Preosjetljivost

Prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući neke slučajeve anafilaksije, angioedema i urtikarije, a rijetko i kasnih (10 – 14 dana nakon injekcije) ozbiljnih reakcija preosjetljivosti, koje uključuju proširenu urtikariju, dispneju i visoke titre protutijela. Ako dođe do ozbiljne reakcije preosjetljivosti, treba odmah prekinuti primjenu lijeka Taltz i uvesti odgovarajuću terapiju.

Upalna bolest crijeva (uključujući Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis)

Kod primjene iksekizumaba prijavljeni su slučajevi razvoja ili egzacerbacije upalne bolesti crijeva (vidjeti dio 4.8). Iksekizumab se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s upalnom bolešću crijeva. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi upalne bolesti crijeva ili dođe do egzacerbacije postojeće upalne bolesti crijeva, potrebno je prekinuti primjenu iksekizumaba i uvesti odgovarajuće liječenje.

Imunizacije

Taltz se ne smije primjenjivati zajedno sa živim cjepivima. Nema podataka o odgovoru na živa cjepiva; nema dovoljno podataka o odgovoru na inaktivirana cjepiva (vidjeti dio 5.1).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 80 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat
Ovaj lijek sadrži 0,30 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici od 80 mg, što odgovara 0,30 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanjima primjene kod plak psorijaze nije se ocjenjivala sigurnost lijeka Taltz u kombinaciji s drugim imunomodulacijskim lijekovima ili fototerapijom.
U populacijskim farmakokinetičkim analizama, istodobna primjena oralnih kortikosteroida, NSAIL-ova, sulfasalazina ili metotreksata nije utjecala na klirens iksekizumaba.

Supstrati citokroma P450

Na temelju rezultata ispitivanja interakcija s drugim lijekovima u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom utvrđeno je da primjena iksekizumaba tijekom 12 tjedana, s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. midazolam), CYP2C9 (npr. varfarin), CYP2C19 (npr. omeprazol), CYP1A2 (npr. kofein) ili CYP2D6 (npr. dekstrometorfan) nema kliničkog značajnog utjecaja na farmakokinetiku tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 10 tjedana po njegovu završetku.

Trudnoća

Ograničena je količina podataka o primjeni iksekizumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/ploda, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Taltz tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se iksekizumab u majčino mlijeko ni dolazi li do njegove sistemske apsorpcije nakon ingestije. Međutim, iksekizumab se u malim količinama izlučuje u mlijeko makaki majmuna. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Taltz.

Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak iksekizumaba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ni neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Taltz ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu injiciranja (15,5%) i infekcije gornjih dišnih putova (16,4%) (najčešće nazofaringitis).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i prijave nakon stavljanja lijeka u promet (Tablica 1) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, na način da se prvo navode najčešće nuspojave. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Ukupno su 8956 bolesnika bila liječena lijekom Taltz u slijepim i otvorenim kliničkim ispitivanjima plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa i drugih autoimunih bolesti. Među njima je lijeku Taltz najmanje godinu dana bilo izloženo 6385 odraslih bolesnika, što ukupno predstavlja 19 833 bolesnik-godina izloženosti, te 196 djece, što ukupno predstavlja 207 bolesnik-godina izloženosti.

Tablica 1. Popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja i prijava nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova
	često	tinea, herpes simpleks (mukokutani)
	manje često	gripa, rinitis, oralna kandidijaza, konjunktivitis, celulitis
	rijetko	ezofagealna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	angioedem
	rijetko	anafilaksija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
	manje često	upalna bolest crijeva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	urtikarija, osip, ekcem, dishidrotični ekcem
	rijetko	eksfolijativni dermatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja[a]

[a] *Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava”*

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu injiciranja
Najčešće primijećene reakcije na mjestu injiciranja bile su eritem i bol. Te su reakcije pretežno bile blage do umjerene težine i nisu zahtijevale prekid liječenja lijekom Taltz.
U ispitivanjima primjene u odraslih bolesnika s plak psorijazom, reakcije na mjestu injiciranja bile su češće u ispitanika tjelesne težine < 60 kg nego u onih tjelesne težine ≥ 60 kg (25% naspram 14% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). U ispitivanjima primjene kod psorijatičnog artritisa, reakcije na mjestu injiciranja bile su češće u ispitanika tjelesne težine < 100 kg nego u onih tjelesne težine ≥ 100 kg (24% naspram 13% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). U ispitivanjima primjene kod aksijalnog spondiloartritisa, stopa reakcija na mjestu injiciranja bila je slična u ispitanika tjelesne težine < 100 kg i onih tjelesne težine ≥ 100 kg (14% naspram 9% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). Povećana učestalost reakcija na mjestu injiciranja u objedinjenim skupinama koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna nije dovela do porasta stope prekida liječenja u ispitivanjima plak psorijaze, psorijatičnog artritisa ni ispitivanjima aksijalnog spondiloartritisa.

Gore opisani rezultati prikupljeni su kod primjene originalne formulacije lijeka Taltz. U jednostruko zaslijepljenom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju provedenom u 45 zdravih ispitanika radi usporedbe originalne formulacije lijeka i izmijenjene formulacije koja ne sadrži citrate zabilježeni su statistički značajno niži rezultati za bol na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *Visual Analogue Scale,* VAS) kod primjene formulacije bez citrata u odnosu na originalnu formulaciju, tijekom injekcije (razlika u srednjem VAS rezultatu prema metodi najmanjih kvadrata [engl. *least squares,* LS]: -21,69) i 10 minuta nakon injekcije (razlika u srednjem [LS] VAS rezultatu: -4,47).

Infekcije
U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja faze III u odraslih s plak psorijazom, infekcije su prijavljene u 27,2% bolesnika liječenih lijekom Taltz tijekom razdoblja do 12 tjedana u usporedbi s 22,9% bolesnika koji su primali placebo.

Većina infekcija nije bila ozbiljna, te su bile blage do umjerene težine, te većina njih nije zahtijevala prekid liječenja. Ozbiljne infekcije razvile su se u 13 (0,6%) bolesnika liječenih lijekom Taltz i 3 (0,4%) bolesnika koja su primala placebo (vidjeti dio 4.4). Tijekom cijelog razdoblja liječenja infekcije su prijavljene u 52,8% bolesnika liječenih lijekom Taltz (46,9 na 100 bolesnik-godina). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 1,6% bolesnika liječenih lijekom Taltz (1,5 na 100 bolesnik-godina).

Stope infekcija opažene u kliničkim ispitivanjima kod psorijatičng artritisa i aksijalnog spondiloartritisa bile su slične onima opaženima u ispitivanjima kod plak psorijaze, uz izuzetak učestalosti gripe i konjunktivitisa, koji su u bolesnika s psorijatičnim artritisom bile česte nuspojave.

Laboratorijska ocjena neutropenije i trombocitopenije
U 9% bolesnika koji su primali Taltz u ispitivanjima plak psorijaze razvila se neutropenija. U većini je slučajeva broj neutrofila u krvi iznosio ≥ 1000 stanica/mm^3. Takve razine neutropenije mogu biti trajne, fluktuirajuće ili prolazne. U 0,1% bolesnika koji su primali Taltz broj neutrofila pao je na < 1000 stanica/mm^3. Neutropenija načelno nije zahtijevala prekid liječenja lijekom Taltz.
U 3% bolesnika izloženih lijeku Taltz došlo je do promjene broja trombocita od početne normalne vrijednosti na < 150 000 stanica/mm^3 do ≥ 75 000 stanica/mm^3. Trombocitopenija može biti trajna, fluktuirajuća ili prolazna.

Učestalost neutropenije i trombocitopenije u kliničkim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa slična je onoj opaženoj u ispitivanjima kod plak psorijaze.

Imunogenost
Približno 9 – 17% odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja razvilo je protutijela na lijek, koja su se u većini slučajeva javljala u niskim titrima te

nisu bila povezana sa smanjenim kliničkim odgovorom tijekom razdoblja do 60 tjedana liječenja. Međutim, u približno 1% bolesnika liječenih lijekom Taltz potvrđena je prisutnost neutralizirajućih protutijela, što je bilo povezano s niskim koncentracijama lijeka i smanjenim kliničkim odgovorom.

Približno 11% bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 52 tjedna razvilo je protutijela na lijek, koja su se u većini slučajeva javljala u niskom titru, dok je u približno 8% bolesnika potvrđena prisutnost neutralizirajućih protutijela. Nije opažena jasna povezanost između prisutnosti neutralizirajućih protutijela i utjecaja na koncentraciju lijeka ili djelotvornost.

Među pedijatrijskim bolesnicima s psorijazom liječenima lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 12 tjedana, 21 bolesnik (18%) razvio je protutijela na lijek, koja su se u približno polovici slučajeva javljala u niskom titru, dok je u 5 bolesnika (4%) potvrđena prisutnost neutralizirajućih protutijela, što je bilo povezano s niskim koncentracijama lijeka. Nije utvrđena povezanost s kliničkim odgovorom ni nuspojavama.

U 5,2% bolesnika s radiološki dokazanim aksijalnim spondiloartritisom liječenih lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 16 tjedana razvila su se protutijela na lijek, koja su se u većini slučajeva javljala u niskom titru, dok je 1,5% (3 bolesnika) imalo neutralizirajuća protutijela. Uzorci ta 3 bolesnika koji su bili pozitivni na neutralizirajuća protutijela sadržavali su niske koncentracije iksekizumaba i nijedan od tih bolesnika nije postigao odgovor ASAS 40. U 8,9% bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza liječenih lijekom Taltz prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 52 tjedna razvila su se protutijela na lijek, koja su se u svim slučajevima javljala u niskom titru. Nijedan bolesnik nije imao neutralizirajuća protutijela te nije opažena jasna povezanost između prisutnosti protutijela na lijek i koncentracije, djelotvornosti ili sigurnosti lijeka.

Među bolesnicima s juvenilnim idiopatskim artritisom (juvenilni psorijatični artritis i artritis povezan s entezitisom) liječenima iksekizumabom prema preporučenom režimu doziranja tijekom razdoblja do 104 tjedna, u 18 bolesnika (22,8%) razvila su se protutijela na lijek, koja su se u svim slučajevima javila u niskom do umjerenom titru. Nije opažena jasna povezanost između prisutnosti protutijela na lijek i koncentracije, djelotvornosti ili sigurnosti lijeka.

Povezanost između imunogenosti i štetnih događaja nastalih tijekom liječenja nije jasno utvrđena ni u jednoj indikaciji.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil zabilježen u djece s plak psorijazom liječene lijekom Taltz svaka 4 tjedna skladu je sa sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika s plak psorijazom, uz izuzetak konjunktivitisa, gripe i urtikarije, koji su se javljali često. Upalna bolest crijeva također je bila učestalija u pedijatrijskih bolesnika, premda se i dalje javljala manje često. Tijekom 12-tjednog placebom kontroliranog razdoblja pedijatrijskog kliničkog ispitivanja Crohnova se bolest javila u 0,9% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Taltz i 0% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Crohnova se bolest javila u ukupno 4 ispitanika liječena lijekom Taltz (2,0%) tijekom objedinjenog placebom kontroliranog razdoblja i razdoblja terapije održavanja u sklopu pedijatrijskog kliničkog ispitivanja.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika liječenih supkutanim injekcijama iksekizumaba u preporučenim dozama u sklopu otvorenog kliničkog ispitivanja kod juvenilnog idiopatskog artritisa (juvenilni psorijatični artritis ili artritis povezan s entezitisom) bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom iksekizumaba u objedinjenom skupu podataka o sigurnosti kod indikacije plak psorijaze u djece kao i u indikacijama umjerene do teške plak psorijaze, psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa u odraslih, uz izuzetak učestalosti pojavljivanja gripe (često), rinitisa (često) i konjunktivitisa (često).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim su se ispitivanjima primjenjivale supkutane doze do 180 mg, bez nastupa toksičnosti koja bi ograničila dozu. U kliničkim su ispitivanjima prijavljena predoziranja jednokratnom supkutanom dozom do 240 mg, bez ozbiljnih štetnih događaja. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC13

Mehanizam djelovanja

Iksekizumab je IgG4 monoklonsko protutijelo koje se s visokim afinitetom (< 3 pM) i specifičnošću vezuje za interleukin 17A (i IL-17A i IL-17A/F). Povišene koncentracije IL-17A sudjeluju u patogenezi psorijaze pospješivanjem proliferacije i aktivacije keratinocita, a uključene su i u patogenezu psorijatičnog artritisa i aksijalnog spondiloartritisa jer potiču upalu koja uzrokuje erozivno koštano oštećenje i patološko stvaranje nove kosti. Iksekizumab neutralizira IL-17A, čime inhibira takvo njegovo djelovanje. Iksekizumab se ne vezuje za ligande IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.

Testovi vezivanja *in vitro* potvrdili su da se iksekizumab ne vezuje za humane receptore Fcγ I, IIa i IIIa niti za komponentu komplementa C1q.

Farmakodinamički učinci

Iksekizumab mijenja biološke odgovore koje inducira ili regulira IL-17A. Podaci dobiveni biopsijom psorijatične kože u jednom ispitivanju faze I ukazali su na dozom uvjetovanu tendenciju smanjenja debljine epidermisa, smanjenja broja proliferirajućih keratinocita, T-stanica i dendritičkih stanica, kao i sniženja vrijednosti markera lokalne upale od početka ispitivanja do 43. dana. Izravna posljedica liječenja iksekizumabom je smanjenje eritema, induracije i deskvamacije koji su prisutni u lezijama plak psorijaze.

Pokazalo se da iksekizumab snizuje (unutar tjedan dana liječenja) razine C-reaktivnog proteina, koji je marker upale.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plak psorijaza u odraslih

Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba ocjenjivale su se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, provedena u odraslih bolesnika (N=3866) s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju (UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba ocjenjivale su se i u odnosu na etanercept (UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Bolesnici randomizirani za liječenje iksekizumabom koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor prema sPGA (od engl. *static Physician's Global Assessment;* statična

opća ocjena liječnika) rezultatu (0, 1) bili su ponovno randomizirani za primanje placeba ili iksekizumaba tijekom dodatnih 48 tjedana (UNCOVER-1 i UNCOVER-2); bolesnici randomizirani za primanje placeba, etanercepta ili iksekizumaba koji nisu ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0, 1) primali su iksekizumab tijekom razdoblja do 48 tjedana. Osim toga, dugoročna djelotvornost i sigurnost ocjenjivale su se u svim trima ispitivanjima do ukupno 5 godina u bolesnika koji su bili uključeni tijekom cijelog ispitivanja.

Šezdeset i četiri posto (64%) bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju (biološku terapiju, konvencionalnu sistemsku terapiju ili terapiju psoralenom i ultraljubičastim A zrakama [PUVA]), njih 43,5% fototerapiju, 49,3% konvencionalnu sistemsku terapiju, a 26,4% biološku terapiju. Njih 14,9% prethodno je primalo najmanje jedan anti-TNF alfa lijek, a njih 8,7% inhibitor IL-12/IL-23. Na početku ispitivanja, 23,4% bolesnika imalo je psorijatični artritis u anamnezi.

U sva su tri ispitivanja dvije koprimarne mjere ishoda bile udio bolesnika koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor PASI 75 (od engl. *Psoriasis Area and Severity Index;* indeks proširenosti i težine psorijaze) i odgovor sPGA „0" („čisto") ili „1" („minimalno") u odnosu na placebo. Medijan početnog PASI rezultata iznosio je 17,4 do 18,3; od 48,3% do 51,2% bolesnika imalo je početni sPGA rezultat „teško" ili „vrlo teško" te početnu srednju vrijednost rezultata na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numeric Rating Scale*, NRS) za svrbež od 6,3 do 7,1.

Klinički odgovor u 12. tjednu
U ispitivanju UNCOVER-1 1296 bolesnika bilo je randomizirano (1:1:1) za primanje placeba ili iksekizumaba (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) tijekom 12 tjedana.

Tablica 2. Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu ispitivanja UNCOVER-1

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)			Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	placebo (N = 431)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna (N = 432)	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna (N = 433)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA „0" (čisto) ili „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)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 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)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. intent-to-treat, ITT)
Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor
[a] p < 0,001 u usporedbi s placebom
[b] Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4: placebo N = 374, iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna N = 379, iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna N = 391

U ispitivanju UNCOVER-2 1224 bolesnika bila su randomizirana (1:2:2:2) za primanje placeba, iksekizumaba (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) ili etanercepta u dozi od 50 mg dvaput na tjedan tijekom 12 tjedana.

Tablica 3. Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu ispitivanja UNCOVER-2

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	placebo (N = 168)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna (N = 347)	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna (N = 351)	etanercept 50 mg dvaput na tjedan (N = 358)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA „0" (čisto) ili „1" (minimalno)	4 (2,4)	253 (72,9)[a,b]	292 (83,2)[a,b]	129 (36,0)[a]	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA „0" (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)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 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)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje
Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor
[a] p < 0,001 u usporedbi s placebom; [b] p < 0,001 u usporedbi s etanerceptom;
[c] p < 0,01 u usporedbi s placebom
[d] Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4: placebo N = 135, iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna N = 293, iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna N = 303, etanercept N = 306

U ispitivanju UNCOVER-3 1346 bolesnika bilo je randomizirano (1:2:2:2) za primanje placeba, iksekizumaba (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) ili etanercepta u dozi od 50 mg dvaput na tjedan tijekom 12 tjedana.

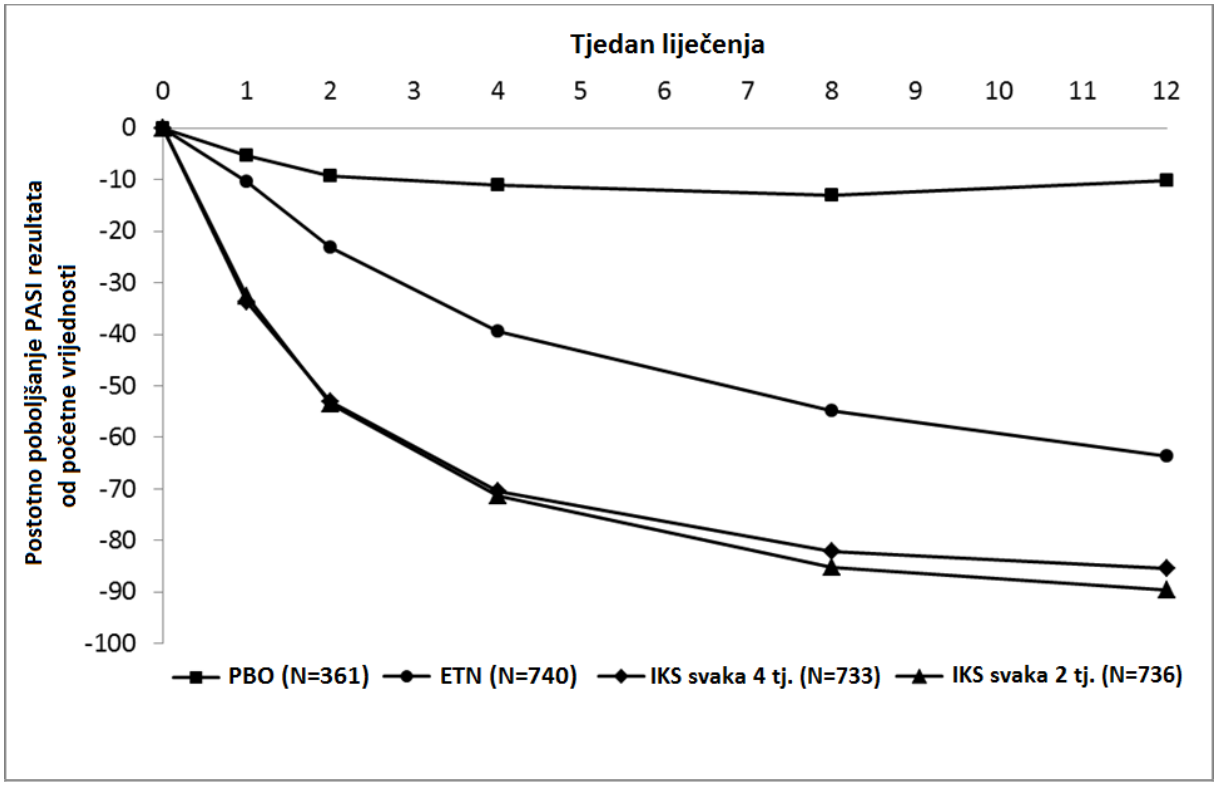
Tablica 4. Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu ispitivanja UNCOVER-3

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	placebo (N = 193)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna (N = 386)	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna (N = 385)	etanercept 50 mg dvaput na tjedan (N = 382)	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna	iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA „0” (čisto) ili „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)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 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)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje
Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor
[a] *p < 0,001 u usporedbi s placebom*
[b] *p < 0,001 u usporedbi s etanerceptom*
[c] *Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4: placebo N = 158, iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna N = 313, iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna N = 320, etanercept N = 312*

Iksekizumab je bio povezan s brzim nastupom djelotvornosti, uz smanjenje srednje vrijednosti PASI rezultata za > 50% do 2. tjedna (Slika 1). Postotak bolesnika koji su ostvarili rezultat PASI 75 bio je značajno veći u skupini koja je primala iksekizumab nego u onima koje su primale placebo i etanercept, i to već od 1. tjedna. Približno 25% bolesnika liječenih iksekizumabom ostvarilo je PASI rezultat < 5 do 2. tjedna, više od 55% njih ostvarilo je PASI rezultat < 5 do 4. tjedna, a udio se povećao na 85% do 12. tjedna (u usporedbi s 3%, 14% odnosno 50% uz etanercept). U bolesnika liječenih iksekizumabom primijećena su značajna poboljšanja svrbeža u 1. tjednu.

