

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 80 mg ιζεκιζουμάμπης σε 1 ml.

Η ιζεκιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα CHO.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (ένεση).

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Taltz ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

#### Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Taltz ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά από την ηλικία των 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg και σε εφήβους που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Taltz, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες θεραπείες με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

##### *Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα)*

Το Taltz ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία.

##### *Μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα*

Το Taltz ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ενεργό, μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή/και από ευρήματα σε απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό

(MRI), οι οποίοι έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Taltz προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το Taltz.

### Δοσολογία

#### *Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg μέσω υποδόριας ένεσης (δύο ενέσεις των 80 mg) κατά την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) κατά τις Εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12 και στη συνέχεια δοσολογία συντήρησης με 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες (Q4W).

#### *Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας (ηλικία 6 ετών και άνω)*

Δεν διατίθενται δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν καμία δοσολογία για σωματικό βάρος κάτω των 25 kg.

Η συνιστώμενη δόση που χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης στα παιδιά βασίζεται στις ακόλουθες κατηγορίες σωματικού βάρους:

Σωματικό Βάρος Παιδιού	Συνιστώμενη Αρχική Δόση (Εβδομάδα 0)	Συνιστώμενη Δόση κάθε 4 εβδομάδες (Q4W) στη συνέχεια
Μεγαλύτερο από 50 kg	160 mg (δύο ενέσεις των 80 mg)	80 mg
25 έως 50 kg	80 mg	40 mg

Για παιδιά στα οποία έχει συνταγογραφηθεί δόση 80 mg, το Taltz μπορεί να χρησιμοποιηθεί απευθείας από την προγεμισμένη σύριγγα.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του Taltz 40 mg, βλ. παράγραφο 6.6. Δόσεις χαμηλότερες από 80 mg θα πρέπει να προετοιμάζονται από έναν επαγγελματία υγείας.

Το Taltz δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 25 kg. Τα παιδιατρικά σωματικά βάρη θα πρέπει να καταγράφονται και να επανελέγχονται τακτικά πριν από τη δοσολογία.

#### *Ψωριασική αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg μέσω υποδόριας ένεσης (δύο ενέσεις των 80 mg) κατά την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες, από εκεί και έπειτα. Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι ίδιο με εκείνο για την ψωρίαση κατά πλάκας.

#### *Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (ακτινογραφικά και μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη)*

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg (δύο ενέσεις των 80 mg) μέσω υποδόριας ένεσης την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες).

Για όλες τις ενδείξεις (ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες και παιδιά, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει ανταπόκριση μετά από 16 έως 20 εβδομάδες θεραπείας. Κάποιοι ασθενείς που αρχικά παρουσιάζουν μερική ανταπόκριση μπορεί στη συνέχεια να εμφανίσουν βελτίωση με συνέχιση της θεραπείας πέραν των 20 εβδομάδων.

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Το Taltz δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

### *Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας (σωματικό βάρος κάτω των 25 kg και ηλικία κάτω των 6 ετών)*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Taltz σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 25 kg και ηλικία κάτω των 6 ετών για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας.

### *Παιδιατρική ψωριασική αρθρίτιδα*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 ετών έως λιγότερο από 18 ετών, για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας (μία κατηγορία ιδιοπαθούς νεανικής αρθρίτιδας) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Taltz σε παιδιά κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της ψωριασικής αρθρίτιδας.

## Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση.

Το Taltz πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση. Οι θέσεις ένεσης μπορούν να εναλλάσσονται. Εάν είναι δυνατόν, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης. Το διάλυμα/ η σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγούν μόνοι τους την ένεση Taltz, εάν ο επαγγελματίας υγείας κρίνει ότι δύνανται. Ωστόσο, ο γιατρός θα πρέπει να διασφαλίζει την κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών. Ολοκληρωμένες οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στις οδηγίες χρήσης.

Δόσεις χαμηλότερες από 80 mg για τις οποίες απαιτείται προετοιμασία της δόσης θα πρέπει να χορηγούνται μόνο από επαγγελματία υγείας.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ. ενεργός φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

### Λοιμώξεις

Η θεραπεία με το Taltz σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων, όπως λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, στοματική καντιντίαση, επιπεφυκίτιδα και δερματοφυτικές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Taltz θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική χρόνια λοίμωξη ή ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που είναι ενδεικτικά της ύπαρξης λοίμωξης. Εάν αναπτυχθεί μία λοίμωξη, παρακολουθείτε προσεκτικά και διακόψτε τη χορήγηση του Taltz εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία ή εάν η λοίμωξη καταστεί σοβαρή. Το Taltz δεν θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης.

Το Taltz δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (TB). Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-φυματικής αγωγής πριν από την έναρξη της θεραπείας με Taltz σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση (TB).

### Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης και σπανίως, όψιμων (10-14 ημέρες μετά την ένεση) σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της εκτεταμένης κνίδωσης, της δύσπνοιας και των υψηλών τίτλων αντισωμάτων. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως η χορήγηση του Taltz και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

### Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (συμπεριλαμβανομένων της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νέων περιστατικών ή παροξύνσεων φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με την ιξεκιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η ιξεκιζουμάμπη δεν συστήνεται σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή εμφανίσει παρόξυνση προϋπάρχουσας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, η ιξεκιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει κατάλληλη ιατρική διαχείριση.

### Ανοσοποιήσεις

Το Taltz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με εμβόλια με ζώντες ιούς. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες ιούς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση σε αδρανοποιημένα εμβόλια (βλ. παράγραφο 5.1).

### Εκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 80 mg, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας, η ασφάλεια του Taltz σε συνδυασμό με άλλους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες ή φωτοθεραπεία δεν έχει αξιολογηθεί.

Σε φαρμακοκινητικές πληθυσμιακές αναλύσεις, η κάθαρση της ιξεκιζουμάμπης δεν επηρεάστηκε από τη συχορήγηση κορτικοστεροειδών από του στόματος, ΜΣΑΦ, σουλφασαλαζίνης ή μεθοτρεξάτης.

### Υποστρώματα κυτοχρώματος P450

Τα αποτελέσματα μίας μελέτης αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατέδειξαν ότι η χορήγηση της ιξεκιζουμάμπης για 12 εβδομάδες με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ μιδαζολάμη), το CYP2C9 (π.χ βαρφαρίνη), το CYP2C19 (π.χ ομεπραζόλη), το CYP1A2 (π.χ καφεΐνη) ή το CYP2D6 (π.χ δεξτρομεθορφάνη) δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική αυτών των φαρμάκων.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 10 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ιζεκιζουμάμπης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε ό,τι αφορά την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την ανάπτυξη του παιδιού μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Taltz κατά τη διάρκεια της κύησης.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό το κατά πόσον η ιζεκιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά την πρόσληψη. Ωστόσο, η ιζεκιζουμάμπη απεκκρίνεται σε χαμηλά επίπεδα στο μητρικό γάλα πιθήκων *cynomolgus*. Θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί η χορήγηση του Taltz, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

### Γονιμότητα

Η επίδραση της ιζεκιζουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Taltz δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADR) ήταν οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (15,5 %) και οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (16,4 %) (πιο συχνά ρινοφαρυγγίτιδα).

### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες και τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (Πίνακας 1) αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Συνολικά 8.956 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με Taltz σε τυφλοποιημένες και ανοιχτού σχεδιασμού κλινικές μελέτες στην ψωρίαση κατά πλάκας, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Από αυτούς, 6.385 ασθενείς εκτέθηκαν στο Taltz

για τουλάχιστον ένα έτος, και αντιπροσωπεύουν αθροιστικά 19.833 ανθρωπο-έτη έκθεσης ενηλίκων και 196 παιδιά, τα οποία αντιπροσωπεύουν συγκεντρωτικά 207 ανθρωπο-έτη έκθεσης. Στην ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες, συνολικά 3.119 ασθενείς αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες (2.328 ασθενείς λάμβαναν ιξεκιζουμάμπη). Στην ψωριασική αρθρίτιδα σε ενήλικες, συνολικά 678 ασθενείς αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες (454 ασθενείς λάμβαναν ιξεκιζουμάμπη). Στην αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (ακτινογραφικά και μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη axSpA), συνολικά 868 ασθενείς αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες (574 ασθενείς λάμβαναν ιξεκιζουμάμπη).

**Πίνακας 1. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες και αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος**

<b>Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ Συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	Δερματοφυτική λοίμωξη, Απλός έρπης (βλεννογονοδερματικός)
	Όχι Συχνές	Γρίπη, Ρινίτιδα, Στοματική καντιντίαση, Επιπεφυκίτιδα, Κυτταρίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι Συχνές	Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι Συχνές	Αγγειοοίδημα
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ναυτία
	Όχι Συχνές	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι Συχνές	Κνίδωση, Εξάνθημα, Έκζεμα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης <sup>α</sup>

<sup>α</sup> Βλ. παράγραφο περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

(Με βάση τα δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών από 4.204 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας [4.729,7 ανθρωπο-έτη] και από 1.117 ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα [1.050,6 ανθρωπο-έτη] και 196 ασθενείς με παιδιατρική ψωρίαση [207 ανθρωπο-έτη], οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 δόση ιξεκιζουμάμπης.)

*Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης*

Οι πιο συχνά παρατηρηθείσες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν το ερύθημα και ο πόνος. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κατά κύριο λόγο ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με Taltz.

Στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg σε σύγκριση με την ομάδα με σωματικό βάρος ≥ 60 kg (25 % έναντι 14 % για τις ομάδες χορήγησης Q2W και Q4W συνολικά). Στις μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 100 kg σε σύγκριση με την ομάδα με σωματικό βάρος ≥ 100 kg (24 % έναντι 13 % για το σύνολο των ομάδων χορήγησης Q2W και Q4W). Στις μελέτες της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας, οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 100 kg σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με σωματικό βάρος ≥ 100 kg (14 % έναντι 9 % για το σύνολο των ομάδων χορήγησης Q2W και Q4W). Η αυξημένη συχνότητα αντιδράσεων στη θέση της ένεσης για τις ομάδες χορήγησης Q2W και Q4W συνολικά δεν είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των περιστατικών

διακοπής της θεραπείας είτε στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας, είτε στις μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας ή στις μελέτες αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.

#### *Λοιμώξεις*

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών φάσης III στην ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες, λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 27,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz για έως και 12 εβδομάδες σε σύγκριση με το 22,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η πλειονότητα των λοιμώξεων ήταν μη σοβαρές και ήπιες έως μέτριας βαρύτητας, οι περισσότερες από τις οποίες δεν κατέστησαν αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε 13 (0,6%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Taltz και σε 3 (0,4%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ολόκληρη την περίοδο θεραπείας, λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 52,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz (46,9 ανά 100 ανθρωπο-έτη). Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz (1,5 ανά 100 ανθρωπο-έτη).

Τα ποσοστά λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας, με εξαίρεση τις συχνότερες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών της γρίπης και της επιπεφυκίτιδας, οι οποίες ήταν συχνές στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

#### *Εργαστηριακή αξιολόγηση της ουδετεροπενίας και της θρομβοπενίας*

Σε μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας, 9% των ασθενών που λάμβαναν Taltz παρουσίασαν ουδετεροπενία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο αριθμός των ουδετερόφιλων στο αίμα ήταν  $\geq 1.000$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ . Τέτοια επίπεδα ουδετεροπενίας ενδέχεται να επιμείνουν, να έχουν διακυμάνσεις ή να είναι παροδικά. Το 0,1% των ασθενών που έλαβαν Taltz ανέπτυξαν αριθμό ουδετερόφιλων  $< 1.000$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ . Εν γένει, η ουδετεροπενία δεν απαίτησε διακοπή της θεραπείας με Taltz. Το 3% των ασθενών που έλαβαν Taltz, παρουσίασαν μετατόπιση από τη φυσιολογική τιμή αιμοπεταλίων κατά την είσοδο στη μελέτη σε  $< 150.000$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  έως  $\geq 75.000$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ . Η θρομβοπενία ενδέχεται να επιμείνει, να έχει διακυμάνσεις ή να είναι παροδική.

Η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας και της θρομβοπενίας στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας.

#### *Ανοσογονικότητα*

Περίπου το 9-17% των ενηλίκων ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, με την πλειονότητά τους να είναι χαμηλών τίτλων και να μη σχετίζονται με μειωμένη κλινική απόκριση για μία διάρκεια θεραπείας έως και 60 εβδομάδων. Ωστόσο, περίπου 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα που σχετίζονταν με χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου και μειωμένη κλινική απόκριση.

Στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για έως και 52 εβδομάδες, περίπου 11% ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, τα περισσότερα από αυτά σε χαμηλούς τίτλους, ενώ περίπου 8% είχαν επιβεβαιωμένα εξουδετερωτικά αντισώματα. Δεν παρατηρήθηκε προφανής σχέση μεταξύ της παρουσίας εξουδετερωτικών αντισωμάτων και της επίδρασης στη συγκέντρωση ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση που λάμβαναν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για έως και 12 εβδομάδες, 21 ασθενείς (18%) ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου, περίπου οι μισοί είχαν χαμηλούς τίτλους και 5 ασθενείς (4%) είχαν επιβεβαιωμένα εξουδετερωτικά αντισώματα που σχετίζονταν με χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.



Στους ασθενείς με ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για έως και 16 εβδομάδες, το 5,2% σε ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου, η πλειονότητα των οποίων ήταν σε χαμηλό τίτλο, και το 1,5% (3 ασθενείς) είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα (NAb). Σε αυτούς τους 3 ασθενείς, τα θετικά για NAb δείγματα είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις ιξεκιζουμάμπης και δεν επιτεύχθηκε ανταπόκριση ASAS40 σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς. Σε ασθενείς με μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για έως και 52 εβδομάδες, το 8,9% ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου, τα οποία ήταν στο σύνολό τους σε χαμηλό τίτλο. Κανένας ασθενής δεν είχε εξουδετερωτικά αντισώματα και δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων κατά του φαρμάκου και της συγκέντρωσης, της αποτελεσματικότητας ή της ασφάλειας του φαρμάκου.

Σε όλες τις ενδείξεις, δεν έχει τεκμηριωθεί με σαφήνεια κάποια σχέση ανάμεσα στην ανοσογονικότητα και τις εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε σε παιδιά με ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με Taltz κάθε 4 εβδομάδες συνάδει με το προφίλ ασφαλείας σε ενήλικους ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, με την εξαίρεση των συχνοτήτων εμφάνισης επιπεφυκίτιδας, γρίπης και κνίδωσης, οι οποίες ήταν συχνές. Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ήταν επίσης συχνότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς, αν και εξακολουθούσε να είναι όχι συχνή. Στην παιδιατρική κλινική μελέτη, νόσος του Crohn εμφανίστηκε στο 0,9% των ασθενών στην ομάδα του Taltz και στο 0% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου 12 εβδομάδων. Νόσος του Crohn εμφανίστηκε σε συνολικά 4 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz (2,0%) συνολικά κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου και της περιόδου συντήρησης της παιδιατρικής κλινικής μελέτης.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις έως και 180 mg έχουν χορηγηθεί υποδορίως σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσο-περιοριστική τοξικότητα. Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας έως και 240 mg, υποδορίως, ως εφάπαξ χορήγηση σε κλινικές μελέτες, χωρίς την εμφάνιση οποιονδήποτε σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η άμεση έναρξη κατάλληλης αντιμετώπισης των συμπτωμάτων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC13

### Μηχανισμός δράσης

Η ιξεκιζουμάμπη είναι ένα IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με υψηλή συγγένεια (< 3 pM) και ειδικότητα στην ιντερλευκίνη 17A (τόσο στην IL-17A όσο και στην IL-17A/F). Οι αυξημένες

συγκεντρώσεις της IL-17A θεωρείται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης μέσω της προαγωγής του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των κερατινοκυττάρων, καθώς και στην παθογένεια της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας μέσω της πρόκλησης φλεγμονής, η οποία οδηγεί σε διαβρωτική οστική βλάβη και παθολογικό σχηματισμό νέου οστού. Η αδρανοποίηση της IL-17A από την ιξεκιζουμάμπη αναστέλλει αυτές τις δράσεις. Η ιξεκιζουμάμπη δεν συνδέεται στους συνδέτες IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ή IL-17F.

Αναλύσεις σύνδεσης *in vitro* επιβεβαίωσαν ότι η ιξεκιζουμάμπη δεν συνδέεται στους ανθρώπινους Fcγ υποδοχείς I, IIa και IIIa ή στο συστατικό συμπληρώματος C1q.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ιξεκιζουμάμπη ρυθμίζει τις βιολογικές αποκρίσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από την IL-17A. Με βάση δεδομένα βιοψίας ψωριασικού δέρματος από μία μελέτη φάσης I, υπήρξε μία δοσο-σχετιζόμενη τάση προς μειωμένο πάχος επιδερμίδας, αριθμό πολλαπλασιαζόμενων κερατινοκυττάρων, T-κυττάρων και δενδριτικών κυττάρων, καθώς και μειώσεις των δεικτών τοπικής φλεγμονής, από την είσοδο στη μελέτη έως και την ημέρα 43. Ως άμεσο επακόλουθο, η θεραπεία με ιξεκιζουμάμπη μειώνει το ερύθημα, τη σκλήρυνση και την απολέπιση που παρατηρούνται στις βλάβες της ψωρίασης κατά πλάκας.

Το Taltz έχει καταδειχτεί ότι μειώνει (εντός 1 εβδομάδας θεραπείας) τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, η οποία είναι δείκτης φλεγμονής.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Taltz αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε ενηλίκους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία (UNCOVER-1, UNCOVER-2 και UNCOVER-3). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz αξιολογήθηκαν επίσης έναντι της ετανερσέπτης (UNCOVER-2 και UNCOVER-3). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Taltz και είχαν παρουσιάσει ανταπόκριση στη Στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού (static Physician Global Assessment) sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12 τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου για να λάβουν εικονικό φάρμακο ή Taltz για ένα επιπρόσθετο διάστημα 48 εβδομάδων (UNCOVER-1 και UNCOVER-2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο, ετανερσέπτη ή Taltz και δεν είχαν παρουσιάσει ανταπόκριση sPGA (0,1) έλαβαν Taltz για έως και 48 εβδομάδες.

Από τους 3.866 ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 64% είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία (βιολογικοί παράγοντες, συμβατική συστηματική θεραπεία ή ψωραλένια και υπεριώδης ακτινοβολία A (PUVA)), 43,5% είχαν λάβει προηγούμενη φωτοθεραπεία, 49,3% είχαν λάβει προηγούμενη συμβατική συστηματική θεραπεία και 26,4% είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Από όλους τους ασθενείς, 14,9% είχαν λάβει τουλάχιστον έναν αντι-TNFα παράγοντα και 8,7% είχαν λάβει έναν αντι-IL-12/IL-23 παράγοντα. Το 23,4% των ασθενών είχαν ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας κατά την είσοδο στη μελέτη.

Και στις τρεις μελέτες, τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση στο Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index) PASI 75 και sPGA 0 (απουσία νόσου) ή 1 (ελάχιστη νόσος) κατά την Εβδομάδα 12 έναντι του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες είχαν μέση βαθμολογία PASI κατά την είσοδο στη μελέτη που κυμαινόταν από 17,4 έως 18,3. Το 48,3% έως 51,2% των ασθενών είχαν κατά την είσοδο στη μελέτη βαθμολογία sPGA βαριάς ή πολύ βαριάς νόσου και μέση βαθμολογία Κνησμού στην Αριθμητική Κλίμακα (NRS) που κυμαινόταν από 6,3 έως 7,1.

*Κλινική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες*

Στη μελέτη UNCOVER-1 εντάχθηκαν 1.296 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) για να λαμβάνουν ή εικονικό φάρμακο ή Taltz (80 mg κάθε δύο ή κάθε τέσσερις εβδομάδες [Q2W ή Q4W] μετά από μία δόση έναρξης 160 mg) για 12 εβδομάδες.

**Πίνακας 2. Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη UNCOVER-1**

Καταληκτικά σημεία	Αριθμός ασθενών (%)			Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο στο Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	
	Εικονικό φάρμακο (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA “0” (απουσία νόσου) ή “1” (ελάχιστη νόσος)	14 (3,2)	330 (76,4) <sup>α</sup>	354 (81,8) <sup>α</sup>	73,1 (68,8, 77,5)	78,5 (74,5, 82,5)
sPGA “0” (απουσία νόσου)	0	149 (34,5) <sup>α</sup>	160 (37,0) <sup>α</sup>	34,5 (30,0, 39,0)	37,0 (32,4, 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) <sup>α</sup>	386 (89,1) <sup>α</sup>	78,7 (74,7, 82,7)	85,2 (81,7, 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) <sup>α</sup>	307 (70,9) <sup>α</sup>	64,1 (59,6, 68,7)	70,4 (66,1, 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) <sup>α</sup>	153 (35,3) <sup>α</sup>	33,6 (29,1, 38,0)	35,3 (30,8, 39,8)
Μείωση κνησμού στην κλίμακα NRS $\geq 4$ <sup>β</sup>	58 (15,5)	305 (80,5) <sup>α</sup>	336 (85,9) <sup>α</sup>	65,0 (59,5, 70,4)	70,4 (65,4, 75,5)

*Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας (Intention to Treat, ITT)*

*Σημείωση: οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες*

<sup>α</sup> *p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο*

<sup>β</sup> *Ασθενείς με Κνησμό στην κλίμακα NRS  $\geq 4$  κατά την είσοδο στη μελέτη: εικονικό φάρμακο N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391*

Στη μελέτη UNCOVER-2 εντάχθηκαν 1.224 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:2:2:2) για να λαμβάνουν ή εικονικό φάρμακο ή Taltz (80 mg κάθε δύο ή κάθε τέσσερις εβδομάδες [Q2W ή Q4W] μετά από μία δόση έναρξης 160 mg) ή ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες.

**Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη UNCOVER-2**

Καταληκτικά σημεία	Αριθμός ασθενών (%)				Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο στο Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	
	Εικονικό φάρμακο (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA “0” (απουσία νόσου) ή “1” (ελάχιστη νόσος)	4 (2,4)	253 (72,9) <sup>α,β</sup>	292 (83,2) <sup>α,β</sup>	129 (36,0) <sup>α</sup>	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
sPGA “0” (απουσία νόσου)	1 (0,6)	112 (32,3) <sup>α,β</sup>	147 (41,9) <sup>α,β</sup>	21 (5,9) <sup>γ</sup>	31,7 (26,6, 36,7)	41,3 (36,0, 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) <sup>α,β</sup>	315 (89,7) <sup>α,β</sup>	149 (41,6) <sup>α</sup>	75,1 (70,2, 80,1)	87,4 (83,4, 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) <sup>α,β</sup>	248 (70,7) <sup>α,β</sup>	67 (18,7) <sup>α</sup>	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) <sup>α,β</sup>	142 (40,5) <sup>α,β</sup>	19 (5,3) <sup>γ</sup>	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Μείωση κνησμού στην κλίμακα NRS $\geq 4$ <sup>δ</sup>	19 (14,1)	225 (76,8) <sup>α,β</sup>	258 (85,1) <sup>α,β</sup>	177 (57,8) <sup>α</sup>	62,7 (55,1, 70,3)	71,1 (64,0, 78,2)

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)

Σημείωση: οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

<sup>α</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

<sup>β</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με την ετανερσέπτη

<sup>γ</sup>  $p < 0,01$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

<sup>δ</sup> Ασθενείς με Κνησμό στην κλίμακα NRS  $\geq 4$  κατά την είσοδο στη μελέτη: εικονικό φάρμακο N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, Ετανερσέπτη N = 306

Στη μελέτη UNCOVER-3 εντάχθηκαν 1.346 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:2:2:2) για να λαμβάνουν ή εικονικό φάρμακο ή Taltz (80 mg κάθε δύο ή κάθε τέσσερις εβδομάδες [Q2W ή Q4W] μετά από μία δόση έναρξης 160 mg) ή ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες.

**Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη UNCOVER-3**

Καταληκτικά σημεία	Αριθμός ασθενών (%)				Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο στο Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	
	Εικονικό φάρμακο (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA “0” (απουσία νόσου) ή “1” (ελάχιστη νόσος)	13 (6,7)	291 (75,4) <sup>α,β</sup>	310 (80,5) <sup>α,β</sup>	159 (41,6) <sup>α</sup>	68,7 (63,1, 74,2)	73,8 (68,5, 79,1)
sPGA “0” (απουσία νόσου)	0	139 (36,0) <sup>α,β</sup>	155 (40,3) <sup>α,β</sup>	33 (8,6) <sup>α</sup>	36,0 (31,2, 40,8)	40,3 (35,4, 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) <sup>α,β</sup>	336 (87,3) <sup>α,β</sup>	204 (53,4) <sup>α</sup>	76,9 (71,8, 82,1)	80,0 (75,1, 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) <sup>α,β</sup>	262 (68,1) <sup>α,β</sup>	98 (25,7) <sup>α</sup>	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) <sup>α,β</sup>	145 (37,7) <sup>α,β</sup>	28 (7,3) <sup>α</sup>	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
Μείωση κνησμού στην κλίμακα NRS $\geq 4$ <sup>γ</sup>	33 (20,9)	250 (79,9) <sup>α,β</sup>	264 (82,5) <sup>α,β</sup>	200 (64,1) <sup>α</sup>	59,0 (51,2, 66,7)	61,6 (54,0, 69,2)

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)

Σημείωση: οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες

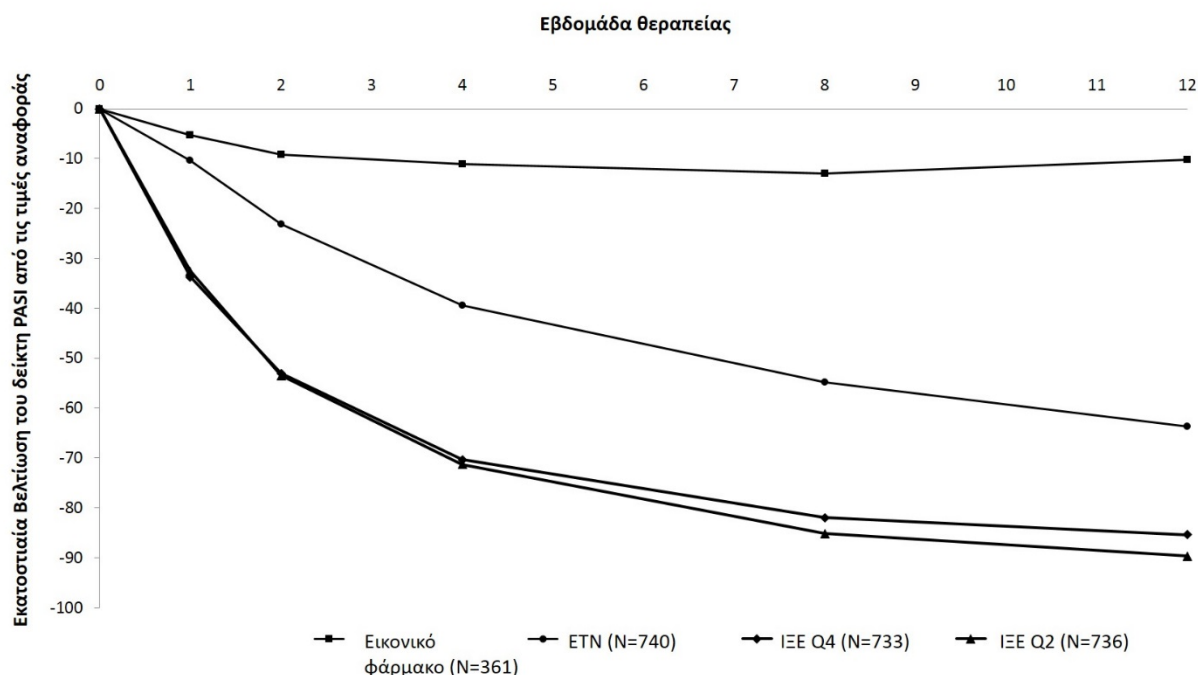
<sup>α</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

<sup>β</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με την ετανερσέπτη

<sup>γ</sup> Ασθενείς με Κνησμό στην κλίμακα NRS  $\geq 4$  κατά την είσοδο στη μελέτη: εικονικό φάρμακο N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, Ετανερσέπτη N = 312

Το Taltz σχετίστηκε με ταχεία έναρξη της αποτελεσματικότητας με > 50% μείωση της μέσης βαθμολογίας PASI έως και την Εβδομάδα 2 (Εικόνα 1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για το Taltz σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την ετανερσέπτη ήδη από την Εβδομάδα 1. Περίπου το 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz πέτυχαν βαθμολογία PASI < 5 έως την Εβδομάδα 2, άνω του 55% πέτυχαν βαθμολογία PASI < 5 έως και την Εβδομάδα 4 και το ποσοστό αυξήθηκε στο 85% έως και την Εβδομάδα 12 (σε σύγκριση με 3%, 14% και 50%, αντίστοιχα, για την ετανερσέπτη). Σημαντικές βελτιώσεις ως προς την ένταση του κνησμού παρατηρήθηκαν κατά την Εβδομάδα 1 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Taltz.

**Εικόνα 1. Βαθμολογία PASI, εκατοστιαία βελτίωση σε κάθε επίσκεψη μετά την είσοδο στη μελέτη (mBOCF) στον Πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας (ITT) κατά τη διάρκεια της Φάσης Εφόδου - UNCOVER-2 και UNCOVER-3**



Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz αποδεικνύονται ανεξαρτήτως της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του σωματικού βάρους, της βαρύτητας του δείκτη PASI κατά την είσοδο στη μελέτη, της εντόπισης των βλαβών, της συνυπάρχουσας ψωριασικής αρθρίτιδας και της προηγούμενης θεραπείας με βιολογικό παράγοντα. Το Taltz ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή βιολογικούς παράγοντες, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει βιολογικούς παράγοντες / αντι-TNF παράγοντες, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες / αντι-TNF παράγοντες είχε αποτύχει.