Slika 1. PASI rezultat, postotno poboljšanje pri svakom posjetu nakon početka ispitivanja (modificiran prijenos početno zabilježene vrijednosti [engl. *modified baseline observation carried forward*, mBOCF]) u ITT populaciji tijekom razdoblja uvodnog doziranja – UNCOVER-2 i UNCOVER-3



Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba dokazane su neovisno o dobi, spolu, rasi, tjelesnoj težini, početnoj težini bolesti prema PASI rezultatu, lokaciji plakova, istodobnom psorijatičnom artritisu i prethodnom liječenju biološkim lijekom. Iksekizumab se pokazao djelotvornim u bolesnika prethodno neliječenih sistemskom terapijom, bolesnika prethodno neliječenih biološkom terapijom, bolesnika prethodno izloženih biološkim/anti-TNF lijekovima i bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje biološkim/anti-TNF lijekovima.

Među bolesnicima za koje se utvrdilo da nisu ostvarili odgovor na etanercept prema sPGA rezultatu (0, 1) u 12. tjednu ispitivanja UNCOVER-2 (N = 200) i koji su prebačeni na iksekizumab u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna nakon 4-tjednog razdoblja ispiranja, 73% bolesnika ostvarilo je sPGA odgovor (0, 1), a njih 83,5% odgovor PASI 75 nakon 12 tjedana liječenja iksekizumabom.

U dvama kliničkim ispitivanjima koja su uključivala aktivan usporedni lijek (UNCOVER-2 i UNCOVER-3), stopa ozbiljnih štetnih događaja iznosila je 1,9% i uz etanercept i uz iksekizumab, dok je stopa prekida liječenja zbog štetnih događaja iznosila 1,2% uz etanercept i 2,0% uz iksekizumab. Stopa infekcija iznosila je 21,5% uz etanercept i 26,0% uz iksekizumab, pri čemu je stopa ozbiljnih infekcija iznosila 0,4% uz etanercept i 0,5% uz iksekizumab.

Održavanje odgovora u 60. tjednu i do 5 godina
Bolesnici izvorno randomizirani za primanje iksekizumaba koji su ostvarili odgovor u 12. tjednu (tj. sPGA rezultat od 0, 1) u ispitivanjima UNCOVER-1 i UNCOVER-2 bili su ponovno randomizirani za dodatnih 48 tjedana primjene placeba ili iksekizumaba (80 mg svaka 4 tjedna ili svakih 12 tjedana).

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0, 1) i kojima je ponovnom randomizacijom dodijeljen prekid liječenja (tj. primjena placeba), medijan vremena do relapsa (sPGA ≥ 3) iznosio je 164 dana prema objedinjenim podacima iz ispitivanja UNCOVER-1 i

UNCOVER-2. Od tih je bolesnika njih 71,5% povratilo barem sPGA odgovor (0, 1) unutar 12 tjedana nakon ponovnog uvođenja liječenja iksekizumabom u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna.

Tablica 5. Održavanje odgovora i djelotvornost u 60. tjednu (ispitivanja UNCOVER-1 i UNCOVER-2)

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / placebo (terapija održavanja) (N = 191)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / placebo (terapija održavanja) (N = 211)	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja) (N = 195)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja) (N = 221)	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja)
Održan sPGA rezultat „0" (čisto) ili „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)
Održan ili ostvaren sPGA rezultat „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)
Održan ili ostvaren odgovor 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)
Održan ili ostvaren odgovor 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)
Održan ili ostvaren odgovor 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)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu
Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor
[a] *$p < 0,001$ u usporedbi s placebom*

Iksekizumab je bio djelotvoran u održavanju odgovora u bolesnika prethodno neliječenih sistemskom terapijom, bolesnika prethodno neliječenih biološkom terapijom, bolesnika prethodno izloženih biološkim/anti-TNF lijekovima i bolesnika koji nisu odgovorili na prethodno liječenje biološkim/anti-TNF lijekovima.

Značajno veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na placebo i etanercept primijećena su kod psorijaze noktiju (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI]), psorijaze vlasišta (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze vlasišta [engl. *Psoriasis Scalp Severity Index*, PPSI]) i palmoplantarne psorijaze (prema indeksu za ocjenjivanje težine palmoplantarne psorijaze [engl. *Psoriasis Palmoplantar Severity Index*, PPASI]). Ta su poboljšanja bila održana u 60. tjednu u bolesnika liječenih iksekizumabom koji su ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0,1) u 12. tjednu.

Od 591 ispitanika koji je primao iksekizumab svaka 2 tjedna tijekom razdoblja uvodnog liječenja, a zatim svaka 4 tjedna u ispitivanjima UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3, 427 ispitanika

dovršilo je 5 godina liječenja iksekizumabom, od kojih je kod 101 bolesnika bilo potrebno povećanje doze. Među bolesnicima koji su dovršili ocjenu u 264. tjednu (N=427), opaženo je da je 295 bolesnika (69%) ostvarilo odgovor prema sPGA rezultatu (0,1), 289 bolesnika (68%) odgovor PASI 90, a 205 bolesnika (48%) odgovor PASI 100 u 264. tjednu. Podaci o indeksu za ocjenu kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) prikupljeni su nakon razdoblja uvodnog liječenja u ispitivanjima UNCOVER-1 i UNCOVER-2 te je opaženo da je 113 bolesnika (66%) ostvarilo odgovor prema DLQI rezultatu (0,1).

Kvaliteta života/ishodi koje prijavljuju bolesnici
U svim je ispitivanjima u 12. tjednu iksekizumab bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjima kvalitete života vezane uz zdravlje, koja se ocjenjivala na temelju srednjih vrijednosti raspona smanjenja DLQI indeksa od početnog rezultata (iksekizumab 80 mg svaka 2 tjedna: od -10,2 do -11,1; iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna: od -9,4 do -10,7; etanercept: od -7,7 do -8,0; placebo: od -1,0 do -2,0). Značajno veći udio bolesnika liječenih iksekizumabom postigao je DLQI rezultat 0 ili 1. U svim je ispitivanjima značajno veći udio bolesnika liječenih iksekizumabom ostvario smanjenje NRS rezultata za svrbež za ≥ 4 boda u 12. tjednu (84,6% uz iksekizumab svaka 2 tjedna; 79,2% uz iksekizumab svaka 4 tjedna i 16,5% uz placebo), a korisni su se učinci održali do 60. tjedna u bolesnika liječenih iksekizumabom koji su ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0 ili 1) u 12. tjednu. Nije bilo dokaza pogoršanja depresije tijekom liječenja iksekizumabom u trajanju do 60 tjedana, što se ocjenjivalo kratkim upitnikom za samoprijavljivanje simptoma depresije (engl. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*, QIDS-SR).

Izravna usporedna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet
IXORA-S: U ovom dvostruko slijepom ispitivanju iksekizumab je bio superioran ustekinumabu s obzirom na primarni cilj ispitivanja – odgovor PASI 90 u 12. tjednu (Tablica 6). Superioran je bio nastup odgovora PASI 75 već u 2. tjednu ($p < 0,001$) te odgovora PASI 90 i PASI 100 do 4. tjedna ($p < 0,001$). Superiornost iksekizumaba nad ustekinumabom dokazana je i u podskupinama bolesnika stratificiranih prema tjelesnoj težini.

Tablica 6. PASI – Stope odgovora iz usporednog ispitivanja iksekizumaba u odnosu na ustekinumab

	12. tjedan		24. tjedan		52. tjedan	
	iksekizumab*	ustekinumab**	iksekizumab*	ustekinumab**	iksekizumab*	ustekinumab**
Bolesnici (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 u udarnoj dozi od 160 mg, a zatim u dozi od 80 mg u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu te u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna nakon toga*
*** Doziranje na temelju tjelesne težine: Bolesnici liječeni ustekinumabom primali su dozu od 45 mg ili 90 mg u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana do 52. tjedna (doza prema tjelesnoj težini u skladu s odobrenim doziranjem)*
[§] $p < 0,001$ u odnosu na ustekinumab (p-vrijednost dana je samo za primarnu mjeru ishoda)

IXORA-R: Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba ispitivale su se i u 24-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama u kojem se iksekizumab uspoređivao s guselkumabom. Iksekizumab je već u 4. tjednu bio superioran u postizanju potpune čistoće kože i primarnog cilja ispitivanja (odgovora PASI 100 u 12. tjednu) te neinferioran s obzirom na postizanje odgovora PASI 100 u 24. tjednu (Tablica 7).

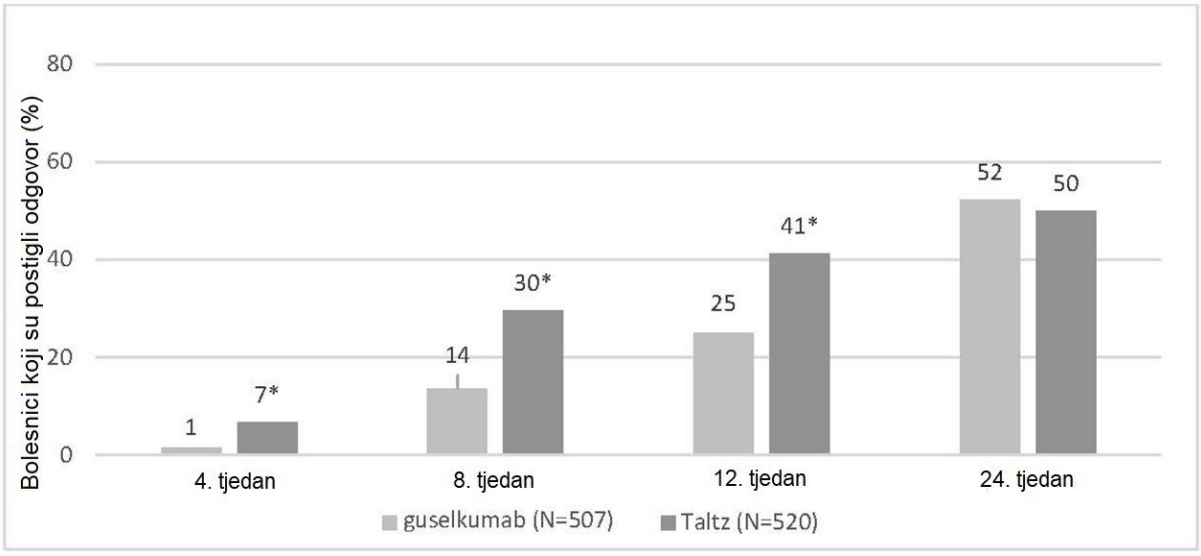
Tablica 7. Odgovori za djelotvornost iz usporednog ispitivanja iksekizumaba u odnosu na guselkumab, populacija predviđena za liječenje[a]

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

Kratice: CI (engl. confidence interval) = interval pouzdanosti; GUS = guselkumab; IXE = iksekizumab; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; n = broj bolesnika u navedenoj kategoriji; PASI = indeks proširenosti i težine psorijaze; sPGA = statična opća ocjena liječnika.

[a] *Mjere ishoda ocjenjivale su se navedenim redoslijedom*

Slika 2. PASI 100 u 4., 8., 12. i 24. tjednu, NRI



*p < 0,001 u odnosu na guselkumab u 4., 8. i 12. tjednu

NRI (engl. Non-Responder Imputation) = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora

Djelotvornost kod genitalne psorijaze

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (IXORA-Q) provedeno je u 149 odraslih ispitanika (24% žena) s umjerenom do teškom genitalnom psorijazom (rezultat statične opće ocjene liječnika (sPGA) za genitalije ≥ 3), kojima je psorijazom bilo zahvaćeno najmanje 1% površine tijela (u 60,4% ispitanika bilo je zahvaćeno ≥ 10% površine tijela), a koji prethodno nisu uspješno odgovorili na najmanje jednu topikalnu terapiju za genitalnu psorijazu ili nisu podnosili takvu terapiju. Bolesnici su imali najmanje umjerenu plak psorijazu (definiranu kao sPGA rezultat ≥ 3 i bili su kandidati za fototerapiju i/ili sistemsku terapiju) tijekom najmanje 6 mjeseci.

Ispitanici randomizirani za liječenje iksekizumabom primili su početnu dozu od 160 mg, a zatim dozu od 80 mg svaka 2 tjedna tijekom 12 tjedana. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su

postigli odgovor prema sPGA rezultatu za genitalije (sPGA za genitalije 0/1) od najmanje „0” (čisto) ili "1" (minimalno). U 12. je tjednu značajno više ispitanika u skupini koja je primala iksekizumab nego u skupini koja je primala placebo postiglo sPGA rezultat za genitalije 0/1 i sPGA rezultat 0/1, neovisno o zahvaćenoj površini tijela na početku ispitivanja (početna zahvaćena površina 1% – <10%, odgovor ≥10%: sPGA rezultat za genitalije „0” ili „1”: iksekizumab 71%, odgovor 75%; placebo 0%, odgovor 13%). Prema ishodima koje su prijavili bolesnici (PRO), kod značajno većeg udjela bolesnika liječenih iksekizumabom zabilježeno je smanjenje težine genitalne boli, genitalnog svrbeža, utjecaja genitalne psorijaze na spolnu aktivnost i indeksa za ocjenu kvalitete života kod dermatoloških bolesti (DLQI).

Tablica 8. Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu u odraslih bolesnika s genitalnom psorijazom u ispitivanju IXORA-Q; NRI[a]

Mjere ishoda	**iksekizumab**	**placebo**	**Razlika u odnosu na placebo (95% CI)**
Broj randomiziranih bolesnika (N)	**N = 75**	**N = 74**	
sPGA rezultat za genitalije „0” ili „1”	73%	8%	65% (53%; 77%)
sPGA rezultat „0” ili „1”	73%	3%	71% (60%; 81%)
DLQI 0,1[b]	45%	3%	43% (31%; 55%)
Broj bolesnika s početnim GPSS NRS rezultatom za svrbež ≥3	**N = 62**	**N = 60**	
GPSS rezultat za genitalni svrbež (poboljšanje za ≥ 3 boda)	60%	8%	51% (37%; 65%)
Broj bolesnika s početnim rezultatom za 2. pitanje SFQ upitnika ≥2	**N = 37**	**N = 42**	
Rezultat za 2. pitanje SFQ upitnika, „0” (nikada nisu ograničili) ili „1” (rijetko su ograničili)	78%	21%	57% (39%; 75%)

[a] *Kratice: NRI (engl. Non-Responder Imputation) = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora; sPGA = statična opća ocjena liječnika; GPSS (engl. Genital Psoriasis Symptom Scale) = ljestvica za ocjenu simptoma genitalne psorijaze; SFQ (engl. Sexual Frequency Questionnaire) = Upitnik o učestalosti spolne aktivnosti;* [b] *Ukupan DLQI rezultat 0,1 znači da stanje kože nema nikakvog utjecaja na bolesnikov život. sPGA rezultat „0” ili „1” znači „čisto” ili „minimalno”; NRS = Brojčana ocjenska ljestvica*

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika

U randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebom kontrolirano ispitivanje (IXORA-Peds) uključeno je 201 dijete u dobi od 6 do manje od 18 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (koja se definirala kao sPGA rezultat ≥ 3, zahvaćenost ≥ 10% površine tijela i PASI rezultat ≥ 12) koje je bilo kandidat za fototerapiju ili sistemsku terapiju ili kojemu stanje nije bilo dovoljno dobro kontrolirano topikalnom terapijom.
Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba (n = 56), etanercepta (n = 30) ili iksekizumaba (n = 115) u dozi određenoj prema tjelesnoj težini:

< 25 kg: 40 mg u 0. tjednu, a zatim 20 mg svaka 4 tjedna (n = 4)
25 – 50 kg: 80 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaka 4 tjedna (n = 50)
> 50 kg: 160 mg u 0. tjednu, a zatim 80 mg svaka 4 tjedna (n = 147)

Bolesnici randomizirani za primanje etanercepta (bolesnici s teškom psorijazom) primali su dozu od 0,8 mg/kg, maksimalno 50 mg po dozi, svaki tjedan od 0. do 11. tjedna.

Odgovor na liječenje ocjenjivao se nakon 12 tjedana, a definirao se udjelom bolesnika koji su postigli sPGA rezultat 0 („čisto”) ili 1 („gotovo čisto”) uz poboljšanje početnog rezultata za najmanje 2 boda (jedna od primarnih mjera ishoda) te udjelom bolesnika koji su ostvarili smanjenje početnog PASI rezultata za najmanje 75% (PASI 75).

Drugi ishodi koji su se ocjenjivali u 12. tjednu uključivali su udio bolesnika koji su postigli odgovore PASI 90, PASI 100, sPGA 0 i smanjenje težine svrbeža, koje se mjerilo smanjenjem rezultata za svrbež za najmanje 4 boda na brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 11 bodova.

Medijan početnog PASI rezultata bolesnika iznosio je 17, a kretao se u rasponu od 12 do 49. Početni sPGA rezultat bio je „teško" ili „vrlo teško" u 49% bolesnika. Među svim je bolesnicima njih 22% prethodno primalo fototerapiju, a 32% konvencionalnu sistemsku terapiju za liječenje psorijaze. 25% bolesnika (n = 43) je bilo mlađe od 12 godina (14% bolesnika [n = 24] bilo je u dobi od 6 do 9 godina, a 11% [n = 19] u dobi od 10 do 11 godina), dok je 75% bolesnika (n = 128) imalo 12 ili više godina.

Podaci za klinički odgovor prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9. Rezultati za djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, NRI

Mjere ishoda	iksekizumab[a] (N = 115) n (%)	placebo (N = 56) n (%)	Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	etanercept[b] (N = 30) n (%)	Razlika u odnosu na etanercept (95% CI)[b]
sPGA 0 („čisto") ili 1 („gotovo čisto")[c]					
4. tjedan	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0)[f]	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
12. tjedan[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. tjedan	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
12. tjedan[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)
NRS rezultat za svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda)[d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9)[f]	Nije ocijenjeno	---

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje; NRI = nedostajući podaci imputirani kao izostanak odgovora (engl. non-responder imputation).

[a] *Ovisno o kategoriji tjelesne težine, bolesnici su u 0. tjednu primili 160 mg, 80 mg ili 40 mg iksekizumaba, nakon čega su primali dozu od 80 mg, 40 mg odnosno 20 mg svaka 4 tjedna tijekom 12 tjedana.*

[b] *Usporedbe s etanerceptom provodile su se unutar potpopulacije bolesnika s teškom psorijazom izvan SAD-a i Kanade (N = 38 za iksekizumab).*

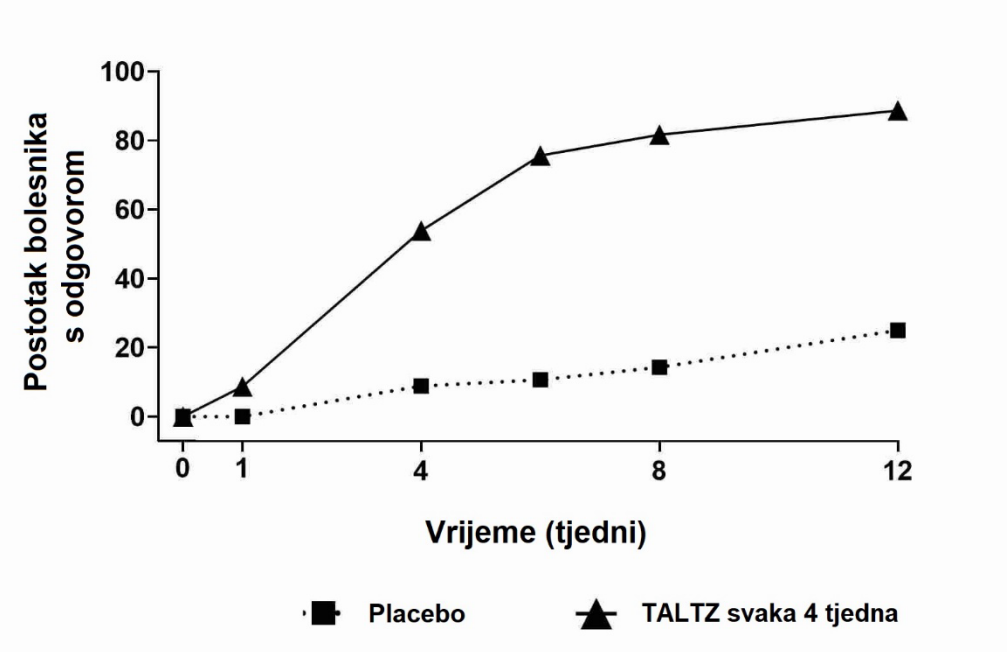
[c] *Koprimarne mjere ishoda.*

[d] *Rezultati u 12. tjednu.*

[e] *NRS za svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda) u bolesnika s početnim NRS rezultatom za svrbež ≥ 4. Broj bolesnika u ITT populaciji kojima je početni NRS rezultat za svrbež iznosio ≥ 4 bio je sljedeći: n = 83 za iksekizumab; n = 40 za placebo.*

[f] *p < 0,001*

Slika 3. Postotak pedijatrijskih bolesnika s psorijazom koji su postigli odgovor PASI 75 do 12. tjedna



Bolesnici u skupini liječenoj iksekizumabom ostvarili su klinički značajno bolje odgovore prema CDLQI/DLQI rezultatu (0,1) u 12. tjednu (NRI) nego oni koji su primali placebo. Razlika između liječenih skupina bila je primjetna već od 4. tjedna.