**Αποτελεσματικότητα σε Μη Ανταποκριθέντες στην Ετανερσέπτη:** Από τους ασθενείς που ταυτοποιήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες στην ετανερσέπτη με sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη UNCOVER-2 (N = 200) και άλλαξαν σε θεραπεία με Taltz 80 mg Q4W μετά από μία περίοδο έκπλυσης 4 εβδομάδων, το 73% και το 83,5% των ασθενών πέτυχαν sPGA (0,1) και PASI 75, αντίστοιχα, μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με Taltz.

Στις 2 κλινικές μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκε ένας ενεργός συγκριτικός παράγοντας (UNCOVER-2 και UNCOVER-3), το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,9% τόσο για την ετανερσέπτη όσο και για το Taltz, και το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,2% για την ετανερσέπτη και 2,0% για το Taltz. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 21,5% για την ετανερσέπτη και 26,0% για το Taltz, με την πλειονότητα των συμβάντων να είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,4% για την ετανερσέπτη και 0,5% για το Taltz.

#### Διατήρηση της Ανταπόκρισης κατά την Εβδομάδα 60

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά για να λάβουν Taltz και θεωρήθηκαν ανταποκριθέντες κατά την Εβδομάδα 12 (δηλ. βαθμολογία sPGA 0,1) στις μελέτες UNCOVER-1 και UNCOVER-2, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σχήματα για μία επιπρόσθετη περίοδο 48 εβδομάδων: εικονικό φάρμακο ή Taltz (80 mg κάθε 4 ή 12 εβδομάδες [Q4W ή Q12W]).

**Πίνακας 5. Διατήρηση της Ανταπόκρισης και Αποτελεσματικότητα κατά την Εβδομάδα 60 (Μελέτες UNCOVER-1 και UNCOVER-2)**

Καταληκτικά σημεία	Αριθμός ασθενών (%)				Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο στο Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	
	80 mg Q4W (επαγωγή) / Εικονικό φάρμακο (συντήρηση) (N = 191)	80 mg Q2W (επαγωγή) / Εικονικό φάρμακο (συντήρηση) (N = 211)	80 mg Q4W (επαγωγή) / 80 mg Q4W (συντήρηση) (N = 195)	80 mg Q2W (επαγωγή) / 80 mg Q4W (συντήρηση) (N = 221)	80 mg Q4W (επαγωγή) / 80 mg Q4W (συντήρηση)	80 mg Q2W (επαγωγή) / 80 mg Q4W (συντήρηση)
Διατήρηση sPGA “0” (καθαρό) ή “1” (ελάχιστο)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) <sup>a</sup>	173 (78,3) <sup>a</sup>	62,4 (55,1, 69,8)	70,7 (64,2, 77,2)
Διατήρηση ή Επίτευξη sPGA “0” (καθαρό)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) <sup>a</sup>	130 (58,8) <sup>a</sup>	47,7 (40,4, 54,9)	56,0 (49,1, 62,8)
Διατήρηση ή Επίτευξη PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) <sup>a</sup>	184 (83,3) <sup>a</sup>	66,5 (59,3, 73,7)	74,3 (68,0, 80,5)
Διατήρηση ή Επίτευξη PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) <sup>a</sup>	169 (76,5) <sup>a</sup>	62,0 (54,7, 69,2)	71,7 (65,4, 78,0)
Διατήρηση ή Επίτευξη PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) <sup>a</sup>	127 (57,5) <sup>a</sup>	48,2 (40,9, 55,4)	54,6 (47,7, 61,5)

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό ανάλυσης

Σημείωση: οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες

<sup>a</sup>p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

Το Taltz ήταν αποτελεσματικό στη διατήρηση της ανταπόκρισης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή βιολογικούς παράγοντες, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει βιολογικούς παράγοντες / αντι-TNF παράγοντες, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες / αντι-TNF παράγοντες είχε αποτύχει.

Για τους ανταποκριθέντες κατά sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12 που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε διακοπή της θεραπείας (δηλ. εικονικό φάρμακο), ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση υποτροπής (sPGA ≥ 3) ήταν 164 ημέρες στις ομαδοποιημένες μελέτες UNCOVER-1 και UNCOVER-2. Μεταξύ των ασθενών αυτών, το 71,5% πέτυχαν εκ νέου τουλάχιστον μία ανταπόκριση sPGA (0,1) εντός 12 εβδομάδων από την επανέναρξη της θεραπείας με Taltz 80 mg Q4W.

Καταδείχθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις κατά την Εβδομάδα 12 από την ένταξη στη μελέτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την ετανερσέπτη στην ψωρίαση ονύχων (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης Ονύχων [NAPSI]), στην ψωρίαση στο τριχωτό της κεφαλής (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης Τριχωτού της Κεφαλής [PSSI]) και στην παλαμοπελματιαία ψωρίαση (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Παλαμοπελματιαίας Ψωρίασης [PPASI]). Αυτές οι βελτιώσεις στην ψωρίαση ονύχων, τριχωτού της κεφαλής και παλαμών-πελμάτων διατηρήθηκαν κατά την Εβδομάδα 60 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Taltz και παρουσίασαν ανταπόκριση sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12.

*Ποιότητα Ζωής / Αναφερθείσες από τους Ασθενείς Εκβάσεις*

Κατά την Εβδομάδα 12 σε όλες τις μελέτες, το Taltz συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, όπως αξιολογήθηκε από τη μέση μείωση από την είσοδο στη μελέτη, σύμφωνα με το Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI) (θεραπεία με Taltz 80 mg Q2W από -10,2 έως -11,1, με Taltz 80 mg Q4W από -9,4 έως -10,7, με ετανερσέπτη από -

7,7 έως -8,0 και με εικονικό φάρμακο από -1,0 έως -2,0). Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz πέτυχαν DLQI 0 ή 1. Σε όλες τις μελέτες, το Taltz συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση της έντασης του κνησμού, όπως αξιολογήθηκε από την Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης Κνησμού (Itch NRS). Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz πέτυχαν μείωση του Itch NRS  $\geq 4$  μονάδες κατά την εβδομάδα 12 (84,6% για Taltz Q2W, 79,2% για Taltz Q4W και 16,5% για το εικονικό φάρμακο) και το όφελος διατηρήθηκε στην πάροδο του χρόνου μέχρι την Εβδομάδα 60 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Taltz, οι οποίοι παρουσίασαν ανταπόκριση sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12. Δεν υπήρξε οποιαδήποτε ένδειξη επιδείνωσης της κατάθλιψης έως και 60 εβδομάδες θεραπείας με Taltz, όπως αξιολογήθηκε από το Σύντομο Κατάλογο Αυτοαναφερόμενης Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας.

#### Άμεσα συγκριτική μελέτη Φάσης 3β, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιξεκιζουμάμπης διερευνήθηκε επίσης σε μία διπλά τυφλή μελέτη σε σύγκριση με την ουστεκινουμάμπη, όπου η ιξεκιζουμάμπη ήταν ανώτερη στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης (ανταπόκριση PASI 90 κατά την εβδομάδα 12, Πίνακας 6). Η έναρξη της ανταπόκρισης ήταν ανώτερη στο δείκτη PASI 75 ήδη από την εβδομάδα 2 ( $p < 0,001$ ) και στο δείκτη PASI 90 και στο δείκτη PASI 100 έως την εβδομάδα 4 ( $p < 0,001$ ). Η υπεροχή της ιξεκιζουμάμπης έναντι της ουστεκινουμάμπης αποδείχθηκε επίσης στις υποομάδες με διαστρωμάτωση βάσει σωματικού βάρους.

**Πίνακας 6. Ποσοστά ανταπόκρισης PASI από τη συγκριτική μελέτη της ιξεκιζουμάμπης έναντι της ουστεκινουμάμπης**

	Εβδομάδα 12		Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 52	
	Ιξεκιζουμάμπη *	Ουστεκινουμάμπη**	Ιξεκιζουμάμπη *	Ουστεκινουμάμπη**	Ιξεκιζουμάμπη *	Ουστεκινουμάμπη**
Ασθενείς (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%) <sup>§</sup>	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%)

\*Η ιξεκιζουμάμπη 160 mg δόθηκε ως δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 80 mg κατά την εβδομάδα 2, 4, 6, 8, 10 και 12 και 80 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W) από εκεί και έπειτα

\*\* Δοσολογία με βάση το βάρος: Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη έλαβαν 45 mg ή 90 mg κατά τις Εβδομάδες 0 και 4, στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 52 (δοσολόγηση βάσει βάρους σύμφωνα με την εγκεκριμένη δοσολογία)

<sup>§</sup> $p < 0,001$  έναντι της ουστεκινουμάμπης (η τιμή p παρέχεται μόνο για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο)

#### Αποτελεσματικότητα στην Ψωρίαση Γεννητικών Οργάνων

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (IXORA-Q) διεξήχθη σε 149 ενήλικες ασθενείς (24% γυναίκες) με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση γεννητικών οργάνων (βαθμολογία sPGA Γεννητικών Οργάνων  $\geq 3$ ), ελάχιστη προσβολή της επιφάνειας σώματος (Body Surface Area, BSA) κατά 1% (60,4% είχαν BSA  $\geq 10\%$ ) και προηγούμενη αποτυχία ή δυσανεξία σε τουλάχιστον μία τοπική θεραπεία για την ψωρίαση γεννητικών οργάνων. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μέτρια ψωρίαση κατά πλάκας (οριζόμενη ως βαθμολογία sPGA  $\geq 3$  και ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία και/ή συστηματική θεραπεία) για τουλάχιστον 6 μήνες.

Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε Taltz έλαβαν μία αρχική δόση 160 mg ακολουθούμενη από 80 mg κάθε 2 εβδομάδες για 12 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον "0" (απουσία νόσου) ή "1" (ελάχιστη νόσος) ανταπόκριση στην sPGA Γεννητικών Οργάνων (sPGA Γεννητικών Οργάνων 0/1). Κατά την Εβδομάδα 12, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του Taltz από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν sPGA Γεννητικών Οργάνων 0/1 και sPGA 0/1 ανεξάρτητα από το BSA κατά την είσοδο στη μελέτη (sPGA Γεννητικών Οργάνων "0" ή "1" για BSA κατά την είσοδο στη μελέτη 1% -  $< 10\%$  ή  $\geq 10\%$ , Taltz: 71% ή 75% αντίστοιχα, εικονικό φάρμακο: 0% ή 13% αντίστοιχα). Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz πέτυχε μείωση των Αναφερόμενων από τον



Ασθενή Αποτελεσμάτων (Patient Reported Outcomes, PRO) ως προς την ένταση του πόνου των γεννητικών οργάνων, τον κνησμό των γεννητικών οργάνων και την επίδραση της ψωρίασης γεννητικών οργάνων στη σεξουαλική δραστηριότητα και στον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI).

**Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 σε Ενήλικες με Ψωρίαση Γεννητικών Οργάνων στη Μελέτη IXORA-Q, NRI<sup>a</sup>**

Καταληκτικά σημεία	Taltz	Εικονικό φάρμακο	Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο (95% CI)
<b>Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών (N)</b>	<b>N=75</b>	<b>N=74</b>	
sPGA Γεννητικών Οργάνων “0” ή “1”	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA “0” ή “1”	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 <sup>β</sup>	45%	3%	43% (31%, 55%)
<b>N με Βαθμολογία GPSS Κνησμού NRS ≥3 κατά την είσοδο στη μελέτη</b>	<b>N=62</b>	<b>N=60</b>	
GPSS Κνησμού Γεννητικών Οργάνων (≥3 βαθμοί βελτίωσης)	60%	8%	51% (37%, 65%)
<b>N με Βαθμολογία SFQ Λήμμα 2 ≥ 2 κατά την είσοδο στη μελέτη</b>	<b>N=37</b>	<b>N=42</b>	
Βαθμολογία SFQ-λήμμα 2, “0” (κανένας περιορισμός) ή “1” (σπάνιος περιορισμός)	78%	21%	57% (39%, 75%)

<sup>a</sup> Συντομογραφίες: NRI = Απόδοση Χαρακτηρισμού μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς, sPGA = στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού, GPSS = Κλίμακα Συμπτωμάτων Ψωρίασης Γεννητικών Οργάνων, SFQ = Ερωτηματολόγιο Σεξουαλικής Συχνότητας, DLQI = Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής,

<sup>β</sup> Συνολική βαθμολογία DLQI 0,1 υποδεικνύει ότι η κατάσταση του δέρματος δεν έχει καμία επίδραση στη ζωή του ασθενούς. sPGA “0” ή “1” ισοδυναμεί με “απουσία νόσου” ή “ελάχιστη νόσος”, NRS = Αριθμητική Κλίμακα

#### Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (IXORA-Peds) εντάχθηκαν 201 παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας (όπως ορίζεται από βαθμολογία sPGA ≥3, προσβολή ≥10% του εμβαδού επιφανείας σώματος και βαθμολογία PASI ≥12), τα οποία ήταν υποψήφια για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία ή των οποίων η νόσος ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη με τοπική θεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (n=56), ετανερσέπτη (n=30) ή Taltz (n=115) με διαστρωμάτωση της δόσολογίας με βάση το σωματικό βάρος:

<25 kg: 40 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 20 mg Q4W (n=4)

25 kg έως 50 kg: 80 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 40 mg Q4W (n=50)

>50 kg: 160 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg Q4W (n=147)

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ετανερσέπτη (ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση) λάμβαναν 0,8 mg/kg, χωρίς η δόση να υπερβαίνει τα 50 mg, κάθε εβδομάδα από την Εβδομάδα 0 έως την Εβδομάδα 11.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας και ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιτύχει το συνδυαστικό κύριο τελικό σημείο βαθμολογίας sPGA «0» (καθαρό) ή «1» (σχεδόν καθαρό) με βελτίωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς από την ένταξη στη μελέτη, καθώς και το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιτύχει μία μείωση της βαθμολογίας PASI κατά τουλάχιστον 75% (PASI 75) από την ένταξη στη μελέτη.

Άλλες εκβάσεις που αξιολογήθηκαν την Εβδομάδα 12 περιλάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιτύχει PASI 90, PASI 100, βαθμολογία sPGA «0» και βελτίωση της ένταξης κνησμού, μετρούμενης ως μείωση κατά τουλάχιστον 4 βαθμούς σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης κνησμού 11 βαθμών.

Οι ασθενείς είχαν διάμεση βαθμολογία PASI 17 κατά την ένταξη στη μελέτη που κυμαινόταν μεταξύ 12 και 49. Η βαθμολογία sPGA κατά την ένταξη στη μελέτη αντιστοιχούσε σε σοβαρή ή πολύ σοβαρή νόσο στο 49% των ασθενών. Από όλους τους ασθενείς, το 22% είχε λάβει προηγούμενη

φωτοθεραπεία και το 32% είχε λάβει προηγούμενη συμβατική συστηματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης.

Το 25% των ασθενών (n=43) ήταν ηλικίας κάτω των 12 ετών (14% των ασθενών [n=24] ήταν 6-9 ετών και 11% των ασθενών [n=19] ήταν 10-11 ετών), το 75% των ασθενών (n=128) ήταν ηλικίας 12 ετών και άνω.

Τα δεδομένα κλινικής ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8. Δεδομένα Αποτελεσματικότητας σε Παιδιατρικούς Ασθενείς με Ψωρίαση κατά Πλάκας, NRI**

Τελικά Σημεία	Taltz <sup>α</sup> (N=115) n (%)	Εικονικό φάρμακο (N=56) n (%)	Διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)	Ετανερσέπτη <sup>β</sup> (N=30) n (%)	Διαφορά έναντι ετανερσέπτης (95% CI) <sup>β</sup>
sPGA «0» (καθαρό) ή «1» (σχεδόν καθαρό) <sup>γ</sup>					
εβδομάδα 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) <sup>στ</sup>	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
Εβδομάδα 12 <sup>γ</sup>	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) <sup>στ</sup>	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA «0» (καθαρό) <sup>δ</sup>	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) <sup>στ</sup>	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75 <sup>γ</sup>					
εβδομάδα 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) <sup>στ</sup>	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
εβδομάδα 12	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4) <sup>στ</sup>	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
PASI 90 <sup>δ</sup>	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5) <sup>στ</sup>	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
PASI 100 <sup>δ</sup>	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6) <sup>στ</sup>	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
NRS κνησμού (βελτίωση κατά $\geq 4$ βαθμούς) <sup>δ, ε</sup>	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) <sup>στ</sup>	Δεν αξιολογήθηκε	---

Συντομογραφίες: N = Αριθμός ασθενών στον πληθυσμό πρόθεσης-προς-θεραπεία, NRI = Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς.

<sup>α</sup> Την Εβδομάδα 0, οι ασθενείς έλαβαν Taltz 160 mg, 80 mg ή 40 mg, και στη συνέχεια λάμβαναν Taltz 80 mg, 40 mg ή 20 mg κάθε 4 εβδομάδες, ανάλογα με την κατηγορία σωματικού βάρους, για 12 εβδομάδες.

<sup>β</sup> Οι συγκρίσεις με την ετανερσέπτη πραγματοποιήθηκαν εντός του υποπληθυσμού ασθενών εκτός των ΗΠΑ και του Καναδά με σοβαρή Ps (N για Taltz = 38).

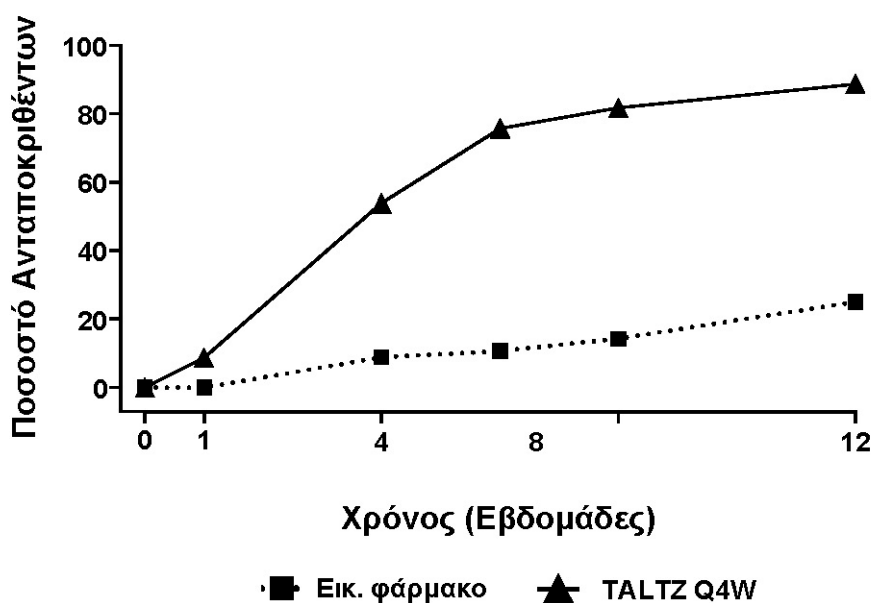
<sup>γ</sup> Συνδυαστικά Κύρια τελικά σημεία.

<sup>δ</sup> Αποτελέσματα την Εβδομάδα 12.

<sup>ε</sup> NRS κνησμού (βελτίωση κατά  $\geq 4$ ) σε ασθενείς με NRS κνησμού  $\geq 4$  κατά την ένταξη στη μελέτη. Ο αριθμός ασθενών του πληθυσμού ITT με Βαθμολογία NRS Κνησμού  $\geq 4$  κατά την ένταξη στη μελέτη είναι ο ακόλουθος: Taltz, n = 83, Εικονικό φάρμακο, n = 40.

<sup>στ</sup> p<0,001

**Εικόνα 2. Ποσοστό Ασθενών που Πέτυχαν PASI 75 στην Παιδιατρική Ψωρίαση έως την Εβδομάδα 12**



Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με ιζεκιζουμάμπη είχαν κλινικά σημαντικές υψηλότερες ανταποκρίσεις CDLQI/DLQI (0,1) την Εβδομάδα 12 (NRI) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν εμφανής ήδη από την Εβδομάδα 4.

Παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις την Εβδομάδα 12 από την ένταξη στη μελέτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην ψωρίαση ονύχων (σύμφωνα με τις μετρήσεις του Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης Ονύχων [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), εικονικό φάρμακο 0% (0/12)]), στην ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης Τριχωτού της Κεφαλής [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), εικονικό φάρμακο 16% (8/50)]) και στην παλαμοπελματιαία ψωρίαση (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Παλαμοπελματιαίας Ψωρίασης [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), εικονικό φάρμακο 11% (1/9)]).

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Taltz αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε 780 ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα ( $\geq 3$  διογκωμένες και  $\geq 3$  ευαίσθητες αρθρώσεις). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν διάγνωση ψωριασικής αρθρίτιδας (Κριτήρια Ταξινόμησης Ψωριασικής Αρθρίτιδας [CASPAR]) με μέση διάρκεια νόσου 5,33 έτη. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς είχαν επίσης δερματικές βλάβες ψωρίασης κατά πλάκας (94,0%) ή τεκμηριωμένο ιστορικό ψωρίασης κατά πλάκας, με 12,1% των ασθενών να παρουσιάζουν μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Πάνω από 58,9% και 22,3% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα, αντίστοιχα, κατά την είσοδο στη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ανταπόκριση ACR 20 (Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας [ACR]) κατά την Εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη Ψωριασικής Αρθρίτιδας 1 (SPIRIT-P1), ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογική θεραπεία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου, αδαλιμουμάμπης 40 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (ενεργό σκέλος ελέγχου), Taltz 80 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 80 mg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (Q4W). Και τα δύο δοσολογικά σχήματα του Taltz περιλάμβαναν δόση έναρξης 160 mg. Το 85,3% των ασθενών σε αυτή τη μελέτη είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με  $\geq 1$  cDMARD. Το 53% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα MTX σε μέση εβδομαδιαία δόση 15,8 mg. Στο 67% των ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονα MTX, η δόση ήταν 15 mg ή μεγαλύτερη. Ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας με

ανεπαρκή ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 16 έλαβαν θεραπεία διάσωσης (τροποποίηση της προηγούμενης θεραπείας). Οι ασθενείς που λάμβαναν Taltz Q2W ή Q4W εξακολούθησαν να λαμβάνουν τη δόση του Taltz που τους είχε αποδοθεί αρχικά. Οι ασθενείς που λάμβαναν αδαλιμουμάμπη ή εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε αναλογία 1:1 σε Taltz Q2W ή Q4W κατά την εβδομάδα 16 ή 24 με βάση την κατάσταση ανταπόκρισής τους.

Στη Μελέτη Ψωριασικής Αρθρίτιδας 2 (SPIRIT-P2) εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αντι-TNF παράγοντα και διέκοψαν τον αντι-TNF παράγοντα λόγω είτε έλλειψης αποτελεσματικότητας είτε δυσανεξίας (ασθενείς αντι-TNF-IR). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου, Taltz 80 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 80 mg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (Q4W). Και τα δύο σχήματα του Taltz περιλάμβαναν δόση έναρξης 160 mg. Το 56% και το 35% των ασθενών είχαν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε 1 αντι-TNF παράγοντα ή 2 αντι-TNF παράγοντες, αντίστοιχα. Στη μελέτη SPIRIT-P2 αξιολογήθηκαν 363 ασθενείς, από τους οποίους 41% λάμβαναν ταυτόχρονα MTX σε μέση εβδομαδιαία δόση 16,1 mg. Σε 73,2% των ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονα MTX, η δόση ήταν 15 mg ή μεγαλύτερη. Ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας με ανεπαρκή ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 16 έλαβαν θεραπεία διάσωσης (τροποποίηση της προηγούμενης θεραπείας). Οι ασθενείς που λάμβαναν Taltz Q2W ή Q4W εξακολούθησαν να λαμβάνουν τη δόση του Taltz που τους είχε δοθεί αρχικά. Οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε αναλογία 1:1 σε Taltz Q2W ή Q4W κατά την εβδομάδα 16 ή 24 με βάση την κατάσταση ανταπόκρισής τους.

#### Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με Taltz είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά την Εβδομάδα 24 (βλ. Πίνακα 9).

**Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητα στις μελέτες SPIRIT-P1 και SPIRIT-P2 κατά την εβδομάδα 24**

Καταληκτικά Σημεία	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο ως προς το Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο ως προς το Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	Taltz Q4W (N = 118)	Taltz Q2W (N = 122)	Taltz Q4W (N = 123)	Taltz Q2W (N = 123)		
<b>Ανταπόκριση ACR 20, n (%)</b>												
Εβδ. 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) <sup>γ</sup>	31,9 (19,1, 44,8) <sup>γ</sup>	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) <sup>γ</sup>	28,5 (17,1, 39,8) <sup>γ</sup>	
<b>Ανταπόκριση ACR 50, n (%)</b>												
Εβδ. 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) <sup>γ</sup>	31,5 (19,7, 43,3) <sup>γ</sup>	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) <sup>γ</sup>	28,3 (19,0, 37,5) <sup>γ</sup>	
<b>Ανταπόκριση ACR 70, n (%)</b>												
Εβδ. 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) <sup>γ</sup>	28,3 (18,2, 38,5) <sup>γ</sup>	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) <sup>γ</sup>	12,2 (6,4, 18,0) <sup>γ</sup>	
<b>Ελάχιστη Ενεργότητα Νόσου (MDA) n (%)</b>												
Εβδ. 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) <sup>α</sup>	25,7 (14,0, 37,4) <sup>γ</sup>	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) <sup>γ</sup>	20,2 (12,0, 28,4) <sup>γ</sup>	

Ανταπόκριση ACR 50 και PASI 100 σε ασθενείς με ψωριασική προσβολή του δέρματος $\geq 3\%$ του BSA κατά την είσοδο στη μελέτη, n (%)											
Εβδ. 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) <sup>γ</sup>	30,7 (18,4, 43,0) <sup>β</sup>	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) <sup>γ</sup>	14,7 (6,3, 23,1) <sup>γ</sup>

Συντομογραφίες: ACR 20/50/70 = ποσοστό ανταπόκρισης ACR 20%/50%/70% σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, ADA = αδαλιμουμάμπη, BSA = εμβαδό επιφάνειας σώματος, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Q4W = Taltz 80 mg κάθε 4 εβδομάδες, Q2W = Taltz 80 mg κάθε 2 εβδομάδες, N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό ανάλυσης, n = αριθμός ασθενών στην καθορισμένη κατηγορία, NRI = απόδοση χαρακτηρισμού μη ανταποκριθέντος ασθενούς, PASI 100 = βελτίωση κατά 100% στον δείκτη έκτασης και σοβαρότητας της ψωρίασης, PBO = εικονικό φάρμακο.  
Σημείωση: οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης κατά την εβδομάδα 16 ή διέκοψαν τη θεραπεία ή δεν είχαν πλήρη δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες ασθενείς για τις αναλύσεις της εβδομάδας 24.

Τα συγχορηγούμενα cDMARD περιλάμβαναν MTX, λεφλουνομίδη και σουλφασαλαζίνη.

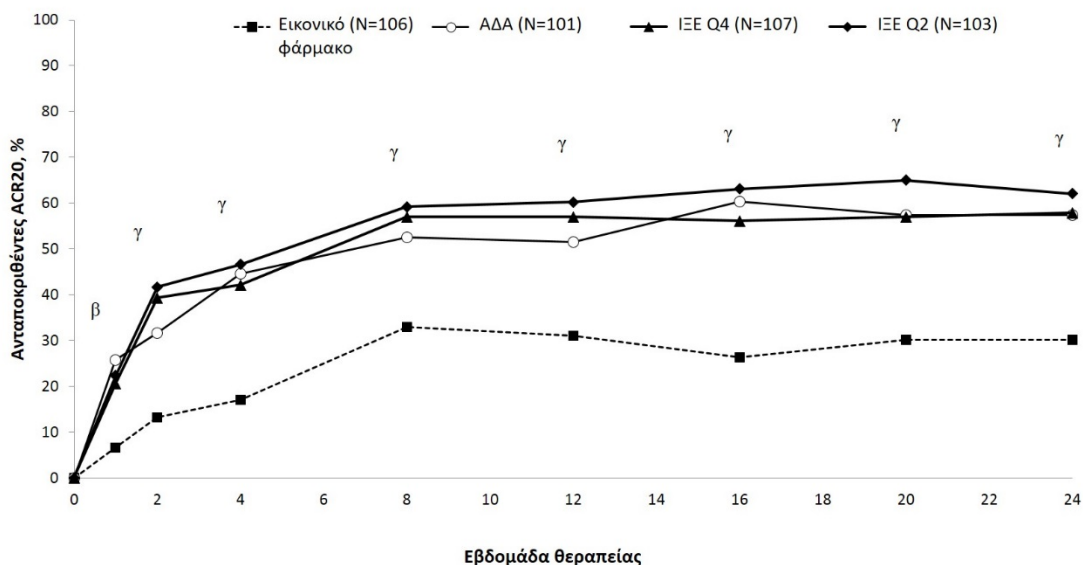
$\alpha$   $p < 0,05$ ,  $\beta$   $p < 0,01$ ,  $\gamma$   $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στους ασθενείς με προϋπάρχουσα δακτυλίτιδα ή ενθεσίτιδα, η θεραπεία με Taltz Q4W οδήγησε σε βελτίωση της δακτυλίτιδας και της ενθεσίτιδας κατά την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (υποχώρηση: 78% έναντι 24%,  $p < 0,001$  και 39% έναντι 21%,  $p < 0,01$ , αντίστοιχα).

Στους ασθενείς με προσβολή  $\geq 3\%$  του BSA, η βελτίωση της κάθαρσης του δέρματος κατά την Εβδομάδα 12, όπως αξιολογείται με βάση βελτίωση κατά 75% του Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (PASI 75), ήταν 67% (94/141) για εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα Q4W και 9% (12/134) για εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ). Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75, PASI 90 και PASI 100 κατά την Εβδομάδα 24 ήταν μεγαλύτερη με το Taltz Q4W σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ). Στους ασθενείς με συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, το δοσολογικό σχήμα Taltz Q2W επέδειξε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης PASI 75, PASI 90 και PASI 100 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ) και παρουσίασε κλινικά σημαντικό όφελος έναντι του δοσολογικού σχήματος Q4W.

Οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία με το Taltz ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνες με το εικονικό φάρμακο, ήδη από την εβδομάδα 1 για την ανταπόκριση ACR 20, από την εβδομάδα 4 για την ανταπόκριση ACR 50 και από την εβδομάδα 8 για την ανταπόκριση ACR 70, ενώ διατηρήθηκαν έως και την εβδομάδα 24.