U 12. tjednu su u usporedbi s placebom zabilježena veća poboljšanja za psorijazu noktiju (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze noktiju [NAPSI = 0: 18% (6/34) za iksekizumab, 0% (0/12) za placebo]), psorijazu vlasišta (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze vlasišta [PPSI = 0: 69% (70/102) za iksekizumab, 16 (8/50) za placebo]) i palmoplantarnu psorijazu (prema indeksu za ocjenjivanje težine palmoplantarne psorijaze [PPASI 75: 53% (9/17) za iksekizumab, 11% (1/9) za placebo]).

Psorijatični artritis

Iksekizumab se ocjenjivao u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III provedena u 780 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zgloba). Bolesnici su imali dijagnozu psorijatičnog artritisa (Klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis [engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR]), uz medijan trajanja bolesti od 5,33 godine, te istodobno prisutne kožne lezije uzrokovane plak psorijazom (94,0%) ili dokumentiranu plak psorijazu u anamnezi, a njih 12,1% imalo je umjerenu do tešku plak psorijazu na početku ispitivanja. Više od 58,9% bolesnika s psorijatičnim artritisom je na početku ispitivanja imalo entezitis, a više od 22,3% njih daktilitis. U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bio odgovor ACR 20 (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) u 24. tjednu, nakon čega je uslijedio dugoročni produžetak ispitivanja od 24. do 156. tjedna (3 godine).

U ispitivanju SPIRIT-P1 (*Psoriatic Arthritis Study 1*) bolesnici s aktivnim psorijatičnim artritisom koji nisu prethodno liječeni biološkom terapijom bili su randomizirani za primanje placeba, adalimumaba u dozi od 40 mg jedanput svaka 2 tjedna (s ulogom aktivne kontrolne skupine ispitivanja), iksekizumaba u dozi od 80 mg jedanput svaka 2 tjedna ili iksekizumaba u dozi od 80 mg jedanput svaka 4 tjedna. Oba režima liječenja iksekizumabom uključivala su početnu dozu od 160 mg. U tom je ispitivanju 85,3% bolesnika prethodno primilo ≥ 1 konvencionalni antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (engl. *conventional disease-modifying antirheumatic dru*g, cDMARD), dok je 53% bolesnika istodobno primalo MTX u srednjoj tjednoj dozi od 15,8 mg; 67% bolesnika koji su istodobno primjenjivali MTX primalo je dozu od 15 mg ili više. Bolesnici koji nisu ostvarili dovoljno dobar

odgovor u 16. tjednu primili su spasonosnu (*rescue*) terapiju (prilagodba osnovne terapije). Bolesnici koji su primali iksekizumab svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna nastavili su primati dozu iksekizumaba za koju su prvotno bili randomizirani. Bolesnici koji su primali adalimumab ili placebo bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 za primanje iksekizumaba svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna u 16. ili 24. tjednu, ovisno o statusu postignutog odgovora. Produženo liječenje iksekizumabom tijekom 3 godine dovršila su 243 bolesnika.

U ispitivanju SPIRIT-P2 (engl. *Psoriatic Arthritis Study 2*) sudjelovali su bolesnici koji su se prethodno liječili anti-TNF lijekom i koji su prekinuli primjenu tog lijeka zbog izostanka djelotvornosti ili nepodnošenja (bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na anti-TNF lijek). Bolesnici su bili randomizirani za primanje placeba, iksekizumaba u dozi od 80 mg jedanput svaka 2 tjedna ili iksekizumaba u dozi od 80 mg jedanput svaka 4 tjedna. Oba režima liječenja iksekizumabom uključivala su početnu dozu od 160 mg. Među bolesnicima njih 56% nije ostvarilo dovoljno dobar odgovor na 1 anti-TNF lijek, a njih 35% na ≥ 2 anti-TNF lijeka. U ispitivanju SPIRIT-P2 ocjenjivala su se 363 bolesnika, od kojih je njih 41% istodobno primalo MTX u srednjoj tjednoj dozi od 16,1 mg; 73,2% bolesnika koji su istodobno primjenjivali MTX primalo je dozu od 15 mg ili više. Bolesnici koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor u 16. tjednu primili su spasonosnu (*rescue*) terapiju (prilagodba osnovne terapije). Bolesnici koji su primali iksekizumab svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna nastavili su primati dozu iksekizumaba koja za koju su prvotno bili randomizirani. Bolesnici koji su primali placebo bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 za primanje iksekizumaba svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna u 16. ili 24. tjednu, ovisno o statusu postignutog odgovora. Produženo liječenje iksekizumabom tijekom 3 godine dovršilo je 168 bolesnika.

Znakovi i simptomi
Liječenje iksekizumabom dovelo je do značajnog poboljšanja u vrijednostima mjera aktivnosti bolesti u 24. tjednu u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10. Rezultati za djelotvornost u 24. tjednu ispitivanja SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Mjere ishoda					Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)					Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	iksekizumab svaka 4 tjedna (N = 107)	iksekizumab svaka 2 tjedna (N = 103)	ADA (N = 101)	iksekizumab svaka 4 tjedna	iksekizumab svaka 2 tjedna	PBO (N = 118)	iksekizumab svaka 4 tjedna (N = 122)	iksekizumab svaka 2 tjedna (N = 123)	iksekizumab svaka 4 tjedna	iksekizumab svaka 2 tjedna
Odgovor ACR 20, n (%)											
24. tjedan	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]
Odgovor ACR 50, n (%)											
24. tjedan	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]
Odgovor ACR 70, n (%)											
24. tjedan	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 bolesti (MDA), n (%)											
24. tjedan	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8)[a]	25,7 (14,0; 37,4)[c]	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1)[c]	20,2 (12,0; 28,4)[c]
ACR 50 i PASI 100 u bolesnika kojima je na početku ispitivanja koža zahvaćena psorijazom iznosila ≥ 3% površine tijela, n (%)											
24. tjedan	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]

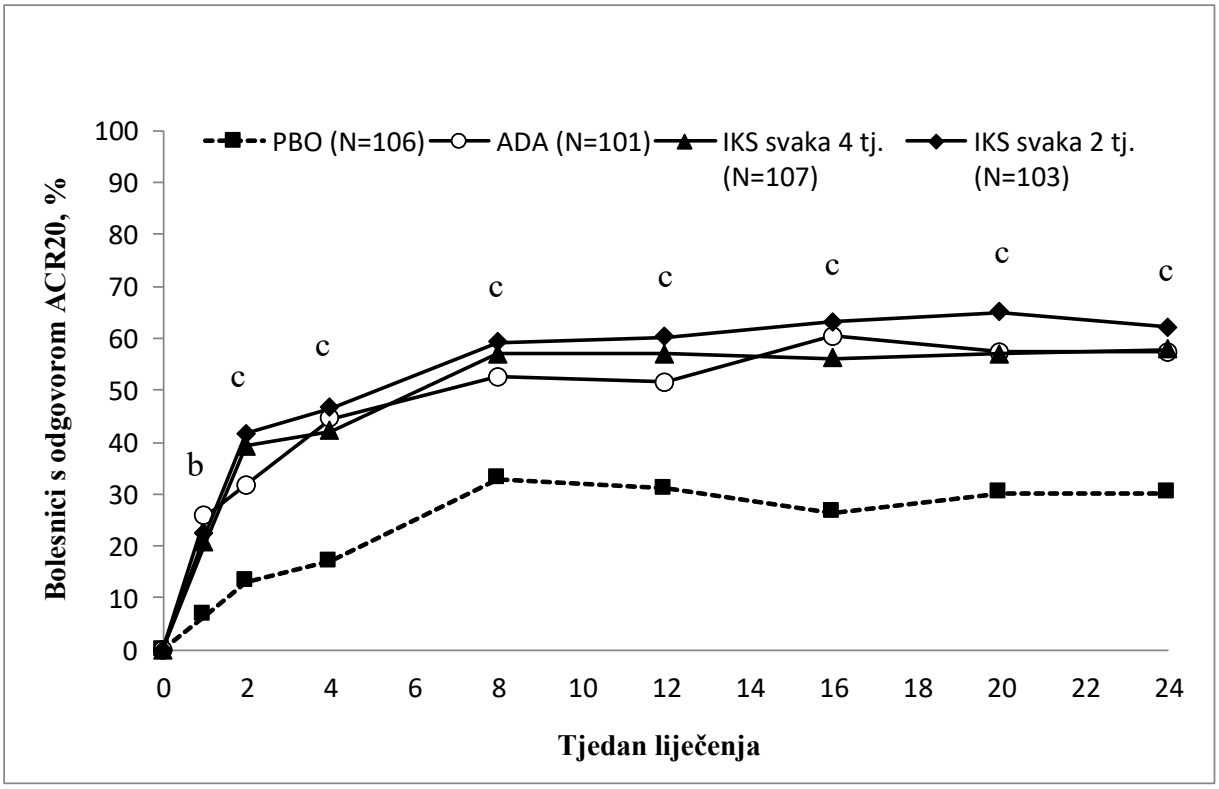
Kratice: ACR 20/50/70 = stopa odgovora od 20%/50%/70% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; ADA = adalimumab; BSA = površina tijela (body surface area); CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; n = broj bolesnika u specificiranoj kategoriji; NRI = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora; PASI 100 = poboljšanje indeksa zahvaćenosti i težine psorijaze za 100%; PBO = placebo.
Napomena: bolesnici koji su primili spasonosnu (rescue) terapiju u 16. tjednu, koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora za potrebe analize provedene u 24. tjednu. (NRI)
Istodobno primijenjeni konvencionalni DMARD-ovi uključivali su MTX, leflunomid i sulfasalazin.
[a] p<0,05; [b] p<0,01; [c] p<0,001 u usporedbi s placebom.

U bolesnika s od prije postojećim daktilitisom ili entezitisom, liječenje iksekizumabom svaka 4 tjedna dovelo je do poboljšanja daktilitisa i entezitisa u 24. tjednu, u usporedbi s placebom (povlačenje 78% u odnosu na 24%; p<0,001, te 39% u odnosu na 21%; p<0,01).

U bolesnika kojima je psorijazom zahvaćeno ≥ 3% površine tijela, poboljšanje čistoće kože u 12. tjednu mjereno kao 75% poboljšanje indeksa zahvaćenosti i težine psorijaze (PASI 75) bilo je 67% (94/141) kod bolesnika liječenih iksekizumabom svaka 4 tjedna, te 9% (12/134) kod bolesnika liječenih placebom (p<0,001). Udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75, PASI 90 i PASI 100 u 24. tjednu bio je veći pri primjeni iksekizumaba svaka 4 tjedna u odnosu na placebo (p<0,001). U bolesnika koji su istodobno imali umjerenu do tešku psorijazu i psorijatični artritis, režim liječenja iksekizumabom svaka 2 tjedna doveo je do značajno viših stopa odgovora PASI 75, PASI 90 i PASI 100 u usporedbi s placebom (p < 0,001) te je pokazao klinički značajnu korist u odnosu na režim primjene svaka 4 tjedna.

Odgovori na liječenje uz iksekizumab bili su značajno veći nego uz placebo već u 1. tjednu prema ACR 20, u 4. tjednu prema ACR 50 te u 8. tjednu prema ACR 70, a održali su se do kraja 24. tjedna. Učinci su se održali tijekom 3 godine u bolesnika koji su ostali u ispitivanju.

Slika 4. Odgovor ACR 20 tijekom vremena do 24. tjedna u ispitivanju SPIRIT-P1



Za iksekizumab svaka 2 tjedna i iksekizumab svaka 4 tjedna: [b] $p < 0,01$ i [c] $p < 0,001$ u usporedbi s placebom.

U ispitivanjima SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2, u bolesnika s psorijatičnim artritisom opažene su slične stope odgovora ACR 20/50/70 neovisno o tome jesu li istodobno primali konvencionalne DMARD-ove, uključujući MTX, ili ne.

U ispitivanjima SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 zabilježena su poboljšanja svih sastavnica ACR odgovora, uključujući bolesnikovu ocjenu boli. Udio bolesnika koji su u 24. tjednu postigli odgovor prema modificiranim kriterijima za odgovor kod psorijatičnog artritisa (engl. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) bio je veći među bolesnicima liječenima iksekizumabom nego među onima koji su primali placebo.

U ispitivanju SPIRIT-P1, djelotvornost se održala do 52. tjedna, što je ocijenjeno prema odgovoru ACR 20/50/70, minimalnoj aktivnosti bolesti, povlačenju entezitisa, povlačenju daktilitisa i stopama odgovora PASI 75/90/100.

Djelotvornost i sigurnost iksekizumaba dokazane su neovisno o dobi, spolu, rasi, trajanju bolesti, početnoj tjelesnoj težini, početnoj zahvaćenosti psorijazom, početnoj vrijednosti CRP-a, početnom DAS28-CRP rezultatu, istodobnoj primjeni kortikosteroida i prethodnom liječenju biološkim lijekom. Iksekizumab je bio djelotvoran u bolesnika prethodno neliječenih biološkim lijekovima, onih prethodno izloženih biološkim lijekovima i onih koji nisu odgovorili na prethodno liječenje biološkim lijekovima.

U ispitivanju SPIRIT-P1, 63 bolesnika dovršila su 3 godine liječenja iksekizumabom svaka 4 tjedna. Od 107 bolesnika koji su bili randomizirani za primanje iksekizumaba svaka 4 tjedna (analiza u ITT

populaciji uz NRI), 54 bolesnika (50%) ostvarila su odgovor ACR20, 41 bolesnik (38%) odgovor ACR50, 29 bolesnika (27%) odgovor ACR70, a 36 bolesnika (34%) odgovor MDA u 156. tjednu.

U ispitivanju SPIRIT-P2, 70 bolesnika dovršilo je 3 godine liječenja iksekizumabom svaka 4 tjedna. Od 122 bolesnika koja su bila randomizirana za primanje iksekizumaba svaka 4 tjedna (analiza u ITT populaciji uz NRI), 56 bolesnika (46%) ostvarilo je odgovor ACR20, 39 bolesnika (32%) odgovor ACR50, 24 bolesnika (20%) odgovor ACR70, a 33 bolesnika (27%) odgovor MDA u 156. tjednu.

Radiološki odgovor
U ispitivanju SPIRIT-P1, inhibicija progresije strukturnog oštećenja ocjenjivala se radiološki, a izražavala se kao promjena ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *modified total Sharp Score*, mTSS) i rezultata za njegove pojedinačne sastavnice - eroziju i suženje zglobnog prostora u 24. odnosno 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Rezultati za 24. tjedan prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11. Promjena ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici u ispitivanju SPIRIT-P1

					Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	iksekizumab svaka 4 tjedna (N = 107)	iksekizumab svaka 2 tjedna (N = 103)	ADA (N = 101)	iksekizumab svaka 4 tjedna	iksekizumab svaka 2 tjedna
Početni rezultat, srednja vrijednost (standardna devijacija)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NP	NP
Promjena od početne vrijednosti u 24. tjednu, srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (standardna pogreška)	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]

Kratice: ADA = adalimumab; CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; PBO = placebo.
[b] p < 0,01; [c] p < 0,001 u usporedbi s placebom.

Iksekizumab je inhibirao radiološku progresiju oštećenja zglobova (Tablica 11.) u 24. tjednu, te je postotak bolesnika bez radiološke progresije oštećenja zglobova (koja se definirala kao promjena početnog mTSS rezultata za ≤ 0,5 bodova) od randomizacije do 24. tjedna iznosio je 94,8% uz iksekizumab svaka 2 tjedna (p<0.001), 89,0% uz iksekizumab svaka 4 tjedna (p=0,026), 95,8% uz adalimumab (p<0,001), sve u usporedbi sa 77,4% uz placebo. U 52. tjednu srednja vrijednost promjene u usporedbi s početnom vrijednošću mTSS rezultata bila je 0,27 za placebo/iksekizumab svaka 4 tjedna, 0,54 za iksekizumab svaka 4 tjedna/iksekizumab svaka 4 tjedna te 0,32 za adalimumab/iksekizumab svaka 4 tjedna. Postotak bolesnika bez radiološke progresije oštećenja zglobova od randomizacije do 52. tjedna bio je 90,9% za placebo/iksekizumab svaka 4 tjedna, 85,6% za iksekizumab svaka 4 tjedna/iksekizumab svaka 4 tjedna te 89,4% za adalimumab/iksekizumab svaka 4 tjedna. Postotak bolesnika koji nisu imali progresiju strukturnog oštećenja od početnog rezultata (koja se definirala kao mTSS ≤ 0,5) u liječenim skupinama je sljedeći: placebo/iksekizumab svaka 4 tjedna 81,5% (N=22/27), iksekizumab svaka 4 tjedna/iksekizumab svaka 4 tjedna 73,6% (N=53/72) i adalimumab/iksekizumab svaka 4 tjedna 88,2% (N=30/34).

Tjelesna funkcija i kvaliteta života vezana uz zdravlje
U oba su ispitivanja (SPIRIT-P1 i SPIRIT P2) bolesnici liječeni iksekizumabom svaka 2 tjedna (p < 0,001) odnosno svaka 4 tjedna (p < 0,001) ostvarili značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, što se ocjenjivalo indeksom onesposobljenosti prema

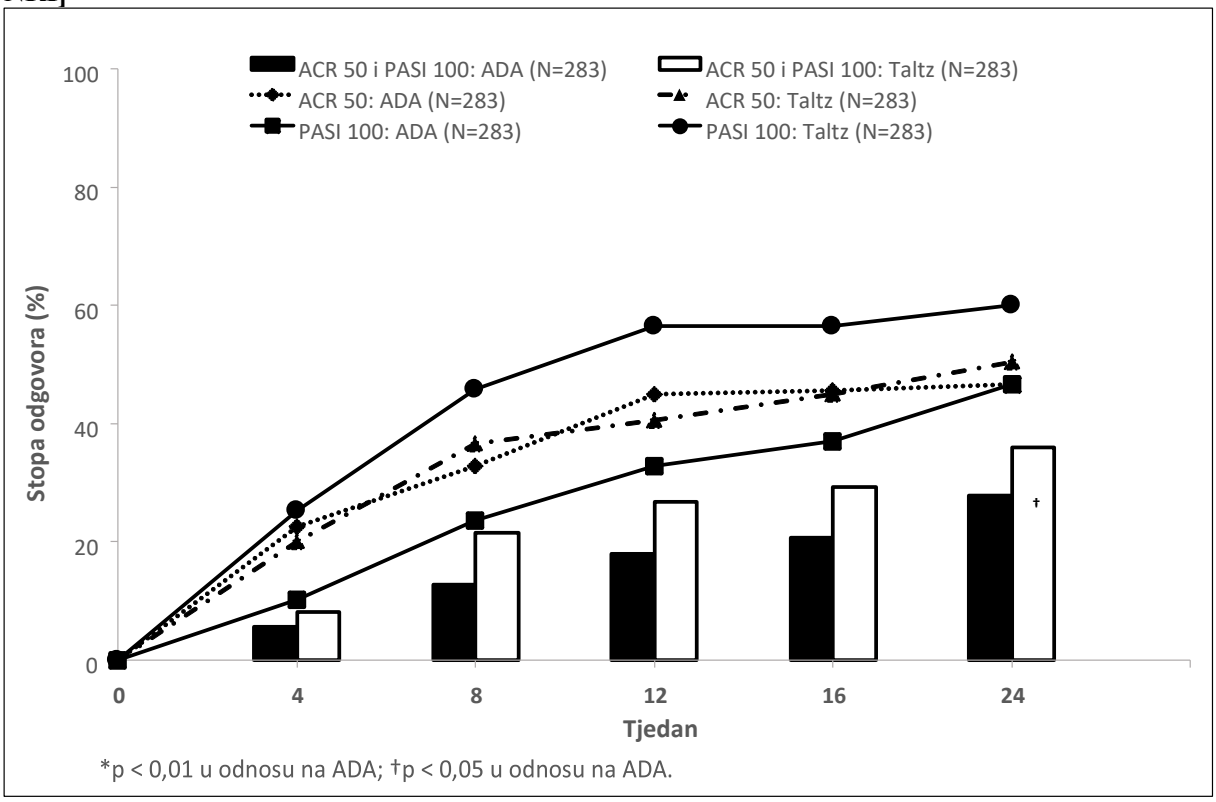
Upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI) u 24. tjednu; to se poboljšanje održalo do 52. tjedna u ispitivanju SPIRIT-P1.

Bolesnici liječeni iksekizumabom prijavili su poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje, koja se mjerila rezultatom za tjelesno zdravlje u Kratkom upitniku o zdravlju od 36 pitanja (engl. *Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary*, SF-36 PCS) ($p < 0,001$). Dokazana su i poboljšanja u pogledu umora, na temelju rezultata na brojčanoj ljestvici za ocjenu težine umora (engl. *Numeric Rating Scale*, NRS) ($p < 0,001$).

Izravno usporedno ispitivanje faze 4 nakon stavljanja lijeka u promet
U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je bilo zaslijepljeno za ocjenitelja (SPIRIT-H2H) ispitivale su se djelotvornost i sigurnost iksekizumaba u usporedbi s adalimumabom (ADA) u 566 bolesnika s psorijatičnim artritisom koji prethodno nisu primali biološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (bDMARD). Bolesnici su na početku ispitivanja bili stratificirani prema istodobnoj primjeni konvencionalnih DMARD-ova (cDMARD) i prisutnosti umjerene do teške psorijaze (PASI ≥ 12, zahvaćenost ≥ 10% površine tijela i sPGA ≥ 3).

Iksekizumab je bio superioran u odnosu na ADA s obzirom na primarni cilj ispitivanja: istodobno postizanje i odgovora ACR 50 i PASI 100 u 24. tjednu (iksekizumab 36,0% naspram ADA 27,9%; p=0,036; 95%-tni interval pouzdanosti [0,5%, 15,8%]). Iksekizumab se također pokazao neinferiornim (unaprijed specificirana granica neinferiornosti od -12%) u odnosu na ADA s obzirom na ACR 50 (ITT analiza: iksekizumab 50,5% naspram ADA 46,6%; razlika od 3,9% u odnosu na ADA; 95%-tni interval pouzdanosti [-4,3%; 12,1%]; PPS analiza iksekizumab: 52,3%, ADA: 53,1%, razlika: -0,8% [CI: -10,3%; 8,7%]) te superiornim s obzirom na odgovor PASI 100 u 24. tjednu (60,1% uz iksekizumab naspram 46,6% uz ADA, p=0,001), što su bile glavne sekundarne mjere ishoda u ispitivanju. Veći je udio bolesnika koji su primali iksekizumab u odnosu na ADA istovremeno postigao ACR50 i PASI 100 [39% (111/283) naspram 26% (74/283)] i PASI 100 [64% (182/283) naspram 41% (117/283)] u 52. tjednu. Liječenje iksekizumabom i adalimumabom dovelo je do sličnih stopa odgovora ACR50 [49,8% (141/283) naspram 49,8% (141/283)]. Odgovori na iksekizumab bili su dosljedni kod primjene u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

Slika 5. Stope odgovora primarne mjere ishoda (istodobni odgovori ACR 50 i PASI 100) i glavnih sekundarnih mjera ishoda (ACR 50; PASI 100) od 0. do 24. tjedna [ITT populacija, NRI]**



*** Iksekizumab 160 mg u 0. tjednu, zatim 80 mg svaka 2 tjedna do 12. tjedna i nakon toga svaka 4 tjedna za bolesnike s umjerenom do teškom plak psorijazom ili 160 mg u 0. tjednu i zatim 80 mg svaka 4 tjedna za druge bolesnike, ADA 80 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaka 2 tjedna od 1. tjedna za bolesnike s umjerenom do teškom plak psorijazom ili 40 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaka 2 tjedna za druge bolesnike. Razina značajnosti osigurana je samo za mjeru ishoda koja je bila unaprijed definirana i višestruko testirana.*

Aksijalni spondiloartritis

Iksekizumab se ocjenjivao u ukupno 960 odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom u tri randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja (dva kod radiološki dokazanog aksijalnog spondiloartritisa i jedan kod aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza).

Radiološki dokazan aksijalni spondiloartritis

Iksekizumab se ocjenjivao u ukupno 657 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (COAST-V i COAST-W), provedena u odraslih bolesnika s aktivnom bolešću, koja se definirala kao Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ≥ 4 i ukupan rezultat za bol u leđima ≥ 4 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici unatoč liječenju nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). U oba je ispitivanja početna srednja vrijednost trajanja simptoma iznosila 17 godina (medijan: 16 godina). Na početku ispitivanja približno je 32% bolesnika istodobno primjenjivalo cDMARD.

U ispitivanju COAST-V ocijenjen je 341 bolesnik koji nije prethodno liječen biološkom terapijom, a primio je iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg u 0. tjednu, a zatim u dozi od 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna, adalimumab u dozi od 40 mg svaka 2 tjedna ili placebo. Bolesnici koji su primali placebo ponovno su randomizirani u 16. tjednu za primanje iksekizumaba (početna doza od 160 mg, a zatim 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna). Bolesnici koji su primali adalimumab ponovno su randomizirani u 16. tjednu za primanje iksekizumaba (80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna).

U ispitivanju COAST-W ocijenjeno je 316 bolesnika koji su prethodno primali 1 ili 2 inhibitora TNF-a (90% njih nije ostvarilo dovoljno dobar odgovor, a 10% nije podnosilo inhibitore TNF-a). Svi su bolesnici primili iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg u 0. tjednu, nakon čega je uslijedila primjena doze od 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna, ili su primali placebo. Bolesnici koji su primali placebo ponovno su randomizirani u 16. tjednu za primanje iksekizumaba (početna doza od 160 mg, a zatim 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna).

Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bio je postotak bolesnika koji su ostvarili odgovor ASAS 40 (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*, ASAS) u 16. tjednu.

Klinički odgovor
U oba su ispitivanja bolesnici liječeni iksekizumabom u dozi od 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna postigli veća poboljšanja stope odgovora ASAS 40 i ASAS 20 u 16. tjednu u usporedbi s onima koji su primali placebo (Tablica 12). Bolesnici su postigli slične odgovore neovisno o istodobnim terapijama. U ispitivanju COAST-W odgovori su opaženi neovisno o broju prethodno primijenjenih inhibitora TNF-a.

Tablica 12. Rezultati za djelotvornost u 16. tjednu ispitivanja COAST-V i COAST-W

	COAST-V, bez prethodne biološke terapije				**COAST-W, prethodno liječenje inhibitorima TNF-a**		
	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna[a] (N=81)	**placebo (N=87)**	**Razlika u odnosu na placebo[g]**	**adalimumab 40 mg svaka 2 tjedna (N=90)**	**iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna[c] (N=114)**	**placebo (N=104)**	**Razlika u odnosu na placebo[g]**
Odgovor ASAS 20[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)**
Odgovor ASAS 40[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 rezultat							
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-1,4 *3,7*	-0,5 *3,9*	-1,0 (-1,3; -0,7)***	-1,3*** *3,7*	-1,2 *4,2*	-0,1 *4,1*	-1,1 (-1,3; -0,8)***
BASDAI rezultat							
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-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)***
SPARCC MR za kralježnicu[d]							
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-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)**
BASDAI 50[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 (%) (niska aktivnost bolesti), 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 bolest), 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] Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-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 Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	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)***

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje; NRI = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora (bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora).
ASAS HI (engl. Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index) = indeks zdravstvenog stanja prema kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa; ASDAS (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) = indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; BASDAI = Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; Promjena od početne vrijednosti = srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja do 16. tjedna prema metodi najmanjih kvadrata; SPARCC MR za kralježnicu = rezultat za kralježnicu prema sustavu za ocjenjivanje nalaza magnetske rezonancije Kanadskog konzorcija za istraživanje spondiloartritisa (obuhvaća 23 diskovertebralne jedinice)

[a] *Bolesnici su u 0. tjednu primili iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg.*

[b] *Odgovor ASAS 20 definira se kao poboljšanje za ≥ 20% i apsolutno poboljšanje za ≥ 1 jedinicu (raspon: 0 – 10) u odnosu na početnu vrijednost u ≥ 3 od 4 domene (bolesnikova opća ocjena, bol u kralježnici, funkcija i upala) te bez pogoršanja za ≥ 20% i ≥ 1 jedinicu (raspon: 0 – 10) u preostaloj domeni. Odgovor ASAS 40 definira se kao poboljšanje za ≥ 40% i apsolutno poboljšanje za ≥ 2 jedinice u odnosu na početnu vrijednost u ≥ 3 od 4 domene bez ikakvog pogoršanja u preostaloj domeni.*

[c] *Primarna mjera ishoda.*

[d] *Broj bolesnika iz ITT populacije za koje su na početku ispitivanja postojali podaci o MR oslikavanju: COAST-V: iksekizumab, n = 81; placebo, n = 82; adalimumab, n=85. COAST-W: iksekizumab, n = 58; placebo, n = 51.*

[e] *Odgovor BASDAI 50 definira se kao poboljšanje BASDAI rezultata za ≥ 50% u odnosu na početnu vrijednost.*

[f] *ASAS HI: indeks zdravstvenog stanja prema kriterijima Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (ASAS HI) u svim domenama.*

[g] *Navedene vrijednosti predstavljaju razliku u % (95% CI) za kategoričke varijable te razliku u srednjoj vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (95% CI) za kontinuirane varijable.*

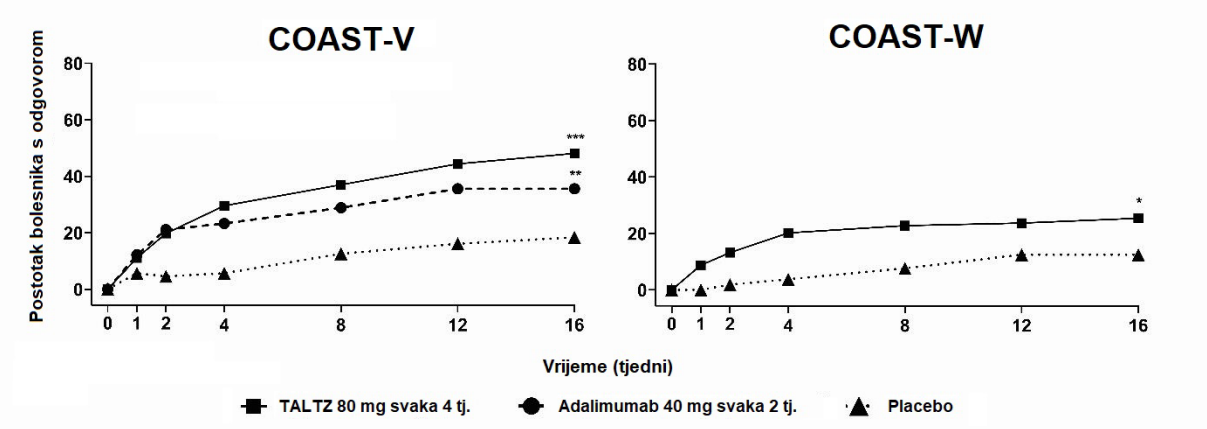
[h] *Post-hoc analiza, bez korekcije za multiplicitet.*

[i] *Unaprijed specificirano, bez kontrole za multiplicitet.*

** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 u usporedbi s placebom.*

Zabilježena su poboljšanja glavnih komponenti kriterija za odgovor ASAS 40 (bol u kralježnici, BASFI, bolesnikova opća ocjena, ukočenost) i drugih mjera aktivnosti bolesti (uključujući CRP) u 16. tjednu.

Slika 6. Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ASAS 40 do 16. tjedna u ispitivanjima COAST-V i COAST-W, NRI[a]



[a] *Bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.*
** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 u usporedbi s placebom.*

Bolesnici su ostvarili sličan odgovor ASAS 40 neovisno o početnim razinama CRP-a, početnim ASDAS rezultatima i SPARCC MR rezultatima za kralježnicu. Odgovor ASAS 40 ostvaren je neovisno o dobi, spolu, rasi, trajanju bolesti, početnoj tjelesnoj težini, početnom BASDAI rezultatu i prethodnoj biološkoj terapiji.
Djelotvornost u ispitivanjima COAST-V i COAST-W održala se do 52. tjedna, a ocjenjivala se mjerama ishoda navedenima u Tablici 12, uključujući stope odgovora ASAS 20, ASAS 40, ASDAS, BASDAI i ASAS HI.

Ishodi vezani uz zdravlje
Bol u kralježnici smanjila se u odnosu na placebo već u 1. tjednu, a to se poboljšanje održalo do 16. tjedna [iksekizumab naspram placeba: -3,2 naspram -1,7 u ispitivanju COAST-V; -2,4

naspram -1,0 u ispitivanju COAST-W]; u 16. tjednu zabilježeno je poboljšanje umora i pokretljivosti kralježnice u odnosu na placebo. Poboljšanja boli u kralježnici, umora i pokretljivosti kralježnice održala su se do 52. tjedna.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Iksekizumab se ocjenjivao u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s 52-tjednim placebom kontroliranim razdobljem (COAST-X) u 303 odrasla bolesnika s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom tijekom najmanje 3 mjeseca. Bolesnici su morali imati objektivne znakove upale na koju su ukazivali povišena vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili sakroiliitis na nalazima magnetske rezonancije (MR) te nisu smjeli imati definitivne radiološke dokaze strukturnog oštećenja sakroilijačnih zglobova. Bolesnici su imali aktivnu bolest, koja se definirala kao Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 i rezultat za bol u kralježnici ≥ 4 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) od 0 do 10 unatoč liječenju nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). Bolesnici su primili iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg u 0. tjednu, nakon čega je uslijedila primjena doze od 80 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna, ili su primali placebo. Prilagođavanje doze i/ili uvođenje istodobne primjene drugih lijekova (NSAIL-ova, cDMARD-ova, kortikosteroida, analgetika) bilo je dopušteno od 16. tjedna nadalje.

Bolesnici su na početku ispitivanja imali simptome aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) bez radiološkog dokaza tijekom prosječno 11 godina. Približno 39% bolesnika istodobno se liječilo cDMARD-om.

Primarna mjera ishoda bio je postotak bolesnika koji su ostvarili odgovor ASAS 40 u 16. tjednu.

Klinički odgovor
Odgovor ASAS 40 u 16. tjednu postigao je veći udio bolesnika liječenih iksekizumabom u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna nego onih koji su primali placebo (Tablica 13). Odgovori su bili slični neovisno o istodobnim terapijama.

Tablica 13. Rezultati za djelotvornost u 16. tjednu ispitivanja COAST-X, NRI [a,b]

	iksekizumab 80 mg svaka 4 tjedna[c] (N=96)	**placebo (N=105)**	**Razlika u odnosu na placebo[h]**
Odgovor ASAS 20[d], n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8)*
Odgovor ASAS 40[d,e], n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS rezultat			
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-1,1 *3,8*	-0,6 *3,8*	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
BASDAI rezultat			
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-2,2 *7,0*	-1,5 *7,2*	-0,7 (-1,3; -0,1) *
SPARCC MR za sakroilijačni zglob[f]			
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	-3,4 *5,1*	-0,3 *6,3*	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
ASDAS < 2,1, n (%) (niska aktivnost bolesti), NRI[g]	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Promjena od početne vrijednosti *Početna vrijednost*	8,1 *33,5*	5,2 *32,6*	2,9 (0,6; 5,1) *

[a] *Kratice: N = broj bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje; NRI = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora. ASDAS = indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; BASDAI = Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa; Promjena od početne vrijednosti = srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja do 16. tjedna prema metodi najmanjih kvadrata; SPARCC MR za sakroilijačni zglob = rezultat za sakroilijačni zglob prema*

sustavu za ocjenjivanje nalaza oslikavanja magnetskom rezonancijom Kanadskog konzorcija za istraživanje spondiloartritisa

[b] *Bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.*

[c] *Bolesnici su u 0. tjednu primili iksekizumab u dozi od 80 mg ili 160 mg.*

[d] *Odgovor ASAS 20 definira se kao poboljšanje za ≥ 20% i apsolutno poboljšanje za ≥ 1 jedinicu (raspon: 0 – 10) u odnosu na početnu vrijednost u ≥ 3 od 4 domene (bolesnikova opća ocjena, bol u kralježnici, funkcija i upala) te bez pogoršanja za ≥ 20% i ≥ 1 jedinicu (raspon: 0 – 10) u preostaloj domeni. Odgovor ASAS40 definira se kao poboljšanje za ≥ 40% i apsolutno poboljšanje za ≥ 2 jedinice u odnosu na početnu vrijednost u ≥ 3 od 4 domene bez ikakvog pogoršanja u preostaloj domeni.*

[e] *Primarna mjera ishoda u 16. tjednu.*

[f] *Broj bolesnika iz ITT populacije za koje su postojali podaci o MR oslikavanju na početku ispitivanja i u 16. tjednu: iksekizumab, n = 85; placebo, n = 90.*

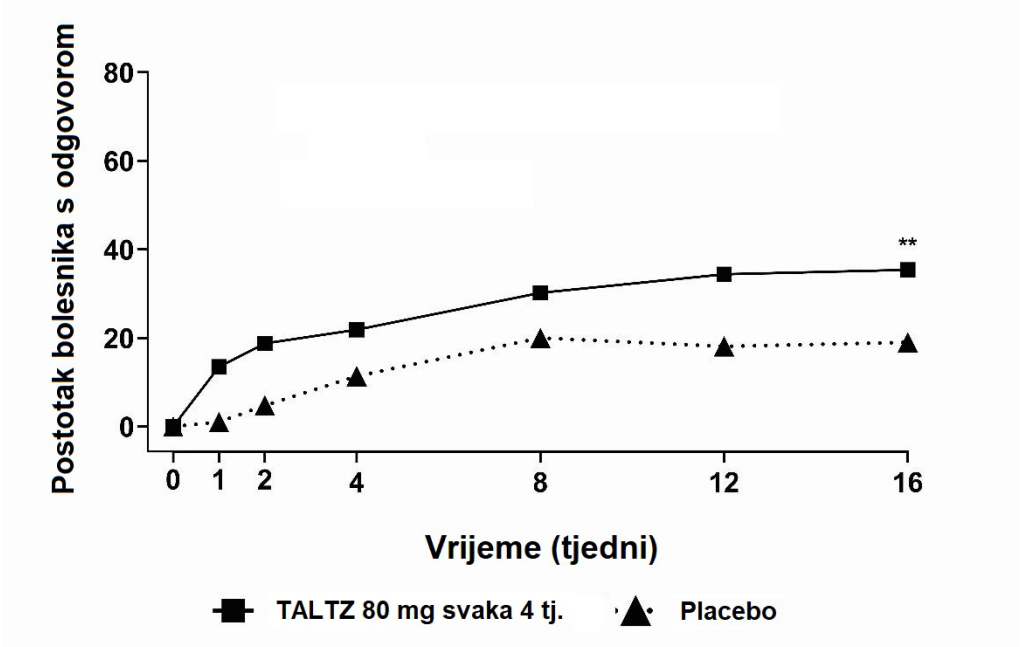
[g] *Bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora. Postoci se temelje na broju bolesnika u ITT populaciji kojima je početni ASDAS rezultat iznosio ≥ 2,1.*

[h] *Navedene vrijednosti predstavljaju razliku u % (95% CI) za kategoričke varijable te razliku u srednjoj vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (95% CI) za kontinuirane varijable.*

** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 u usporedbi s placebom.*

Zabilježena su klinički značajna poboljšanja glavnih komponenti kriterija za odgovor ASAS 40 (bol u kralježnici, BASFI, bolesnikova opća ocjena, ukočenost) i drugih mjera aktivnosti bolesti u 16. tjednu.

Slika 7. Postotak bolesnika koji su postigli odgovor ASAS 40 do 16. tjedna u ispitivanju COAST-X, NRI[a]



[a] *Bolesnici za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.*

*** p < 0,01 u usporedbi s placebom*

Djelotvornost se održala do 52. tjedna, a ocjenjivala se mjerama ishoda navedenima u Tablici 13.

Ishodi vezani uz zdravlje

Bol u kralježnici smanjila se u odnosu na placebo već u 1. tjednu, a to se poboljšanje održalo do 16. tjedna [iksekizumab naspram placeba: -2,4 naspram -1,5 u ispitivanju COAST-X]. Uz to, više je bolesnika liječenih iksekizumabom nego onih koji su primali placebo postiglo dobar zdravstveni status (ASAS HI ≤ 5) u 16. tjednu i 52. tjednu.

Dugoročni ishodi: aksijalni spondiloartritis
Bolesnicima koji su dovršili jedno od tri pivotalna ispitivanja, tj. COAST-V/W/X (52 tjedna), ponuđeno je sudjelovanje u dugoročnom produžetku ispitivanja uz randomizirano ukidanje aktivne terapije (ispitivanje COAST-Y, u kojem je 350 uključenih bolesnika primalo iksekizumab svaka 4 tjedna, a njih 423 iksekizumab svaka 2 tjedna). Među bolesnicima koji su postigli remisiju (157/773 [20,3%]) (indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa [ASDAS] < 1,3 najmanje jednom te nijedan ASDAS rezultat ≥ 2,1 u 16. i 20. tjednu), 155 bolesnika izloženih iksekizumabu do 76 tjedana je u 24. tjednu ispitivanja COAST-Y podvrgnuto randomizaciji (placebo, N=53; iksekizumab svaka 4 tjedna, N=48; i iksekizumab svaka 2 tjedna, N=54). Od tih je bolesnika njih 148 (95,5%) obavilo posjet u 64. tjednu (placebo, N=50; iksekizumab svaka 4 tjedna, N=47; iksekizumab svaka 2 tjedna, N=51). Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika u randomiziranoj populaciji kojoj se ukidala aktivna terapija, a kod kojih nije došlo do ponovne aktivacije bolesti tijekom razdoblja od 24. do 64. tjedna (objedinjene skupine koje su primale iksekizumab svaka 2 tjedna i iksekizumab svaka 4 tjedna u odnosu na skupinu koja je primala placebo). U razdoblju od 24. do 64. tjedna do ponovne aktivacije bolesti nije došlo kod značajno većeg udjela bolesnika (NRI) u objedinjenim skupinama koje su primale iksekizumab (83,3% [85/102], p < 0,001) i skupini koja je primala iksekizumab svaka 4 tjedna (83,3% [40/48], p=0,003) u odnosu na bolesnike koji su prekinuli liječenje iksekizumabom i prešli na placebo (54,7% [29/53]). Iksekizumab (i u objedinjenim skupinama koje su primale iksekizumab i u skupini koja je primala iksekizumab svaka 4 tjedna) je značajno produljio vrijeme do ponovne aktivacije bolesti (log-rang test p < 0,001 odnosno p < 0,01) u odnosu na placebo.

U bolesnika koji su kontinuirano primali iksekizumab svaka 4 tjedna (N=157) odgovori ASAS40, ASDAS < 2,1 i BASDAI 50 održali su se do 116. tjedna.

Juvenilni idiopatski artritis

Juvenilni psorijatični artritis (JPsA) i artritis povezan s entezitisom (ERA)
Multicentrično, otvoreno ispitivanje djelotvornosti, sigurnosti, podnošljivosti i farmakokinetike (COSPIRIT-JIA) supkutano primijenjenog iksekizumaba s referentnom skupinom liječenom adalimumabom, provedeno je radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti iksekizumaba tijekom 16 tjedana od početka liječenja u djece u dobi od 2 do manje od 18 godina s JPsA ili ERA-om. Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je utvrditi postotak bolesnika s JIA-om koji su ostvarili odgovor JIA ACR 30 (poboljšanje za 30% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva) u 16. tjednu.