**Εικόνα 3. Ανταπόκριση ACR 20 στη μελέτη SPIRIT-P1 σε συνάρτηση με τον χρόνο έως και την Εβδομάδα 24**



Τόσο για το Taltz Q2W όσο και για το Taltz Q4W:  $\beta$   $p < 0,01$  και  $\gamma$   $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στις μελέτες SPIRIT-P1 και SPIRIT-P2, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ανταποκρίσεις ACR 20/50/70 στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, ανεξάρτητα από το κατά πόσον λάμβαναν ταυτόχρονα cDMARD, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με MTX, ή όχι.

Στις μελέτες SPIRIT-P1 και SPIRIT-P2, καταδείχθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις συνιστώσες των βαθμολογιών ACR, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του πόνου από τους ασθενείς. Κατά την Εβδομάδα 24, το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιτύχει ανταπόκριση με βάση τα τροποποιημένα Κριτήρια Ανταπόκρισης Ψωριασικής Αρθρίτιδας (PsARC) ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη SPIRIT-P1, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 52, όπως αξιολογήθηκε με βάση την ανταπόκριση ACR 20/50/70, την MDA, την υποχώρηση της ενθεσίτιδας, την υποχώρηση της δακτυλίτιδας και τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 75/90/100.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz αποδείχθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη διάρκεια της νόσου, το αρχικό σωματικό βάρος, την αρχική ψωρίαση δέρματος, τα αρχικά επίπεδα CRP, τον αρχικό δείκτη DAS28-CRP, τη συγχορήγηση κορτικοστεροειδών και την προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα. Το Taltz ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε βιολογικό παράγοντα και σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες είχε αποτύχει.

#### Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη SPIRIT-P1, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως η μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και τις συνιστώσες της, τη Βαθμολογία Διάβρωσης (ES) και τη βαθμολογία Στένωσης του Μεσάρθριου Διαστήματος (JSN), στις Εβδομάδες 24 και 52, σε σύγκριση με την είσοδο στη μελέτη. Τα δεδομένα της Εβδομάδας 24 παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10. Μεταβολή στην τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp στη μελέτη SPIRIT-P1**

					Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Μέση τιμή βαθμολογίας κατά την είσοδο στη μελέτη (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	Δεν έχει εφαρμογή	Δεν έχει εφαρμογή
Μεταβολή από την είσοδο στη μελέτη κατά την Εβδομάδα 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) <sup>β</sup>	-0,42 (-0,66,-0,19) <sup>γ</sup>

*Συντομογραφίες: ADA = αδαλιμουμάμπη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Q4W = Taltz 80 mg κάθε 4 εβδομάδες, Q2W = Taltz 80 mg κάθε 2 εβδομάδες, LSM = μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων, N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό ανάλυσης, PBO = εικονικό φάρμακο, SE = τυπικό σφάλμα, SD = τυπική απόκλιση.*

*<sup>β</sup> p < 0,01, <sup>γ</sup> p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.*

Η ακτινολογική εξέλιξη της βλάβης στις αρθρώσεις ανεστάλη με το Taltz (Πίνακας 10) κατά την Εβδομάδα 24 και το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων (ορίζεται ως μεταβολή της mTSS  $\leq 0,5$  από την είσοδο στη μελέτη) από την τυχαιοποίηση έως την Εβδομάδα 24 ήταν 94,8% για το Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ), 89,0% για το Taltz Q4W ( $p = 0,026$ ), 95,8% για την αδαλιμουμάμπη ( $p < 0,001$ ), όλα σε σύγκριση με 77,4% για το εικονικό φάρμακο. Κατά την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή από την είσοδο στη μελέτη στην mTSS ήταν 0,27 για το εικονικό φάρμακο / Taltz Q4W, 0,54 για το Taltz Q4W / Taltz Q4W και 0,32 για την αδαλιμουμάμπη/Taltz Q4W. Το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της βλάβης στις αρθρώσεις από την τυχαιοποίηση έως την Εβδομάδα 52 ήταν 90,9% για το εικονικό φάρμακο / Taltz Q4W, 85,6% για το Taltz Q4W / Taltz Q4W και 89,4% για την αδαλιμουμάμπη / Taltz Q4W.

*Λειτουργικότητα και σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής*

Τόσο στη μελέτη SPIRIT-P1 όσο και τη μελέτη SPIRIT-P2, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ) και Q4W ( $p < 0,001$ ) εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως αξιολογήθηκε μέσω του Δείκτη Αναπηρίας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας (HAQ-DI) κατά την Εβδομάδα 24, η οποία διατηρήθηκε κατά την Εβδομάδα 52 στη μελέτη SPIRIT-P1.

Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz ανέφεραν βελτίωση της ποιότητας ζωής, όπως μετριέται μέσω της βαθμολογίας της Σύνοψης Σωματικής Συνιστώσας του Συνοπτικού Ερωτηματολογίου Υγείας 36 Ερωτήσεων (SF-36 PCS) ( $p < 0,001$ ). Καταδείχθηκε επίσης βελτίωση στην κόπωση, όπως αξιολογήθηκαν μέσω των βαθμολογιών της αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης (NRS) της σοβαρότητας της κόπωσης ( $p < 0,001$ ).

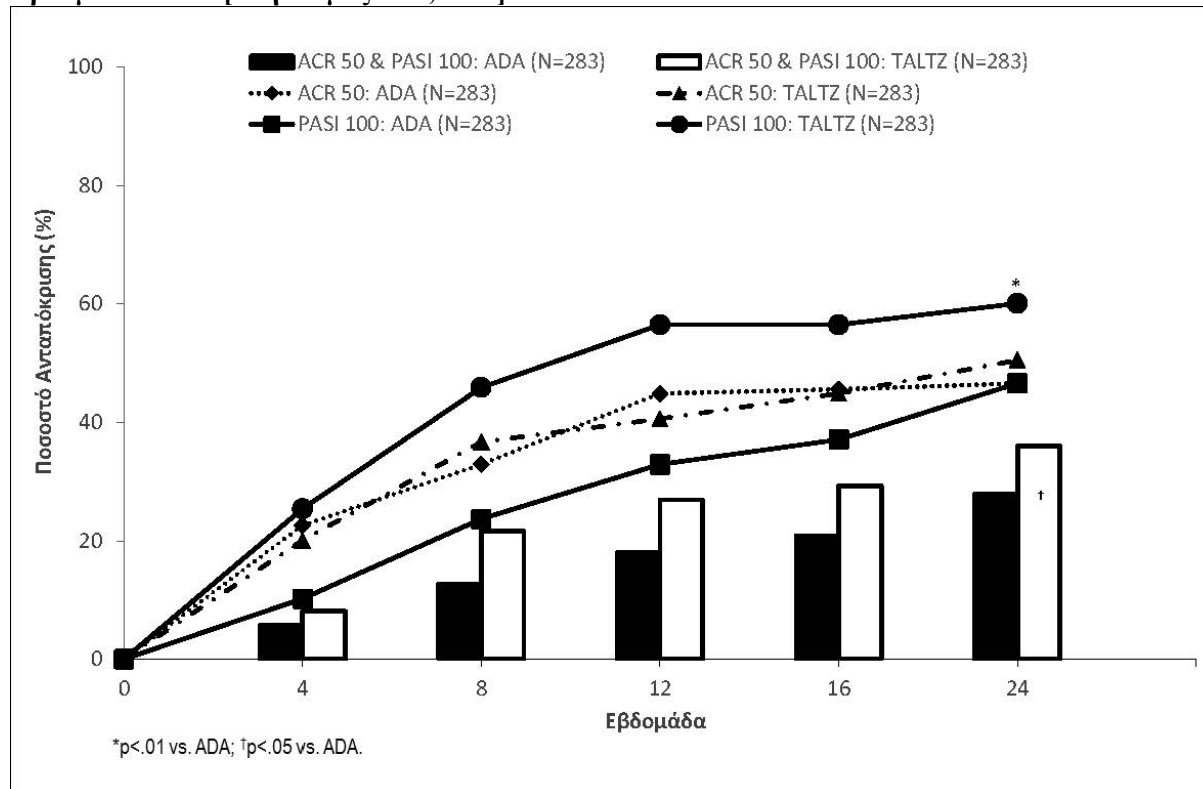
*Άμεσα συγκριτική μελέτη Φάσης 4, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz διερευνήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, τυφλή για τον αξιολογητή, παράλληλων ομάδων μελέτη (SPIRIT-H2H) σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμπη (ADA), σε 566 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (bDMARD). Έγινε διαστρωμάτωση των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη με βάση την ταυτόχρονη χρήση cDMARD και την παρουσία μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης (PASI  $\geq 12$ , BSA  $\geq 10$  και sPGA  $\geq 3$ ).

Το Taltz ήταν ανώτερο της ADA στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης: ταυτόχρονη επίτευξη ανταπόκρισης στο ACR 50 και στον δείκτη PASI 100 την Εβδομάδα 24 (Taltz 36,0% έναντι ADA 27,9%,  $p = 0,036$ , διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0.5%, 15.8%]). Το Taltz έδειξε επίσης μη κατωτερότητα (προκαθορισμένο περιθώριο -12%) σε σύγκριση με την ADA στο ACR 50 (ανάλυση

ITT: Taltz 50,5% έναντι ADA 46,6%, διαφορά 3,9% έναντι ADA, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-4,3%, 12,1%], ανάλυση PPS: Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, διαφορά: -0,8% [CI: -10,3%, 8,7%]) και ανωτερότητα στον δείκτη PASI 100 την Εβδομάδα 24 (60,1% με Taltz έναντι 46,6% με ADA,  $p = 0,001$ ), τα οποία ήταν τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

**Εικόνα 4. Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο (ταυτόχρονη ανταπόκριση ACR 50 & PASI 100) και Κύρια Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία (ACR 50, PASI 100) Ποσοστά ανταπόκρισης Εβδομάδα 0 - 24 [πληθυσμός ITT, NRI]\*\***



\*\* Taltz 160 mg την Εβδομάδα 0, στη συνέχεια 80 mg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας ή 160 mg την Εβδομάδα 0, στη συνέχεια 80 mg κάθε 4 εβδομάδες για άλλους ασθενείς, ADA 80 mg την Εβδομάδα 0, στη συνέχεια 40 mg κάθε 2 εβδομάδες από την Εβδομάδα 1 για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας ή 40 mg την Εβδομάδα 0, στη συνέχεια 40 mg κάθε 2 εβδομάδες για άλλους ασθενείς.

Το επίπεδο σημαντικότητας παρασχέθηκε μόνο για το καταληκτικό σημείο το οποίο ήταν προκαθορισμένο και εξετάστηκε με έλεγχο πολλαπλότητας.

#### Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Taltz αξιολογήθηκαν σε συνολικά 960 ενήλικους ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα σε τρεις τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (δύο σε ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα και μία σε μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα).

#### Ακτινογραφικά Επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Taltz αξιολογήθηκαν συνολικά σε 657 ασθενείς σε δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (COAST-V και COAST-W) σε ενήλικους ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται με βάση το Δείκτη Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI)  $\geq 4$  και βαθμολογία οσφυαλγίας  $\geq 4$  σε μία αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης παρά τη λήψη θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Κατά την έναρξη και των δύο μελετών, οι ασθενείς είχαν συμπτώματα αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας για ένα μέσο χρονικό διάστημα 17 ετών (διάμεσο χρονικό διάστημα 16 ετών). Κατά την έναρξη των μελετών, περίπου το 32% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με cDMARD.



Η μελέτη COAST-V αξιολόγησε 341 ασθενείς που δεν είχαν λάβει βιολογικούς παράγοντες στο παρελθόν, οι οποίοι λάμβαναν είτε θεραπεία με Taltz 80 mg ή 160 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 4 εβδομάδες (Q4W), ή με αδαλιμουμάμπη 40 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την Εβδομάδα 16 για να λαμβάνουν Taltz (αρχική δόση 160 mg, ακολουθούμενη από 80 mg Q2W ή Q4W). Οι ασθενείς που λάμβαναν αδαλιμουμάμπη τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την Εβδομάδα 16 για να λαμβάνουν Taltz (80 mg Q2W ή Q4W).

Η μελέτη COAST-W αξιολόγησε 316 ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν 1 ή 2 αναστολείς TNF (το 90% των ασθενών είχαν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση και το 10% είχαν δυσανεξία στους αναστολείς TNF). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με Taltz 80 ή 160 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg Q2W ή Q4W, ή με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την Εβδομάδα 16 για να λαμβάνουν Taltz (αρχική δόση 160 mg, ακολουθούμενη από 80 mg Q2W ή Q4W).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ASAS40 (Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας 40) την Εβδομάδα 16.

#### Κλινική Ανταπόκριση

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz 80 mg Q2W ή 80 mg Q4W παρουσίασαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στις ανταποκρίσεις ASAS40 και ASAS20 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 11). Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες στους ασθενείς ανεξάρτητα από τις συγχορηγούμενες θεραπείες. Στη μελέτη COAST-W, ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από τον αριθμό προηγούμενων αναστολέων TNF.

**Πίνακας 11. Λεδομένα αποτελεσματικότητας στις μελέτες COAST-V και COAST-W κατά την Εβδομάδα 16**

	Μελέτη COAST-V, ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικούς παράγοντες				Μελέτη COAST-W, ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολείς TNF		
	Taltz 80 mg Q4W <sup>a</sup> (N=81)	Εικονικό φάρμακο (N=87)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>c</sup>	Αδαλιμουμάμπη 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W <sup>γ</sup> (N=114)	Εικονικό φάρμακο (N=104)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>c</sup>
Ανταπόκριση ASAS20 <sup>β</sup> , 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)**
Ανταπόκριση ASAS40 <sup>β,γ</sup> , 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)*
<b>ASDAS</b>							
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης Έναρξη Μελέτης	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3, -0,7)***	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3, -0,8)***
	3,7	3,9		3,7	4,2	4,1	
<b>Βαθμολογία BASDAI</b>							
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης Έναρξη Μελέτης	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1, -0,9)***	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8, -0,7)***
	6,8 <sup>θ</sup>	6,8 <sup>θ</sup>		6,7 <sup>θ</sup>	7,5	7,3	
<b>SPARCC Σπονδυλικής Στήλης στην MRI<sup>δ</sup></b>							
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης Έναρξη Μελέτης	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6, -6,4)***	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0, -2,5) **
	14,5	15,8		20,0	8,3	6,4	
BASDAI50 <sup>ε</sup> n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4, 38,1)***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) <sup>θ</sup>	10 (9,6%) <sup>θ</sup>	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS <2,1, n (%) (Χαμηλή Ενεργότητα Νόσου), NRI	35 (43,2%) <sup>ι</sup>	11 (12,6%) <sup>ι</sup>	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8%)*** <sup>ι</sup>	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (Ανενεργή Νόσος), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2, 22,3) **	14 (15,6%)**	4 (3,5%) <sup>θ</sup>	1 (1,0%) <sup>θ</sup>	2,5 (-1,3, 6,4)
<b>ASAS HI<sup>στ</sup></b>							
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης Έναρξη Μελέτης	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0, -0,3) *	-2,3*	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9, -0,1) *
	7,5	8,1		8,2	10,0	9,0	

SF-36 PCS							
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης	7,7	3,6	4,1 (1,9, 6,2)	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0, 7,4)
Έναρξη Μελέτης	34,0	32,0	***	33,5	27,5	30,6	***

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας, NRI = Απόδοση Χαρακτηρισμού μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς. Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

ASAS HI = Δείκτης Υγείας Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας, ASDAS = Βαθμολογία Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας, BASDAI = Δείκτης Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath, CFB = μεταβολή της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της μελέτης κατά την Εβδομάδα 16, SPARCC Σπονδυλικής Στήλης στην MRI = Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα, Αξιολόγηση Σπονδυλικής Στήλης στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (κλίμακα 23 δισκοσπονδυλικών μονάδων)

<sup>a</sup> Την Εβδομάδα 0, οι ασθενείς λάμβαναν Taltz 80 mg ή 160 mg.

<sup>β</sup> Ανταπόκριση ASAS20 ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 20\%$  και απόλυτη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης  $\geq 1$  μονάδα (εύρος 0 έως 10) σε  $\geq 3$  από 4 πεδία (Συνολική Εκτίμηση του Ασθενούς, Άλγος Σπονδυλικής Στήλης, Λειτουργικότητα και Φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης  $\geq 20\%$  και  $\geq 1$  μονάδας (εύρος 0 έως 10) στο εναπομείναν πεδίο. Ανταπόκριση ASAS40 ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 40\%$  και απόλυτη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης  $\geq 2$  μονάδες σε  $\geq 3$  από 4 πεδία χωρίς οποιαδήποτε επιδείνωση στο εναπομείναν πεδίο.

<sup>γ</sup> Προτερόν καταληκτικό σημείο.

<sup>δ</sup> Οι αριθμοί των ασθενών ITT με δεδομένα MRI κατά την έναρξη της μελέτης είναι οι ακόλουθοι: Μελέτη COAST-V: Taltz: n = 81, Εικ. φάρμακο: n = 82, Αδαλιμουμάμπη: n=85. Μελέτη COAST-W: Taltz: n = 58, Εικ. φάρμακο: n = 51.

<sup>ε</sup> Η ανταπόκριση BASDAI50 ορίστηκε ως βελτίωση  $\geq 50\%$  της βαθμολογίας BASDAI από την έναρξη της μελέτης.

<sup>στ</sup> ASAS HI: Δείκτης Υγείας Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας (ASAS HI) σε όλα τα πεδία.

<sup>ζ</sup> Οι τιμές που αναφέρονται αντιστοιχούν σε εκατοστιαία (%) διαφορά (95% CI) για τις κατηγορικές μεταβλητές και σε διαφορά LSM (95% CI) για τις συνεχείς μεταβλητές.

<sup>η</sup> Post hoc ανάλυση, χωρίς διόρθωση πολλαπλότητας.

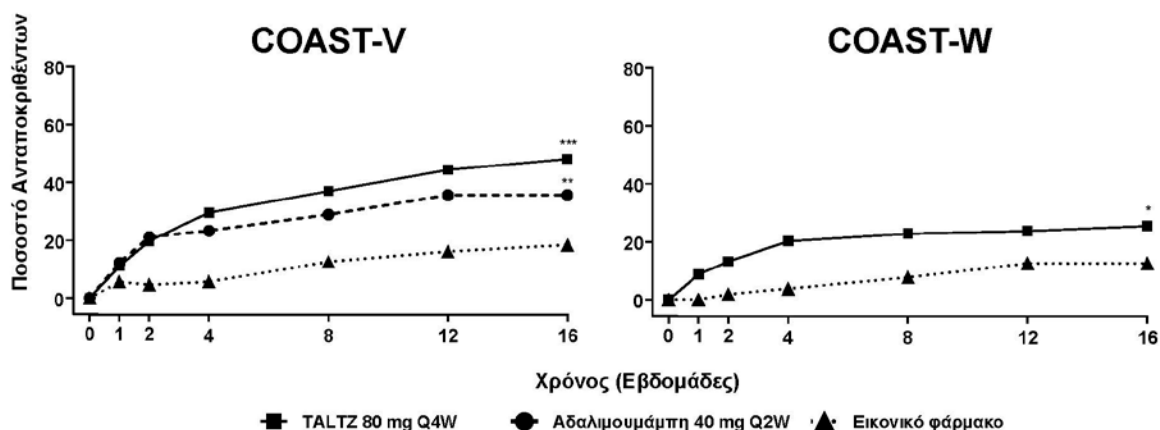
<sup>θ</sup> Προκαθορισμένη αλλά χωρίς περιορισμό πολλαπλότητας.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Υπήρξαν βελτιώσεις στις κύριες συνιστώσες των κριτηρίων ανταπόκρισης ASAS40 (άλγος σπονδυλικής στήλης, BASFI, συνολική εκτίμηση του ασθενούς, δυσκαμψία) και σε άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της CRP, την Εβδομάδα 16.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 ανά επίσκεψη στις μελέτες COAST-V και COAST-W παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.

**Εικόνα 5. Ανταποκρίσεις ASAS40 στις μελέτες COAST-V και COAST-W έως την Εβδομάδα 16, NRI<sup>α</sup>**



<sup>α</sup> Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Παρόμοια ανταπόκριση ως προς το ASAS40 παρατηρήθηκε στους ασθενείς ανεξάρτητα από τα επίπεδα CRP κατά την έναρξη της μελέτης, καθώς και τις βαθμολογίες ASDAS και SPARCC σπονδυλικής στήλης στην MRI κατά την έναρξη της μελέτης. Η ανταπόκριση ASAS40 παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη διάρκεια της νόσου, το σωματικό βάρος κατά την έναρξη της μελέτης, τη βαθμολογία BASDAI κατά την έναρξη της μελέτης και την προηγούμενη βιολογική θεραπεία.

Στις μελέτες COAST-V και COAST-W, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 52, όπως αξιολογήθηκε με βάση τα καταληκτικά σημεία που παρουσιάζονται στον Πίνακα 11, συμπεριλαμβανομένων των ποσοστών ανταπόκρισης ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI και ASAS HI.

#### *Σχετιζόμενες με την Υγεία Εκβάσεις*

Το άλγος στη σπονδυλική στήλη παρουσίασε βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου ήδη από την Εβδομάδα 1, οι οποία διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 16 [Taltz έναντι εικονικού φαρμάκου: μελέτη COAST-V: -3,2 έναντι -1,7, μελέτη COAST-W: -2,4 έναντι -1,0], η κόπωση και η κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης παρουσίασαν βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 16. Οι βελτιώσεις στο άλγος της σπονδυλικής στήλης, την κόπωση και την κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 52.

#### Μη Ακτινογραφικά Επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη που περιλάμβανε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 52 εβδομάδων (COAST-X) σε 303 ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα για τουλάχιστον 3 μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύονταν από αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή/και ιερολαγονίτιδα σε τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRI) και να μην έχουν οριστικές ακτινολογικές ενδείξεις δομικής βλάβης στις ιερολαγονίες αρθρώσεις. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται με βάση το Δείκτη Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI)  $\geq 4$  και άλγος στη σπονδυλική στήλη  $\geq 4$  σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) από το 0 έως το 10, παρά τη λήψη θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με Taltz είτε 80 mg είτε 160 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 80 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W), ή με εικονικό φάρμακο. Προσαρμογή της δόσης ή/και η έναρξη συγχορηγούμενων φαρμάκων (ΜΣΑΦ, cDMARD, κορτικοστεροειδή, αναλγητικά) επιτρεπόταν, ξεκινώντας από την Εβδομάδα 16.

Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν συμπτώματα μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένης axSpA για ένα μέσο διάστημα 11 ετών. Περίπου το 39% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με ένα cDMARD.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ASAS40 (Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας 40) την Εβδομάδα 16.

#### Κλινική Ανταπόκριση

Υψηλότερα ποσοστά ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Taltz 80 mg Q4W πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 12). Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα από τις συγχωρηγούμενες θεραπείες.

**Πίνακας 12. Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 16 στη μελέτη COAST-X, NRI<sup>α,β</sup>**

	<b>Taltz 80 mg Q4W<sup>γ</sup></b> <b>(N=96)</b>	<b>Εικονικό</b> <b>φάρμακο</b> <b>(N=105)</b>	<b>Διαφορά από το</b> <b>εικονικό</b> <b>φάρμακο<sup>η</sup></b>
Ανταπόκριση ASAS20 <sup>δ</sup> , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5, 28,8)*
Ανταπόκριση ASAS40 <sup>δ,ε</sup> , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2, 28,5)**
<b>ASDAS</b>			
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης <i>Έναρξη Μελέτης</i>	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
<b>Βαθμολογία BASDAI</b>			
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης <i>Έναρξη Μελέτης</i>	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3, -0,1) *
<b>MRI SIJ SPARCC<sup>στ</sup></b>			
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης <i>Έναρξη Μελέτης</i>	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
ASDAS <2,1, n (%) (Χαμηλή Ενεργότητα Νόσου), NRI <sup>ζ</sup>	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3, 26,3) **
<b>SF-36 PCS</b>			
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης <i>Έναρξη Μελέτης</i>	8,1 33,5	5,2 32,6	2,9 (0,6, 5,1) *

<sup>α</sup> Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας, NRI = Απόδοση Χαρακτηρισμού μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς. ASDAS = Βαθμολογία Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας, BASDAI = Δείκτης Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath, Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης = μεταβολή της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της μελέτης κατά την Εβδομάδα 16, MRI SIJ SPARCC = Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα, Βαθμολογία Ιερολαγόνιας Άρθρωσης στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.

<sup>β</sup> Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

<sup>γ</sup> Την Εβδομάδα 0, οι ασθενείς έλαβαν Taltz 80 mg ή 160 mg.

<sup>δ</sup> Ανταπόκριση ASAS20 ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 20\%$  και απόλυτη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης  $\geq 1$  μονάδα (εύρος 0 έως 10) σε  $\geq 3$  από 4 πεδία (Συνολική Εκτίμηση του Ασθενούς, Άλγος Σπονδυλικής Στήλης, Λειτουργία και Φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης  $\geq 20\%$  και  $\geq 1$  μονάδας (εύρος 0 έως 10) στο εναπομείναν πεδίο. Ανταπόκριση ASAS40 ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 40\%$  και απόλυτη βελτίωση  $\geq 2$  μονάδες σε  $\geq 3$  από 4 πεδία χωρίς οποιαδήποτε επιδείνωση στο εναπομείναν πεδίο.

<sup>ε</sup> Πρωτεύον καταληκτικό σημείο την Εβδομάδα 16.

<sup>στ</sup> Οι αριθμοί των ασθενών ITT με δεδομένα MRI κατά την έναρξη της μελέτης και την Εβδομάδα 16 είναι οι ακόλουθοι: Taltz: n = 85, Εικ. φάρμακο: n = 90.

<sup>ξ</sup> Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες. Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό ασθενών του πληθυσμού ITT με ASDAS  $\geq 2,1$  κατά την έναρξη της μελέτης.

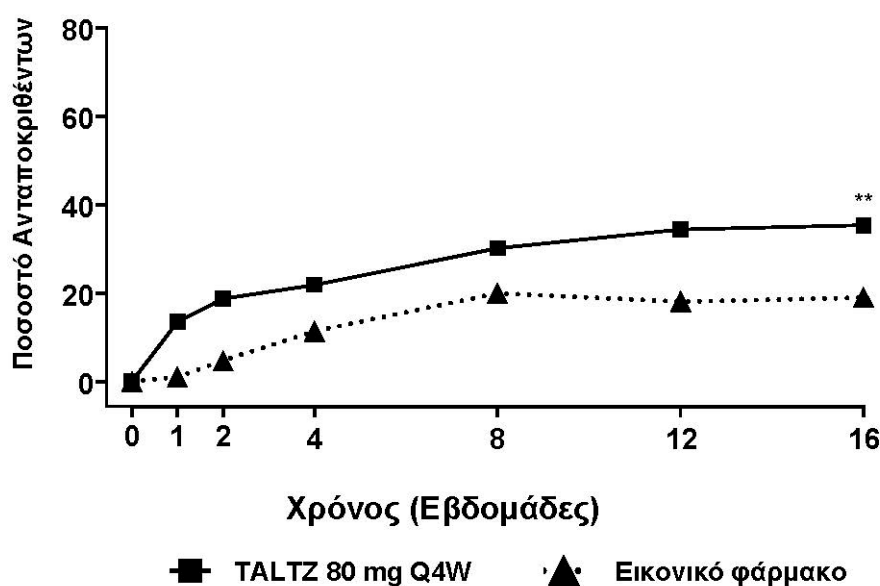
<sup>η</sup> Οι τιμές που αναφέρονται αντιστοιχούν σε εκατοστιαία (%) διαφορά (95% CI) για τις κατηγορικές μεταβλητές και σε διαφορά LSM (95% CI) για τις συνεχείς μεταβλητές.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η βελτίωση στις κύριες συνιστώσες των κριτηρίων ανταπόκρισης ASAS40 (άλγος σπονδυλικής στήλης, BASFI, συνολική εκτίμηση του ασθενούς, δυσκαμψία) και σε άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου ήταν κλινικά σημαντική την Εβδομάδα 16.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 ανά επίσκεψη παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.

Εικόνα 6. Ανταπόκριση ASAS40 έως και την Εβδομάδα 16 στη μελέτη COAST-X, NRI<sup>α</sup>



<sup>α</sup> Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

\*\*  $p < 0,01$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη COAST-X, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 52, όπως αξιολογήθηκε με βάση τα καταληκτικά σημεία που παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

#### Σχετιζόμενες με την Υγεία Εκβάσεις

Το άλγος στη σπονδυλική στήλη παρουσίασε βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου ήδη από την Εβδομάδα 1, η οποία διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 16 [Taltz έναντι εικονικού φαρμάκου: μελέτη COAST-X: -2,4 έναντι -1,5]. Επιπροσθέτως, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν Taltz σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχαν καλή κατάσταση υγείας (ASAS HI  $\leq 5$ ) την Εβδομάδα 16 και την Εβδομάδα 52.

#### Ανοσοποίηση

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, δεν εντοπίστηκαν ανησυχίες ασφάλειας για δύο αδρανοποιημένα εμβόλια (τετάνου και πνευμονιόκοκκου), τα οποία χορηγήθηκαν μετά από δύο δόσεις ιξεκίζουμάμπης (160 mg ακολουθούμενη από μία δεύτερη δόση των 80 mg δύο εβδομάδες αργότερα). Ωστόσο, τα στοιχεία που αφορούν στην ανοσοποίηση ήταν ανεπαρκή για να οδηγήσουν σε συμπεράσματα σχετικά με την επαρκή ανοσολογική απόκριση σε αυτά τα εμβόλια μετά τη χορήγηση του Taltz.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Taltz σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας και της ψωριασικής αρθρίτιδας / αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά μία εφάπαξ υποδόρια δόση ιξεκιζουμάμπης σε ασθενείς με ψωρίαση, μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν εντός 4 έως 7 ημερών, σε ένα δοσολογικό εύρος 5 έως 160 mg. Η μέση (SD) μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) της ιξεκιζουμάμπης μετά από τη δόση έναρξης των 160 mg ήταν 19,9 (8,15)  $\mu\text{g/ml}$ .