Dvadeset bolesnika bilo je randomizirano za primanje iksekizumaba, a 20 bolesnika za primanje adalimumaba. Randomizacija je bila stratificirana prema kategoriji JIA-e (JPsA ili ERA). Preostali bolesnici, bilo prethodno neliječeni ili prethodno liječeni bDMARD-om, raspodijeljeni su u skupinu koja je primala iksekizumab. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici nisu morali imati dokumentiran nedovoljno dobar odgovor na prethodno liječenje.

U skupini liječenoj iksekizumabom (N = 81) podtipovi JIA u bolesnika prilikom uključivanja u ispitivanje bili su sljedeći: 33,3% bolesnika imalo je JPsA, a 66,7% njih ERA-u; 74,1% (60/81) bolesnika bilo je prethodno neliječenih bDMARD-om, a njih 33,3% (27/81) bilo je prethodno neliječenih cDMARD-om. Sveukupno je 72,8% bolesnika liječenih iksekizumabom primilo najmanje 1 istodobnu terapiju za JIA-u tijekom razdoblja otvorenog liječenja. Početna istodobna primjena metotreksata (MTX) prijavljena je u 40,7% bolesnika, dok je početna istodobna primjena sulfasalazina prijavljena u njih 4,9%. Početna istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova prijavljena je u 49,4% bolesnika, a početna istodobna primjena glukokortikoida prijavljena je u njih 11,1%.

Bolesnici randomizirani za liječenje iksekizumabom (N = 81) primali su doze određene prema tjelesnoj težini:

10 do < 25 kg: 40 mg u 0. tjednu, a zatim 20 mg svaka 4 tjedna (n = 6)
25 kg do 50 kg: 80 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaka 4 tjedna (n = 20)
> 50 kg: 160 mg u 0. tjednu, a zatim 80 mg svaka 4 tjedna (n = 55)

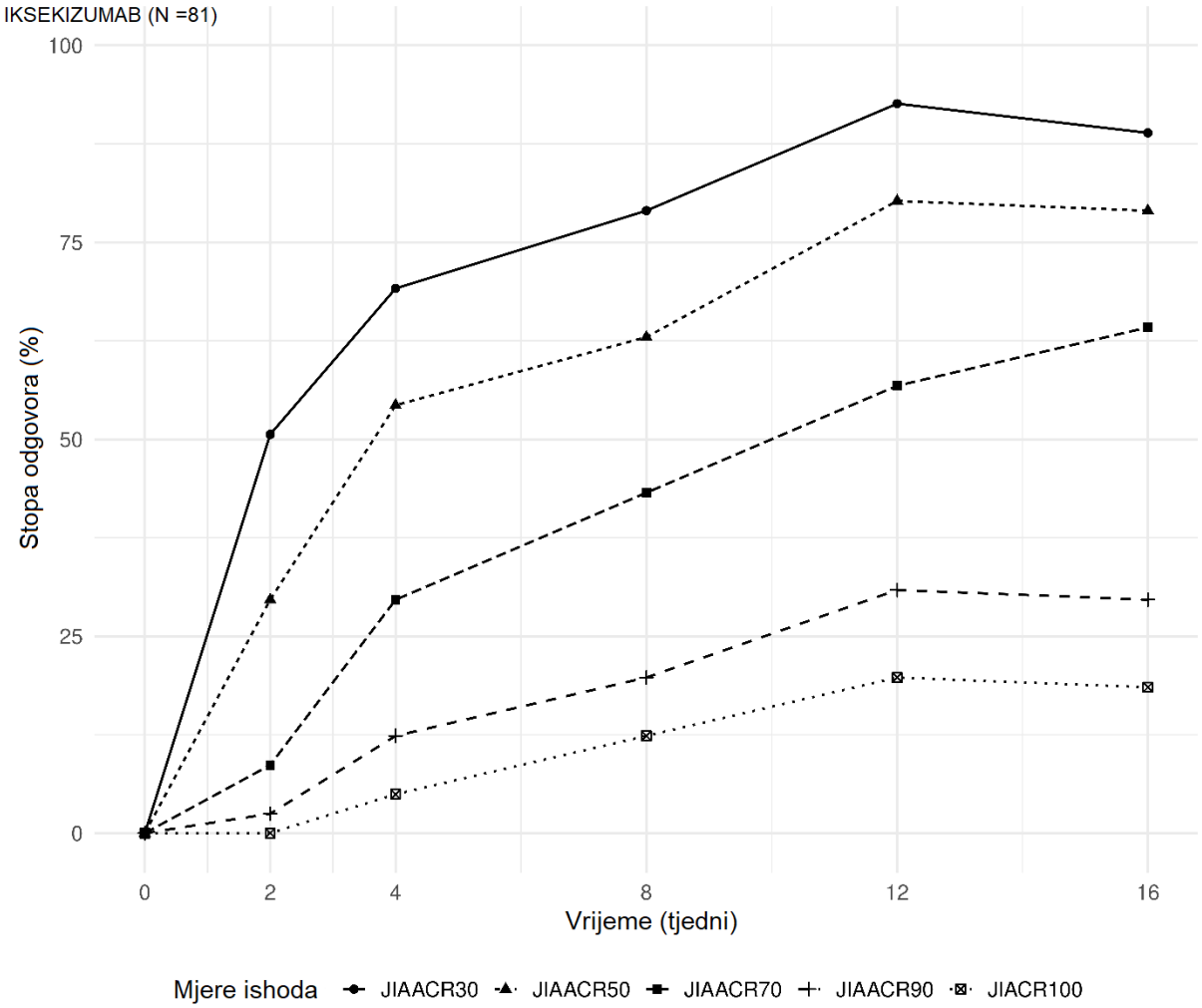
Za randomizirane bolesnike prethodno neliječene bDMARD-om, stopa odgovora JIA ACR 30 u 16. tjednu iznosila je 18/20 (90%) u skupini koja je primala iksekizumab i 19/20 (95%) u skupini koja je

primala adalimumab. U ukupnoj populaciji koja je primala iksekizumab (n = 81) stopa odgovora JIA ACR 30 bila je 54/60 (90%) u skupini prethodno neliječenoj bDMARD-om i 18/21 (85,7%) u skupini prethodno liječenoj bDMARD-om.

Stope odgovora JIA ACR 30 u 16. tjednu bile su dosljedne kod oba podtipa: JPsA (24/27; 88,9%) i ERA (48/54; 88,9%).

Osim toga, ocijenjen je postotak bolesnika koji su ispunili kriterije za odgovor JIA ACR 30/50/70/90/100 u 16. tjednu. Podaci za klinički odgovor prikazani su na Slici 8.

Slika 8. Stope odgovora JIA ACR 30/50/70/90/100 u skupini liječenoj iksekizumabom tijekom 16 tjedana – ITT populacija (NRI metoda)



Kratice: ACR 30/50/70/90/100 = poboljšanje za 30%/50%/70%/90%/100% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; ITT populacija = populacija predviđena za liječenje; JIA = juvenilni idiopatski artritis; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; NRI = podaci koji nedostaju imputirani kao izostanak odgovora.

Imunizacije

U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika nisu utvrđeni sigurnosni problemi kod primjene dvaju inaktiviranih cjepiva (cjepiva protiv tetanusa i pneumokokne bolesti) nakon dviju doza iksekizumaba (doza od 160 mg i druga doza od 80 mg dva tjedna kasnije). Međutim, podaci o imunizaciji nisu bili dostatni za zaključak o dovoljno dobrom imunom odgovoru na ta cjepiva nakon primjene iksekizumaba.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja iksekizumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje plak psorijaze i psorijatičnog artritisa/aksijalnog spondiloartritisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene jedne supkutane doze iksekizumaba u bolesnika s psorijazom, srednje vrijednosti vršnih koncentracija postignute su unutar 4 – 7 dana, u rasponu doza od 5 do 160 mg. Srednja vrijednost (standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]) maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) iksekizumaba nakon početne doze od 160 mg iznosila je 19,9 (8,15) µg/ml.

Nakon početne doze od 160 mg, stanje dinamičke ravnoteže uz režim doziranja 80 mg svaka 2 tjedna postignuto je do 8. tjedna. Srednja procijenjena vrijednost (SD) $C_{max,ss}$ i $C_{trough,ss}$ iznosi 21,5 (9,16) µg/ml odnosno 5,23 (3,19) µg/ml.

Nakon prelaska s režima doziranja 80 mg svaka 2 tjedna na režim doziranja 80 mg svaka 4 tjedna u 12. tjednu, stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 10 tjedana. Srednja procijenjena vrijednost (SD) $C_{max,ss}$ i $C_{trough,ss}$ iznosi 14,6 (6,04) µg/ml odnosno 1,87 (1,30) µg/ml.

Prosječna bioraspoloživost iksekizumaba nakon supkutane primjene bila je od 54% do 90% u svim analizama.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednja vrijednost ukupnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 7,11 l.

Biotransformacija

Budući da je iksekizumab monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni imunoglobulini.

Eliminacija

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi srednja vrijednost serumskog klirensa iznosila je 0,0161 l/h. Klirens ne ovisi o dozi. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije u bolesnika s plak psorijazom, procijenjena na temelju populacijske farmakokinetičke analize, iznosi 13 dana.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost (engl. *Area Under the Curve*, AUC) se proporcionalno povećavala u rasponu doza od 5 do 160 mg primijenjenih u obliku supkutane injekcije.

Farmakokinetička svojstva kod različitih indikacija

Farmakokinetička svojstva iksekizumaba bila su slična kod svih indikacija (plak psorijaze, psorijatičnog artritisa, radiološki dokazanog aksijalnog spondiloartritisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza).

Starije osobe

Od 4204 bolesnika s plak psorijazom izložena iksekizumabu u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 301 bolesnik imao 65 ili više godina, dok je 36 bolesnika imalo 75 ili više godina. Od 1118 bolesnika

s psorijatičnim artritisom izloženih iksekizumabu u kliničkim ispitivanjima, ukupno su 122 bolesnika imala 65 ili više godina, dok je 6 bolesnika imalo 75 ili više godina.
Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj s ograničenim brojem starijih bolesnika (n = 94 u dobi od ≥ 65 godina i n = 12 u dobi od ≥ 75 godina), klirens je bio sličan u starijih bolesnika i onih mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena specifična klinička farmakološka ispitivanja kojima bi se ocijenili učinci oštećenja funkcije bubrega i jetre na farmakokinetiku iksekizumaba. Očekuje se da će bubrežna eliminacija nepromijenjenog iksekizumaba, koji je IgG monoklonsko protutijelo, biti niska i od neznatne važnosti. Slično tome, IgG monoklonska protutijela uglavnom se eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, pa se ne očekuje da će oštećenje funkcije jetre utjecati na klirens iksekizumaba.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s psorijazom (u dobi od 6 do manje od 18 godina) primali su iksekizumab prema preporučenom režimu primjene za pedijatrijske bolesnike tijekom 12 tjedana. Srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 12. tjednu iznosila je 3,8 ± 2,2 µg/ml u bolesnika tjelesne težine > 50 kg te 3,9 ± 2,4 µg/ml u onih tjelesne težine 25 – 50 kg.

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom (u dobi od 6 do manje od 18 godina) primali su iksekizumab prema preporučenom režimu primjene za pedijatrijske bolesnike tijekom 16 tjedana. Srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 16. tjednu iznosila je 3,9 ± 1,8 µg/ml u bolesnika tjelesne težine > 50 kg te 3,5 ± 1,3 µg/ml u onih tjelesne težine 25 – 50 kg. Za bolesnike tjelesne težine < 25 kg bili su dostupni ograničeni podaci o farmakokinetici.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja sigurnosne farmakologije te ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Primjena iksekizumaba u supkutanim dozama do 50 mg/kg na tjedan tijekom 39 tjedana u makaki majmuna nije uzrokovala toksičnost za organe niti neželjene učinke na funkciju imunološkog sustava (npr. odgovor protutijela ovisan o T-stanicama i aktivnost NK stanica). Supkutana doza od 50 mg/kg na tjedan koja se primjenjivala majmunima je približno 19 puta veća od početne doze iksekizumaba od 160 mg, a u majmuna dovodi do izloženosti (AUC) koja je najmanje 61 put veća od predviđene srednje vrijednosti izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže koja se postiže u ljudi uz preporučen režim doziranja.

Nisu provedena neklinička ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni ili mutageni potencijal iksekizumaba.

Nisu primijećeni učinci na reproduktivne organe, menstrualne cikluse ni spermu spolno zrelih makaki majmuna koji su primali iksekizumab u supkutanoj dozi od 50 mg/kg na tjedan tijekom 13 tjedana.

Ispitivanja razvojne toksičnosti pokazala su da iksekizumab prolazi kroz placentu i da je prisutan u krvi mladunčadi do dobi od 6 mjeseci. Primijećena je veća incidencija postnatalne smrtnosti mladunčadi majmuna koji su primali iksekizumab u usporedbi s kontrolnim životinjama. To je prvenstveno bilo povezano s preuranjenim okotom ili majčinim zanemarivanjem mladunčadi, što su česti nalazi u ispitivanjima s nehumanoidnim primatima i ne smatraju se klinički značajnima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 ºC – 8 ºC).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Taltz se može čuvati izvan hladnjaka najviše 5 dana na temperaturi do 30 ºC.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine u prozirnoj staklenoj štrcaljki (staklo tipa I).
Štrcaljka je uložena u jednodoznu brizgalicu za jednokratnu uporabu.
Veličine pakiranja: 1, 2 ili 3 napunjene brizgalice.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Moraju se pažljivo slijediti upute za uporabu brizgalice, koje su priložene uz uputu o lijeku.

Napunjena brizgalica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Taltz se ne smije upotrijebiti ako sadrži čestice ili ako je otopina mutna i/ili izrazito smeđe boje.

Taltz koji je bio zamrznut ne smije se primijeniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA 40 mg

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
iksekizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg iksekizumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza; polisorbat 80; voda za injekcije. Može biti dodan natrijev hidroksid za podešavanje pH. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.
1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne koristiti ako je zaštitna naljepnica oštećena.
Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1085/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Taltz 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Taltz 40 mg injekcija
iksekizumab
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA 80 mg

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
iksekizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza; polisorbat 80; voda za injekcije. Može biti dodan natrijev hidroksid za podešavanje pH. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.
1 napunjena štrcaljka s 1 ml otopine
2 napunjene štrcaljke s 1 ml otopine
3 napunjene štrcaljke s 1 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne koristiti ako je zaštitna naljepnica oštećena.
Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1085/004 1 napunjena štrcaljka
EU/1/15/1085/005 2 napunjene štrcaljke
EU/1/15/1085/006 3 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Taltz 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Taltz 80 mg injekcija
iksekizumab
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
iksekizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza; polisorbat 80; voda za injekcije. Može biti dodan natrijev hidroksid za podešavanje pH. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.
1 napunjena brizgalica s 1 ml otopine
2 napunjene brizgalice s 1 ml otopine
3 napunjene brizgalice s 1 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne koristiti ako je zaštitna naljepnica oštećena.
Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1085/001 1 napunjena brizgalica
EU/1/15/1085/002 2 napunjene brizgalice
EU/1/15/1085/003 3 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Taltz

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju
iksekizumab
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Taltz 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
iksekizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Taltz i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Taltz
3. Kako primjenjivati Taltz
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Taltz
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Taltz i za što se koristi

Taltz sadrži djelatnu tvar iksekizumab.

Taltz je namijenjen za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- plak psorijaze u odraslih
- plak psorijaze u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg, te u adolescenata
- psorijatičnog artritisa u odraslih
- radiološki dokazanog aksijalnog spondiloartritisa u odraslih
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza u odraslih
- juvenilnog idiopatskog artritisa, uključujući artritis povezan s entezitisom i juvenilni psorijatični artritis, u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Iksekizumab pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori interleukina (IL). Ovaj lijek djeluje tako da blokira aktivnost proteina koji se zove IL-17A i koji pospješuje psorijazu te upalne bolesti zglobova i kralježnice.

Plak psorijaza
Taltz se koristi za liječenje kožne bolesti pod nazivom „plak psorijaza" u odraslih osoba, djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg, te u adolescenata s umjerenim do teškim oblikom te bolesti. Taltz ublažava znakove i simptome te bolesti.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će poboljšati čišćenje kože i ublažiti simptome poput ljuštenja, svrbeža i boli.

Psorijatični artritis
Taltz se koristi za liječenje odraslih osoba s bolešću pod nazivom „psorijatični artritis", upalnom bolešću zglobova koju često prati psorijaza. Ako imate psorijatični artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove ili ako ih ne budete podnosili, primit ćete Taltz za ublažavanje znakova i simptoma bolesti. Taltz se može koristiti sam ili zajedno s lijekom koji se zove metotreksat.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, poboljšati tjelesnu funkciju (sposobnost izvršavanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti) i usporiti daljnje oštećenje zglobova.

Aksijalni spondiloartritis
Taltz se koristi za liječenje odraslih osoba s upalnom bolešću koja prvenstveno zahvaća kralježnicu i uzrokuje upalu zglobova kralježnice, a zove se aksijalni spondiloartritis. Ako je ta bolest vidljiva na rendgenskim snimkama, naziva se „radiološki dokazanim aksijalnim spondiloartritisom"; ako se javlja bez vidljivih znakova na rendgenskim snimkama, naziva se „aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza". Ako imate aksijalni spondiloartritis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, primit ćete Taltz za ublažavanje znakova i simptoma bolesti, smanjenje upale i poboljšanje tjelesne funkcije.

Juvenilni idiopatski artritis, uključujući artritis povezan s entezitisom i juvenilni psorijatični artritis
Taltz se koristi u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg za liječenje oblika juvenilnog idiopatskog artritisa koji se nazivaju „juvenilni psorijatični artritis" odnosno „artritis povezan s entezitisom". Radi se o upalnim bolestima koje zahvaćaju zglobove i mjesta na kojima se tetive spajaju s kostima.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će Vam ublažiti simptome bolesti i poboljšati tjelesnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Taltz

Nemojte primjenjivati Taltz
- ako ste alergični na iksekizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite Taltz.
- ako imate infekciju koju Vaš liječnik smatra važnom (primjerice, aktivnu tuberkulozu)

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Taltz:

- ako trenutno imate neku infekciju ili ako imate dugotrajne ili opetovane infekcije
- ako imate upalnu bolest koja zahvaća crijeva, a zove se Crohnova bolest
- ako imate upalu debelog crijeva koja se zove ulcerozni kolitis
- ako primate bilo koje drugo liječenje za psorijazu (poput imunosupresiva ili fototerapije ultraljubičastim svjetlom) ili za psorijatični artritis.

Upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis)
Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite grčeve i bol u trbuhu, proljev, gubitak tjelesne težine ili krv u stolici (bilo koji znak crijevnih tegoba).

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenoga na Vas, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Taltz.

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije
Taltz može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući infekcije i alergijske reakcije. Morate pripaziti na znakove tih stanja dok primjenjujete Taltz.

Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove ozbiljne infekcije ili alergijske reakcije. Takvi su znakovi navedeni u odlomku „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4.

Djeca i adolescenti
Ovaj se lijek ne smije primjenjivati za liječenje plak psorijaze ili juvenilnog idiopatskog artritisa (juvenilni psorijatični artritis i artritis povezan s entezitisom) u djece mlađe od 6 godina i tjelesne težine manje od 25 kg jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Taltz
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo. Ne smijete primiti određena cjepiva dok primjenjujete Taltz.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.
Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Taltz u trudnoći. Nisu poznati učinci ovog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok primjenjujete Taltz i još najmanje 10 tjedana nakon posljednje doze lijeka Taltz.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojiti ili primjenjivati Taltz. Ne smijete raditi oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da će Taltz utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Taltz sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 40 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Taltz sadrži polisorbat
Ovaj lijek sadrži 0,15 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 40 mg, što odgovara 0,30 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Taltz

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Taltz se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit ćete trebate li sami injicirati Taltz.

Za primjenu u djece tjelesne težine 25 – 50 kg mora se primijeniti doza od 40 mg iksekizumaba. Doza od 40 mg mora biti napunjena štrcaljka od 40 mg ili mora biti pripremljena od napunjene štrcaljke od 80 mg od strane kvalificiranog zdravstvenog radnika.

Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi. Injekciju lijeka Taltz može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku.

Koristite podsjetnike poput napomena u kalendaru ili dnevniku da biste se lakše sjetili kada trebate primijeniti sljedeću dozu i tako izbjegli propuštanje ili ponavljanje doza.

Taltz je namijenjen za dugoročno liječenje. Vaš liječnik ili medicinska sestra redovito će nadzirati Vaše stanje kako bi provjerili ostvaruje li liječenje željeni učinak.

Jedna štrcaljka sadrži jednu dozu lijeka Taltz (40 mg). Jednom štrcaljkom može se primijeniti samo jedna doza. Štrcaljka se ne smije tresti.

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu" štrcaljke prije nego što primijenite Taltz.

Koliko lijeka Taltz se primjenjuje i koliko dugo
Liječnik će Vam objasniti koliko lijeka Taltz Vam je potrebno i koliko dugo ga trebate primjenjivati.

Plak psorijaza u odraslih
- Prva doza je 160 mg, a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primijenit ćete dozu od 80 mg u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu. Od 12. tjedna nadalje primjenjivat ćete dozu od 80 mg svaka 4 tjedna.