Μετά από τη δόση έναρξης των 160 mg, σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά την Εβδομάδα 8 με το δοσολογικό σχήμα των 80 mg Q2W. Οι εκτιμήσεις για τη μέση (SD)  $C_{max,ss}$ , και τη  $C_{trough,ss}$  είναι 21,5 (9,16)  $\mu\text{g/ml}$  και 5,23 (3,19)  $\mu\text{g/ml}$ .

Μετά την αλλαγή από το δοσολογικό σχήμα των 80 mg Q2W στο δοσολογικό σχήμα των 80 mg Q4W κατά την Εβδομάδα 12, η σταθερή κατάσταση θα επιτυγχανόταν μετά από περίπου 10 εβδομάδες. Οι εκτιμήσεις για τη μέση (SD)  $C_{max,ss}$ , και τη  $C_{trough,ss}$  είναι 14,6 (6,04)  $\mu\text{g/ml}$  και 1,87 (1,30)  $\mu\text{g/ml}$ .

Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της ιξεκιζουμάμπης μετά από υποδόρια χορήγηση ήταν 54% έως 90% σε όλες τις αναλύσεις.

### Κατανομή

Από φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, ο μέσος συνολικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 7,11 l.

### Βιομετασχηματισμός

Η ιξεκιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και αναμένεται να αποδομηθεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών με τον ίδιο τρόπο με εκείνο των ενδογενών ανοσοσφαιρινών.

### Αποβολή

Στη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, η μέση κάθαρση στον ορό ήταν 0,0161 l/hr. Η κάθαρση είναι ανεξάρτητη της δόσης. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής, όπως εκτιμάται από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, είναι 13 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

### Γραμμικότητα / μη γραμμικότητα

Μετά τη χορήγηση μέσω υποδόριας ένεσης σε ένα δοσολογικό εύρος από 5 έως 160 mg η έκθεση (AUC) αυξήθηκε αναλογικά.

### Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες Μεταξύ των Ενδείξεων

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Taltz ήταν παρόμοιες μεταξύ των ενδείξεων της ψωρίασης κατά πλάκας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της ακτινογραφικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας και της μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.

## Ηλικιωμένοι

Από τους 4.204 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν το Taltz σε κλινικές μελέτες, συνολικά 301 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 36 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 1.118 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με Taltz σε κλινικές μελέτες, συνολικά 122 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 6 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με έναν περιορισμένο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών ( $n = 94$  για ηλικία  $\geq 65$  ετών και  $n = 12$  για ηλικία  $\geq 75$  ετών), η κάθαρση στους ηλικιωμένους ασθενείς και στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών ήταν παρόμοια.

## Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές φαρμακολογικές μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας και της ηπατικής δυσλειτουργίας στη ΦΚ της ιξεκιζουμάμπης. Η νεφρική κάθαρση του άθικτου μορίου της ιξεκιζουμάμπης, ενός IgG μονοκλωνικού αντισώματος, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Παρομοίως, τα IgG μονοκλωνικά αντισώματα αποβάλλονται κατά κύριο λόγο μέσω ενδοκυτταρικού καταβολισμού και η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση της ιξεκιζουμάμπης.

## Παιδιατρικός Πληθυσμός

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ψωρίαση (ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών) λάμβαναν ιξεκιζουμάμπη στο συνιστώμενο παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς με σωματικό βάρος  $>50$  kg και 25 έως 50 kg είχαν μέση  $\pm$  SD κατώτατη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης  $3,8 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  και  $3,9 \pm 2,4$   $\mu\text{g/ml}$ , αντίστοιχα, την Εβδομάδα 12.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα από πιθήκους cynomolgus δεν κατέδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αξιολογήσεις φαρμακολογικής ασφάλειας και μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Η χορήγηση της ιξεκιζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus για 39 εβδομάδες με υποδόριες δόσεις έως και 50 mg/kg εβδομαδιαίως δεν προκάλεσε τοξικότητα σε όργανα ή ανεπιθύμητες επιδράσεις στη λειτουργία του ανοσοποιητικού (π.χ. στην εξαρτώμενη από τα T-κύτταρα αντισωματική απόκριση και στη δραστηριότητα των NK κυττάρων). Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση 50 mg/kg σε πιθήκους ισοδυναμεί με περίπου 19 φορές τη δόση έναρξης των 160 mg του Taltz και στους πιθήκους είχε ως αποτέλεσμα έκθεση (AUC) που είναι υψηλότερη κατά τουλάχιστον 61 φορές της προβλεπόμενης μέσης έκθεσης σε σταθερή κατάσταση σε ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκε το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

Δεν έχουν διεξαχθεί προκλινικές μελέτες για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού ή του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της ιξεκιζουμάμπης.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα, τους κύκλους εμμηνορρυσίας ή το σπέρμα σε σεξουαλικά ώριμους πιθήκους cynomolgus που έλαβαν ιξεκιζουμάμπη για 13 εβδομάδες σε εβδομαδιαία υποδόρια δόση 50 mg/kg.

Σε μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη, η ιξεκιζουμάμπη καταδείχθηκε ότι διέρχεται τον πλακούντα και ανιχνεύεται στο αίμα του απογόνου για έως και την ηλικία των 6 μηνών. Υψηλότερη επίπτωση μεταγεννητικής θνησιμότητας παρατηρήθηκε στους απογόνους πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε ιξεκιζουμάμπη σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Το γεγονός αυτό σχετίστηκε κατά κύριο λόγο με πρόωρο τοκετό ή παραμέληση του απογόνου από τη μητέρα, συνήθη ευρήματα σε μελέτες σε πρωτεύοντα εκτός του ανθρώπου και θεωρήθηκε μη σχετιζόμενο κλινικά.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κιτρικό νάτριο  
Κιτρικό οξύ, άνυδρο  
Χλωριούχο νάτριο  
Πολυσορβικό 80  
Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Taltz μπορεί να αποθηκευθεί εκτός ψυγείου μέχρι 5 ημέρες σε θερμοκρασία που δεν ξεπερνάει τους 30 °C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάλυμα 1 ml σε σύριγγα από διαυγές γυαλί τύπου I. Μεγέθη συσκευασίας: 1, 2 ή 3 προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Οδηγίες χρήσης

Οι οδηγίες χρήσης της σύριγγας, οι οποίες περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, θα πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά.

Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Το Taltz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα είναι θολό ή/και ευδιάκριτα καφέ χρώματος.

Το Taltz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχει καταψυχθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### Προετοιμασία δόσης ιξεκιζουμάμπης 40 mg για παιδιά με σωματικό βάρος 25-50 kg

Οι δόσεις ιξεκιζουμάμπης 40 mg θα πρέπει να προετοιμάζονται και να χορηγούνται από έναν καταρτισμένο επαγγελματία υγείας. Χρησιμοποιήστε μόνο την προγεμισμένη σύριγγα Taltz 80 mg/1 ml κατά την προετοιμασία των συνταγογραφημένων παιδιατρικών δόσεων 40 mg.

1. Αδειάστε ολόκληρο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας σε ένα στείρο, διαυγές γυάλινο φιαλίδιο. ΜΗΝ ανακινείτε ή στροβιλίζετε το φιαλίδιο.
2. Χρησιμοποιήστε μία σύριγγα 0,5 mL ή 1 mL μίας χρήσης και μία στείρα βελόνα για να αφαιρέσετε τη συνταγογραφημένη δόση (0,5 ml για 40 mg) από το φιαλίδιο.



3. Αλλάξτε τη βελόνα και χρησιμοποιήστε μία στείρα βελόνα 27-gauge για να κάνετε την ένεση στον ασθενή. Απορρίψτε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα ιξεκιζουμάμπης έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Η προετοιμασμένη ένεση ιξεκιζουμάμπης θα πρέπει να χορηγείται εντός 4 ωρών από τη στιγμή της εισαγωγής της βελόνας στο στείρο φιαλίδιο σε θερμοκρασία δωματίου.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία.

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Απριλίου 2016

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 80 mg ιζεκιζουμάμπης σε 1 ml.

Η ιζεκιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα CHO.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Taltz ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

#### Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Taltz ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά από την ηλικία των 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg και σε εφήβους που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Taltz, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες θεραπείες με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

##### *Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα)*

Το Taltz ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατική θεραπεία.

##### *Μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα*

Το Taltz ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ενεργό, μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή/και από ευρήματα σε τομογραφία μαγνητικού συντονισμού

(MRI), οι οποίοι έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Taltz προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται το Taltz.

### Δοσολογία

#### *Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg μέσω υποδόριας ένεσης (δύο ενέσεις των 80 mg) κατά την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) κατά τις Εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12 και στη συνέχεια δοσολογία συντήρησης με 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες (Q4W).

#### *Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας (ηλικία 6 ετών και άνω)*

Δεν διατίθενται δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν καμία δοσολογία για σωματικό βάρος κάτω των 25 kg.

Η συνιστώμενη δόση που χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης στα παιδιά βασίζεται στις ακόλουθες κατηγορίες σωματικού βάρους:

Σωματικό Βάρος Παιδιού	Συνιστώμενη Αρχική Δόση (Εβδομάδα 0)	Συνιστώμενη Δόση κάθε 4 εβδομάδες (Q4W) στη συνέχεια
Μεγαλύτερο από 50 kg	160 mg (δύο ενέσεις των 80 mg)	80 mg
25 έως 50 kg	80 mg	40 mg

Οι δόσεις ιζεκιζουμάμπης 40 mg θα πρέπει να προετοιμάζονται και να χορηγούνται από έναν καταρτισμένο επαγγελματία υγείας με τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας Taltz 80 mg/1 ml που κυκλοφορεί στην αγορά.

Χρησιμοποιήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Taltz 80 mg μόνο σε εκείνα τα παιδιά που χρειάζονται μία δόση 80 mg και δεν απαιτείται προετοιμασία της δόσης.

Το Taltz δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 25 kg. Τα παιδιατρικά σωματικά βάρη θα πρέπει να καταγράφονται και να επανελέγχονται τακτικά πριν από τη δοσολογία.

#### *Ψωριασική αρθρίτιδα*

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg μέσω υποδόριας ένεσης (δύο ενέσεις των 80 mg) κατά την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες. Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι ίδιο με εκείνο για την ψωρίαση κατά πλάκας.

#### *Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (ακτινογραφικά και μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη)*

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg (δύο ενέσεις των 80 mg) μέσω υποδόριας ένεσης την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες).

Για όλες τις ενδείξεις (ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες και παιδιά, ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει ανταπόκριση μετά από 16 έως 20 εβδομάδες θεραπείας. Κάποιοι ασθενείς που αρχικά παρουσιάζουν μερική ανταπόκριση μπορεί στη συνέχεια να εμφανίσουν βελτίωση με συνέχιση της θεραπείας πέραν των 20 εβδομάδων.

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών.

#### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Το Taltz δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

#### *Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας (σωματικό βάρος κάτω των 25 kg και ηλικία κάτω των 6 ετών)*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Taltz σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 25 kg και ηλικία κάτω των 6 ετών για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας.

#### *Παιδιατρική ψωριασική αρθρίτιδα*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 ετών έως λιγότερο από 18 ετών, για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας (μία κατηγορία ιδιοπαθούς νεανικής αρθρίτιδας) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Taltz σε παιδιά κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της ψωριασικής αρθρίτιδας.

### Τρόπος χορήγησης

#### Υποδόρια χρήση

Το Taltz πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση. Οι θέσεις ένεσης μπορούν να εναλλάσσονται. Εάν είναι δυνατόν, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης. Το διάλυμα/ η πένα δεν πρέπει να ανακινείται.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγούν μόνοι τους την ένεση Taltz, εάν ο επαγγελματίας υγείας κρίνει ότι δύνανται. Ωστόσο, ο γιατρός θα πρέπει να διασφαλίζει την κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών. Ολοκληρωμένες οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στις οδηγίες χρήσης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ. ενεργός φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Λοιμώξεις

Η θεραπεία με το Taltz σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων, όπως λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, στοματική καντιντίαση, επιπεφυκίτιδα και δερματοφυτικές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Taltz θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική χρόνια λοίμωξη ή ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να ζητούν ιατρικές συμβουλές εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που είναι ενδεικτικά της ύπαρξης λοίμωξης. Εάν αναπτυχθεί μία λοίμωξη, παρακολουθείτε προσεκτικά και διακόψτε τη χορήγηση του Taltz εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία ή εάν η λοίμωξη καταστεί σοβαρή. Το Taltz δεν θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης.

Το Taltz δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (TB). Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης αντι-φυματικής αγωγής πριν από την έναρξη της θεραπείας με Taltz σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση (TB).

### Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης και σπανίως, όψιμων (10-14 ημέρες μετά την ένεση) σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της εκτεταμένης κνίδωσης, της δύσπνοιας και των υψηλών τίτλων αντισωμάτων. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως η χορήγηση του Taltz και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

### Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (συμπεριλαμβανομένων της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νέων περιστατικών ή παροξύνσεων φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με την ιξεκιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η ιξεκιζουμάμπη δεν συστήνεται σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή εμφανίσει παρόξυνση προϋπάρχουσας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, η ιξεκιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει κατάλληλη ιατρική διαχείριση.

### Ανοσοποιήσεις

Το Taltz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με εμβόλια με ζώντες ιούς. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες ιούς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση σε αδρανοποιημένα εμβόλια (βλ. παράγραφο 5.1).

### Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 80 mg, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας, η ασφάλεια του Taltz σε συνδυασμό με άλλους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες ή φωτοθεραπεία δεν έχει αξιολογηθεί.

Σε φαρμακοκινητικές πληθυσμιακές αναλύσεις, η κάθαρση της ιξεκιζουμάμπης δεν επηρεάστηκε από τη συχορήγηση κορτικοστεροειδών από του στόματος, ΜΣΑΦ, σουλφασαλαζίνης ή μεθοτρεξάτης.

### Υποστρώματα κυτοχρώματος P450

Τα αποτελέσματα μίας μελέτης αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατέδειξαν ότι η χορήγηση της ιξεκιζουμάμπης για 12 εβδομάδες με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ μιδαζολάμη), το CYP2C9 (π.χ βαρφαρίνη), το CYP2C19 (π.χ ομεπραζόλη), το CYP1A2 (π.χ καφεΐνη) ή το CYP2D6 (π.χ δεξτρομεθορφάνη) δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική αυτών των φαρμάκων.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 10 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ιζεκιζουμάμπης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε ό,τι αφορά την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την ανάπτυξη του παιδιού μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Taltz κατά τη διάρκεια της κύησης.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό το κατά πόσον η ιζεκιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά την πρόσληψη. Ωστόσο, η ιζεκιζουμάμπη απεκκρίνεται σε χαμηλά επίπεδα στο μητρικό γάλα πιθήκων *cynomolgus*. Θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί η χορήγηση του Taltz, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

### Γονιμότητα

Η επίδραση της ιζεκιζουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Taltz δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADR) ήταν οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (15,5 %) και οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (16,4 %) (πιο συχνά ρινοφαρυγγίτιδα).

### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες και τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (Πίνακας 1) αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με το MedDRA. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Συνολικά, 8.956 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με το Taltz σε τυφλοποιημένες και ανοιχτού σχεδιασμού κλινικές μελέτες στην ψωρίαση κατά πλάκας, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Από αυτούς, 6.385 ασθενείς εκτέθηκαν στο Taltz

για τουλάχιστον ένα έτος, και αντιπροσωπεύουν αθροιστικά 19.833 ανθρωπο-έτη έκθεσης ενηλίκων και 196 παιδιά, τα οποία αντιπροσωπεύουν συγκεντρωτικά 207 ανθρωπο-έτη έκθεσης.

Στην ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες, συνολικά 3.119 ασθενείς αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες (2.328 ασθενείς που λάμβαναν ιξεκιζουμάμπη).

Στην ψωριασική αρθρίτιδα σε ενήλικες, συνολικά 678 ασθενείς αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες (454 ασθενείς που λάμβαναν ιξεκιζουμάμπη).

Στην αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (ακτινογραφικά και μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη axSpA), συνολικά 868 ασθενείς αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες (574 ασθενείς λάμβαναν ιξεκιζουμάμπη).

**Πίνακας 1. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες και αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος**

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ Συχνές	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	Δερματοφυτική λοίμωξη, Απλός έρπης (βλεννογονοδερματικός)
	Όχι Συχνές	Γρίπη, Ρινίτιδα, Στοματική καντιντίαση, Επιπεφυκίτιδα, Κυτταρίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι Συχνές	Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι Συχνές	Αγγειοοίδημα
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ναυτία
	Όχι Συχνές	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι Συχνές	Κνίδωση, Εξάνθημα, Έκζεμα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης

<sup>a</sup> Βλ. παράγραφο περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

(Με βάση τα δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών από 4.204 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας [4.729,7 ανθρωπο-έτη] και από 1.117 ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα [1.050,6 ανθρωπο-έτη] και 196 ασθενείς με παιδιατρική ψωρίαση [207 ανθρωπο-έτη], οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 1 δόση ιξεκιζουμάμπης.)

*Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης*

Οι πιο συχνά παρατηρηθείσες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν το ερύθημα και ο πόνος. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κατά κύριο λόγο ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με Taltz.

Στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg σε σύγκριση με την ομάδα με σωματικό βάρος ≥ 60 kg (25% έναντι 14% για τις ομάδες χορήγησης Q2W και Q4W συνολικά). Στις μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 100 kg σε σύγκριση με την ομάδα με σωματικό βάρος ≥ 100 kg (24% έναντι 13% για το

σύνολο των ομάδων χορήγησης Q2W και Q4W). Στις μελέτες της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας, οι αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 100 kg σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με σωματικό βάρος ≥ 100 kg (14% έναντι 9% για το σύνολο των ομάδων χορήγησης Q2W και Q4W). Η αυξημένη συχνότητα αντιδράσεων στη θέση της ένεσης για τις ομάδες χορήγησης Q2W και Q4W συνολικά δεν είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των περιστατικών διακοπής της θεραπείας είτε στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας, είτε στις μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας ή της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.

#### *Λοιμώξεις*

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών φάσης III στην ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες, λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 27,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz για έως και 12 εβδομάδες σε σύγκριση με το 22,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η πλειονότητα των λοιμώξεων ήταν μη σοβαρές και ήπιες έως μέτριας βαρύτητας, οι περισσότερες από τις οποίες δεν κατέστησαν αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας. Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε 13 (0,6%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Taltz και σε 3 (0,4%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ολόκληρη την περίοδο θεραπείας, λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 52,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz (46,9 ανά 100 ανθρωπο-έτη). Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz (1,5 ανά 100 ανθρωπο-έτη).

Τα ποσοστά λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας, με εξαίρεση τις συχνότερες εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της γρίπης και της επιπεφυκίτιδας, οι οποίες ήταν συχνές στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

#### *Εργαστηριακή αξιολόγηση της ουδετεροπενίας και της θρομβοπενίας*

Σε μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας, 9% των ασθενών που λάμβαναν Taltz παρουσίασαν ουδετεροπενία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο αριθμός των ουδετερόφιλων στο αίμα ήταν ≥ 1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Τέτοια επίπεδα ουδετεροπενίας ενδέχεται να επιμείνουν, να έχουν διακυμάνσεις ή να είναι παροδικά. Το 0,1% των ασθενών που έλαβαν Taltz ανέπτυξαν αριθμό ουδετερόφιλων < 1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Εν γένει, η ουδετεροπενία δεν απαίτησε διακοπή της θεραπείας με Taltz. Το 3% των ασθενών που έλαβαν Taltz, παρουσίασαν μετατόπιση από τη φυσιολογική τιμή αιμοπεταλίων κατά την είσοδο στη μελέτη σε < 150.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> έως ≥ 75.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Η θρομβοπενία ενδέχεται να επιμείνει, να έχει διακυμάνσεις ή να είναι παροδική.

Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας.

#### *Ανοσογονικότητα*

Περίπου το 9-17% των ενηλίκων ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, με την πλειονότητά τους να είναι χαμηλών τίτλων και να μη σχετίζονται με μειωμένη κλινική απόκριση για μία διάρκεια θεραπείας έως και 60 εβδομάδων. Ωστόσο, περίπου το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα που σχετίζονταν με χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου και μειωμένη κλινική απόκριση.

Στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για έως και 52 εβδομάδες, περίπου 11% ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, τα περισσότερα από αυτά σε χαμηλούς τίτλους, ενώ περίπου 8% είχαν επιβεβαιωμένα εξουδετερωτικά αντισώματα. Δεν παρατηρήθηκε προφανής σχέση μεταξύ της παρουσίας εξουδετερωτικών αντισωμάτων και της επίδρασης στη συγκέντρωση ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση που λάμβαναν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για έως και 12 εβδομάδες, 21 ασθενείς (18%) ανέπτυξαν αντισώματα κατά του



φαρμάκου, περίπου οι μισοί είχαν χαμηλούς τίτλους και 5 ασθενείς (4%) είχαν επιβεβαιωμένα εξουδετερωτικά αντισώματα που σχετίζονταν με χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στους ασθενείς με ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για έως και 16 εβδομάδες, το 5,2% ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου, η πλειονότητα των οποίων ήταν σε χαμηλό τίτλο, και το 1,5% (3 ασθενείς) είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα (NAb). Σε αυτούς τους 3 ασθενείς, τα θετικά για NAb δείγματα είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις ιξεκισουμάμπης και δεν επιτεύχθηκε ανταπόκριση ASAS40 σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς. Σε ασθενείς με μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με Taltz στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για έως και 52 εβδομάδες, το 8,9% ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου, τα οποία ήταν στο σύνολό τους σε χαμηλό τίτλο. Κανένας ασθενής δεν είχε εξουδετερωτικά αντισώματα και δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων κατά του φαρμάκου και της συγκέντρωσης, της αποτελεσματικότητας ή της ασφάλειας του φαρμάκου.

Σε όλες τις ενδείξεις, δεν έχει τεκμηριωθεί με σαφήνεια κάποια σχέση ανάμεσα στην ανοσογονικότητα και τις εμφανιζόμενες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε σε παιδιά με ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με Taltz κάθε 4 εβδομάδες συνάδει με το προφίλ ασφαλείας σε ενήλικους ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, με την εξαίρεση των συχνοτήτων εμφάνισης επιπεφυκίτιδας, γρίπης και κνίδωσης, οι οποίες ήταν συχνές. Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ήταν επίσης συχνότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς, αν και εξακολουθούσε να είναι όχι συχνή. Στην παιδιατρική κλινική μελέτη, νόσος του Crohn εμφανίστηκε στο 0,9% των ασθενών στην ομάδα του Taltz και στο 0% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου 12 εβδομάδων. Νόσος του Crohn εμφανίστηκε σε συνολικά 4 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz (2,0%) συνολικά κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου και της περιόδου συντήρησης της παιδιατρικής κλινικής μελέτης.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις έως και 180 mg έχουν χορηγηθεί υποδορίως σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσο-περιοριστική τοξικότητα. Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας έως και 240 mg, υποδορίως, ως εφάπαξ χορήγηση σε κλινικές μελέτες, χωρίς την εμφάνιση οποιονδήποτε σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η άμεση έναρξη κατάλληλης αντιμετώπισης των συμπτωμάτων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC13

## Μηχανισμός δράσης

Η ιξεκιζουμάμπη είναι ένα IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με υψηλή συγγένεια (< 3 pM) και ειδικότητα στην ιντερλευκίνη 17A (τόσο στην IL-17A όσο και στην IL-17A/F). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-17A θεωρείται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης μέσω της προαγωγής του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των κερατινοκυττάρων, καθώς και στην παθογένεια της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας μέσω της πρόκλησης φλεγμονής, η οποία οδηγεί σε διαβρωτική οστική βλάβη και παθολογικό σχηματισμό νέου οστού. Η αδρανοποίηση της IL-17A από την ιξεκιζουμάμπη αναστέλλει αυτές τις δράσεις. Η ιξεκιζουμάμπη δεν συνδέεται στους συνδέτες IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ή IL-17F.

Αναλύσεις σύνδεσης in vitro επιβεβαίωσαν ότι η ιξεκιζουμάμπη δεν συνδέεται στους ανθρώπινους Fcγ υποδοχείς I, IIa και IIIa ή στο συστατικό συμπληρώματος C1q.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ιξεκιζουμάμπη ρυθμίζει τις βιολογικές αποκρίσεις που επάγονται ή ρυθμίζονται από την IL-17A. Με βάση δεδομένα βιοψίας ψωριασικού δέρματος από μία μελέτη φάσης I, υπήρξε μία δοσο-σχετιζόμενη τάση προς μειωμένο πάχος επιδερμίδας, αριθμό πολλαπλασιαζόμενων κερατινοκυττάρων, T-κυττάρων και δενδριτικών κυττάρων, καθώς και μειώσεις των δεικτών τοπικής φλεγμονής, από την είσοδο στη μελέτη έως και την ημέρα 43. Ως άμεσο επακόλουθο, η θεραπεία με ιξεκιζουμάμπη μειώνει το ερύθημα, τη σκλήρυνση και την απολέπιση που παρατηρούνται στις βλάβες της ψωρίασης κατά πλάκας.

Το Taltz έχει καταδειχτεί ότι μειώνει (εντός 1 εβδομάδας θεραπείας) τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, η οποία είναι δείκτης φλεγμονής.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Taltz αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε ενήλικους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία (UNCOVER-1, UNCOVER-2 και UNCOVER-3). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz αξιολογήθηκαν επίσης έναντι της ετανερσέπτης (UNCOVER-2 και UNCOVER-3). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Taltz και είχαν παρουσιάσει ανταπόκριση στη Στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού (static Physician Global Assessment) sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12 τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου για να λάβουν εικονικό φάρμακο ή Taltz για ένα επιπρόσθετο διάστημα 48 εβδομάδων (UNCOVER-1 και UNCOVER-2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο, ετανερσέπη ή Taltz και δεν είχαν παρουσιάσει ανταπόκριση sPGA (0,1) έλαβαν Taltz για έως και 48 εβδομάδες.

Από τους 3.866 ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 64% είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία (βιολογικοί παράγοντες, συμβατική συστηματική θεραπεία ή ψωραλένια και υπεριώδης ακτινοβολία A (PUVA)), 43,5% είχαν λάβει προηγούμενη φωτοθεραπεία, 49,3% είχαν λάβει προηγούμενη συμβατική συστηματική θεραπεία και 26,4% είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης. Από όλους τους ασθενείς, 14,9% είχαν λάβει τουλάχιστον έναν αντι-TNFα παράγοντα και 8,7% είχαν λάβει έναν αντι-IL-12/IL-23 παράγοντα. Το 23,4% των ασθενών είχαν ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας κατά την είσοδο στη μελέτη.

Και στις τρεις μελέτες, τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση στο Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index) PASI 75 και sPGA 0 (απουσία νόσου) ή 1 (ελάχιστη νόσος) κατά την Εβδομάδα 12 έναντι του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες είχαν μέση βαθμολογία PASI κατά την είσοδο στη μελέτη που κυμαινόταν από 17,4 έως 18,3. Το 48,3% έως 51,2% των ασθενών είχαν

κατά την είσοδο στη μελέτη βαθμολογία sPGA βαριάς ή πολύ βαριάς νόσου και μέση βαθμολογία Κνησμού στην Αριθμητική Κλίμακα (NRS) που κυμαινόταν από 6,3 έως 7,1.

*Κλινική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες*

Στη μελέτη UNCOVER-1 εντάχθηκαν 1.296 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) για να λαμβάνουν ή εικονικό φάρμακο ή Taltz (80 mg κάθε δύο ή κάθε τέσσερις εβδομάδες [Q2W ή Q4W] μετά από μία δόση έναρξης 160 mg) για 12 εβδομάδες.

**Πίνακας 2. Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη UNCOVER-1**

Καταληκτικά σημεία	Αριθμός ασθενών (%)			Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο στο Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	
	Εικονικό φάρμακο (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA “0” (απουσία νόσου) ή “1” (ελάχιστη νόσος)	14 (3,2)	330 (76,4) <sup>α</sup>	354 (81,8) <sup>α</sup>	73,1 (68,8, 77,5)	78,5 (74,5, 82,5)
sPGA “0” (απουσία νόσου)	0	149 (34,5) <sup>α</sup>	160 (37,0) <sup>α</sup>	34,5 (30,0, 39,0)	37,0 (32,4, 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) <sup>α</sup>	386 (89,1) <sup>α</sup>	78,7 (74,7, 82,7)	85,2 (81,7, 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) <sup>α</sup>	307 (70,9) <sup>α</sup>	64,1 (59,6, 68,7)	70,4 (66,1, 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) <sup>α</sup>	153 (35,3) <sup>α</sup>	33,6 (29,1, 38,0)	35,3 (30,8, 39,8)
Μείωση κνησμού στην κλίμακα NRS $\geq 4^β$	58 (15,5)	305 (80,5) <sup>α</sup>	336 (85,9) <sup>α</sup>	65,0 (59,5, 70,4)	70,4 (65,4, 75,5)

*Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας (Intention to Treat, ITT)*

*Σημείωση: οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες*

<sup>α</sup> *p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο*

<sup>β</sup> *Ασθενείς με Κνησμό στην κλίμακα NRS  $\geq 4$  κατά την είσοδο στη μελέτη: εικονικό φάρμακο N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391*

Στη μελέτη UNCOVER-2 εντάχθηκαν 1.224 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:2:2:2) για να λαμβάνουν ή εικονικό φάρμακο ή Taltz (80 mg κάθε δύο ή κάθε τέσσερις εβδομάδες [Q2W ή Q4W] μετά από μία δόση έναρξης 160 mg) ή ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες.

**Πίνακας 3. Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη UNCOVER-2**

Καταληκτικά σημεία	Αριθμός ασθενών (%)				Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο στο Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	
	Εικονικό φάρμακο (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80 mg Q2W (N = 351)	Ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA “0” (απουσία νόσου) ή “1” (ελάχιστη νόσος)	4 (2,4)	253 (72,9) <sup>α,β</sup>	292 (83,2) <sup>α,β</sup>	129 (36,0) <sup>α</sup>	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
sPGA “0” (απουσία νόσου)	1 (0,6)	112 (32,3) <sup>α,β</sup>	147 (41,9) <sup>α,β</sup>	21 (5,9) <sup>γ</sup>	31,7 (26,6, 36,7)	41,3 (36,0, 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) <sup>α,β</sup>	315 (89,7) <sup>α,β</sup>	149 (41,6) <sup>α</sup>	75,1 (70,2, 80,1)	87,4 (83,4, 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) <sup>α,β</sup>	248 (70,7) <sup>α,β</sup>	67 (18,7) <sup>α</sup>	59,1 (53,8, 64,4)	70,1 (65,2, 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) <sup>α,β</sup>	142 (40,5) <sup>α,β</sup>	19 (5,3) <sup>γ</sup>	30,2 (25,2, 35,2)	39,9 (34,6, 45,1)
Μείωση κνησμού στην κλίμακα NRS $\geq 4$ <sup>δ</sup>	19 (14,1)	225 (76,8) <sup>α,β</sup>	258 (85,1) <sup>α,β</sup>	177 (57,8) <sup>α</sup>	62,7 (55,1, 70,3)	71,1 (64,0, 78,2)

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)

Σημείωση: οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

<sup>α</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

<sup>β</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με την ετανερσέπτη

<sup>γ</sup>  $p < 0,01$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

<sup>δ</sup> Ασθενείς με Κνησμό στην κλίμακα NRS  $\geq 4$  κατά την είσοδο στη μελέτη: εικονικό φάρμακο N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, Ετανερσέπτη N = 306

Στη μελέτη UNCOVER-3 εντάχθηκαν 1.346 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:2:2:2) για να λαμβάνουν ή εικονικό φάρμακο ή Taltz (80 mg κάθε δύο ή κάθε τέσσερις εβδομάδες [Q2W ή Q4W] μετά από μία δόση έναρξης 160 mg) ή ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες.

**Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη UNCOVER-3**

Καταληκτικά σημεία	Αριθμός ασθενών (%)				Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο στο Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	
	Εικονικό φάρμακο (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Ετανερσέπτη 50 mg δύο φορές την εβδομάδα (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA “0” (απουσία νόσου) ή “1” (ελάχιστη νόσος)	13 (6,7)	291 (75,4) <sup>α,β</sup>	310 (80,5) <sup>α,β</sup>	159 (41,6) <sup>α</sup>	68,7 (63,1, 74,2)	73,8 (68,5, 79,1)
sPGA “0” (απουσία νόσου)	0	139 (36,0) <sup>α,β</sup>	155 (40,3) <sup>α,β</sup>	33 (8,6) <sup>α</sup>	36,0 (31,2, 40,8)	40,3 (35,4, 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) <sup>α,β</sup>	336 (87,3) <sup>α,β</sup>	204 (53,4) <sup>α</sup>	76,9 (71,8, 82,1)	80,0 (75,1, 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) <sup>α,β</sup>	262 (68,1) <sup>α,β</sup>	98 (25,7) <sup>α</sup>	62,2 (56,8, 67,5)	64,9 (59,7, 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) <sup>α,β</sup>	145 (37,7) <sup>α,β</sup>	28 (7,3) <sup>α</sup>	35 (30,2, 39,7)	37,7 (32,8, 42,5)
Μείωση κνησμού στην κλίμακα NRS $\geq 4$ <sup>γ</sup>	33 (20,9)	250 (79,9) <sup>α,β</sup>	264 (82,5) <sup>α,β</sup>	200 (64,1) <sup>α</sup>	59,0 (51,2, 66,7)	61,6 (54,0, 69,2)

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)

Σημείωση: οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες

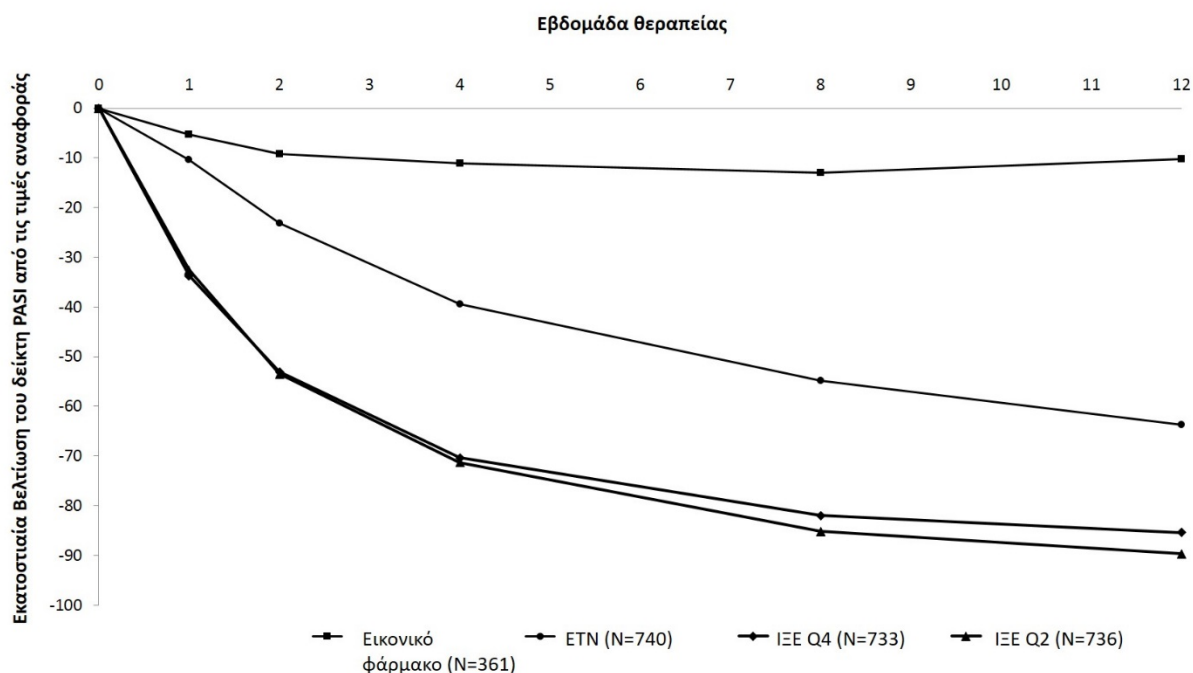
<sup>α</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

<sup>β</sup>  $p < 0,001$  σε σύγκριση με την ετανερσέπτη

<sup>γ</sup> Ασθενείς με Κνησμό στην κλίμακα NRS  $\geq 4$  κατά την είσοδο στη μελέτη: εικονικό φάρμακο N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, Ετανερσέπτη N = 312

Το Taltz σχετίστηκε με ταχεία έναρξη της αποτελεσματικότητας με > 50% μείωση της μέσης βαθμολογίας PASI έως και την Εβδομάδα 2 (Εικόνα 1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για το Taltz σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την ετανερσέπτη ήδη από την Εβδομάδα 1. Περίπου το 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz πέτυχαν βαθμολογία PASI < 5 έως την Εβδομάδα 2, άνω του 55% πέτυχαν βαθμολογία PASI < 5 έως και την Εβδομάδα 4 και το ποσοστό αυξήθηκε στο 85% έως και την Εβδομάδα 12 (σε σύγκριση με 3%, 14% και 50%, αντίστοιχα, για την ετανερσέπτη). Σημαντικές βελτιώσεις ως προς την ένταση του κνησμού παρατηρήθηκαν κατά την Εβδομάδα 1 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Taltz.

**Εικόνα 1. Βαθμολογία PASI, εκατοστιαία βελτίωση σε κάθε επίσκεψη μετά την είσοδο στη μελέτη (mBOCF) στον Πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας (ITT) κατά τη διάρκεια της Φάσης Εφόδου - UNCOVER-2 και UNCOVER-3**



Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz αποδεικνύονται ανεξαρτήτως της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του σωματικού βάρους, της βαρύτητας του δείκτη PASI κατά την είσοδο στη μελέτη, της εντόπισης των βλαβών, της συνυπάρχουσας ψωριασικής αρθρίτιδας και της προηγούμενης θεραπείας με βιολογικό παράγοντα. Το Taltz ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή βιολογικούς παράγοντες, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει βιολογικούς παράγοντες / αντι-TNF παράγοντες, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες / αντι-TNF παράγοντες είχε αποτύχει.

**Αποτελεσματικότητα σε Μη Ανταποκριθέντες στην Ετανερσέπτη:** Από τους ασθενείς που ταυτοποιήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες στην ετανερσέπτη με sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη UNCOVER-2 (N = 200) και άλλαξαν σε θεραπεία με Taltz 80 mg Q4W μετά από μία περίοδο έκπλυσης 4 εβδομάδων, το 73% και το 83,5% των ασθενών πέτυχαν sPGA (0,1) και PASI 75, αντίστοιχα, μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με Taltz.

Στις 2 κλινικές μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκε ένας ενεργός συγκριτικός παράγοντας (UNCOVER-2 και UNCOVER-3), το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,9% τόσο για την ετανερσέπτη όσο και για το Taltz, και το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,2% για την ετανερσέπτη και 2,0% για το Taltz. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 21,5% για την ετανερσέπτη και 26,0% για το Taltz, με την πλειονότητα των συμβάντων να είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,4% για την ετανερσέπτη και 0,5% για το Taltz.

#### *Διατήρηση της Ανταπόκρισης κατά την Εβδομάδα 60*

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά να λάβουν Taltz και θεωρήθηκαν ανταποκριθέντες κατά την Εβδομάδα 12 (δηλ. βαθμολογία sPGA 0,1) στις μελέτες UNCOVER-1 και UNCOVER-2, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σχήματα για μία επιπρόσθετη περίοδο 48 εβδομάδων: εικονικό φάρμακο ή Taltz (80 mg κάθε 4 ή 12 εβδομάδες [Q4W ή Q12W]).

**Πίνακας 5. Διατήρηση της Ανταπόκρισης και Αποτελεσματικότητα κατά την Εβδομάδα 60 (Μελέτες UNCOVER-1 και UNCOVER-2)**

Καταληκτικά σημεία	Αριθμός ασθενών (%)				Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο στο Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	
	80 mg Q4W (επαγωγή) / Εικονικό φάρμακο (συντήρηση) (N = 191)	80 mg Q2W (επαγωγή) / Εικονικό φάρμακο (συντήρηση) (N = 211)	80 mg Q4W (επαγωγή) / 80 mg Q4W (συντήρηση) (N = 195)	80 mg Q2W (επαγωγή) / 80 mg Q4W (συντήρηση) (N = 221)	80 mg Q4W (επαγωγή) / 80 mg Q4W (συντήρηση)	80 mg Q2W (επαγωγή) / 80 mg Q4W (συντήρηση)
Διατήρηση sPGA "0" (καθαρό) ή "1" (ελάχιστο)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) <sup>a</sup>	173 (78,3) <sup>a</sup>	62,4 (55,1, 69,8)	70,7 (64,2, 77,2)
Διατήρηση ή Επίτευξη sPGA "0" (καθαρό)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) <sup>a</sup>	130 (58,8) <sup>a</sup>	47,7 (40,4, 54,9)	56,0 (49,1, 62,8)
Διατήρηση ή Επίτευξη PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) <sup>a</sup>	184 (83,3) <sup>a</sup>	66,5 (59,3, 73,7)	74,3 (68,0, 80,5)
Διατήρηση ή Επίτευξη PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) <sup>a</sup>	169 (76,5) <sup>a</sup>	62,0 (54,7, 69,2)	71,7 (65,4, 78,0)
Διατήρηση ή Επίτευξη PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) <sup>a</sup>	127 (57,5) <sup>a</sup>	48,2 (40,9, 55,4)	54,6 (47,7, 61,5)

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό ανάλυσης

Σημείωση: οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες

<sup>a</sup>p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

Το Taltz ήταν αποτελεσματικό στη διατήρηση της ανταπόκρισης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία ή βιολογικούς παράγοντες, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει βιολογικούς παράγοντες / αντι-TNF παράγοντες, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες / αντι-TNF παράγοντες είχε αποτύχει.

Για τους ανταποκριθέντες κατά sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12 που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε διακοπή της θεραπείας (δηλ. εικονικό φάρμακο), ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση υποτροπής (sPGA ≥ 3) ήταν 164 ημέρες στις ομαδοποιημένες μελέτες UNCOVER-1 και UNCOVER-2. Μεταξύ των ασθενών αυτών, το 71,5% πέτυχαν εκ νέου τουλάχιστον μία ανταπόκριση sPGA (0,1) εντός 12 εβδομάδων από την επανέναρξη της θεραπείας με Taltz 80 mg Q4W.

Καταδείχθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις κατά την Εβδομάδα 12 από την είσοδο στη μελέτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την ετανερσέπτη στην ψωρίαση ονύχων (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης Ονύχων [NAPSI]), στην ψωρίαση στο τριχωτό της κεφαλής (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης Τριχωτού της Κεφαλής [PSSI]) και στην παλαμοπελματιαία ψωρίαση (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Παλαμοπελματιαίας Ψωρίασης [PPASI]). Αυτές οι βελτιώσεις στην ψωρίαση ονύχων, τριχωτού της κεφαλής και παλαμών-πελμάτων διατηρήθηκαν κατά την Εβδομάδα 60 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Taltz και παρουσίασαν ανταπόκριση sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12.

*Ποιότητα Ζωής / Αναφερθείσες από τους Ασθενείς Εκβάσεις*

Κατά την Εβδομάδα 12 σε όλες τις μελέτες, το Taltz συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, όπως αξιολογήθηκε από τη μέση μείωση από την είσοδο στη μελέτη, σύμφωνα με το Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI) (θεραπεία με Taltz 80 mg Q2W από -10,2 έως -11,1, με Taltz 80 mg Q4W από -9,4 έως -10,7, με ετανερσέπτη από -

7,7 έως -8,0 και με εικονικό φάρμακο από -1,0 έως -2,0). Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz πέτυχαν DLQI 0 ή 1. Σε όλες τις μελέτες, το Taltz συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση της έντασης του κνησμού, όπως αξιολογήθηκε από την Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης Κνησμού (Itch NRS). Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz πέτυχαν μείωση του Itch NRS  $\geq 4$  μονάδες κατά την εβδομάδα 12 (84,6% για Taltz Q2W, 79,2% για Taltz Q4W και 16,5% για το εικονικό φάρμακο) και το όφελος διατηρήθηκε στην πάροδο του χρόνου μέχρι την Εβδομάδα 60 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Taltz, οι οποίοι παρουσίασαν ανταπόκριση sPGA (0,1) κατά την Εβδομάδα 12. Δεν υπήρξε οποιαδήποτε ένδειξη επιδείνωσης της κατάθλιψης έως και 60 εβδομάδες θεραπείας με Taltz, όπως αξιολογήθηκε από το Σύντομο Κατάλογο Αυτοαναφερόμενης Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας.

#### Άμεσα συγκριτική μελέτη Φάσης 3β, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιξεκιζουμάμπης διερευνήθηκε επίσης σε μία διπλά τυφλή μελέτη σε σύγκριση με την ουστεκινουμάμπη, όπου η ιξεκιζουμάμπη ήταν ανώτερη στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης (ανταπόκριση PASI 90 κατά την εβδομάδα 12, Πίνακας 6). Η έναρξη της ανταπόκρισης ήταν ανώτερη στο δείκτη PASI 75 ήδη από την εβδομάδα 2 ( $p < 0,001$ ) και στο δείκτη PASI 90 και στο δείκτη PASI 100 έως την εβδομάδα 4 ( $p < 0,001$ ). Η υπεροχή της ιξεκιζουμάμπης έναντι της ουστεκινουμάμπης αποδείχθηκε επίσης στις υποομάδες με διαστρωμάτωση βάσει σωματικού βάρους.

**Πίνακας 6. Ποσοστά ανταπόκρισης PASI από τη συγκριτική μελέτη της ιξεκιζουμάμπης έναντι της ουστεκινουμάμπης**

	Εβδομάδα 12		Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 52	
	Ιξεκιζουμάμπη *	Ουστεκινουμάμπη**	Ιξεκιζουμάμπη *	Ουστεκινουμάμπη**	Ιξεκιζουμάμπη *	Ουστεκινουμάμπη**
Ασθενείς (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%) <sup>§</sup>	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%)

\*Η ιξεκιζουμάμπη 160 mg δόθηκε ως δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 80 mg κατά την εβδομάδα 2, 4, 6, 8, 10 και 12 και 80 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες (Q4W) από εκεί και έπειτα

\*\* Δοσολογία με βάση το βάρος: Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη έλαβαν 45 mg ή 90 mg κατά τις Εβδομάδες 0 και 4, στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 52 (δοσολόγηση βάσει βάρους σύμφωνα με την εγκεκριμένη δοσολογία)

<sup>§</sup> $p < 0,001$  έναντι της ουστεκινουμάμπης (η τιμή p παρέχεται μόνο για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο)

#### Αποτελεσματικότητα στην Ψωρίαση Γεννητικών Οργάνων

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (IXORA-Q) διεξήχθη σε 149 ενήλικες ασθενείς (24% γυναίκες) με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση γεννητικών οργάνων (βαθμολογία sPGA Γεννητικών Οργάνων  $\geq 3$ ), ελάχιστη προσβολή της επιφάνειας σώματος (Body Surface Area, BSA) κατά 1% (60,4% είχαν BSA  $\geq 10\%$ ) και προηγούμενη αποτυχία ή δυσανεξία σε τουλάχιστον μία τοπική θεραπεία για την ψωρίαση γεννητικών οργάνων. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μέτρια ψωρίαση κατά πλάκας (οριζόμενη ως βαθμολογία sPGA  $\geq 3$  και ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία και/ή συστηματική θεραπεία) για τουλάχιστον 6 μήνες.

Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς σε Taltz έλαβαν μία αρχική δόση 160 mg ακολουθούμενη από 80 mg κάθε 2 εβδομάδες για 12 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον "0" (απουσία νόσου) ή "1" (ελάχιστη νόσος) ανταπόκριση στην sPGA Γεννητικών Οργάνων (sPGA Γεννητικών Οργάνων 0/1). Κατά την Εβδομάδα 12, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του Taltz από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν sPGA Γεννητικών Οργάνων 0/1 και sPGA 0/1 ανεξάρτητα από το BSA κατά την είσοδο στη μελέτη (sPGA Γεννητικών Οργάνων "0" ή "1" για BSA κατά την είσοδο στη μελέτη 1% -  $<10\%$  ή  $\geq 10\%$ , Taltz: 71% ή 75% αντίστοιχα, εικονικό φάρμακο: 0% ή 13% αντίστοιχα). Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Taltz πέτυχε μείωση των Αναφερόμενων από τον



Ασθενή Αποτελεσμάτων (Patient Reported Outcomes, PRO) ως προς την ένταση του πόνου των γεννητικών οργάνων, τον κνησμό των γεννητικών οργάνων και την επίδραση της ψωρίασης γεννητικών οργάνων στη σεξουαλική δραστηριότητα και στον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI).

**Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 σε Ενήλικες με Ψωρίαση Γεννητικών Οργάνων στη Μελέτη IXORA-Q, NRI<sup>a</sup>**

Καταληκτικά σημεία	Taltz	Εικονικό φάρμακο	Διαφορά από Εικονικό Φάρμακο (95% CI)
<b>Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών (N)</b>	<b>N=75</b>	<b>N=74</b>	
sPGA Γεννητικών Οργάνων “0” ή “1”	73%	8%	65% (53%, 77%)
sPGA “0” ή “1”	73%	3%	71% (60%, 81%)
DLQI 0,1 <sup>β</sup>	45%	3%	43% (31%, 55%)
<b>N με Βαθμολογία GPSS Κνησμού NRS <math>\geq 3</math> κατά την είσοδο στη μελέτη</b>	<b>N=62</b>	<b>N=60</b>	
GPSS Κνησμού Γεννητικών Οργάνων ( $\geq 3$ βαθμοί βελτίωσης)	60%	8%	51% (37%, 65%)
<b>N με Βαθμολογία SFQ Λήμμα 2 <math>\geq 2</math> κατά την είσοδο στη μελέτη</b>	<b>N=37</b>	<b>N=42</b>	
Βαθμολογία SFQ-λήμμα 2, “0” (κανένας περιορισμός) ή “1” (σπάνιος περιορισμός)	78%	21%	57% (39%, 75%)

<sup>a</sup> Συντομογραφίες: NRI = Απόδοση Χαρακτηρισμού μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς, sPGA = στατική Συνολική Εκτίμηση του Ιατρού, GPSS = Κλίμακα Συμπτωμάτων Ψωρίασης Γεννητικών Οργάνων, SFQ = Ερωτηματολόγιο Σεξουαλικής Συχνότητας, DLQI = Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής,

<sup>β</sup> Συνολική βαθμολογία DLQI 0,1 υποδεικνύει ότι η κατάσταση του δέρματος δεν έχει καμία επίδραση στη ζωή του ασθενούς. sPGA “0” ή “1” ισοδυναμεί με “απουσία νόσου” ή “ελάχιστη νόσος”, NRS = Αριθμητική Κλίμακα

#### Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (IXORA-Peds) εντάχθηκαν 201 παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας (όπως ορίζεται από βαθμολογία sPGA  $\geq 3$ , προσβολή  $\geq 10\%$  του εμβαδού επιφανείας σώματος και βαθμολογία PASI  $\geq 12$ ), τα οποία ήταν υποψήφια για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία ή των οποίων η νόσος ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη με τοπική θεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (n=56), ετανερσέπτη (n=30) ή Taltz (n=115) με διαστρωμάτωση της δόσολογίας με βάση το σωματικό βάρος:

<25 kg: 40 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 20 mg Q4W (n=4)

25 kg έως 50 kg: 80 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 40 mg Q4W (n=50)

>50 kg: 160 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg Q4W (n=147)

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ετανερσέπτη (ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση) λάμβαναν 0,8 mg/kg, χωρίς η δόση να υπερβαίνει τα 50 mg, κάθε εβδομάδα από την Εβδομάδα 0 έως την Εβδομάδα 11.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας και οριστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιτύχει το συνδυαστικό κύριο τελικό σημείο βαθμολογίας sPGA «0» (καθαρό) ή «1» (σχεδόν καθαρό) με βελτίωση κατά τουλάχιστον 2 βαθμούς από την ένταξη στη μελέτη, καθώς και το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιτύχει μία μείωση της βαθμολογίας PASI κατά τουλάχιστον 75% (PASI 75) από την ένταξη στη μελέτη.

Άλλες εκβάσεις που αξιολογήθηκαν την Εβδομάδα 12 περιλάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιτύχει PASI 90, PASI 100, βαθμολογία sPGA «0» και βελτίωση της ένταξης κνησμού, μετρούμενης ως μείωση κατά τουλάχιστον 4 βαθμούς σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης κνησμού 11 βαθμών.

Οι ασθενείς είχαν διάμεση βαθμολογία PASI 17 κατά την ένταξη στη μελέτη που κυμαινόταν μεταξύ 12 και 49. Η βαθμολογία sPGA κατά την ένταξη στη μελέτη αντιστοιχούσε σε σοβαρή ή πολύ σοβαρή νόσο στο 49% των ασθενών. Από όλους τους ασθενείς, το 22% είχε λάβει προηγούμενη

φωτοθεραπεία και το 32% είχε λάβει προηγούμενη συμβατική συστηματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης.

Το 25% των ασθενών (n=43) ήταν ηλικίας κάτω των 12 ετών (14% των ασθενών [n=24] ήταν 6-9 ετών και 11% των ασθενών [n=19] ήταν 10-11 ετών), το 75% των ασθενών (n=128) ήταν ηλικίας 12 ετών και άνω.

Τα δεδομένα κλινικής ανταπόκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8. Δεδομένα Αποτελεσματικότητας σε Παιδιατρικούς Ασθενείς με Ψωρίαση κατά Πλάκας, NRI**

Τελικά Σημεία	Taltz <sup>α</sup> (N=115) n (%)	Εικονικό φάρμακο (N=56) n (%)	Διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)	Ετανερσέπτη <sup>β</sup> (N=30) n (%)	Διαφορά έναντι ετανερσέπτης (95% CI) <sup>β</sup>
sPGA «0» (καθαρό) ή «1» (σχεδόν καθαρό) <sup>γ</sup>					
εβδομάδα 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0) <sup>στ</sup>	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
Εβδομάδα 12 <sup>γ</sup>	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0) <sup>στ</sup>	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA «0» (καθαρό) <sup>δ</sup>	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2) <sup>στ</sup>	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75 <sup>γ</sup>					
εβδομάδα 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8) <sup>στ</sup>	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
εβδομάδα 12	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4) <sup>στ</sup>	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
PASI 90 <sup>δ</sup>	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5) <sup>στ</sup>	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
PASI 100 <sup>δ</sup>	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6) <sup>στ</sup>	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
NRS κνησμού (βελτίωση κατά $\geq 4$ βαθμούς) <sup>δ, ε</sup>	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9) <sup>στ</sup>	Δεν αξιολογήθηκε	---

Συντομογραφίες: N = Αριθμός ασθενών στον πληθυσμό πρόθεσης-προς-θεραπεία, NRI = Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς.

<sup>α</sup> Την Εβδομάδα 0, οι ασθενείς έλαβαν Taltz 160 mg, 80 mg ή 40 mg, και στη συνέχεια λάμβαναν Taltz 80 mg, 40 mg ή 20 mg κάθε 4 εβδομάδες, ανάλογα με την κατηγορία σωματικού βάρους, για 12 εβδομάδες.

<sup>β</sup> Οι συγκρίσεις με την ετανερσέπτη πραγματοποιήθηκαν εντός του υποπληθυσμού ασθενών εκτός των ΗΠΑ και του Καναδά με σοβαρή Ps (N για Taltz = 38).

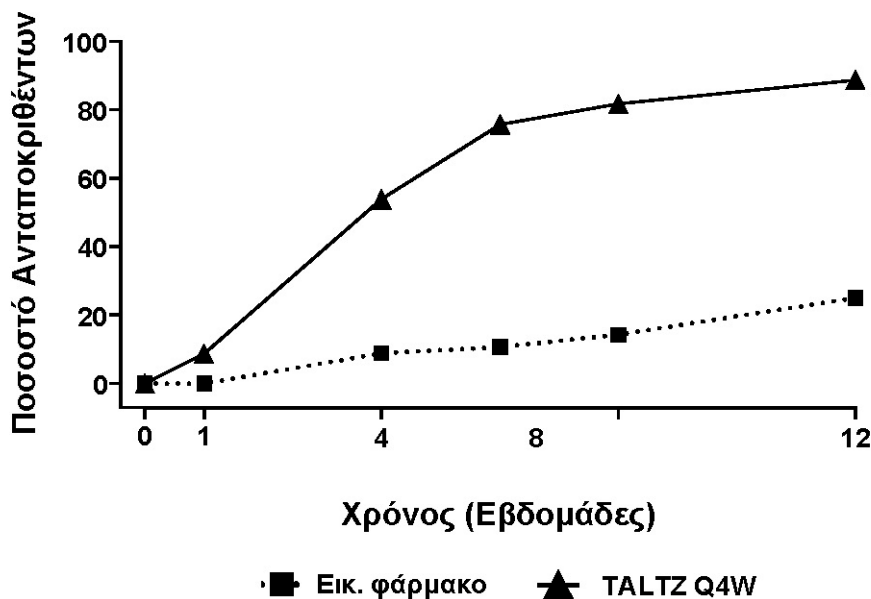
<sup>γ</sup> Συνδυαστικά Κύρια τελικά σημεία.

<sup>δ</sup> Αποτελέσματα την Εβδομάδα 12.

<sup>ε</sup> NRS κνησμού (βελτίωση κατά  $\geq 4$ ) σε ασθενείς με NRS κνησμού  $\geq 4$  κατά την ένταξη στη μελέτη. Ο αριθμός ασθενών του πληθυσμού ITT με Βαθμολογία NRS Κνησμού  $\geq 4$  κατά την ένταξη στη μελέτη είναι ο ακόλουθος: Taltz, n = 83, Εικονικό φάρμακο, n = 40.

<sup>στ</sup> p<0,001

**Εικόνα 2. Ποσοστό Ασθενών που Πέτυχαν PASI 75 στην Παιδιατρική Ψωρίαση έως την Εβδομάδα 12**



Οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με ιξεκιζουμάμπη είχαν κλινικά σημαντικές υψηλότερες ανταποκρίσεις CDLQI/DLQI (0,1) την Εβδομάδα 12 (NRI) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν εμφανής ήδη από την Εβδομάδα 4.

Παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις την Εβδομάδα 12 από την ένταξη στη μελέτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην ψωρίαση ονύχων (σύμφωνα με τις μετρήσεις του Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης Ονύχων [NAPSI=0: Taltz 18% (6/34), εικονικό φάρμακο 0% (0/12)]), στην ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Ψωρίασης Τριχωτού της Κεφαλής [PSSI=0: Taltz 69% (70/102), εικονικό φάρμακο 16% (8/50)]) και στην παλαμοπελματιαία ψωρίαση (όπως μετρήθηκε με βάση το Δείκτη Σοβαρότητας της Παλαμοπελματιαίας Ψωρίασης [PPASI 75: Taltz 53% (9/17), εικονικό φάρμακο 11% (1/9)]).

### Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Taltz αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε 780 ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα ( $\geq 3$  διογκωμένες και  $\geq 3$  ευαίσθητες αρθρώσεις). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν διάγνωση ψωριασικής αρθρίτιδας (Κριτήρια Ταξινόμησης Ψωριασικής Αρθρίτιδας [CASPAR]) με μέση διάρκεια νόσου 5,33 έτη. Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς είχαν επίσης δερματικές βλάβες ψωρίασης κατά πλάκας (94,0%) ή τεκμηριωμένο ιστορικό ψωρίασης κατά πλάκας, με 12,1% των ασθενών να παρουσιάζουν μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Πάνω από 58,9% και 22,3% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα, αντίστοιχα, κατά την είσοδο στη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ανταπόκριση ACR 20 (Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας [ACR]) κατά την Εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη Ψωριασικής Αρθρίτιδας 1 (SPIRIT-P1), ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογική θεραπεία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου, αδαλιμουμάμπης 40 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (ενεργό σκέλος ελέγχου), Taltz 80 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 80 mg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (Q4W). Και τα δύο δοσολογικά σχήματα του Taltz περιλάμβαναν δόση έναρξης 160 mg. Το 85,3% των ασθενών σε αυτή τη μελέτη είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με  $\geq 1$  cDMARD. Το 53% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα MTX σε μέση εβδομαδιαία δόση 15,8 mg. Στο 67% των ασθενών που λάμβαναν

ταυτόχρονα MTX, η δόση ήταν 15 mg ή μεγαλύτερη. Ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας με ανεπαρκή ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 16 έλαβαν θεραπεία διάσωσης (τροποποίηση της προηγούμενης θεραπείας). Οι ασθενείς που λάμβαναν Taltz Q2W ή Q4W εξακολούθησαν να λαμβάνουν τη δόση του Taltz που τους είχε αποδοθεί αρχικά. Οι ασθενείς που λάμβαναν αδαλιμουμάμπη ή εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε αναλογία 1:1 σε Taltz Q2W ή Q4W κατά την εβδομάδα 16 ή 24 με βάση την κατάσταση ανταπόκρισής τους.

Στη Μελέτη Ψωριασικής Αρθρίτιδας 2 (SPIRIT-P2) εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αντι-TNF παράγοντα και διέκοψαν τον αντι-TNF παράγοντα λόγω είτε έλλειψης αποτελεσματικότητας είτε δυσανεξίας (ασθενείς αντι-TNF-IR). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου, Taltz 80 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 80 mg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (Q4W). Και τα δύο σχήματα του Taltz περιλάμβαναν δόση έναρξης 160 mg. Το 56% και το 35% των ασθενών είχαν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε 1 αντι-TNF παράγοντα ή 2 αντι-TNF παράγοντες, αντίστοιχα. Στη μελέτη SPIRIT-P2 αξιολογήθηκαν 363 ασθενείς, από τους οποίους 41% λάμβαναν ταυτόχρονα MTX σε μέση εβδομαδιαία δόση 16,1 mg. Σε 73,2% των ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονα MTX, η δόση ήταν 15 mg ή μεγαλύτερη. Ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας με ανεπαρκή ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 16 έλαβαν θεραπεία διάσωσης (τροποποίηση της προηγούμενης θεραπείας). Οι ασθενείς που λάμβαναν Taltz Q2W ή Q4W εξακολούθησαν να λαμβάνουν τη δόση του Taltz που τους είχε δοθεί αρχικά. Οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε αναλογία 1:1 σε Taltz Q2W ή Q4W κατά την εβδομάδα 16 ή 24 με βάση την κατάσταση ανταπόκρισής τους.

#### Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με Taltz είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά την Εβδομάδα 24 (βλ. Πίνακα 9).

**Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητα στις μελέτες SPIRIT-P1 και SPIRIT-P2 κατά την εβδομάδα 24**

Καταληκτικά Σημεία	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο ως προς το Ποσοστό Ανταπόκρισης (95% CI)	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
<b>Ανταπόκριση ACR 20, n (%)</b>												
Εβδ. 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) <sup>γ</sup>	31,9 (19,1, 44,8) <sup>γ</sup>	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) <sup>γ</sup>	28,5 (17,1, 39,8) <sup>γ</sup>	
<b>Ανταπόκριση ACR 50, n (%)</b>												
Εβδ. 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) <sup>γ</sup>	31,5 (19,7, 43,3) <sup>γ</sup>	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) <sup>γ</sup>	28,3 (19,0, 37,5) <sup>γ</sup>	
<b>Ανταπόκριση ACR 70, n (%)</b>												
Εβδ. 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) <sup>γ</sup>	28,3 (18,2, 38,5) <sup>γ</sup>	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) <sup>γ</sup>	12,2 (6,4, 18,0) <sup>γ</sup>	
<b>Ελάχιστη Ενεργότητα Νόσου (MDA) n (%)</b>												
Εβδ. 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) <sup>α</sup>	25,7 (14,0, 37,4) <sup>γ</sup>	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) <sup>γ</sup>	20,2 (12,0, 28,4) <sup>γ</sup>	

Ανταπόκριση ACR 50 και PASI 100 σε ασθενείς με ψωριασική προσβολή του δέρματος $\geq 3\%$ του BSA κατά την είσοδο στη μελέτη, n (%)											
Εβδ. 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) <sup>γ</sup>	30,7 (18,4, 43,0) <sup>β</sup>	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) <sup>γ</sup>	14,7 (6,3, 23,1) <sup>γ</sup>

Συντομογραφίες: ACR 20/50/70 = ποσοστό ανταπόκρισης 20%/50%/70% σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας, ADA = αδαλιμουμάμπη, BSA = εμβαδό επιφάνειας σώματος, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Q4W = Taltz 80 mg κάθε 4 εβδομάδες, Q2W = Taltz 80 mg κάθε 2 εβδομάδες, N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό ανάλυσης, n = αριθμός ασθενών στην καθορισμένη κατηγορία, NRI = απόδοση χαρακτηρισμού μη ανταποκριθέντος ασθενούς, PASI 100 = βελτίωση κατά 100% στον δείκτη έκτασης και σοβαρότητας της ψωρίασης, PBO = εικονικό φάρμακο.

Σημείωση: οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης κατά την εβδομάδα 16 ή διέκοψαν τη θεραπεία ή δεν είχαν πλήρη δεδομένα θεωρήθηκαν μη ανταποκριθέντες ασθενείς για τις αναλύσεις της εβδομάδας 24.

Τα συγχωρηγούμενα cDMARD περιλάμβαναν MTX, λεφλουνομίδη και σουλφασαλαζίνη.

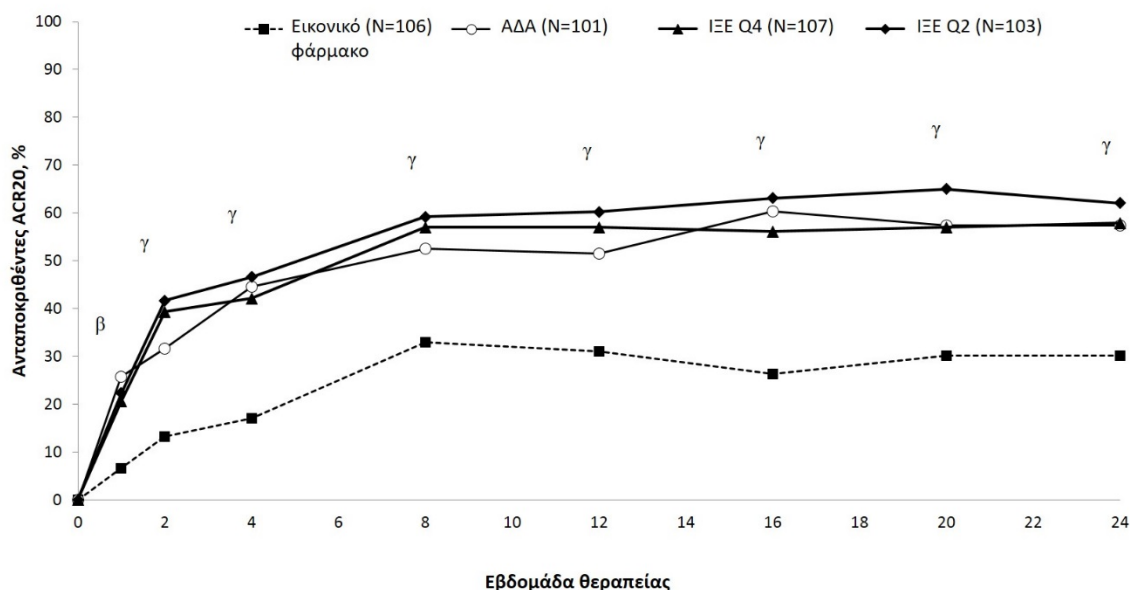
$\alpha$   $p < 0,05$ ,  $\beta$   $p < 0,01$ ,  $\gamma$   $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στους ασθενείς με προϋπάρχουσα δακτυλίτιδα ή ενθεσίτιδα, η θεραπεία με Taltz Q4W οδήγησε σε βελτίωση της δακτυλίτιδας και της ενθεσίτιδας κατά την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (υποχώρηση: 78% έναντι 24%,  $p < 0,001$  και 39% έναντι 21%,  $p < 0,01$ , αντίστοιχα).

Στους ασθενείς με προσβολή  $\geq 3\%$  του BSA, η βελτίωση της κάθαρσης του δέρματος κατά την Εβδομάδα 12, όπως αξιολογείται με βάση βελτίωση κατά 75% του Δείκτη Έκτασης και Σοβαρότητας της Ψωρίασης (PASI 75), ήταν 67% (94/141) για εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα Q4W και 9% (12/134) για εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ). Η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75, PASI 90 και PASI 100 κατά την Εβδομάδα 24 ήταν μεγαλύτερη με το Taltz Q4W σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ). Στους ασθενείς με συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, το δοσολογικό σχήμα Taltz Q2W επέδειξε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης PASI 75, PASI 90 και PASI 100 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ) και παρουσίασε κλινικά σημαντικό όφελος έναντι του δοσολογικού σχήματος Q4W.

Οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία με το Taltz ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνες με το εικονικό φάρμακο, ήδη από την εβδομάδα 1 για την ανταπόκριση ACR 20, από την εβδομάδα 4 για την ανταπόκριση ACR 50 και από την εβδομάδα 8 για την ανταπόκριση ACR 70, ενώ διατηρήθηκαν έως και την εβδομάδα 24.

**Εικόνα 3. Ανταπόκριση ACR 20 στη μελέτη SPIRIT-P1 σε συνάρτηση με τον χρόνο έως και την Εβδομάδα 24**



Τόσο για το Taltz Q2W όσο και για το Taltz Q4W:  $\beta$   $p < 0,01$  και  $\gamma$   $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στις μελέτες SPIRIT-P1 και SPIRIT-P2, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ανταποκρίσεις ACR 20/50/70 στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, ανεξάρτητα από το κατά πόσον λάμβαναν ταυτόχρονα cDMARD, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με MTX, ή όχι.

Στις μελέτες SPIRIT-P1 και SPIRIT-P2, καταδείχθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις συνιστώσες των βαθμολογιών ACR, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του πόνου από τους ασθενείς. Κατά την Εβδομάδα 24, το ποσοστό των ασθενών που είχαν επιτύχει ανταπόκριση με βάση τα τροποποιημένα Κριτήρια Ανταπόκρισης Ψωριασικής Αρθρίτιδας (PsARC) ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη SPIRIT-P1, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 52, όπως αξιολογήθηκε με βάση την ανταπόκριση ACR 20/50/70, την MDA, την υποχώρηση της ενθεσίτιδας, την υποχώρηση της δακτυλίτιδας και τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 75/90/100.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz αποδείχθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη διάρκεια της νόσου, το αρχικό σωματικό βάρος, την αρχική ψωρίαση δέρματος, τα αρχικά επίπεδα CRP, τον αρχικό δείκτη DAS28-CRP, τη συχορήγηση κορτικοστεροειδών και την προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα. Το Taltz ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε βιολογικό παράγοντα και σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες είχε αποτύχει.

#### Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη SPIRIT-P1, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως η μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και τις συνιστώσες της, η Βαθμολογία Διάβρωσης (ES) και η βαθμολογία Στένωσης του Μεσάρθριου Διαστήματος (JSN) στις Εβδομάδες 24 και 52, σε σύγκριση με την είσοδο στη μελέτη. Τα δεδομένα της Εβδομάδας 24 παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10 Μεταβολή στην τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp στη μελέτη SPIRIT-P1**

					Διαφορά από το Εικονικό Φάρμακο (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Μέση τιμή βαθμολογίας κατά την είσοδο στη μελέτη (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	Δεν έχει εφαρμογή	Δεν έχει εφαρμογή
Μεταβολή από την είσοδο στη μελέτη κατά την Εβδομάδα 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) <sup>β</sup>	-0,42 (-0,66,-0,19) <sup>γ</sup>

*Συντομογραφίες: ADA = αδαλιμουμάμπη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Q4W = Taltz 80 mg κάθε 4 εβδομάδες, Q2W = Taltz 80 mg κάθε 2 εβδομάδες, LSM = μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων, N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό ανάλυσης, PBO = εικονικό φάρμακο, SE = τυπικό σφάλμα, SD = τυπική απόκλιση.*

*<sup>β</sup> p<0,01, <sup>γ</sup> p<0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.*

Η ακτινολογική εξέλιξη της βλάβης στις αρθρώσεις ανεστάλη με το Taltz (Πίνακας 10) κατά την Εβδομάδα 24 και το ποσοστό των ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων (ορίζεται ως μεταβολή της mTSS  $\leq 0,5$  από την είσοδο στη μελέτη) από την τυχαιοποίηση έως την Εβδομάδα 24 ήταν 94,8% για το Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ), 89,0% για το Taltz Q4W ( $p = 0,026$ ), 95,8% για την αδαλιμουμάμπη ( $p < 0,001$ ) όλα σε σύγκριση με 77,4% για το εικονικό φάρμακο. Κατά την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή από την είσοδο στη μελέτη στην mTSS ήταν 0,27 για το εικονικό φάρμακο / Taltz Q4W, 0,54 για το Taltz Q4W / Taltz Q4W και 0,32 για την αδαλιμουμάμπη/Taltz Q4W. Το ποσοστό ασθενών χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της βλάβης στις αρθρώσεις από την τυχαιοποίηση έως την Εβδομάδα 52 ήταν 90,9% για το εικονικό φάρμακο / Taltz Q4W, 85,6% για το Taltz Q4W / Taltz Q4W και 89,4% για την αδαλιμουμάμπη / Taltz Q4W.

#### *Λειτουργικότητα και σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής*

Τόσο στη μελέτη SPIRIT-P1 όσο και τη μελέτη SPIRIT-P2, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz Q2W ( $p < 0,001$ ) και Q4W ( $p < 0,001$ ) εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως αξιολογήθηκε μέσω του Δείκτη Αναπηρίας του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας (HAQ-DI) κατά την Εβδομάδα 24, η οποία διατηρήθηκε κατά την Εβδομάδα 52 στη μελέτη SPIRIT-P1.

Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz ανέφεραν βελτίωση της ποιότητας ζωής, όπως μετριέται μέσω της βαθμολογίας της Σύνοψης Σωματικής Συνιστώσας του Συνοπτικού Ερωτηματολογίου Υγείας 36 Ερωτήσεων (SF-36 PCS) ( $p < 0,001$ ). Καταδείχτηκε επίσης βελτίωση στην κόπωση, όπως αξιολογήθηκε μέσω των βαθμολογιών της αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης (NRS) της σοβαρότητας της κόπωσης ( $p < 0,001$ ).

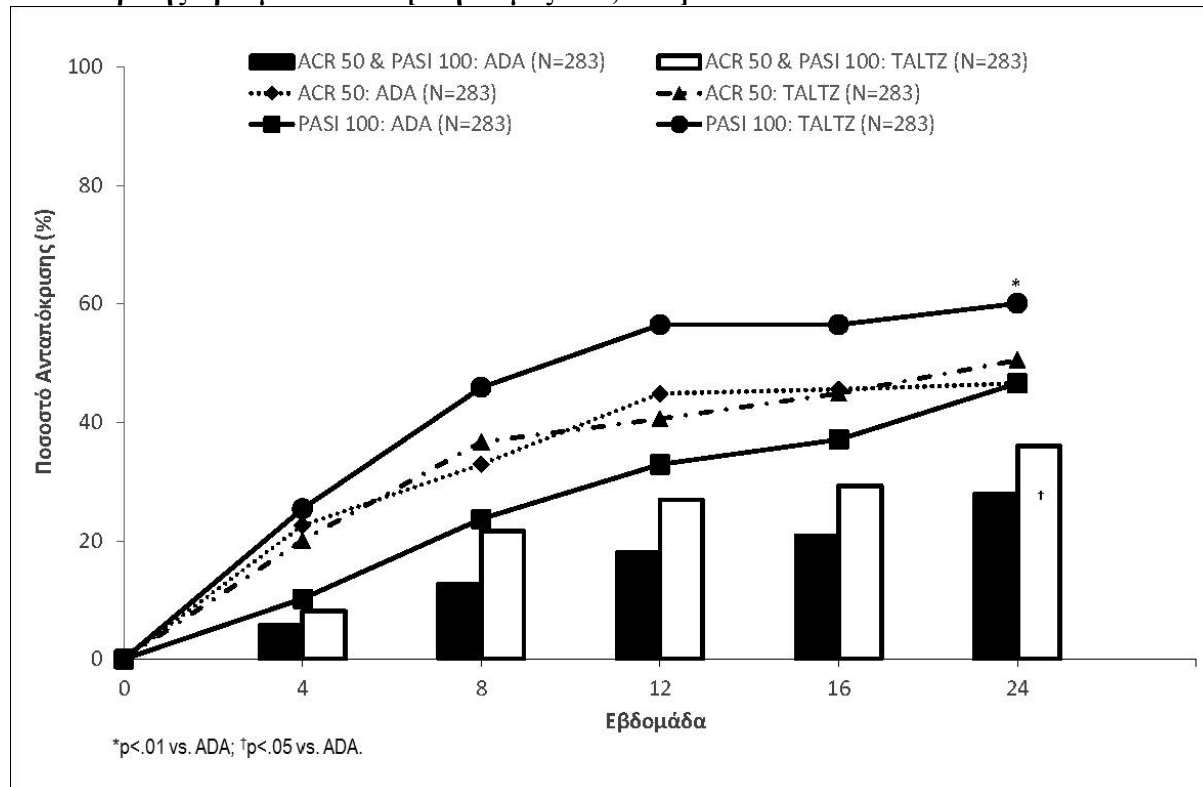
#### *Άμεσα συγκριτική μελέτη Φάσης 4, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz διερευνήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, τυφλή για τον αξιολογητή, παράλληλων ομάδων μελέτη (SPIRIT-H2H) σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμπη (ADA), σε 566 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (bDMARD). Έγινε διαστρωμάτωση των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης με βάση την ταυτόχρονη χρήση cDMARD και την παρουσία μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης (PASI $\geq 12$ , BSA $\geq 10$  και sPGA $\geq 3$ ).

Το Taltz ήταν ανώτερο της ADA στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης: ταυτόχρονη επίτευξη ανταπόκρισης στο ACR 50 και στον δείκτη PASI 100 την Εβδομάδα 24 (Taltz 36,0% έναντι ADA 27,9%,  $p = 0,036$ , διάστημα εμπιστοσύνης 95% [0,5%, 15,8%]). Το Taltz έδειξε επίσης μη κατώτερη (προκαθορισμένο περιθώριο -12%) σε σύγκριση με την ADA στο ACR 50 (ανάλυση

ITT: Taltz 50,5% έναντι ADA 46,6%, διαφορά 3,9% έναντι ADA, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-4,3%, 12,1%], ανάλυση PPS Taltz: 52,3%, ADA: 53,1%, διαφορά: -0,8% [CI: -10,3%, 8,7%]) και ανωτερότητα στον δείκτη PASI 100 την Εβδομάδα 24 (60,1% με Taltz έναντι 46,6% με ADA,  $p = 0,001$ ), τα οποία ήταν τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

**Εικόνα 4. Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο (ταυτόχρονη ανταπόκριση ACR 50 & PASI 100) και Κύρια Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία (ACR 50, PASI 100) Ποσοστά ανταπόκρισης Εβδομάδα 0 - 24 [πληθυσμός ITT, NRI]\*\***



\*\* Taltz 160 mg την Εβδομάδα 0, στη συνέχεια 80 mg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας ή 160 mg την Εβδομάδα 0, στη συνέχεια 80 mg κάθε 4 εβδομάδες για άλλους ασθενείς, ADA 80 mg την Εβδομάδα 0, στη συνέχεια 40 mg κάθε 2 εβδομάδες από την Εβδομάδα 1 για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας ή 40 mg την Εβδομάδα 0, στη συνέχεια 40 mg κάθε 2 εβδομάδες για άλλους ασθενείς.

Το επίπεδο σημαντικότητας παρασχέθηκε μόνο για το καταληκτικό σημείο το οποίο ήταν προκαθορισμένο και εξετάστηκε με έλεγχο πολλαπλότητας.

#### Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Taltz αξιολογήθηκαν σε συνολικά 960 ενήλικους ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα σε τρεις τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (δύο σε ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα και μία σε μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα).

#### Ακτινογραφικά Επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Taltz αξιολογήθηκαν συνολικά σε 657 ασθενείς σε δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (COAST-V και COAST-W) σε ενήλικους ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται με βάση το Δείκτη Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI)  $\geq 4$  και βαθμολογία οσφυαλγίας  $\geq 4$  σε μία αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης παρά τη λήψη θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Κατά την έναρξη και των δύο μελετών, οι ασθενείς είχαν συμπτώματα αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας για ένα μέσο χρονικό διάστημα 17 ετών (διάμεσο χρονικό διάστημα 16 ετών). Κατά την έναρξη των μελετών, περίπου το 32% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με ένα cDMARD.



Η μελέτη COAST-V αξιολόγησε 341 ασθενείς που δεν είχαν λάβει βιολογικούς παράγοντες στο παρελθόν, οι οποίοι λάμβαναν είτε θεραπεία με Taltz 80 mg ή 160 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 4 εβδομάδες (Q4W), ή με αδαλιμουμάμπη 40 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την Εβδομάδα 16 για να λαμβάνουν Taltz (αρχική δόση 160 mg, ακολουθούμενη από 80 mg Q2W ή Q4W). Οι ασθενείς που λάμβαναν αδαλιμουμάμπη τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την Εβδομάδα 16 για να λαμβάνουν Taltz (80 mg Q2W ή Q4W).

Η μελέτη COAST-W αξιολόγησε 316 ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν 1 ή 2 αναστολείς TNF (το 90% των ασθενών είχαν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση και το 10% είχαν δυσανεξία στους αναστολείς TNF). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με Taltz 80 ή 160 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg Q2W ή Q4W, ή με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου την Εβδομάδα 16 για να λαμβάνουν Taltz (αρχική δόση 160 mg, ακολουθούμενη από 80 mg Q2W ή Q4W).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ASAS40 (Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας 40) την Εβδομάδα 16.

#### Κλινική Ανταπόκριση

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Taltz 80 mg Q2W ή 80 mg Q4W παρουσίασαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στις ανταποκρίσεις ASAS40 και ASAS20 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 11). Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες στους ασθενείς ανεξάρτητα από τις συγχορηγούμενες θεραπείες. Στη μελέτη COAST-W, ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από τον αριθμό προηγούμενων αναστολέων TNF.

**Πίνακας 11. Δεδομένα αποτελεσματικότητας στις μελέτες COAST-V και COAST-W κατά την Εβδομάδα 16**

	Μελέτη COAST-V, ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικούς παράγοντες				Μελέτη COAST-W, ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολείς TNF		
	Taltz 80 mg Q4W <sup>a</sup> (N=81)	Εικονικό φάρμακο (N=87)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>c</sup>	Αδαλιμουμάμπη 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W <sup>γ</sup> (N=114)	Εικονικό φάρμακο (N=104)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο <sup>c</sup>
Ανταπόκριση ASAS20 <sup>β</sup> , 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)**
Ανταπόκριση ASAS40 <sup>β,γ</sup> , 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)*
<b>ASDAS</b>							
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης Έναρξη Μελέτης	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3, -0,7) ***	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3, -0,8) ***
	3,7	3,9		3,7	4,2	4,1	
<b>Βαθμολογία BASDAI</b>							
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης Έναρξη Μελέτης	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1, -0,9)***	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8, -0,7) ***
	6,8 <sup>θ</sup>	6,8 <sup>θ</sup>		6,7 <sup>θ</sup>	7,5	7,3	
<b>SPARCC Σπονδυλικής Στήλης στην MRI<sup>δ</sup></b>							
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης Έναρξη Μελέτης	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6, -6,4)***	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0, -2,5) **
	14,5	15,8		20,0	8,3	6,4	
BASDAI50 <sup>ε</sup> n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4, 38,1)***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) <sup>θ</sup>	10 (9,6%) <sup>θ</sup>	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS <2,1, n (%) (Χαμηλή Ενεργότητα Νόσου), NRI	35 (43,2%) <sup>η</sup>	11 (12,6%) <sup>η</sup>	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8%)* <sup>η</sup>	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (Ανενεργή Νόσος), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2, 22,3) **	14 (15,6%)* <sup>η</sup>	4 (3,5%) <sup>θ</sup>	1 (1,0%) <sup>θ</sup>	2,5 (-1,3, 6,4)
ASAS HI <sup>στ</sup> Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης Έναρξη Μελέτης	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0, -0,3) *	-2,3*	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9, -0,1) *
	7,5	8,1		8,2	10,0	9,0	

SF-36 PCS								
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης	7,7	3,6	4,1 (1,9, 6,2) ***	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0, 7,4)	
Έναρξη Μελέτης	34,0	32,0		33,5	27,5	30,6	***	

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας, NRI = Απόδοση Χαρακτηρισμού μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς. Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

ASAS HI = Δείκτης Υγείας Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας, ASDAS = Βαθμολογία Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας, BASDAI = Δείκτης Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath, CFB = μεταβολή της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της μελέτης κατά την Εβδομάδα 16, SPARCC Σπονδυλικής Στήλης στην MRI = Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα, Αξιολόγηση Σπονδυλικής Στήλης στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (κλίμακα 23 δισκοσπονδυλικών μονάδων)

<sup>a</sup> Την Εβδομάδα 0, οι ασθενείς λάμβαναν Taltz 80 mg ή 160 mg.

<sup>β</sup> Ανταπόκριση ASAS20 ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 20\%$  και μία απόλυτη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης  $\geq 1$  μονάδα (εύρος 0 έως 10) σε  $\geq 3$  από 4 πεδία (Συνολική Εκτίμηση του Ασθενούς, Άλγος Σπονδυλικής Στήλης, Λειτουργικότητα και Φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης  $\geq 20\%$  και  $\geq 1$  μονάδας (εύρος 0 έως 10) στο εναπομείναν πεδίο. Ανταπόκριση ASAS40 ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 40\%$  και μία απόλυτη βελτίωση  $\geq 2$  μονάδες σε  $\geq 3$  από 4 πεδία χωρίς οποιαδήποτε επιδείνωση στο εναπομείναν πεδίο.

<sup>γ</sup> Πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

<sup>δ</sup> Οι αριθμοί των ασθενών ITT με δεδομένα MRI κατά την έναρξη της μελέτης είναι οι ακόλουθοι: Μελέτη COAST-V: Taltz: n = 81, Εικ. φάρμακο: n = 82, Αδαλιμουμάμπη: n=85. Μελέτη COAST-W: Taltz: n = 58, Εικ. φάρμακο: n = 51.

<sup>ε</sup> Η ανταπόκριση BASDAI50 ορίστηκε ως βελτίωση  $\geq 50\%$  της βαθμολογίας BASDAI από την έναρξη της μελέτης.

<sup>στ</sup> ASAS HI: Δείκτης Υγείας Διεθνούς Εταιρείας Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας (ASAS HI) σε όλα τα πεδία.

<sup>ζ</sup> Οι τιμές που αναφέρονται αντιστοιχούν σε εκατοστιαία (%) διαφορά (95% CI) για τις κατηγορικές μεταβλητές και σε διαφορά LSM (95% CI) για τις συνεχείς μεταβλητές.

<sup>η</sup> Post hoc ανάλυση, χωρίς διόρθωση πολλαπλότητας.

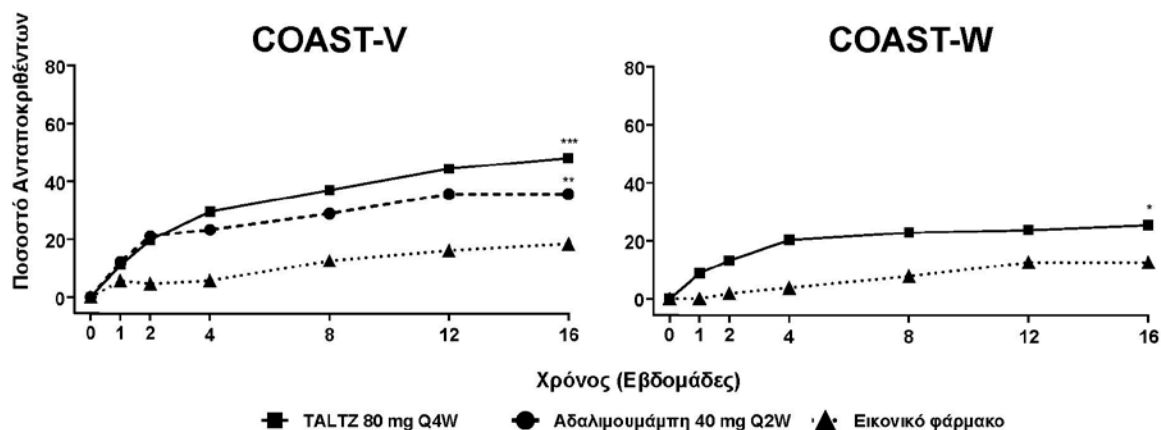
<sup>θ</sup> Προκαθορισμένη αλλά χωρίς περιορισμό πολλαπλότητας.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Υπήρξαν βελτιώσεις στις κύριες συνιστώσες των κριτηρίων ανταπόκρισης ASAS40 (άλγος σπονδυλικής στήλης, BASFI, συνολική εκτίμηση του ασθενούς, δυσκαμψία) και σε άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της CRP, την Εβδομάδα 16.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 ανά επίσκεψη στις μελέτες COAST-V και COAST-W παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.

**Εικόνα 5. Ανταποκρίσεις ASAS40 στις μελέτες COAST-V και COAST-W έως την Εβδομάδα 16, NRI<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Παρόμοια ανταπόκριση ως προς το ASAS40 παρατηρήθηκε στους ασθενείς ανεξάρτητα από τα επίπεδα CRP κατά την έναρξη της μελέτης, καθώς και τις βαθμολογίες ASDAS και SPARCC σπονδυλικής στήλης στην MRI κατά την έναρξη της μελέτης. Η ανταπόκριση ASAS40 παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη διάρκεια της νόσου, το σωματικό βάρος κατά την έναρξη της μελέτης, τη βαθμολογία BASDAI κατά την έναρξη της μελέτης και την προηγούμενη βιολογική θεραπεία.