Plak psorijaza u bolesnika od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Juvenilni idiopatski artritis u bolesnika od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Preporučena doza za primjenu injekcijom pod kožu u djece temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tjelesna težina djeteta	**Preporučena početna doza (0. tjedan)**	**Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon toga**
Više od 50 kg	160 mg	80 mg
25 – 50 kg	80 mg	40 mg

Taltz se ne preporučuje za primjenu u djece tjelesne težine manje od 25 kg.

Psorijatični artritis
Za bolesnike s psorijatičnim artritisom koji uz to imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu:
- Prva doza je 160 mg, a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primijenit ćete dozu od 80 mg u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu. Od 12. tjedna nadalje primjenjivat ćete dozu od 80 mg svaka 4 tjedna.

Za ostale bolesnike s psorijatičnim artritisom
- Prva doza je 160 mg, a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primjenjivat ćete dozu od 80 mg svaka 4 tjedna.

Aksijalni spondiloartritis
Preporučena doza je 160 mg injekcijom pod kožu u 0. tjednu, a zatim doza od 80 mg svaka 4 tjedna.

Ako primijenite više lijeka Taltz nego što ste trebali
Ako ste primili više lijeka Taltz nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Taltz
Ako zaboravite injicirati dozu lijeka Taltz, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete primjenjivati Taltz
Ne smijete prestati primjenjivati Taltz bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, simptomi psorijaze ili psorijatičnog artritisa mogu se vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava. Vaš će liječnik odlučiti hoćete li i kada ponovno započeti liječenje:

Moguća ozbiljna infekcija (manje česta, može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi mogu uključivati:
- vrućicu, simptome nalik gripi, noćno znojenje
- umor ili nedostatak zraka, kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolan kožni osip praćen mjehurićima

Ozbiljna alergijska reakcija (rijetka, može se javiti u do 1 na 1000 osoba) – znakovi mogu uključivati:
- otežano disanje ili gutanje
- nizak krvni tlak koji može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- teški svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

Ostale prijavljene nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- infekcije gornjih dišnih putova praćene simptomima poput grlobolje i začepljena nosa
- reakcije na mjestu injiciranja (npr. crvenilo kože, bol)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- mučnina
- gljivične infekcije poput atletskog stopala
- bol u stražnjem dijelu grla
- herpes usta, na koži i na sluznici (herpes simpleks, mukokutani)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- gljivična infekcija usne šupljine (oralna kandidijaza)
- gripa
- curenje iz nosa
- bakterijska kožna infekcija
- koprivnjača
- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)
- znakovi niskih vrijednosti bijelih krvnih stanica, poput vrućice, grlobolje ili vrijedova u ustima zbog infekcija (neutropenija)
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- ekcem
- bolni i tekućinom ispunjeni mjehurići koji svrbe (dishidrotični ekcem)
- osip
- naglo oticanje tkiva u području vrata, lica, usta ili grla (angioedem)
- grčevi i bol u trbuhu, proljev, gubitak tjelesne težine ili krv u stolici (znakovi crijevnih tegoba)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- gljivična infekcija jednjaka (ezofagealna kandidijaza)
- crvenilo i ljuštenje kože (eksfolijativni dermatitis)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- gripa
- curenje iz nosa
- koprivnjača
- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Taltz

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke i kutiji iza oznake „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Lijek ne smije dodirivati stražnju plohu hladnjaka.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Taltz se može držati izvan hladnjaka najviše 5 dana na temperaturi do 30 ºC.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je štrcaljka oštećena ili ako je lijek mutan, izrazito smeđe boje ili sadrži čestice.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Taltz sadrži
- Djelatna tvar je iksekizumab.
  Jedna napunjena štrcaljka sadrži 40 mg iksekizumaba u 0,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su saharoza, polisorbat 80 i voda za injekcije. Može biti dodan natrijev hidroksid za podešavanje pH (pogledajte odlomak „Taltz sadrži natrij" i „Taltz sadrži polisorbat" u dijelu 2.).

Kako Taltz izgleda i sadržaj pakiranja
Taltz je otopina u prozirnoj staklenoj štrcaljki. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

Veličina pakiranja od 1 napunjene štrcaljke.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irska.

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

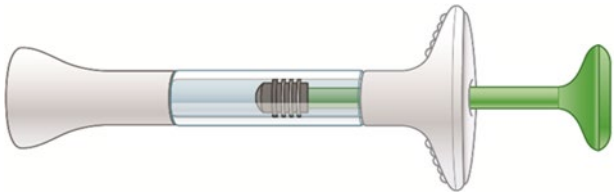
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za uporabu

Taltz 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

iksekizumab



Prije uporabe napunjene štrcaljke:

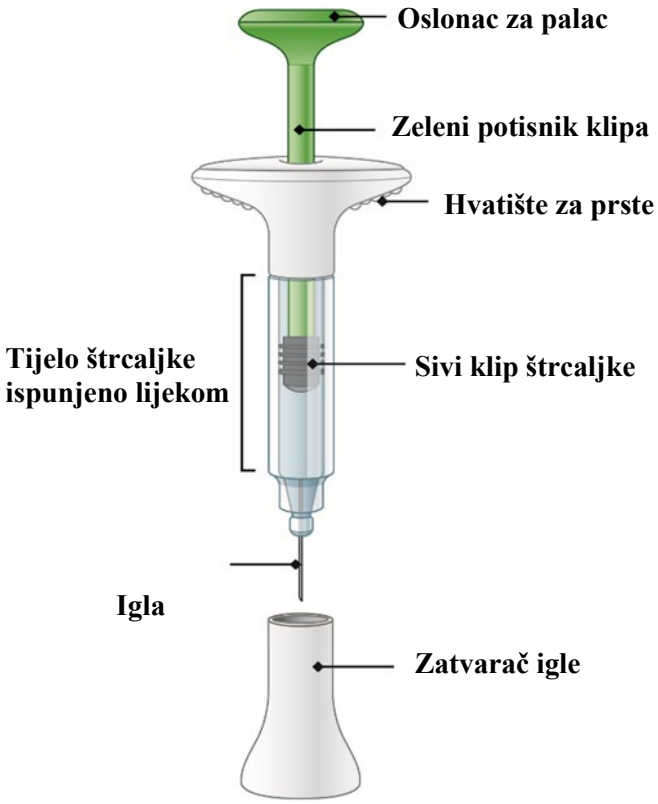
Važne stvari koje morate znati

- Prije nego što upotrijebite Taltz napunjenu štrcaljku, pročitajte i pažljivo slijedite sve upute za uporabu korak po korak. Sačuvajte upute za uporabu i pročitajte ih po potrebi.
- Napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu lijeka Taltz. Štrcaljka je namijenjena SAMO ZA JEDNOKRATNU UPORABU.
- Štrcaljka se ne smije tresti.
- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu Vam pomoći odlučiti u koji ćete dio tijela injicirati dozu.
- Za više informacija o lijeku pročitajte uputu o lijeku koja se nalazi u ovoj kutiji.

UPUTE ZA UPORABU

Prije nego što upotrijebite Taltz napunjenu štrcaljku, pročitajte i pažljivo slijedite sve upute za uporabu korak po korak.

Vodič kroz dijelove



1 PRIPREMITE SE

1a **Izvadite štrcaljku iz hladnjaka.** Ostavite zatvarač igle na štrcaljki dok ne budete spremni injicirati lijek. **Pričekajte 30 minuta** da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu prije nego što je upotrijebite.



NEMOJTE koristiti nikakve izvore topline da biste ugrijali lijek, primjerice: mikrovalnu pećnicu, vruću vodu ili izravnu sunčevu svjetlost.

1b **Pripremite pribor za primjenu injekcije:**

- 1 vatu natopljenu alkoholom
- 1 komad pamučne vate ili gaze
- 1 spremnik za odlaganje oštrih predmete za zbrinjavanje štrcaljki

1c



Pregledajte napunjenu štrcaljku kako biste provjerili je li oštećena izvana. Ostavite zatvarač igle na štrcaljki dok ne budete spremni injicirati lijek. Provjerite naljepnicu. Uvjerite se da na naljepnici piše naziv Taltz.

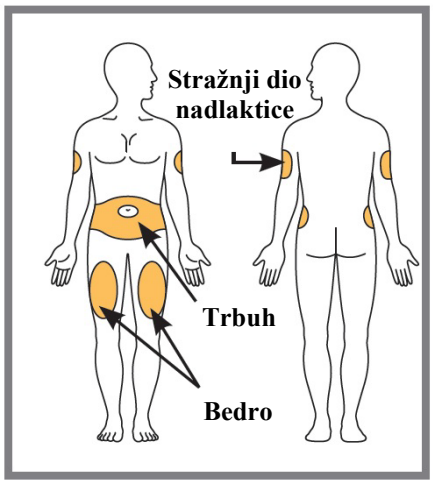
Lijek u štrcaljki mora biti bistar. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

Ako primijetite bilo što od sljedećega, **NEMOJTE UPOTRIJEBITI** štrcaljku i zbrinite je sukladno uputama:

- Istekao je rok valjanosti.
- Izgleda oštećeno.
- Lijek je mutan, izrazito smeđe boje ili sadrži male čestice.

1d **Operite ruke prije nego što injicirate lijek.**

1e



Odaberite mjesto za injiciranje.

Lijek možete injicirati u trbuh, bedro ili stražnji dio nadlaktice. Za injiciranje u nadlakticu trebat ćete pomoć druge osobe.

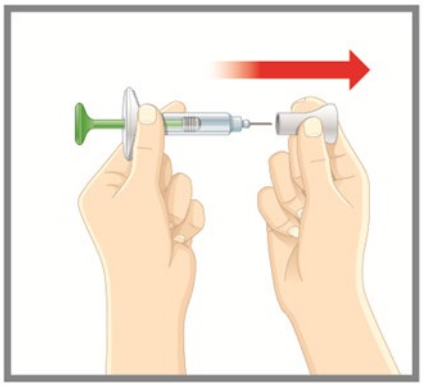
NEMOJTE injicirati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda niti u područja prekrivena ožiljcima ili strijama. **NEMOJTE** injicirati lijek unutar područja 2,5 cm oko pupka.

Mijenjajte mjesto za injiciranje. NEMOJTE injicirati lijek svaki put u isto mjesto. Primjerice, ako ste posljednju dozu injicirali u lijevo bedro, sljedeću injicirajte u desno bedro, trbuh ili bilo koju nadlakticu.

1f Pripremite kožu. Očistite kožu vatom natopljenom alkoholom. Pričekajte da se mjesto za injiciranje prirodno osuši prije nego što injicirate lijek.

2 INJICIRAJTE

2a

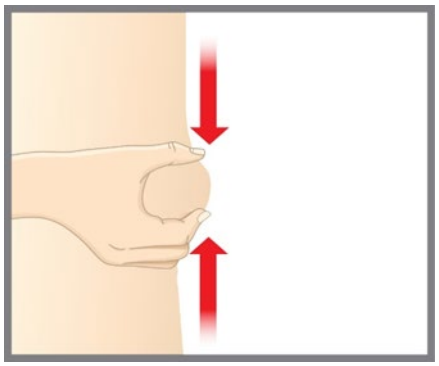


Skinite zatvarač igle i bacite ga.

NEMOJTE vraćati zatvarač igle na štrcaljku – mogli biste oštetiti iglu ili se slučajno ozlijediti.

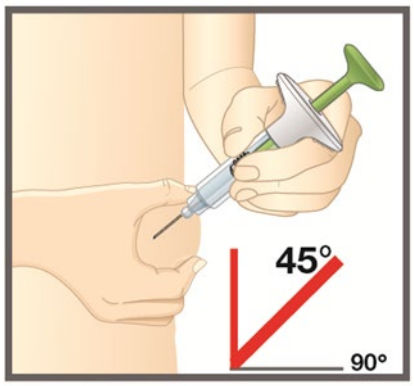
NEMOJTE dodirivati iglu.

2b



Nježno uhvatite nabor kože na mjestu gdje ćete injicirati lijek.

2c

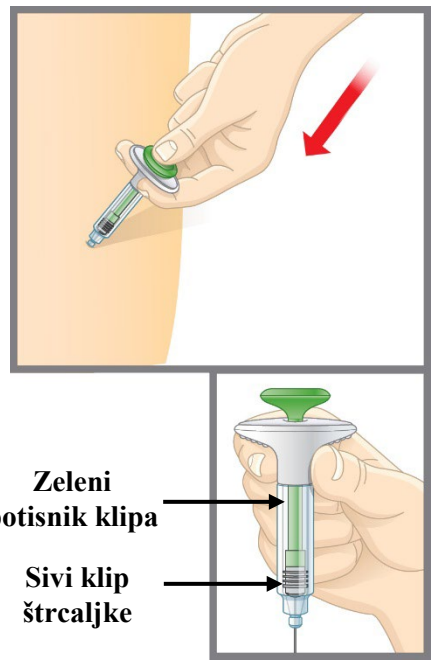


Ubodite iglu pod kutom od 45 stupnjeva za injiciranje pod kožu (supkutana injekcija). Zatim nježno otpustite kožu. Pazite da se igla ne pomakne.



Otpustite kožu prije nego što potisnete klip.

2d



Potisnite klip.

Polako potisnite klip do kraja, sve dok ne injicirate sav lijek. Sivi klip štrcaljke treba potisnuti sve do kraja štrcaljke. Nježno izvadite iglu iz kože.

Pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja. **NEMOJTE** trljati mjesto injiciranja jer to može dovesti do nastanka modrica. Može doći do blagog krvarenja. To je normalno.

Kada injiciranje završi, trebali biste vidjeti sivi klip štrcaljke na dnu tijela štrcaljke.

3 ZAVRŠITE

3a



Zbrinite štrcaljku.

NEMOJTE vraćati zatvarač igle na štrcaljku. Zbrinite štrcaljku u spremnik za oštre predmete ili sukladno uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Pri zbrinjavanju štrcaljki i spremnika za odlaganje oštrih predmeta:

- Zbrinite štrcaljku u spremnik za odlaganje oštrih predmeta ili sukladno uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.
- Pun spremnik za odlaganje oštrih predmeta ne smije se reciklirati.
- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti lijekove koje više ne koristite.

Savjeti za sigurnu primjenu

- Ako imate pitanja ili trebate pomoć s napunjenom štrcaljkom, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako imate problema s vidom, NEMOJTE koristiti napunjenu štrcaljku bez pomoći osobe koja je obučena za njezinu uporabu.
- NEMOJTE dijeliti Taltz napunjenu štrcaljku s drugim osobama i nemojte je ponovno upotrijebiti. Moglo bi doći do prijenosa infekcije.
- Čuvajte štrcaljku izvan dohvata i pogleda djece.
- Ako nemate spremnik za odlaganje oštrih predmeta, pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru gdje ga možete nabaviti.

Česta pitanja

P. Što ako vidim mjehuriće zraka u štrcaljki?

O. Normalno je da se u štrcaljki ponekad nalaze mjehurići zraka. Taltz se injicira pod kožu (supkutana injekcija). Mjehurići zraka nisu problem kod takve vrste injekcije. Neće Vam naškoditi niti utjecati na dozu.

P. Što ako se na vrhu igle nalazi kapljica tekućine nakon što skinem zatvarač igle?

O. U redu je ako vidite kapljicu tekućine na vrhu igle. To Vam neće naškoditi niti utjecati na dozu.

P. Što ako ne mogu potisnuti klip?

O. Ako je klip zapeo ili je oštećen:

- **NEMOJTE** nastaviti koristiti tu štrcaljku.
- Izvadite iglu iz kože.

P. Kako ću znati je li injekcija završena?

O. Kada je injekcija završena:

- Sivi klip štrcaljke trebao bi biti potisnut sve do dijela štrcaljke na kojem se nalazi igla.

P. Što ako ostavim štrcaljku na sobnoj temperaturi dulje od 30 minuta?

O. Ako je potrebno, štrcaljku možete ostaviti izvan hladnjaka na temperaturi ne višoj od 30 °C do 5 dana ako je zaštićena od izravne sunčeve svjetlosti. Taltz treba baciti ako se ne upotrijebi unutar razdoblja od 5 dana držanja na sobnoj temperaturi.

Za više informacija o ovom lijeku pročitajte cjelovite upute za uporabu i uputu o lijeku koja se nalazi u ovoj kutiji.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
iksekizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Taltz i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Taltz
3. Kako primjenjivati Taltz
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Taltz
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Taltz i za što se koristi

Taltz sadrži djelatnu tvar iksekizumab.

Taltz je namijenjen za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- plak psorijaze u odraslih
- plak psorijaze u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg, te u adolescenata
- psorijatičnog artritisa u odraslih
- radiološki dokazanog aksijalnog spondiloartritisa u odraslih
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza u odraslih
- juvenilnog idiopatskog artritisa, uključujući artritis povezan s entezitisom i juvenilni psorijatični artritis, u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Iksekizumab pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori interleukina (IL). Ovaj lijek djeluje tako da blokira aktivnost proteina koji se zove IL-17A i koji pospješuje psorijazu te upalne bolesti zglobova i kralježnice.

Plak psorijaza
Taltz se koristi za liječenje kožne bolesti pod nazivom „plak psorijaza” u odraslih osoba, djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg, te u adolescenata s umjerenim do teškim oblikom te bolesti. Taltz ublažava znakove i simptome te bolesti.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će poboljšati čišćenje kože i ublažiti simptome poput ljuštenja, svrbeža i boli.

Psorijatični artritis
Taltz se koristi za liječenje odraslih osoba s bolešću pod nazivom „psorijatični artritis”, upalnom bolešću zglobova koju često prati psorijaza. Ako imate psorijatični artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove ili ako ih ne budete podnosili, primit ćete Taltz za ublažavanje znakova i simptoma bolesti. Taltz se može koristiti sam ili zajedno s lijekom koji se zove metotreksat.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, poboljšati tjelesnu funkciju (sposobnost izvršavanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti) i usporiti daljnje oštećenje zglobova.

Aksijalni spondiloartritis
Taltz se koristi za liječenje odraslih osoba s upalnom bolešću koja prvenstveno zahvaća kralježnicu i uzrokuje upalu zglobova kralježnice, a zove se aksijalni spondiloartritis. Ako je ta bolest vidljiva na rendgenskim snimkama, naziva se „radiološki dokazanim aksijalnim spondiloartritisom"; ako se javlja bez vidljivih znakova na rendgenskim snimkama, naziva se „aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza". Ako imate aksijalni spondiloartritis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, primit ćete Taltz za ublažavanje znakova i simptoma bolesti, smanjenje upale i poboljšanje tjelesne funkcije.

Juvenilni idiopatski artritis, uključujući artritis povezan s entezitisom i juvenilni psorijatični artritis
Taltz se koristi u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg za liječenje oblika juvenilnog idiopatskog artritisa koji se nazivaju „juvenilni psorijatični artritis" odnosno „artritis povezan s entezitisom". Radi se o upalnim bolestima koje zahvaćaju zglobove i mjesta na kojima se tetive spajaju s kostima.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će Vam ublažiti simptome bolesti i poboljšati tjelesnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Taltz

Nemojte primjenjivati Taltz
- ako ste alergični na iksekizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite Taltz.
- ako imate infekciju koju Vaš liječnik smatra važnom (primjerice, aktivnu tuberkulozu)

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Taltz:

- ako trenutno imate neku infekciju ili ako imate dugotrajne ili opetovane infekcije
- ako imate upalnu bolest koja zahvaća crijeva, a zove se Crohnova bolest
- ako imate upalu debelog crijeva koja se zove ulcerozni kolitis
- ako primate bilo koje drugo liječenje za psorijazu (poput imunosupresiva ili fototerapije ultraljubičastim svjetlom) ili za psorijatični artritis.

Upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis)
Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite grčeve i bol u trbuhu, proljev, gubitak tjelesne težine ili krv u stolici (bilo koji znak crijevnih tegoba).

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenoga na Vas, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Taltz.

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije
Taltz može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući infekcije i alergijske reakcije. Morate pripaziti na znakove tih stanja dok primjenjujete Taltz.

Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove ozbiljne infekcije ili alergijske reakcije. Takvi su znakovi navedeni u odlomku „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4.

Djeca i adolescenti
Ovaj se lijek ne smije primjenjivati za liječenje plak psorijaze ili juvenilnog idiopatskog artritisa (juvenilni psorijatični artritis i artritis povezan s entezitisom) u djece mlađe od 6 godina i tjelesne težine manje od 25 kg jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Taltz
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo. Ne smijete primiti određena cjepiva dok primjenjujete Taltz.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.
Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Taltz u trudnoći. Nisu poznati učinci ovog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok primjenjujete Taltz i još najmanje 10 tjedana nakon posljednje doze lijeka Taltz.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojiti ili primjenjivati Taltz. Ne smijete raditi oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da će Taltz utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Taltz sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 80 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Taltz sadrži polisorbat
Ovaj lijek sadrži 0,30 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 80 mg, što odgovara 0,30 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Taltz

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Taltz se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit ćete trebate li sami injicirati Taltz.

Doze iksekizumaba od 40 mg za primjenu u djece tjelesne težine 25 – 50 kg, ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna, mora pripremiti i primijeniti kvalificiran zdravstveni radnik.

Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi. Injekciju lijeka Taltz može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku.

Koristite podsjetnike poput napomena u kalendaru ili dnevniku da biste se lakše sjetili kada trebate primijeniti sljedeću dozu i tako izbjegli propuštanje ili ponavljanje doza.

Taltz je namijenjen za dugoročno liječenje. Vaš liječnik ili medicinska sestra redovito će nadzirati Vaše stanje kako bi provjerili ostvaruje li liječenje željeni učinak.

Jedna štrcaljka sadrži jednu dozu lijeka Taltz (80 mg). Jednom štrcaljkom može se primijeniti samo jedna doza. Štrcaljka se ne smije tresti.

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu” štrcaljke prije nego što primijenite Taltz.