Στις μελέτες COAST-V και COAST-W, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 52, όπως αξιολογήθηκε με βάση τα καταληκτικά σημεία που παρουσιάζονται στον Πίνακα 11, συμπεριλαμβανομένων των ποσοστών ανταπόκρισης ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI και ASAS HI.

#### *Σχετιζόμενες με την Υγεία Εκβάσεις*

Το άλγος στη σπονδυλική στήλη παρουσίασε βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου ήδη από την Εβδομάδα 1, οι οποία διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 16 [Taltz έναντι εικονικού φαρμάκου: μελέτη COAST-V: -3,2 έναντι -1,7, μελέτη COAST-W: -2,4 έναντι -1,0], η κόπωση και η σπονδυλική κινητικότητα παρουσίασαν βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 16. Οι βελτιώσεις στο άλγος της σπονδυλικής στήλης, την κόπωση και την κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 52.

#### Μη Ακτινογραφικά Επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Taltz αξιολογήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη που περιλάμβανε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 52 εβδομάδων (COAST-X) σε 303 ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με ενεργό αξονική σπονδυλαρθρίτιδα για τουλάχιστον 3 μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύονταν από αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή/και ιερολαγονίτιδα σε τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRI) και να μην έχουν οριστικές ακτινολογικές ενδείξεις δομικής βλάβης στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο, όπως ορίζεται με βάση το Δείκτη Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI)  $\geq 4$  και άλγος στη σπονδυλική στήλη  $\geq 4$  σε μία Αριθμητική Κλίμακα Αξιολόγησης (NRS) από το 0 έως το 10, παρά τη λήψη θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με Taltz είτε 80 mg είτε 160 mg την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή 80 mg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W), ή με εικονικό φάρμακο. Προσαρμογή της δόσης ή/και η έναρξη συγχορηγούμενων φαρμακευτικών φαρμάκων (ΜΣΑΦ, cDMARD, κορτικοστεροειδή, αναλγητικά) επιτρεπόταν, ξεκινώντας από την Εβδομάδα 16.

Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν συμπτώματα μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένης axSpA για ένα μέσο διάστημα 11 ετών. Περίπου το 39% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με ένα cDMARD.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ASAS40 (Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης Σπονδυλαρθρίτιδας 40) την Εβδομάδα 16.

#### Κλινική Ανταπόκριση

Υψηλότερα ποσοστά ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Taltz 80 mg Q4W πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 12). Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα από τις συγχωρηγούμενες θεραπείες.

**Πίνακας 12. Δεδομένα αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 16 στη μελέτη COAST-X, NRI<sup>α,β</sup>**

	<b>Taltz 80 mg Q4W<sup>γ</sup></b> <b>(N=96)</b>	<b>Εικονικό</b> <b>φάρμακο</b> <b>(N=105)</b>	<b>Διαφορά από το</b> <b>εικονικό φάρμακο<sup>η</sup></b>
Ανταπόκριση ASAS20 <sup>δ</sup> , n (%) <sup>η</sup> , NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5, 28,8)*
Ανταπόκριση ASAS40 <sup>δ,ε</sup> , n (%) <sup>η</sup> , NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2, 28,5)**
<b>ASDAS</b>			
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
<i>Έναρξη Μελέτης</i>	3,8	3,8	
<b>Βαθμολογία BASDAI</b>			
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3, -0,1) *
<i>Έναρξη Μελέτης</i>	7,0	7,2	
<b>MRI SIJ SPARCC<sup>στ</sup></b>			
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
<i>Έναρξη Μελέτης</i>	5,1	6,3	
ASDAS <2,1, n (%) (Χαμηλή Ενεργότητα Νόσου), NRI <sup>ς</sup>	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3, 26,3) **
<b>SF-36 PCS</b>			
Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης	8,1	5,2	2,9 (0,6, 5,1) *
<i>Έναρξη Μελέτης</i>	33,5	32,6	

<sup>α</sup> Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας, NRI = Απόδοση Χαρακτηρισμού μη Ανταποκριθέντος Ασθενούς. ASDAS = Βαθμολογία Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας, BASDAI = Δείκτης Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath, Μεταβολή από την Έναρξη της Μελέτης = μεταβολή της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της μελέτης κατά την Εβδομάδα 16, MRI SIJ SPARCC = Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα, Βαθμολογία Ιερολαγόνιας Άρθρωσης στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.

<sup>β</sup> Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

<sup>γ</sup> Την Εβδομάδα 0, οι ασθενείς έλαβαν Taltz 80 mg ή 160 mg.

<sup>δ</sup> Ανταπόκριση ASAS20 ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 20\%$  και μία απόλυτη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης  $\geq 1$  μονάδα (εύρος 0 έως 10) σε  $\geq 3$  από 4 πεδία (Συνολική Εκτίμηση του Ασθενούς, Άλγος Σπονδυλικής Στήλης, Λειτουργία και Φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης  $\geq 20\%$  και  $\geq 1$  μονάδας (εύρος 0 έως 10) στο εναπομείναν πεδίο. Ανταπόκριση ASAS40 ορίζεται ως βελτίωση  $\geq 40\%$  και μία απόλυτη βελτίωση  $\geq 2$  μονάδες σε  $\geq 3$  από 4 πεδία χωρίς οποιαδήποτε επιδείνωση στο εναπομείναν πεδίο.

<sup>ε</sup> Πρωτεύον καταληκτικό σημείο την Εβδομάδα 16.

<sup>σ</sup> Οι αριθμοί των ασθενών ITT με δεδομένα MRI κατά την έναρξη της μελέτης και την Εβδομάδα 16 είναι οι ακόλουθοι: Taltz: n = 85, Εικ. φάρμακο: n = 90.

<sup>ς</sup> Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες. Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό ασθενών του πληθυσμού ITT με ASDAS  $\geq 2,1$  κατά την έναρξη της μελέτης.

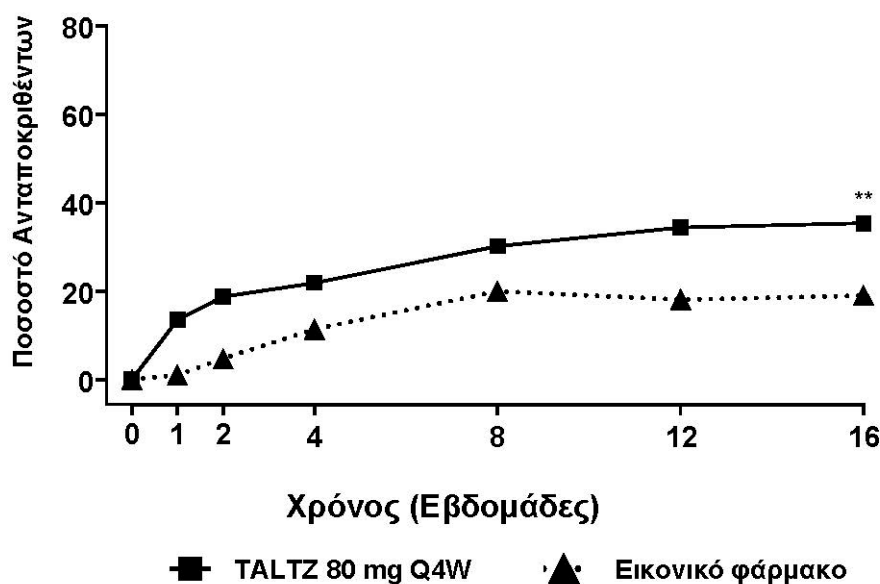
<sup>η</sup> Οι τιμές που αναφέρονται αντιστοιχούν σε εκατοστιαία (%) διαφορά (95% CI) για τις κατηγορικές μεταβλητές και σε διαφορά LSM (95% CI) για τις συνεχείς μεταβλητές.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η βελτίωση στις κύριες συνιστώσες των κριτηρίων ανταπόκρισης ASAS40 (άλγος σπονδυλικής στήλης, BASFI, συνολική εκτίμηση του ασθενούς, δυσκαμψία) και σε άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου ήταν κλινικά σημαντική την Εβδομάδα 16.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ASAS40 ανά επίσκεψη παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.

**Εικόνα 6. Ανταπόκριση ASAS40 έως και την Εβδομάδα 16 στη μελέτη COAST-X, NRI<sup>α</sup>**



<sup>α</sup> Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

\*\*  $p < 0,01$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη COAST-X, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 52, όπως αξιολογήθηκε με βάση τα καταληκτικά σημεία που παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

#### Σχετιζόμενες με την Υγεία Εκβάσεις

Το άλγος στη σπονδυλική στήλη παρουσίασε βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου ήδη από την Εβδομάδα 1, η οποία διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 16 [Taltz έναντι εικονικού φαρμάκου: μελέτη COAST-X: -2,4 έναντι -1,5]. Επιπροσθέτως, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν Taltz σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχαν καλή κατάσταση υγείας (ASAS HI  $\leq 5$ ) την Εβδομάδα 16 και την Εβδομάδα 52.

#### Ανοσοποίηση

Σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, δεν εντοπίστηκαν ανησυχίες ασφάλειας για δύο αδρανοποιημένα εμβόλια (τετάνου και πνευμονιόκοκκου), τα οποία χορηγήθηκαν μετά από δύο δόσεις ιξεκιζουμάμπης (160 mg ακολουθούμενη από μία δεύτερη δόση των 80 mg δύο εβδομάδες αργότερα). Ωστόσο, τα στοιχεία που αφορούν στην ανοσοποίηση ήταν ανεπαρκή για να οδηγήσουν σε συμπεράσματα σχετικά με την επαρκή ανοσολογική απόκριση σε αυτά τα εμβόλια μετά τη χορήγηση του Taltz.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Taltz σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας και της ψωριασικής αρθρίτιδας / αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά μία εφάπαξ υποδόρια δόση ιξεκιζουμάμπης σε ασθενείς με ψωρίαση, μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν εντός 4 έως 7 ημερών, σε ένα δοσολογικό εύρος 5 έως 160 mg. Η μέση (SD) μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) της ιξεκιζουμάμπης μετά από τη δόση έναρξης των 160 mg ήταν 19,9 (8,15)  $\mu\text{g/ml}$ .

Μετά από τη δόση έναρξης των 160 mg, σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε κατά την Εβδομάδα 8 με το δοσολογικό σχήμα των 80 mg Q2W. Οι εκτιμήσεις για τη μέση (SD)  $C_{max,ss}$ , και τη  $C_{trough,ss}$  είναι 21,5 (9,16)  $\mu\text{g/ml}$  και 5,23 (3,19)  $\mu\text{g/ml}$ .

Μετά την αλλαγή από το δοσολογικό σχήμα των 80 mg Q2W στο δοσολογικό σχήμα των 80 mg Q4W κατά την Εβδομάδα 12, η σταθερή κατάσταση θα επιτυγχανόταν μετά από περίπου 10 εβδομάδες. Οι εκτιμήσεις για τη μέση (SD)  $C_{max,ss}$ , και τη  $C_{trough,ss}$  είναι 14,6 (6,04)  $\mu\text{g/ml}$  και 1,87 (1,30)  $\mu\text{g/ml}$ .

Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της ιξεκιζουμάμπης μετά από υποδόρια χορήγηση ήταν 54% έως 90% σε όλες τις αναλύσεις.

### Κατανομή

Από φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, ο μέσος συνολικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν 7,11 l.

### Βιομετασχηματισμός

Η ιξεκιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και αναμένεται να αποδομηθεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών με τον ίδιο τρόπο με εκείνο των ενδογενών ανοσοσφαιρινών.

### Αποβολή

Στη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, η μέση κάθαρση στον ορό ήταν 0,0161 l/hr. Η κάθαρση είναι ανεξάρτητη της δόσης. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής, όπως εκτιμάται από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, είναι 13 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

### Γραμμικότητα / μη γραμμικότητα

Μετά τη χορήγηση μέσω υποδόριας ένεσης σε ένα δοσολογικό εύρος από 5 έως 160 mg η έκθεση (AUC) αυξήθηκε αναλογικά.

### Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες Μεταξύ των Ενδείξεων

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Taltz ήταν παρόμοιες μεταξύ των ενδείξεων της ψωρίασης κατά πλάκας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της ακτινογραφικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας και της μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.

## Ηλικιωμένοι

Από τους 4.204 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν το Taltz σε κλινικές μελέτες, συνολικά 301 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 36 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 1.118 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με Taltz σε κλινικές μελέτες, συνολικά 122 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 6 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με έναν περιορισμένο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών ( $n = 94$  για ηλικία  $\geq 65$  ετών και  $n = 12$  για ηλικία  $\geq 75$  ετών), η κάθαρση στους ηλικιωμένους ασθενείς και στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών ήταν παρόμοια.

## Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές φαρμακολογικές μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας και της ηπατικής δυσλειτουργίας στη ΦΚ της ιξεκιζουμάμπης. Η νεφρική κάθαρση του άθικτου μορίου της ιξεκιζουμάμπης, ενός IgG μονοκλωνικού αντισώματος, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Παρομοίως, τα IgG μονοκλωνικά αντισώματα αποβάλλονται κατά κύριο λόγο μέσω ενδοκυτταρικού καταβολισμού και η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση της ιξεκιζουμάμπης.

## Παιδιατρικός Πληθυσμός

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ψωρίαση (ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών) λάμβαναν ιξεκιζουμάμπη στο συνιστώμενο παιδιατρικό δοσολογικό σχήμα για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς με σωματικό βάρος  $>50$  kg και 25 έως 50 kg είχαν μέση  $\pm$  SD κατώτατη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης  $3,8 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  και  $3,9 \pm 2,4$   $\mu\text{g/ml}$ , αντίστοιχα, την Εβδομάδα 12.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα από πιθήκους cynomolgus δεν κατέδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αξιολογήσεις φαρμακολογικής ασφάλειας και μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Η χορήγηση της ιξεκιζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus για 39 εβδομάδες με υποδόριες δόσεις έως και 50 mg/kg εβδομαδιαίως δεν προκάλεσε τοξικότητα σε όργανα ή ανεπιθύμητες επιδράσεις στη λειτουργία του ανοσοποιητικού (π.χ. στην εξαρτώμενη από τα T-κύτταρα αντισωματική απόκριση και στη δραστηριότητα των NK κυττάρων). Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση 50 mg/kg σε πιθήκους ισοδυναμεί με περίπου 19 φορές τη δόση έναρξης των 160 mg του Taltz και στους πιθήκους είχε ως αποτέλεσμα έκθεση (AUC) που είναι υψηλότερη κατά τουλάχιστον 61 φορές της προβλεπόμενης μέσης έκθεσης σε σταθερή κατάσταση σε ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκε το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

Δεν έχουν διεξαχθεί προκλινικές μελέτες για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού ή του μεταλλαξιογόνου δυναμικού της ιξεκιζουμάμπης.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα, τους κύκλους εμμηνορρυσίας ή το σπέρμα σε σεξουαλικά ώριμους πιθήκους cynomolgus που έλαβαν ιξεκιζουμάμπη για 13 εβδομάδες σε εβδομαδιαία υποδόρια δόση 50 mg/kg.

Σε μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη, η ιξεκιζουμάμπη καταδείχθηκε ότι διέρχεται τον πλακούντα και ανιχνεύεται στο αίμα του απογόνου για έως και την ηλικία των 6 μηνών. Υψηλότερη επίπτωση μεταγεννητικής θνησιμότητας παρατηρήθηκε στους απογόνους πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε ιξεκιζουμάμπη σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Το γεγονός αυτό σχετίστηκε κατά κύριο λόγο με πρόωρο τοκετό ή παραμέληση του απογόνου από τη μητέρα, συνήθη ευρήματα σε μελέτες σε πρωτεύοντα εκτός του ανθρώπου και θεωρήθηκε μη σχετιζόμενο κλινικά.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κιτρικό νάτριο  
Κιτρικό οξύ, άνυδρο  
Χλωριούχο νάτριο  
Πολυσορβικό 80  
Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Taltz μπορεί να αποθηκευθεί εκτός ψυγείου μέχρι 5 ημέρες σε θερμοκρασία που δεν ξεπερνάει τους 30 °C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάλυμα 1 ml σε σύριγγα από διαυγές γυαλί τύπου I. Η σύριγγα βρίσκεται εντός μίας χρήσης πένας, που χορηγεί μία δόση. Συσκευασίες: 1, 2 ή 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Οδηγίες χρήσης

Οι οδηγίες χρήσης της πένας, οι οποίες περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, θα πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Το Taltz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα είναι θολό ή/και ευδιάκριτα καφέ χρώματος.

Το Taltz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχει καταψυχθεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία.



**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Απριλίου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Eli Lilly Kinsale Limited  
Dunderrow  
Kinsale  
Co. Cork  
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ - ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
ιξεκιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 80 mg ιξεκιζουμάμπης σε διάλυμα 1 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: κιτρικό νάτριο, άνυδρο κιτρικό οξύ, γλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, ενέσιμο ύδωρ.  
Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα.

- 1 προγεμισμένη σύριγγα διαλύματος 1 ml
- 2 προγεμισμένες σύριγγες διαλύματος 1 ml
- 3 προγεμισμένες σύριγγες διαλύματος 1 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία μόνο χορήγηση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Εάν η σφραγίδα έχει παραβιαστεί, μην το χρησιμοποιήσετε.  
Μην ανακινείτε.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1085/004 1 προγεμισμένη σύριγγα  
EU/1/15/1085/005 2 προγεμισμένες σύριγγες  
EU/1/15/1085/006 3 προγεμισμένες σύριγγες

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Taltz

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Taltz 80 mg ένεση  
ιξεκιζουμάμπη  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ - ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα  
ιζεκιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 80 mg ιζεκιζουμάμπης σε διάλυμα 1 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: κιτρικό νάτριο, άνυδρο κιτρικό οξύ, γλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, ενέσιμο ύδωρ.  
Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα.

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα διαλύματος 1 ml
- 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα διαλύματος 1 ml
- 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα διαλύματος 1 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία μόνο χορήγηση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Εάν η σφραγίδα έχει παραβιαστεί, μην το χρησιμοποιήσετε.  
Μην ανακινείτε.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1085/001 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
EU/1/15/1085/002 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας  
EU/1/15/1085/003 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Taltz

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα  
ιξεκιζουμάμπη  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ιξεκιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Taltz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Taltz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Taltz
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Taltz και ποια είναι η χρήση του

Το Taltz περιέχει τη δραστική ουσία ιξεκιζουμάμπη.

Το Taltz προορίζεται για τη θεραπεία των φλεγμονωδών νοσημάτων που περιγράφονται πιο κάτω:

- Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες
- Ψωρίαση κατά πλάκας σε παιδιά από την ηλικία των 6 ετών και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg καθώς και σε εφήβους
- Ψωριασική αρθρίτιδα σε ενήλικες
- Ακτινογραφικά Επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα
- Μη Ακτινογραφικά Επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η ιξεκιζουμάμπη ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς ιντερλευκίνης (IL). Αυτό το φάρμακο δρα εμποδίζοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-17A, η οποία προάγει την ψωρίαση και τη φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων και της σπονδυλικής στήλης.

#### Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Taltz χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μίας δερματικής πάθησης που ονομάζεται "ψωρίαση κατά πλάκας" σε ενήλικες και σε παιδιά από την ηλικία των 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg και σε εφήβους με μέτρια έως σοβαρή νόσο. Το Taltz μειώνει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου.

Η χρήση του Taltz θα σας ωφελήσει, βελτιώνοντας την κάθαρση του δέρματός σας και μειώνοντας τα συμπτώματά σας, όπως η απολέπιση, ο κνησμός και ο πόνος.

### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Taltz χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μίας πάθησης που ονομάζεται «ψωριασική αρθρίτιδα» σε ενήλικες, μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, η οποία συχνά συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν πάσχετε από ψωριασική αρθρίτιδα, αρχικά θα σας δοθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας δοθεί το Taltz για τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου. Το Taltz μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Θα αποκομίσετε όφελος από τη χρήση του Taltz λόγω της μείωσης των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου, της βελτίωσης της σωματικής λειτουργίας (ικανότητα να διεκπεραιώνετε τις φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες) και της επιβράδυνσης της βλάβης στις αρθρώσεις σας.

### Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Το Taltz χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μία φλεγμονώδη νόσο που προσβάλλει κατά κύριο λόγο τη σπονδυλική στήλη και προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης, η οποία ονομάζεται Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα. Εάν η πάθηση είναι ορατή με τη χρήση ακτινογραφιών αναφέρεται ως «ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα», ενώ εάν εμφανίζεται σε ασθενείς χωρίς ορατά σημεία στις ακτινογραφίες αναφέρεται ως «μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα». Εάν έχετε Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα, θα σας χορηγηθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν παρουσιάσετε επαρκή ανταπόκριση σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Taltz για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου, να μειωθεί η φλεγμονή και να βελτιωθεί η σωματική σας λειτουργία.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το Taltz**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιζεκιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz.
- σε περίπτωση λοίμωξης, την οποία ο γιατρός σας θεωρεί σημαντική (για παράδειγμα, ενεργός φυματίωση).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz:

- εάν έχετε αυτή τη στιγμή κάποια λοίμωξη ή εάν πάσχετε από μακροχρόνιες ή επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις.
- εάν έχετε μία φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που ονομάζεται νόσος του Crohn.
- εάν έχετε μία φλεγμονή του παχέος εντέρου που ονομάζεται ελκώδης κολίτιδα.
- εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για την ψωρίαση (όπως κάποιο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο ή φωτοθεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία) ή για την ψωριασική αρθρίτιδα.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα)

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Taltz και ενημερώστε τον γιατρό σας ή ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κοιλιακές κράμπες και πόνο, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα (οποιαδήποτε σημεία προβλημάτων του εντέρου).

Εάν έχετε αμφιβολίες για το αν κάποιο από τα πιο πάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, μιλήστε με το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Taltz.

### **Προσέχετε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις**

Το Taltz μπορεί δυνητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων και αλλεργικών αντιδράσεων. Θα πρέπει να προσέχετε για την ύπαρξη συμπτωμάτων που είναι ενδεικτικά αυτών των παθήσεων για όσο διάστημα λαμβάνετε το Taltz.



Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Taltz και αμέσως ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα σοβαρής λοίμωξης ή αλλεργικής αντίδρασης. Τέτοια συμπτώματα αναφέρονται στο κείμενο με τίτλο «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Taltz δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Το Taltz δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Taltz**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.
- εάν εμβολιασθήκατε πρόσφατα ή πρόκειται να εμβολιασθείτε. Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων για όσο διάστημα παίρνετε το Taltz.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Taltz κατά την εγκυμοσύνη. Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στις εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα ήταν καλό να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και θα πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη για όσο διάστημα χρησιμοποιείτε το Taltz και για τουλάχιστον 10 εβδομάδες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Taltz.

Εάν θηλάζετε ή προγραμματίζετε να θηλάσετε, συζητήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μαζί με το γιατρό σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα θηλάσετε ή εάν θα πάρετε το Taltz. Δεν θα πρέπει να κάνετε και τα δύο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Taltz είναι μάλλον απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το Taltz περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 80 mg, δηλαδή στην ουσία είναι «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Taltz**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης του φαρμάκου αυτού, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Taltz χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Εσείς και ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να κάνετε εσείς την ένεση του Taltz στον εαυτό σας.

Για χρήση σε παιδιά με σωματικό βάρος 25-50 kg, οι δόσεις ιξεκιζουμάμπης 40 mg θα πρέπει να προετοιμάζονται και να χορηγούνται από έναν καταρτισμένο επαγγελματία υγείας.

Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να κάνετε εσείς την ένεση στον εαυτό σας έως ότου εκπαιδευθείτε από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Κάποιος που σας φροντίζει μπορεί επίσης να σας κάνει την ένεση του Taltz μετά από την κατάλληλη εκπαίδευση.

Χρησιμοποιήστε μία μέθοδο υπενθύμισης, όπως σημειώσεις σε ένα ημερολόγιο τοίχου ή σε μία ατζέντα, η οποία θα σας βοηθήσει να θυμάστε την επόμενη δόση σας και να αποφύγετε να παραλείψετε ή να επαναλάβετε μία δόση.

Το Taltz προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα παρακολουθεί τακτικά την πάθησή σας για να ελέγχει κατά πόσο η θεραπεία έχει την επιθυμητή επίδραση.

Κάθε σύριγγα περιέχει μία δόση του Taltz (80 mg). Κάθε σύριγγα χορηγεί μία μόνο δόση. Η σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Διαβάστε προσεκτικά τις "Οδηγίες Χρήσης" για τη σύριγγα πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz.

### **Χορηγούμενη ποσότητα του Taltz και διάστημα χορήγησης**

Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει την ποσότητα του Taltz που χρειάζεστε και για πόσο χρονικό διάστημα.

#### Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες

- Η πρώτη δόση είναι 160 mg (2 σύριγγες με 80 mg η καθεμία) με υποδόρια ένεση. Την ένεση αυτή μπορεί να σας την κάνει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 σύριγγα) κατά τις Εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12. Από την Εβδομάδα 12, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 σύριγγα) κάθε 4 εβδομάδες.

#### Ψωρίαση κατά πλάκας σε παιδιά (ηλικίας 6 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 25 kg) και σε εφήβους

Η συνιστώμενη δόση που χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης στα παιδιά βασίζεται στις ακόλουθες κατηγορίες σωματικού βάρους:

<b>Σωματικό Βάρος Παιδιού</b>	<b>Συνιστώμενη Αρχική Δόση (Εβδομάδα 0)</b>	<b>Συνιστώμενη Δόση κάθε 4 εβδομάδες (Q4W) στη Συνέχεια</b>
Μεγαλύτερο από 50 kg	160 mg (2 σύριγγες)	80 mg (1 σύριγγα)
25 έως 50 kg	80 mg (1 σύριγγα)	40 mg (απαιτείται προετοιμασία της δόσης)

#### Προετοιμασία ιζεκιζουμάμπης 40 mg σε παιδιά

Οι δόσεις ιζεκιζουμάμπης 40 mg θα πρέπει να προετοιμάζονται και να χορηγούνται από έναν καταρτισμένο επαγγελματία υγείας.

Το Taltz δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 25 kg.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που επίσης παρουσιάζουν μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας:

- Η πρώτη δόση είναι 160 mg (2 σύριγγες με 80 mg η καθεμία) με υποδόρια ένεση. Την ένεση αυτή μπορεί να σας την κάνει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 σύριγγα) κατά τις Εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12. Από την Εβδομάδα 12, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 σύριγγα) κάθε 4 εβδομάδες.

#### Για άλλους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

- Η πρώτη δόση είναι 160 mg (2 σύριγγες με 80 mg η καθεμία) με υποδόρια ένεση. Την ένεση αυτή μπορεί να σας την κάνει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 σύριγγα) κάθε 4 εβδομάδες.

#### Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg (2 σύριγγες με 80 mg η καθεμία) μέσω υποδόριας ένεσης την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (1 σύριγγα) κάθε 4 εβδομάδες.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Taltz από την κανονική**

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Taltz από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι αναφέρεται στη συνταγή του γιατρού σας, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Taltz**

Εάν ξεχάσατε να κάνετε μία ένεση του Taltz, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

#### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Taltz**

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Taltz χωρίς να συμβουλευθείτε προηγουμένως το γιατρό σας. Εάν διακόψετε τη θεραπεία, τα συμπτώματα της ψωρίασης ή της ψωριασικής αρθρίτιδας μπορεί να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Taltz και αμέσως ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν και πότε μπορείτε να ξεκινήσετε και πάλι τη θεραπεία:

**Πιθανή σοβαρή λοίμωξη** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) - τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- πυρετό, συμπτώματα γρίπης, νυχτερινές εφιδρώσεις
- αίσθημα κούρασης ή δύσπνοια, βήχα που δεν υποχωρεί
- ζεστό, ερυθρό και επώδυνο δέρμα, ή επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες

**Σοβαρή αλλεργική αντίδραση** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1.000 άτομα) - τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία μπορεί να προκαλέσει ίλιγγο ή ζάλη
- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον φάρυγγα
- έντονο κνησμό του δέρματος, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα (επάρματα)

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με συμπτώματα όπως πονόλαιμος και βουλωμένη μύτη.
- αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (π.χ. ερυθρό δέρμα, πόνος).

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- ναυτία.
- μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως το «πόδι του αθλητή».
- πόνος στο πίσω μέρος του λαιμού.
- έρπης στο στόμα, το δέρμα και τους βλεννογόνους (απλός έρπης, βλεννογονοδερματικός)

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- αφθώδη έλκη (στοματική καντιντίαση).
- γρίπη.
- ρινική καταρροή.
- βακτηριακή δερματική λοίμωξη.
- κνιδωτικά εξανθήματα.
- έκκριμα από τον οφθαλμό με φαγούρα, ερυθρότητα και πρήξιμο (επιπεφυκίτιδα).
- συμπτώματα που υποδηλώνουν χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων, όπως πυρετός, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη που οφείλονται σε λοιμώξεις (ουδετεροπενία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).
- έκζεμα
- εξάνθημα
- γρήγορο πρήξιμο των ιστών του αυχένα, του προσώπου ή του λαιμού
- κοιλιακές κράμπες και πόνος, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα (σημεία προβλημάτων του εντέρου).

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Taltz**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της σύριγγας και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε. Μην το σπρώχνετε προς το πίσω μέρος του ψυγείου.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Taltz μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου μέχρι 5 ημέρες σε θερμοκρασία που δεν ξεπερνάει τους 30 °C.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η σύριγγα έχει υποστεί φθορά ή ότι το φάρμακο είναι θολό ή ευδιάκριτα καφέ χρώματος ή ότι περιέχει σωματίδια.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Taltz

- Η δραστική ουσία είναι η ιξεκιζουμάμπη.  
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 80 mg ιξεκιζουμάμπης σε διάλυμα 1 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο, άνυδρο κιτρικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, ενέσιμο ύδωρ.

### Εμφάνιση του Taltz και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Taltz είναι διάλυμα σε μία σύριγγα από διαυγές γυαλί. Το χρώμα του μπορεί να κυμαίνεται από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 2 ή 3 προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία.