Koliko lijeka Taltz se primjenjuje i koliko dugo
Liječnik će Vam objasniti koliko lijeka Taltz Vam je potrebno i koliko dugo ga trebate primjenjivati.

Plak psorijaza u odraslih
- Prva doza je 160 mg, a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primijenit ćete dozu od 80 mg u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu. Od 12. tjedna nadalje primjenjivat ćete dozu od 80 mg svaka 4 tjedna.

Plak psorijaza u bolesnika od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Juvenilni idiopatski artritis u bolesnika od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Preporučena doza za primjenu injekcijom pod kožu u djece temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tjelesna težina djeteta	**Preporučena početna doza (0. tjedan)**	**Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon toga**
Više od 50 kg	160 mg (2 štrcaljke)	80 mg (1 štrcaljka)
25 – 50 kg	80 mg (1 štrcaljka)	40 mg (doza se mora pripremiti ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna)

Priprema doze iksekizumaba od 40 mg za djecu
Ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna, doze iksekizumaba od 40 mg mora pripremiti i primijeniti kvalificiran zdravstveni radnik.
Taltz se ne preporučuje za primjenu u djece tjelesne težine manje od 25 kg.

Psorijatični artritis
Za bolesnike s psorijatičnim artritisom koji uz to imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu:
- Prva doza je 160 mg, a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primijenit ćete dozu od 80 mg u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu. Od 12. tjedna nadalje primjenjivat ćete dozu od 80 mg svaka 4 tjedna.

Za ostale bolesnike s psorijatičnim artritisom
- Prva doza je 160 mg, a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primjenjivat ćete dozu od 80 mg svaka 4 tjedna.

Aksijalni spondiloartritis
Preporučena doza je 160 mg injekcijom pod kožu u 0. tjednu, a zatim doza od 80 mg svaka 4 tjedna.

Ako primijenite više lijeka Taltz nego što ste trebali
Ako ste primili više lijeka Taltz nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Taltz
Ako zaboravite injicirati dozu lijeka Taltz, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete primjenjivati Taltz
Ne smijete prestati primjenjivati Taltz bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, simptomi psorijaze ili psorijatičnog artritisa mogu se vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava. Vaš će liječnik odlučiti hoćete li i kada ponovno započeti liječenje:

Moguća ozbiljna infekcija (manje česta, može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi mogu uključivati:
- vrućicu, simptome nalik gripi, noćno znojenje
- umor ili nedostatak zraka, kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolan kožni osip praćen mjehurićima

Ozbiljna alergijska reakcija (rijetka, može se javiti u do 1 na 1000 osoba) – znakovi mogu uključivati:
- otežano disanje ili gutanje
- nizak krvni tlak koji može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- teški svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

Ostale prijavljene nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- infekcije gornjih dišnih putova praćene simptomima poput grlobolje i začepljena nosa
- reakcije na mjestu injiciranja (npr. crvenilo kože, bol)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- mučnina
- gljivične infekcije poput atletskog stopala
- bol u stražnjem dijelu grla
- herpes usta, na koži i na sluznici (herpes simpleks, mukokutani)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- gljivična infekcija usne šupljine (oralna kandidijaza)
- gripa
- curenje iz nosa
- bakterijska kožna infekcija
- koprivnjača
- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)
- znakovi niskih vrijednosti bijelih krvnih stanica, poput vrućice, grlobolje ili vrijedova u ustima zbog infekcija (neutropenija)
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- ekcem
- bolni i tekućinom ispunjeni mjehurići koji svrbe (dishidrotični ekcem)
- osip
- naglo oticanje tkiva u području vrata, lica, usta ili grla (angioedem)
- grčevi i bol u trbuhu, proljev, gubitak tjelesne težine ili krv u stolici (znakovi crijevnih tegoba)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- gljivična infekcija jednjaka (ezofagealna kandidijaza)
- crvenilo i ljuštenje kože (eksfolijativni dermatitis)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- gripa
- curenje iz nosa
- koprivnjača
- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Taltz

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke i kutiji iza oznake „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Lijek ne smije dodirivati stražnju plohu hladnjaka.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Taltz se može držati izvan hladnjaka najviše 5 dana na temperaturi do 30 ºC.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je štrcaljka oštećena ili ako je lijek mutan, izrazito smeđe boje ili sadrži čestice.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Taltz sadrži
- Djelatna tvar je iksekizumab.
  Jedna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su saharoza, polisorbat 80 i voda za injekcije. Može biti dodan natrijev hidroksid za podešavanje pH (pogledajte odlomak „Taltz sadrži natrij" i „Taltz sadrži polisorbat" u dijelu 2.).

Kako Taltz izgleda i sadržaj pakiranja
Taltz je otopina u prozirnoj staklenoj štrcaljki. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

Veličine pakiranja: 1, 2 ili 3 napunjene štrcaljke. Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irska.

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema doze iksekizumaba od 40 mg za djecu tjelesne težine 25 - 50 kg

Ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna, doze iksekizumaba od 40 mg mora pripremiti i primijeniti kvalificiran zdravstveni radnik. Za pripremu propisane doze od 40 mg za pedijatrijske bolesnike smije se koristiti samo Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

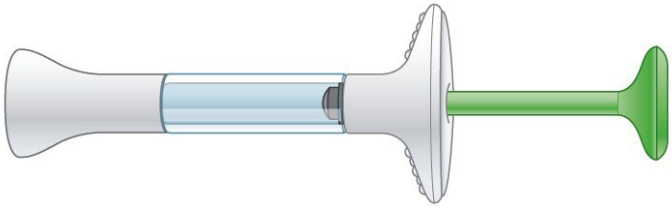
1. Istisnuti sav sadržaj napunjene štrcaljke u sterilnu, prozirnu staklenu bočicu. Bočica se NE SMIJE tresti ni vrtjeti.
2. Izvući propisanu dozu (0,5 ml za dozu od 40 mg) iz bočice štrcaljkom za jednokratnu uporabu volumena 0,5 ml ili 1 ml i sterilnom iglom.
3. Zamijeniti iglu i za injiciranje lijeka bolesniku upotrijebiti sterilnu iglu veličine 27G. Sav neupotrijebljen iksekizumab koji preostane u bočici treba baciti.

Pripremljeni iksekizumab mora se primijeniti unutar 4 sata od probijanja sterilne bočice na sobnoj temperaturi.

Upute za uporabu

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

iksekizumab



Prije uporabe napunjene štrcaljke:

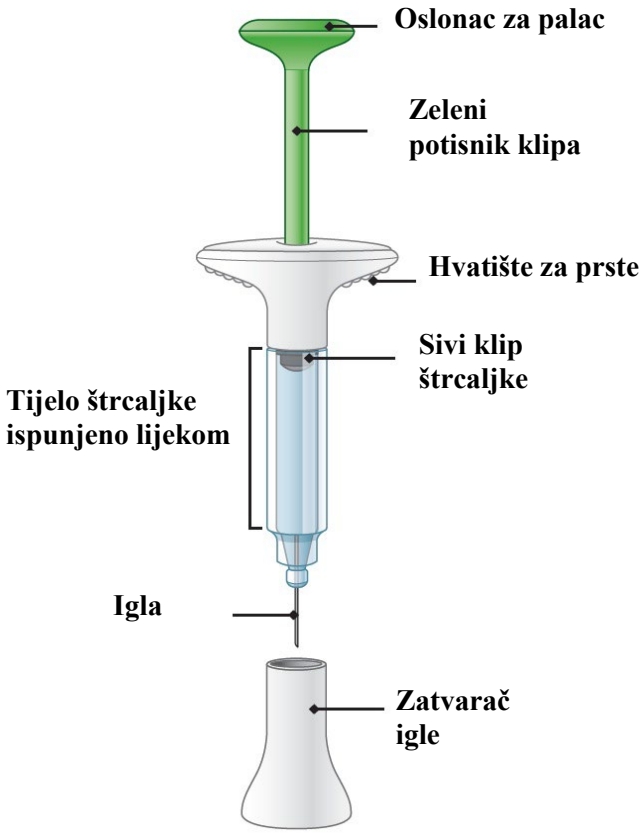
Važne stvari koje morate znati

- Prije nego što upotrijebite Taltz napunjenu štrcaljku, pročitajte i pažljivo slijedite sve upute za uporabu korak po korak. Sačuvajte upute za uporabu i pročitajte ih po potrebi.
- Napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu lijeka Taltz. Štrcaljka je namijenjena SAMO ZA JEDNOKRATNU UPORABU.
- Štrcaljka se ne smije tresti.
- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu Vam pomoći odlučiti u koji ćete dio tijela injicirati dozu.
- Za više informacija o lijeku pročitajte uputu o lijeku Taltz koja se nalazi u ovoj kutiji.

UPUTE ZA UPORABU

Prije nego što upotrijebite Taltz napunjenu štrcaljku, pročitajte i pažljivo slijedite sve upute za uporabu korak po korak.

Vodič kroz dijelove



1 PRIPREMITE SE

1a **Izvadite štrcaljku iz hladnjaka.** Ostavite zatvarač igle na štrcaljki dok ne budete spremni injicirati lijek. **Pričekajte 30 minuta** da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu prije nego što je upotrijebite.

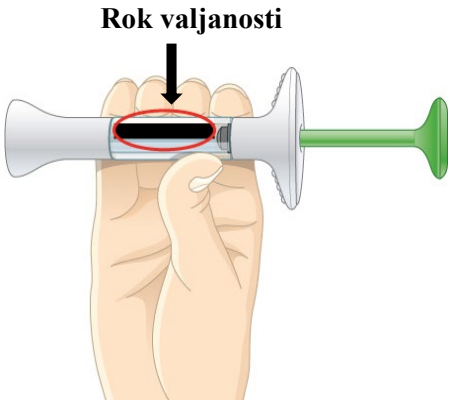


NEMOJTE koristiti nikakve izvore topline da biste ugrijali lijek, primjerice: mikrovalnu pećnicu, vruću vodu ili izravnu sunčevu svjetlost.

1b **Pripremite pribor za primjenu injekcije:**

- 1 vatu natopljenu alkoholom
- 1 komad pamučne vate ili gaze
- 1 spremnik za oštre predmete za zbrinjavanje štrcaljki

1c



Pregledajte napunjenu štrcaljku kako biste provjerili je li oštećena izvana. Ostavite zatvarač igle na štrcaljki dok ne budete spremni injicirati lijek. Provjerite naljepnicu. Uvjerite se da na naljepnici piše naziv Taltz.

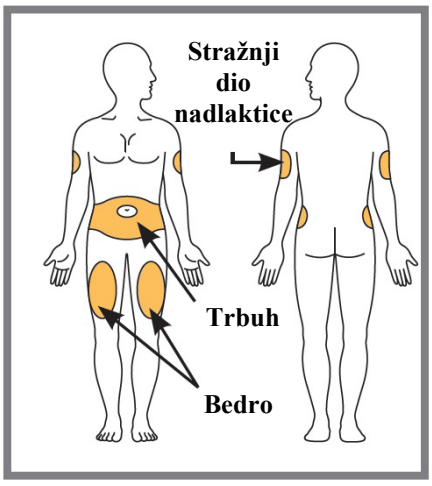
Lijek u štrcaljki mora biti bistar. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

Ako primijetite bilo što od sljedećega, **NEMOJTE UPOTRIJEBITI** štrcaljku i zbrinite je sukladno uputama:

- Istekao je rok valjanosti.
- Izgleda oštećeno.
- Lijek je mutan, izrazito smeđe boje ili sadrži male čestice.

1d **Operite ruke prije nego što injicirate lijek.**

1e



Odaberite mjesto za injiciranje.

Lijek možete injicirati u trbuh, bedro ili stražnji dio nadlaktice. Za injiciranje u nadlakticu trebat ćete pomoć druge osobe.

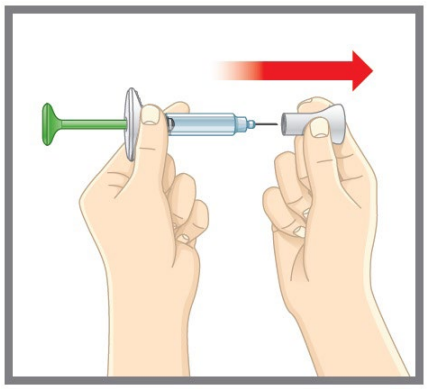
NEMOJTE injicirati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda niti u područja prekrivena ožiljcima ili strijama. **NEMOJTE** injicirati lijek unutar područja 2,5 cm oko pupka.

Mijenjajte mjesto za injiciranje. NEMOJTE injicirati lijek svaki put u isto mjesto. Primjerice, ako ste posljednju dozu injicirali u lijevo bedro, sljedeću injicirajte u desno bedro, trbuh ili bilo koju nadlakticu.

1f Pripremite kožu. Očistite kožu vatom natopljenom alkoholom. Pričekajte da se mjesto za injiciranje prirodno osuši prije nego što injicirate lijek.

2 INJICIRAJTE

2a

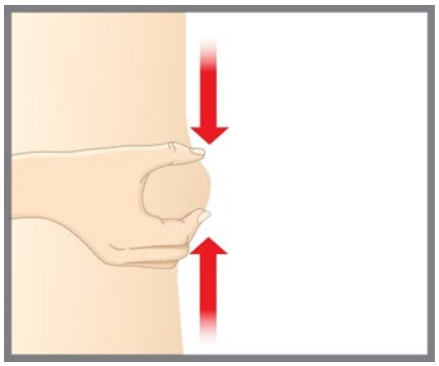


Skinite zatvarač igle i bacite ga.

NEMOJTE vraćati zatvarač igle na štrcaljku – mogli biste oštetiti iglu ili se slučajno ozlijediti.

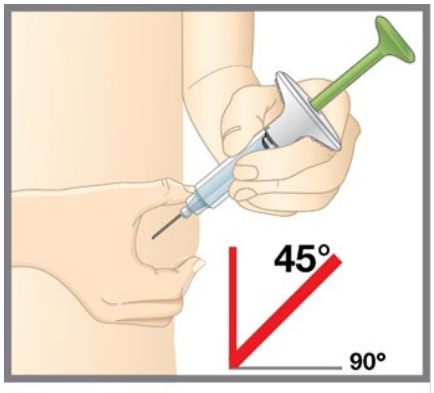
NEMOJTE dodirivati iglu.

2b

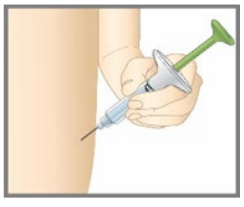


Nježno uhvatite nabor kože na mjestu gdje ćete injicirati lijek.

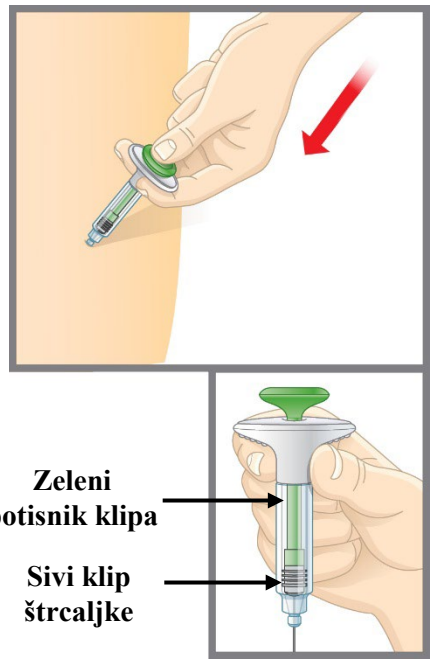
2c



Ubodite iglu pod kutom od 45 stupnjeva. Zatim nježno otpustite nabor kože. Pazite da se igla ne pomakne.



2d



Potisnite klip.

Polako potisnite klip do kraja, sve dok ne injicirate sav lijek. Sivi klip štrcaljke treba potisnuti sve do kraja štrcaljke. Nježno izvadite iglu iz kože.

Pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja. **NEMOJTE** trljati mjesto injiciranja jer to može dovesti do nastanka modrica. Može doći do blagog krvarenja. To je normalno.

Kada injiciranje završi, trebali biste vidjeti zeleni potisnik klipa kroz tijelo štrcaljke.

3 ZAVRŠITE

3a



Zbrinite štrcaljku.

NEMOJTE vraćati zatvarač igle na štrcaljku. Zbrinite štrcaljku u spremnik za oštre predmete ili sukladno uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Pri zbrinjavanju štrcaljki i spremnika za oštre predmete:

- Zbrinite štrcaljku u spremnik za oštre predmete ili sukladno uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.
- Pun spremnik za oštre predmete ne smije se reciklirati.
- Pitajte svoga liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti lijekove koje više ne koristite.

Savjeti za sigurnu primjenu

- Ako imate pitanja ili trebate pomoć s napunjenom štrcaljkom, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako imate problema s vidom, NEMOJTE koristiti napunjenu štrcaljku bez pomoći osobe koja je obučena za njezinu uporabu.
- NEMOJTE dijeliti Taltz napunjenu štrcaljku s drugim osobama i nemojte je ponovno upotrijebiti. Moglo bi doći do prijenosa infekcije.
- Čuvajte štrcaljku izvan dohvata i pogleda djece.
- Ako nemate spremnik za oštre predmete, pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru gdje ga možete nabaviti.

Česta pitanja

P. Što ako vidim mjehuriće zraka u štrcaljki?

O. Normalno je da se u štrcaljki ponekad nalaze mjehurići zraka. Taltz se injicira pod kožu (supkutana injekcija). Mjehurići zraka nisu problem kod takve vrste injekcije. Neće Vam naškoditi niti utjecati na dozu.

P. Što ako se na vrhu igle nalazi kapljica tekućine nakon što skinem zatvarač igle?

O. U redu je ako vidite kapljicu tekućine na vrhu igle. To Vam neće naškoditi niti utjecati na dozu.

P. Što ako ne mogu potisnuti klip?

O. Ako je klip zapeo ili je oštećen:

- **NEMOJTE** nastaviti koristiti tu štrcaljku.
- Izvadite iglu iz kože.

P. Kako ću znati je li injekcija završena?

O. Kada je injekcija završena:

- Zeleni potisnik klipa trebao bi se vidjeti kroz tijelo štrcaljke.
- Sivi klip štrcaljke trebao bi biti potisnut sve do kraja štrcaljke.

P. Što ako ostavim štrcaljku na sobnoj temperaturi dulje od 30 minuta?

O. Ako je potrebno, štrcaljku možete ostaviti izvan hladnjaka na temperaturi ne višoj od 30 °C do 5 dana ako je zaštićena od izravne sunčeve svjetlosti. Taltz treba baciti ako se ne upotrijebi unutar razdoblja od 5 dana držanja na sobnoj temperaturi.

Za više informacija o ovom lijeku pročitajte cjelovite upute za uporabu i uputu o lijeku koja se nalazi u ovoj kutiji.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
iksekizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Taltz i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Taltz
3. Kako primjenjivati Taltz
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Taltz
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Taltz i za što se koristi

Taltz sadrži djelatnu tvar iksekizumab.

Taltz je namijenjen za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- plak psorijaze u odraslih
- plak psorijaze u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg, te u adolescenata
- psorijatičnog artritisa u odraslih
- radiološkog aksijalnog spondiloartritisa u odraslih
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza u odraslih
- juvenilnog idiopatskog artritisa, uključujući artritis povezan s entezitisom i juvenilni psorijatični artritis, u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Iksekizumab pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori interleukina (IL). Ovaj lijek djeluje tako da blokira aktivnost proteina koji se zove IL-17A i koji pospješuje psorijazu te upalne bolesti zglobova i kralježnice.

Plak psorijaza
Taltz se koristi za liječenje kožne bolesti pod nazivom „plak psorijaza" u odraslih osoba, djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg, te u adolescenata s umjerenim do teškim oblikom te bolesti. Taltz ublažava znakove i simptome te bolesti.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će poboljšati čišćenje kože i ublažiti simptome poput ljuštenja, svrbeža i boli.

Psorijatični artritis
Taltz se koristi za liječenje odraslih osoba s bolešću pod nazivom „psorijatični artritis", upalnom bolešću zglobova koju često prati psorijaza. Ako imate psorijatični artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove ili ako ih ne budete podnosili, primit ćete Taltz za ublažavanje znakova i simptoma bolesti. Taltz se može koristiti sam ili zajedno s lijekom koji se zove metotreksat.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će ublažiti znakove i simptome bolesti, poboljšati tjelesnu funkciju (sposobnost izvršavanja uobičajenih svakodnevnih aktivnosti) i usporiti daljnje oštećenje zglobova.

Aksijalni spondiloartritis
Taltz se koristi za liječenje odraslih osoba s upalnom bolešću koja prvenstveno zahvaća kralježnicu i uzrokuje upalu kralježničnih zglobova, a zove se aksijalni spondiloartritis. Ako je ta bolest vidljiva na rendgenskim snimkama, naziva se „radiološki dokazanim aksijalnim spondiloartritisom"; ako se javlja bez vidljivih znakova na rendgenskim snimkama, naziva se „aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza". Ako imate aksijalni spondiloartritis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, primit ćete Taltz za ublažavanje znakova i simptoma bolesti, smanjenje upale i poboljšanje tjelesne funkcije.

Juvenilni idiopatski artritis, uključujući artritis povezan s entezitisom i juvenilni psorijatični artritis
Taltz se koristi u djece od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg za liječenje oblika juvenilnog idiopatskog artritisa koji se nazivaju „juvenilni psorijatični artritis" odnosno „artritis povezan s entezitisom". Radi se o upalnim bolestima koje zahvaćaju zglobove i mjesta na kojima se tetive spajaju s kostima.

Primjena lijeka Taltz pomoći će Vam tako što će Vam ublažiti simptome bolesti i poboljšati tjelesnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Taltz

Nemojte primjenjivati Taltz
- ako ste alergični na iksekizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primijenite Taltz.
- ako imate infekciju koju Vaš liječnik smatra važnom (primjerice, aktivnu tuberkulozu)

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Taltz:

- ako trenutno imate neku infekciju ili ako imate dugotrajne ili opetovane infekcije
- ako imate upalnu bolest koja zahvaća crijeva, a zove se Crohnova bolest
- ako imate upalu debelog crijeva koja se zove ulcerozni kolitis
- ako primate bilo koje drugo liječenje za psorijazu (poput imunosupresiva ili fototerapije ultraljubičastim svjetlom) ili za psorijatični artritis.

Upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis)
Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite grčeve i bol u trbuhu, proljev, gubitak tjelesne težine ili krv u stolici (bilo koji znak crijevnih tegoba).

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenoga na Vas, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Taltz.

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije
Taltz može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući infekcije i alergijske reakcije. Morate pripaziti na znakove tih stanja dok primjenjujete Taltz.

Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo kakve znakove ozbiljne infekcije ili alergijske reakcije. Takvi su znakovi navedeni u odlomku „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4.

Djeca i adolescenti
Ovaj se lijek ne smije primjenjivati za liječenje plak psorijaze ili juvenilnog idiopatskog artritisa (juvenilni psorijatični artritis i artritis povezan s entezitisom) u djece mlađe od 6 godina tjelesne težine manje od 25 kg jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Taltz
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo. Ne smijete primiti određena cjepiva dok primjenjujete Taltz.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Taltz u trudnoći. Nisu poznati učinci ovog lijeka u trudnica. Ako ste žena reproduktivne dobi, preporučuje se da izbjegavate trudnoću i stoga morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok primjenjujete Taltz i još najmanje 10 tjedana nakon posljednje doze lijeka Taltz.

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojiti ili primjenjivati Taltz. Ne smijete raditi oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da će Taltz utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Taltz sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 80 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Taltz sadrži polisorbat
Ovaj lijek sadrži 0,30 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici od 80 mg, što odgovara 0,30 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Taltz

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Taltz se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit ćete trebate li sami injicirati Taltz.

Doze iksekizumaba od 40 mg za primjenu u djece tjelesne težine 25 – 50 kg mora pripremiti i primijeniti kvalificiran zdravstveni radnik.
Taltz 80 mg u napunjenoj brizgalici smije se koristiti samo u djece kojoj je potrebna doza od 80 mg koja ne zahtijeva pripremu.

Važno je da ne pokušavate sami injicirati lijek dok Vas liječnik ili medicinska sestra ne nauče kako se to radi. Injekciju lijeka Taltz može Vam dati i njegovatelj nakon što prođe propisnu obuku.

Koristite podsjetnike poput napomena u kalendaru ili dnevniku da biste se lakše sjetili kada trebate primijeniti sljedeću dozu i tako izbjegli propuštanje ili ponavljanje doza.

Taltz je namijenjen za dugoročno liječenje. Vaš liječnik ili medicinska sestra redovito će nadzirati Vaše stanje kako bi provjerili ostvaruje li liječenje željeni učinak.

Jedna brizgalica sadrži jednu dozu lijeka Taltz (80 mg). Jednom brizgalicom može se primijeniti samo jedna doza. Brizgalica se ne smije tresti.

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu" brizgalice prije nego što primijenite Taltz.

Koliko lijeka Taltz se primjenjuje i koliko dugo
Liječnik će Vam objasniti koliko lijeka Taltz Vam je potrebno i koliko dugo ga trebate primjenjivati.

Plak psorijaza u odraslih
- Prva doza je 160 mg (2 brizgalice, od kojih svaka sadrži 80 mg), a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primijenit ćete dozu od 80 mg (1 brizgalicu) u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu. Od 12. tjedna nadalje primjenjivat ćete dozu od 80 mg (1 brizgalicu) svaka 4 tjedna.

Plak psorijaza u bolesnika od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Juvenilni idiopatski artritis u bolesnika od navršenih 6 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Preporučena doza za primjenu injekcijom pod kožu u djece temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tjelesna težina djeteta	**Preporučena početna doza (0. tjedan)**	**Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon toga**
Više od 50 kg	160 mg (2 brizgalice)	80 mg (1 brizgalica)
25 – 50 kg	80 mg (1 brizgalica)	40 mg (doza se mora pripremiti ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna)

Ako napunjena štrcaljka od 40 mg nije dostupna, doze iksekizumaba od 40 mg mora pripremiti i primijeniti kvalificiran zdravstveni radnik služeći se komercijalno dostupnim lijekom Taltz 80 mg u napunjenoj štrcaljki.
Taltz 80 mg u napunjenoj brizgalici smije se koristiti samo u djece kojoj je potrebna doza od 80 mg.
Taltz 80 mg u napunjenoj brizgalici ne smije se koristiti za pripremu doze od 40 mg.
Taltz se ne preporučuje za primjenu u djece tjelesne težine manje od 25 kg.

Psorijatični artritis
Za bolesnike s psorijatičnim artritisom koji uz to imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu:
- Prva doza je 160 mg (2 brizgalice, od kojih svaka sadrži 80 mg), a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primijenit ćete dozu od 80 mg (1 brizgalicu) u 2., 4., 6., 8., 10. i 12. tjednu. Od 12. tjedna nadalje primjenjivat ćete dozu od 80 mg (1 brizgalicu) svaka 4 tjedna.

Za ostale bolesnike s psorijatičnim artritisom
- Prva doza je 160 mg (2 brizgalice, od kojih svaka sadrži 80 mg), a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primjenjivat ćete dozu od 80 mg (1 brizgalicu) svaka 4 tjedna.

Aksijalni spondiloartritis
Preporučena doza je 160 mg (2 brizgalice, od kojih svaka sadrži 80 mg) injekcijom pod kožu u 0. tjednu, a zatim doza od 80 mg (1 brizgalica) svaka 4 tjedna.

Ako primijenite više lijeka Taltz nego što ste trebali
Ako ste primili više lijeka Taltz nego što ste trebali ili ako ste dozu primili prije nego što je propisano, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Taltz
Ako zaboravite injicirati dozu lijeka Taltz, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete primjenjivati Taltz
Ne smijete prestati primjenjivati Taltz bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, simptomi psorijaze ili psorijatičnog artritisa mogu se vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Prestanite primjenjivati Taltz i odmah se obratite svom liječniku ili potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava. Vaš će liječnik odlučiti hoćete li i kada ponovno započeti liječenje:

Moguća ozbiljna infekcija (manje česta, može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi mogu uključivati:
- vrućicu, simptome nalik gripi, noćno znojenje
- umor ili nedostatak zraka, kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolan kožni osip praćen mjehurićima

Ozbiljna alergijska reakcija (rijetka, može se javiti u do 1 na 1000 osoba) – znakovi mogu uključivati:
- otežano disanje ili gutanje
- nizak krvni tlak koji može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- teški svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

Ostale prijavljene nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- infekcije gornjih dišnih putova praćene simptomima poput grlobolje i začepljena nosa
- reakcije na mjestu injiciranja (npr. crvenilo kože, bol)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- mučnina
- gljivične infekcije poput atletskog stopala
- bol u stražnjem dijelu grla
- herpes usta, na koži i na sluznici (herpes simpleks, mukokutani)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- gljivična infekcija usne šupljine (oralna kandidijaza)
- gripa
- curenje iz nosa
- bakterijska kožna infekcija
- koprivnjača
- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)
- znakovi niskih vrijednosti bijelih krvnih stanica, poput vrućice, grlobolje ili vrijedova u ustima zbog infekcija (neutropenija)
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- ekcem
- bolni i tekućinom ispunjeni mjehurići koji svrbe (dishidrotični ekcem)
- osip
- naglo oticanje tkiva u području vrata, lica, usta ili grla (angioedem)

- grčevi i bol u trbuhu, proljev, gubitak tjelesne težine ili krv u stolici (znakovi crijevnih tegoba)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- gljivična infekcija jednjaka (ezofagealna kandidijaza)
- crvenilo i ljuštenje kože (eksfolijativni dermatitis)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- gripa
- curenje iz nosa
- koprivnjača
- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Taltz

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Lijek ne smije dodirivati stražnju plohu hladnjaka.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Taltz se može držati izvan hladnjaka najviše 5 dana na temperaturi do 30 ºC.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je brizgalica oštećena ili ako je lijek mutan, izrazito smeđe boje ili sadrži čestice.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Taltz sadrži
- Djelatna tvar je iksekizumab.
  Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su saharoza, polisorbat 80 i voda za injekcije. Može biti dodan natrijev hidroksid za podešavanje pH (pogledajte odlomak „Taltz sadrži natrij" i „Taltz sadrži polisorbat" u dijelu 2.).

Kako Taltz izgleda i sadržaj pakiranja
Taltz je otopina u prozirnoj staklenoj štrcaljki. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

Štrcaljka je uložena u jednodoznu brizgalicu za jednokratnu uporabu.

Veličine pakiranja: 1, 2 ili 3 napunjene brizgalice. Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irska.

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za uporabu

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

iksekizumab



Prije uporabe napunjene brizgalice:

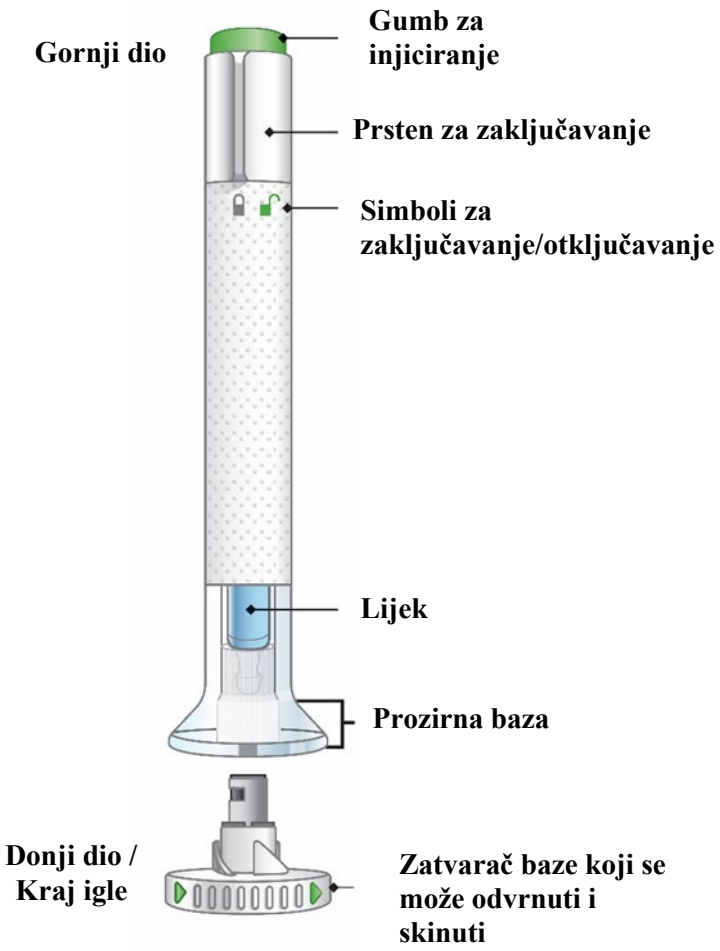
Važne stvari koje morate znati

- Prije nego što upotrijebite Taltz napunjenu brizgalicu, pročitajte i pažljivo slijedite sve upute za uporabu korak po korak. Sačuvajte upute za uporabu i pročitajte ih po potrebi.
- Napunjena brizgalica sadrži 1 dozu lijeka Taltz. Napunjena brizgalica namijenjena je SAMO ZA JEDNOKRATNU UPORABU.
- Napunjena brizgalica ne smije se tresti.
- Napunjena brizgalica sadrži staklene dijelove. Rukujte njome oprezno. Ako Vam padne na tvrdu površinu, nemojte je upotrijebiti. Upotrijebite novu napunjenu brizgalicu da biste primijenili injekciju.
- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu Vam pomoći odlučiti u koji ćete dio tijela injicirati dozu.
- Za više informacija o lijeku pročitajte uputu o lijeku Taltz koja se nalazi u ovoj kutiji.

UPUTE ZA UPORABU

Prije nego što upotrijebite Taltz napunjenu brizgalicu, pročitajte i pažljivo slijedite sve upute za uporabu korak po korak.

Vodič kroz dijelove



1 PRIPREMITE SE

1a Izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka. Ostavite zatvarač baze na brizgalici dok ne budete spremni injicirati lijek. **Pričekajte 30 minuta** da se napunjena brizgalica ugrije na sobnu temperaturu prije nego što je upotrijebite.



NEMOJTE koristiti nikakve izvore topline da biste ugrijali lijek, primjerice: mikrovalnu pećnicu, vruću vodu ili izravnu sunčevu svjetlost.

1b Prikupite pribor za primjenu injekcije:

- 1 vatu natopljenu alkoholom
- 1 komad pamučne vate ili gaze
- 1 spremnik za oštre predmete za zbrinjavanje brizgalica

1c



Pregledajte napunjenu brizgalicu. Provjerite naljepnicu. Uvjerite se da na naljepnici piše naziv Taltz.

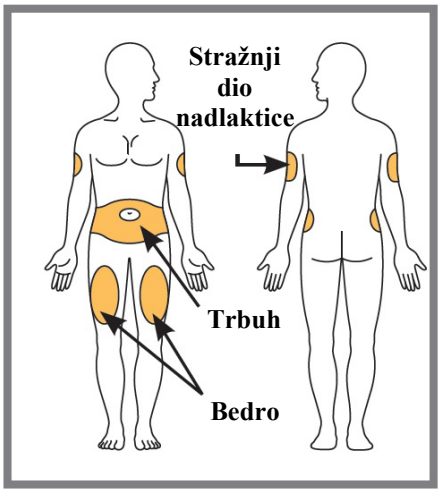
Lijek u brizgalici mora biti bistar. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

Ako primijetite bilo što od sljedećega, **NEMOJTE UPOTRIJEBITI** napunjenu brizgalicu i zbrinite je sukladno uputama:

- Istekao je rok valjanosti.
- Izgleda oštećeno.
- Lijek je mutan, izrazito smeđe boje ili sadrži male čestice.

1d **Operite ruke prije nego što injicirate lijek.**

1e



Odaberite mjesto za injiciranje.

Lijek možete injicirati u trbuh, bedro ili stražnji dio nadlaktice. Za injiciranje u nadlakticu trebat ćete pomoć druge osobe.

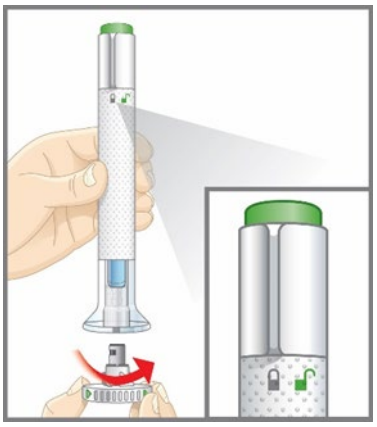
NEMOJTE injicirati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda niti u područja prekrivena ožiljcima ili strijama. **NEMOJTE** injicirati lijek unutar područja 2,5 cm oko pupka.

Mijenjajte mjesto za injiciranje. NEMOJTE injicirati lijek svaki put u isto mjesto. Primjerice, ako ste posljednju dozu injicirali u lijevo bedro, sljedeću injicirajte u desno bedro, trbuh ili bilo koju nadlakticu.

1f Pripremite kožu. Očistite kožu vatom natopljenom alkoholom. Pričekajte da se mjesto za injiciranje prirodno osuši prije nego što injicirate lijek.

2 INJICIRAJTE

2a



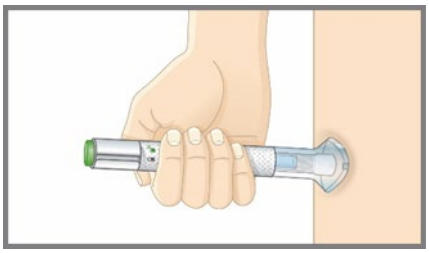
Provjerite da se prsten za zaključavanje nalazi u zaključanom položaju.

Ostavite zatvarač baze na brizgalici dok ne budete spremni injicirati lijek. **NEMOJTE** dodirivati iglu.

Odvrnite i skinite zatvarač baze.

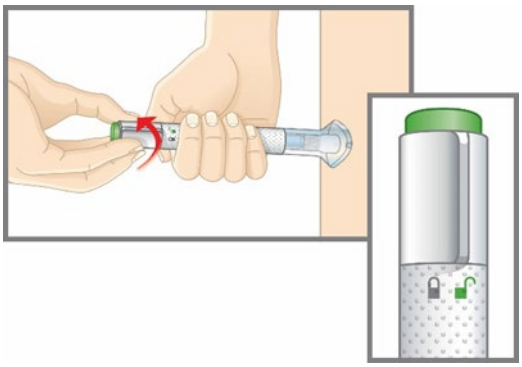
Bacite zatvarač baze u smeće. Zatvarač nećete morati vraćati na bazu – time biste mogli oštetiti iglu ili se slučajno ozlijediti.

2b



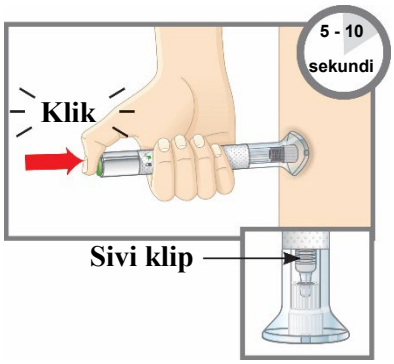
Položite prozirnu bazu ravno i čvrsto na kožu.

2c



Držite bazu položenom na koži, a zatim okrenite prsten za zaključavanje u otključan položaj. Sada ste spremni injicirati lijek.

2d



Pritisnite zeleni gumb za injiciranje. Čut ćete glasan klik.

Nastavite držati prozirnu bazu čvrsto priljubljenom uz kožu. Čut ćete drugi glasan klik približno 5 – 10 sekundi nakon prvoga. **Drugi glasan klik znak je da je injekcija završena.**

Vidjet ćete i sivi klip na vrhu prozirne baze.

Dignite brizgalicu s kože.

Pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja. **NEMOJTE** trljati mjesto injiciranja jer to može dovesti do nastanka modrica. Može doći do blagog krvarenja. To je normalno.

3 ZAVRŠITE

3a



Zbrinite brizgalicu.

NEMOJTE vraćati zatvarač na bazu. Brizgalicu zbrinite u spremnik za oštre predmete ili sukladno uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Pri zbrinjavanju brizgalice i spremnika za oštre predmete:

- Brizgalicu zbrinite u spremnik za oštre predmete ili sukladno uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.
- Pun spremnik za oštre predmete ne smije se reciklirati.
- Pitajte svoga liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti lijekove koje više ne koristite.

Savjeti za sigurnu primjenu

- Ako imate pitanja ili trebate pomoć s napunjenom brizgalicom, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako imate problema s vidom, NEMOJTE koristiti napunjenu brizgalicu bez pomoći osobe koja je obučena za njezinu uporabu.
- Čuvajte napunjenu brizgalicu izvan dohvata i pogleda djece.
- Ako nemate spremnik za oštre predmete, pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru gdje ga možete nabaviti.

Česta pitanja

P. Što ako vidim mjehuriće zraka u napunjenoj brizgalici?
O. Normalno je da se u napunjenoj brizgalici nalaze mjehurići zraka. Taltz se injicira pod kožu (supkutana injekcija). Mjehurići zraka nisu problem kod takve vrste injekcije. Neće Vam naškoditi niti utjecati na dozu.

P. Što ako se na vrhu igle nalazi kapljica tekućine nakon što skinem zatvarač baze?
O. U redu je ako vidite kapljicu tekućine na vrhu igle. To Vam neće naškoditi niti utjecati na dozu.

P. Što ako otključam napunjenu brizgalicu i pritisnem zeleni gumb za injiciranje prije nego što odvrnem i skinem zatvarač baze?
O. Nemojte skinuti zatvarač baze. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

P. Moram li gumb za injiciranje držati pritisnutim do kraja injekcije?
O. Nije potrebno, ali možda ćete tako lakše držati napunjenu brizgalicu nepomičnom i čvrsto pritisnutom uz kožu.

P. Što ako se igla nije uvukla nakon injekcije?
O. Nemojte dodirivati iglu niti vraćati zatvarač na bazu. Zbrinite brizgalicu u neprobojan spremnik za oštre predmete koji se može zatvoriti. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

P. Što ako sam čuo više od 2 klika tijekom injekcije – 2 glasna i jedan tiši. Jesam li injicirao cijelu dozu?
O. Neki bolesnici mogu čuti tiši klik neposredno prije drugog glasnog klika. To je normalno. Nemojte odvojiti brizgalicu od kože prije nego što čujete drugi glasni klik.

P. Kako ću znati je li injekcija završena?
O. Nakon što pritisnete zeleni gumb za injekciju, čut ćete 2 glasna klika. Drugi klik znak je da je injekcija završena. Vidjet ćete i sivi klip na vrhu prozirne baze.

P. Što ako ostavim napunjenu brizgalicu na sobnoj temperaturi dulje od 30 minuta?
O. Ako je potrebno, napunjenu brizgalicu možete ostaviti izvan hladnjaka na temperaturi ne višoj od 30 °C do 5 dana ako je zaštićena od izravne sunčeve svjetlosti. Taltz treba baciti ako se ne upotrijebi unutar razdoblja od 5 dana držanja na sobnoj temperaturi.

Za više informacija o ovom lijeku pročitajte cjelovite upute za uporabu i uputu o lijeku koja se nalazi u ovoj kutiji.