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

#### **Portugal**

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

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

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

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

**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

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

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

**United Kingdom**  
Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Προετοιμασία δόσης ιζεκιζουμάμπης 40 mg για παιδιά με σωματικό βάρος 25-50 kg

Οι δόσεις ιζεκιζουμάμπης 40 mg θα πρέπει να προετοιμάζονται και να χορηγούνται από έναν καταρτισμένο επαγγελματία υγείας. Χρησιμοποιήστε μόνο την προγεμισμένη σύριγγα Taltz 80 mg/1 ml κατά την προετοιμασία των συνταγογραφημένων παιδιατρικών δόσεων 40 mg.

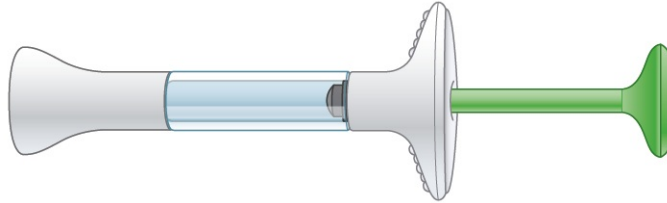
1. Αδειάστε ολόκληρο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας σε ένα στείρο, διαυγές γυάλινο φιαλίδιο. ΜΗΝ ανακινείτε ή στροβιλίζετε το φιαλίδιο.
2. Χρησιμοποιήστε μία σύριγγα 0,5 ml ή 1 ml μίας χρήσης και μία στείρα βελόνα για να αφαιρέσετε τη συνταγογραφημένη δόση (0,5 ml για 40 mg) από το φιαλίδιο.
3. Αλλάξτε τη βελόνα και χρησιμοποιήστε μία στείρα βελόνα 27-gauge για να κάνετε την ένεση στον ασθενή. Απορρίψτε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα ιζεκιζουμάμπης έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Η προετοιμασμένη ένεση ιζεκιζουμάμπης θα πρέπει να χορηγείται εντός 4 ωρών από τη στιγμή της εισαγωγής της βελόνας στο στείρο φιαλίδιο σε θερμοκρασία δωματίου.

## Οδηγίες χρήσης

**Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα**

Ιξεκιζουμάμπη



Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγά σας:

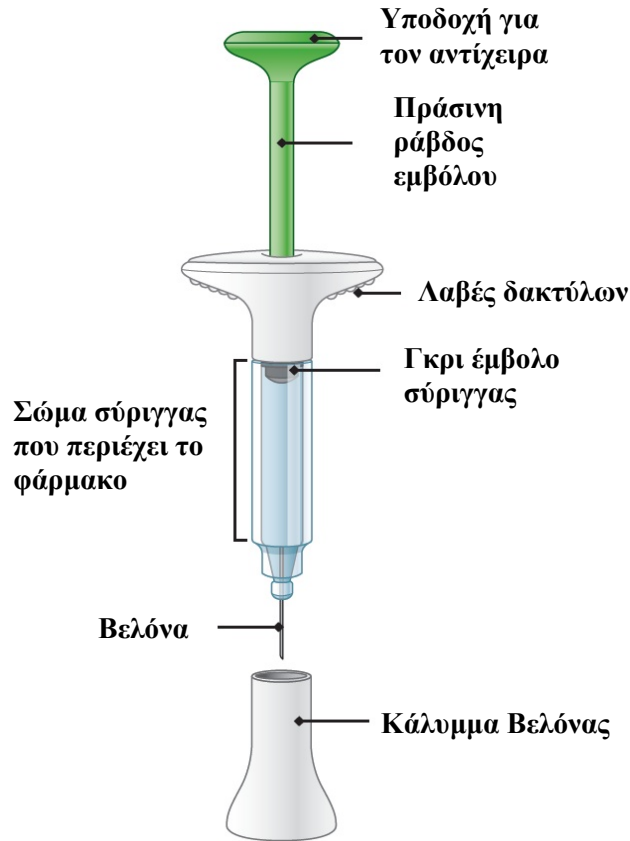
### Σημαντικά σημεία που πρέπει να γνωρίζετε

- Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα του Taltz, διαβάστε και ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις αναλυτικές οδηγίες. Φυλάξτε τις Οδηγίες Χρήσης και ανατρέξτε σε αυτές όποτε χρειάζεται.
- Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 1 δόση Taltz. Η σύριγγα προορίζεται για ΜΙΑ ΜΟΝΟ ΧΡΗΣΗ.
- Η σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται.
- Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να σας βοηθήσει να αποφασίσετε σε ποιο σημείο του σώματός σας να κάνετε την ένεσή σας.
- Διαβάστε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης του Taltz που βρίσκεται σε αυτό το κουτί για να μάθετε περισσότερα για το φάρμακό σας.

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

**Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα του Taltz, διαβάστε και ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις αναλυτικές οδηγίες βήμα προς βήμα.**

## Οδηγός εξαρτημάτων



### 1 ΕΤΟΙΜΑΣΤΕΙΤΕ

- 1α Βγάλτε τη σύριγγα από το ψυγείο.** Αφήστε το κάλυμμα της βελόνας στη σύριγγα έως ότου είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση. **Περιμένετε 30 λεπτά** έως ότου η σύριγγα φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου προτού τη χρησιμοποιήσετε.



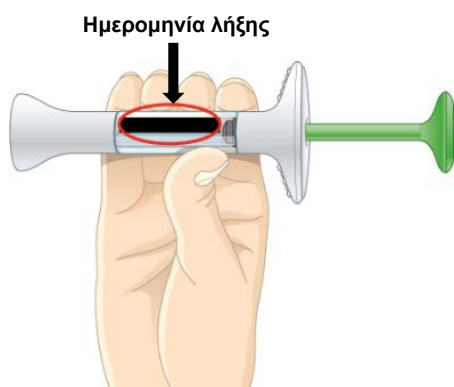
**ΜΗΝ** χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε πηγή θερμότητας για να ζεστάνετε το φάρμακο, για παράδειγμα: φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή το φως του ήλιου.

- 1β Συγκεντρώστε όλα όσα θα χρειαστείτε για την ένεσή σας:**

- 1 μαντηλάκι με οινόπνευμα
- 1 κομμάτι βαμβακιού ή ένα κομμάτι γάζας
- 1 ειδικό περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων για την απόρριψη των συρίγγων



1γ



**Εξετάστε οπτικά την προγεμισμένη σύριγγα για σημεία φθοράς στο εξωτερικό της.** Αφήστε το κάλυμμα της βελόνας στη σύριγγα έως ότου είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση. Ελέγξτε την ετικέτα. Βεβαιωθείτε ότι το όνομα Taltz εμφανίζεται στην ετικέτα.

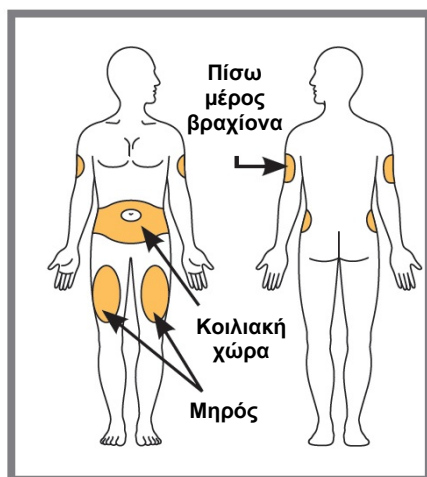
Το φάρμακο στο εσωτερικό της σύριγγας θα πρέπει να είναι διαγνές. Το χρώμα του μπορεί να κυμαίνεται από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, **ΜΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ** τη σύριγγα και απορρίψτε τη σύμφωνα με τις οδηγίες:

- Έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Φαίνεται ότι έχει υποστεί φθορές.
- Το φάρμακο είναι θολό ή ευδιάκριτα καφέ χρώματος ή έχει μικρά σωματίδια.

1δ Πλύνετε τα χέρια σας προτού κάνετε την ένεση του φαρμάκου σας.

1ε



**Επιλέξτε τη θέση της ένεσης.**

Μπορείτε να κάνετε την ένεση στην κοιλιακή χώρα (η περιοχή όπου βρίσκεται και το στομάχι), στο μηρό ή στο πίσω μέρος του βραχίονά σας. Για να κάνετε την ένεση στον βραχίονά σας, θα πρέπει να σας βοηθήσει κάποιος άλλος.

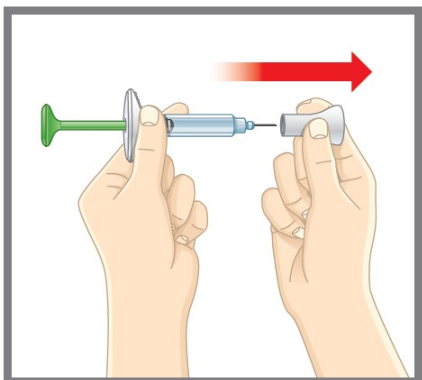
**ΜΗΝ** κάνετε την ένεση σε περιοχές όπου το δέρμα παρουσιάζει ευαισθησία, εκχύμωση (μώλωπες), ερυθρότητα ή σκλήρυνση ή σε περιοχές όπου έχετε ουλές ή ραγάδες. **ΜΗΝ** κάνετε την ένεση εντός ακτίνας 2,5 εκατοστών από τον ομφαλό σας.

**Εναλλάσσετε τις θέσεις της ένεσης. ΜΗΝ** κάνετε την ένεση στο ίδιο ακριβώς σημείο κάθε φορά. Για παράδειγμα, εάν η τελευταία ένεσή σας ήταν στον αριστερό μηρό, η επόμενη ένεση θα πρέπει να είναι στο δεξιό μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το πίσω μέρος του ενός ή του άλλου βραχίονα.

1στ Προετοιμάστε το δέρμα σας. Καθαρίστε το δέρμα σας με ένα μαντηλάκι οινόπνευματος. Αφήστε τη θέση της ένεσης να στεγνώσει με φυσικό τρόπο πριν κάνετε την ένεση του φαρμάκου σας.

## 2 ΚΑΝΕΤΕ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ

2α

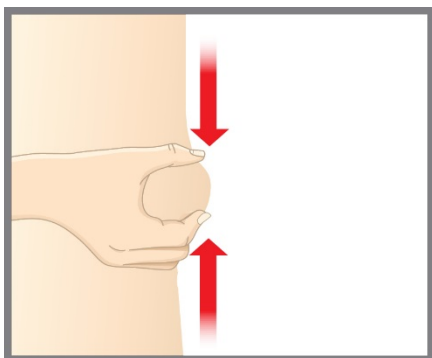


**Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας και απορρίψτε το.**

**ΜΗΝ** τοποθετήσετε το κάλυμμα της βελόνας και πάλι στη θέση του – μπορεί να προκαλέσετε βλάβη στη βελόνα ή να τραυματιστείτε κατά λάθος.

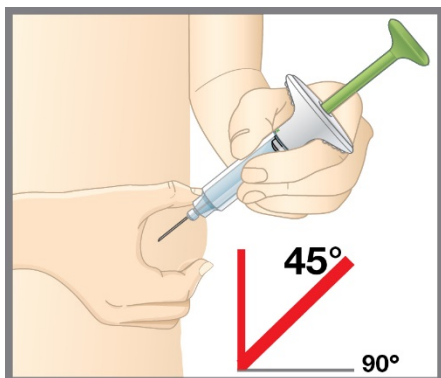
**ΜΗΝ** αγγίζετε τη βελόνα.

2β

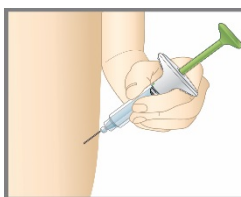


**"Ανασηκώστε" απαλά και κρατήστε ανάμεσα στα δάκτυλά σας μία πτυχή δέρματος, στην οποία θα κάνετε την ένεση.**

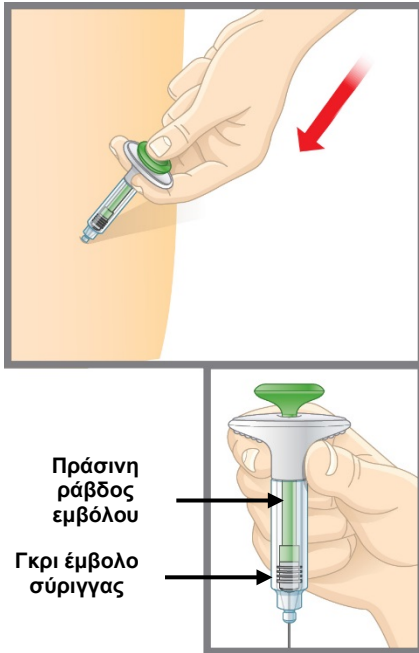
2γ



**Εισάγετε τη βελόνα σε γωνία 45 μοιρών.** Στη συνέχεια, αφήστε απαλά το δέρμα που κρατούσατε ανάμεσα στα δάκτυλά σας. Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα παραμένει στη θέση της.



2δ



**Ωθήστε το έμβολο προς τα μέσα.**

Πιέστε αργά το έμβολο έως το τέλος της διαδρομής του, μέχρι να ολοκληρωθεί η ένεση ολόκληρης της ποσότητας του φαρμάκου. Το γκρι έμβολο της σύριγγας θα πρέπει να ωθείται έως το τέλος της διαδρομής του προς το άκρο της σύριγγας. Απομακρύνετε απαλά τη βελόνα από το δέρμα σας.

Πιέστε ένα κομμάτι βαμβακιού ή μία γάζα στη θέση της ένεσης. **ΜΗΝ** τρίψετε τη θέση της ένεσης, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει εκχύμωση (μώλωπες). Μπορεί να εμφανίσετε ελαφρά αιμορραγία. Κάτι τέτοιο είναι φυσιολογικό.

**Θα πρέπει να είναι ορατή η πράσινη ράβδος του εμβόλου μέσα από το σώμα της σύριγγας όταν η ένεση έχει ολοκληρωθεί.**

### 3 ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΤΕ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3α



**Απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα.**

**ΜΗΝ** τοποθετήσετε το κάλυμμα της βελόνας και πάλι στη θέση του. Απορρίψτε τη σύριγγα σε έναν ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας.

**Όταν απορρίπτετε τις σύριγγες και τον ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα:**

- Απορρίψτε τη σύριγγα σε έναν ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας.
- Μην ανακυκλώνετε το γεμάτο ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα.
- Ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το πώς θα πρέπει να απορρίπτετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον.

## Πρακτικές συμβουλές ασφάλειας

- Εάν έχετε ερωτήσεις ή χρειάζεστε βοήθεια με την προγεμισμένη σύριγγα, επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν έχετε προβλήματα όρασης, ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα χωρίς βοήθεια από κάποιο άτομο που είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της.
- ΜΗΝ μοιραστείτε με άλλο άτομο και μην επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα του Taltz. Μπορεί να μεταδώσετε ή να σας μεταδώσουν κάποια λοίμωξη.
- Φυλάσσετε τη σύριγγα σε μέρη που δεν τη βλέπουν και δεν την προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Εάν δεν έχετε ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το πού μπορείτε να βρείτε.

## Συχνές ερωτήσεις

### **E. Τι θα γίνει εάν δω φυσαλίδες αέρα στη σύριγγά μου;**

- A.** Είναι φυσιολογικό να υπάρχουν κάποιες φορές φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα. Το Taltz χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Οι φυσαλίδες αέρα δεν αποτελούν πρόβλημα για αυτόν τον τύπο ένεσης. Οι φυσαλίδες δεν μπορούν να σας βλάψουν ούτε να επηρεάσουν τη δόση σας.

### **E. Τι θα γίνει εάν υπάρχει μία σταγόνα υγρού στο άκρο της βελόνας όταν αφαιρέσω το κάλυμμα της βελόνας;**

- A.** Είναι φυσιολογικό να δείτε μία σταγόνα υγρού στο άκρο της βελόνας. Κάτι τέτοιο δεν μπορεί να σας βλάψει ούτε να επηρεάσει τη δόση σας.

### **E. Τι γίνεται εάν δεν μπορώ να πιέσω το έμβολο;**

#### **A. Εάν το έμβολο έχει κολλήσει ή έχει υποστεί φθορές:**

- ΜΗΝ συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε τη σύριγγα.
- Απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα σας.

### **E. Πώς μπορώ να ξέρω εάν η ένεσή μου έχει ολοκληρωθεί;**

#### **A. Όταν η ένεσή σας έχει ολοκληρωθεί:**

- Η πράσινη ράβδος του εμβόλου θα πρέπει να είναι εμφανής μέσα από το σώμα της σύριγγας.
- Το γκρι έμβολο της σύριγγας θα πρέπει να ωθείται έως το τέλος της διαδρομής του προς το άκρο της σύριγγας.

**Διαβάστε ολόκληρο το κείμενο των Οδηγιών Χρήσης και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης του Taltz που βρίσκεται σε αυτό το κουτί για να μάθετε περισσότερα για το φάρμακό σας.**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ιξεκιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Taltz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Taltz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Taltz
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Taltz και ποια είναι η χρήση του

Το Taltz περιέχει τη δραστική ουσία ιξεκιζουμάμπη.

Το Taltz προορίζεται για τη θεραπεία των φλεγμονωδών νοσημάτων που περιγράφονται πιο κάτω:

- Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες
- Ψωρίαση κατά πλάκας σε παιδιά από την ηλικία των 6 ετών και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg καθώς και σε εφήβους
- Ψωριασική αρθρίτιδα σε ενήλικες
- Ακτινογραφικά Επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα
- Μη Ακτινογραφικά Επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η ιξεκιζουμάμπη ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς ιντερλευκίνης (IL). Αυτό το φάρμακο δρα εμποδίζοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-17A, η οποία προάγει την ψωρίαση και τη φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων και της σπονδυλικής στήλης.

#### Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Taltz χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μίας δερματικής πάθησης που ονομάζεται "ψωρίαση κατά πλάκας" σε ενήλικες και σε παιδιά από την ηλικία των 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg και σε εφήβους με μέτρια έως σοβαρή νόσο. Το Taltz μειώνει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου.

Η χρήση του Taltz θα σας ωφελήσει, βελτιώνοντας την κάθαρση του δέρματός σας και μειώνοντας τα συμπτώματά σας, όπως η απολέπιση, ο κνησμός και ο πόνος.

### Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Taltz χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μίας πάθησης που ονομάζεται «ψωριασική αρθρίτιδα» σε ενήλικες, μίας φλεγμονώδους νόσου των αρθρώσεων, η οποία συχνά συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν πάσχετε από ψωριασική αρθρίτιδα, αρχικά θα σας δοθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα, θα σας δοθεί το Taltz για τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου. Το Taltz μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Θα αποκομίσετε όφελος από τη χρήση του Taltz λόγω της μείωσης των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου, της βελτίωσης της σωματικής λειτουργίας (ικανότητα να διεκπεραιώνετε τις φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες) και της επιβράδυνσης της βλάβης στις αρθρώσεις σας.

### Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Το Taltz χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μία φλεγμονώδη νόσο που προσβάλλει κατά κύριο λόγο τη σπονδυλική στήλη και προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης, η οποία ονομάζεται Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα. Εάν η πάθηση είναι ορατή με τη χρήση ακτινογραφιών, αναφέρεται ως «ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα», ενώ εάν εμφανίζεται σε ασθενείς χωρίς ορατά σημεία στις ακτινογραφίες, αναφέρεται ως «μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα». Εάν έχετε Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα, θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Εάν δεν παρουσιάσετε επαρκή ανταπόκριση σε αυτά τα φάρμακα, θα σας χορηγηθεί Taltz για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου, να μειωθεί η φλεγμονή και να βελτιωθεί η σωματική σας λειτουργία.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το Taltz**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιζεκιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz.
- σε περίπτωση λοίμωξης, την οποία ο γιατρός σας θεωρεί σημαντική (για παράδειγμα, ενεργός φυματίωση).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz:

- εάν έχετε αυτή τη στιγμή κάποια λοίμωξη ή εάν πάσχετε από μακροχρόνιες ή επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις.
- εάν έχετε μία φλεγμονώδη νόσο του εντέρου που ονομάζεται νόσος του Crohn.
- εάν έχετε μία φλεγμονή του παχέος εντέρου που ονομάζεται ελκώδης κολίτιδα.
- εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για την ψωρίαση (όπως κάποιο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο ή φωτοθεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία) ή για την ψωριασική αρθρίτιδα.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα)

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Taltz και ενημερώστε τον γιατρό σας ή ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κοιλιακές κράμπες και πόνο, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα (οποιαδήποτε σημεία προβλημάτων του εντέρου).

Εάν έχετε αμφιβολίες για το αν κάποιο από τα πιο πάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, μιλήστε με το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Taltz.

### **Προσέχετε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις**

Το Taltz μπορεί δυνητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων και αλλεργικών αντιδράσεων. Θα πρέπει να προσέχετε για την ύπαρξη συμπτωμάτων που είναι ενδεικτικά αυτών των παθήσεων για όσο διάστημα λαμβάνετε το Taltz.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Taltz και αμέσως ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα σοβαρής λοίμωξης ή αλλεργικής

αντίδρασης. Τέτοια συμπτώματα αναφέρονται στο κείμενο με τίτλο «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Taltz δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Το Taltz δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Taltz**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.
- εάν εμβολιαστήκατε πρόσφατα ή πρόκειται να εμβολιασθείτε. Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων για όσο διάστημα παίρνετε το Taltz.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Taltz κατά την εγκυμοσύνη. Οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου στις εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα ήταν καλό να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και θα πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη για όσο διάστημα χρησιμοποιείτε το Taltz και για τουλάχιστον 10 εβδομάδες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Taltz.

Εάν θηλάζετε ή προγραμματίζετε να θηλάσετε, συζητήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μαζί με το γιατρό σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα θηλάσετε ή εάν θα πάρετε το Taltz. Δεν θα πρέπει να κάνετε και τα δύο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Taltz είναι μάλλον απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το Taltz περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 80 mg, δηλαδή στην ουσία είναι «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Taltz**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης του φαρμάκου αυτού, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Taltz χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Εσείς και ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να κάνετε εσείς την ένεση του Taltz στον εαυτό σας.

Για χρήση σε παιδιά με σωματικό βάρος 25-50 kg, οι δόσεις ιζεκιζουμάμπης 40 mg θα πρέπει να προετοιμάζονται και να χορηγούνται από έναν καταρτισμένο επαγγελματία υγείας. Χρησιμοποιήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Taltz 80 mg μόνο σε εκείνα τα παιδιά που χρειάζονται μία δόση 80 mg και για τα οποία δεν απαιτείται προετοιμασία της δόσης.

Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να κάνετε εσείς την ένεση στον εαυτό σας έως ότου εκπαιδευθείτε από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Κάποιος που σας φροντίζει μπορεί επίσης να σας κάνει την ένεση του Taltz μετά από την κατάλληλη εκπαίδευση.

Χρησιμοποιήστε μία μέθοδο υπενθύμισης, όπως σημειώσεις σε ένα ημερολόγιο τοίχου ή σε μία ατζέντα, η οποία θα σας βοηθήσει να θυμάστε την επόμενη δόση σας και να αποφύγετε να παραλείψετε ή να επαναλάβετε μία δόση.

Το Taltz προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα παρακολουθεί τακτικά την πάθησή σας για να ελέγχει κατά πόσο η θεραπεία έχει την επιθυμητή επίδραση.

Κάθε συσκευή τύπου πένας περιέχει μία δόση του Taltz (80 mg). Κάθε συσκευή τύπου πένας χορηγεί μία μόνο δόση. Η συσκευή τύπου πένας δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Διαβάστε προσεκτικά τις "Οδηγίες Χρήσης" για την συσκευή τύπου πένας πριν χρησιμοποιήσετε το Taltz.

### **Χορηγούμενη ποσότητα του Taltz και διάστημα χορήγησης**

Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει την ποσότητα του Taltz που χρειάζεστε και για πόσο χρονικό διάστημα.

#### Ψωρίαση κατά πλάκας σε ενήλικες

- Η πρώτη δόση είναι 160 mg (2 συσκευές τύπου πένας με 80 mg η καθεμία) με υποδόρια ένεση. Την ένεση αυτή μπορεί να σας την κάνει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 συσκευή τύπου πένας) κατά τις Εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12. Από την Εβδομάδα 12, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 συσκευή τύπου πένας) κάθε 4 εβδομάδες.

#### Ψωρίαση κατά πλάκας σε παιδιά (ηλικίας 6 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 25 kg) και σε εφήβους

Η συνιστώμενη δόση που χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης στα παιδιά βασίζεται στις ακόλουθες κατηγορίες σωματικού βάρους:

<b>Σωματικό Βάρος Παιδιού</b>	<b>Συνιστώμενη Αρχική Δόση (Εβδομάδα 0)</b>	<b>Συνιστώμενη Δόση κάθε 4 εβδομάδες (Q4W) στη Συνέχεια</b>
Μεγαλύτερο από 50 kg	160 mg (2 συσκευές τύπου πένας)	80 mg (1 συσκευή τύπου πένας)
25 έως 50 kg	80 mg (1 συσκευή τύπου πένας)	40 mg (απαιτείται προετοιμασία της δόσης)

Οι δόσεις ιξεκιζουμάμπης 40 mg θα πρέπει να προετοιμάζονται και να χορηγούνται από έναν καταρτισμένο επαγγελματία υγείας με τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας Taltz 80 mg/1 ml που κυκλοφορεί στην αγορά.

Χρησιμοποιήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Taltz 80 mg μόνο σε εκείνα τα παιδιά που χρειάζονται μία δόση 80 mg. Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Taltz 80 mg για την προετοιμασία της δόσης 40 mg.

Το Taltz δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 25 kg.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που επίσης παρουσιάζουν μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας:

- Η πρώτη δόση είναι 160 mg (2 συσκευές τύπου πένας με 80 mg η καθεμία) με υποδόρια ένεση. Την ένεση αυτή μπορεί να σας την κάνει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 συσκευή τύπου πένας) κατά τις Εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12. Από την Εβδομάδα 12, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 συσκευή τύπου πένας) κάθε 4 εβδομάδες.

#### Για άλλους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

- Η πρώτη δόση είναι 160 mg (2 συσκευές τύπου πένας με 80 mg η καθεμία) με υποδόρια ένεση. Την ένεση αυτή μπορεί να σας την κάνει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.



- Μετά την πρώτη δόση, θα παίρνετε μία δόση των 80 mg (1 συσκευή τύπου πένας) κάθε 4 εβδομάδες.

#### Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg (2 συσκευές τύπου πένας με 80 mg η καθεμία) μέσω υποδόριας ένεσης την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (1 συσκευή τύπου πένας) κάθε 4 εβδομάδες.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Taltz από την κανονική**

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Taltz από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι αναφέρεται στη συνταγή του γιατρού σας, ενημερώστε το γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Taltz**

Εάν ξεχάσατε να κάνετε μία ένεση του Taltz, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

#### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Taltz**

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Taltz χωρίς να συμβουλευθείτε προηγουμένως το γιατρό σας. Εάν διακόψετε τη θεραπεία, τα συμπτώματα της ψωρίασης ή της ψωριασικής αρθρίτιδας μπορεί να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Taltz και αμέσως ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν και πότε μπορείτε να ξεκινήσετε και πάλι τη θεραπεία:

**Πιθανή σοβαρή λοίμωξη** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) - τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- πυρετό, συμπτώματα γρίπης, νυχτερινές εφιδρώσεις
- αίσθημα κούρασης ή δύσπνοια, βήχα που δεν υποχωρεί
- ζεστό, ερυθρό και επώδυνο δέρμα, ή επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες

**Σοβαρή αλλεργική αντίδραση** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1.000 άτομα) - τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία μπορεί να προκαλέσει ίλιγγο ή ζάλη
- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον φάρυγγα
- έντονο κνησμό του δέρματος, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα (επάρματα)

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί**

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με συμπτώματα όπως πονόλαιμος και βουλωμένη μύτη.
- αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (π.χ. ερυθρό δέρμα, πόνος).

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- ναυτία.
- μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως το «πόδι του αθλητή».
- πόνος στο πίσω μέρος του λαιμού.
- έρπης στο στόμα, το δέρμα και τους βλεννογόνους (απλός έρπης, βλεννογονοδερματικός)

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- αφθώδη έλκη (στοματική καντιντίαση).
- γρίπη.
- ρινική καταρροή.
- βακτηριακή δερματική λοίμωξη.
- κνιδωτικά εξανθήματα.
- έκκριμα από τον οφθαλμό με φαγούρα, ερυθρότητα και πρήξιμο (επιπεφυκίτιδα).
- συμπτώματα που υποδηλώνουν χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων, όπως πυρετός, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη που οφείλονται σε λοιμώξεις (ουδετεροπενία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).
- έκζεμα
- εξάνθημα
- γρήγορο πρήξιμο των ιστών του αυχένα, του προσώπου ή του λαιμού
- κοιλιακές κράμπες και πόνος, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα (σημεία προβλημάτων του εντέρου).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Taltz**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της συσκευής τύπου πένας και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε. Μην το σπρώχνετε προς το πίσω μέρος του ψυγείου.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Taltz μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου μέχρι 5 ημέρες σε θερμοκρασία που δεν ξεπερνάει τους 30 °C.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευή τύπου πένας έχει υποστεί φθορά ή ότι το φάρμακο είναι θολό ή ευδιάκριτα καφέ χρώματος ή ότι περιέχει σωματίδια.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Taltz

- Η δραστική ουσία είναι η ιξεκιζουμάμπη.  
Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 80 mg ιξεκιζουμάμπης σε διάλυμα 1 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο, άνυδρο κιτρικό οξύ, γλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80, ενέσιμο ύδωρ.

### Εμφάνιση του Taltz και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Taltz είναι διάλυμα σε μία σύριγγα από διαυγές γυαλί. Το χρώμα του μπορεί να κυμαίνεται από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Η σύριγγα βρίσκεται εντός μίας συσκευής τύπου πένας μιας χρήσης που χορηγεί μία δόση.

Μεγέθη συσκευασίας: 1, 2 ή 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Ολλανδία.

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Οδηγίες χρήσης

**Taltz 80 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας**

Ιξεκίζουμάμπη



Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σας:

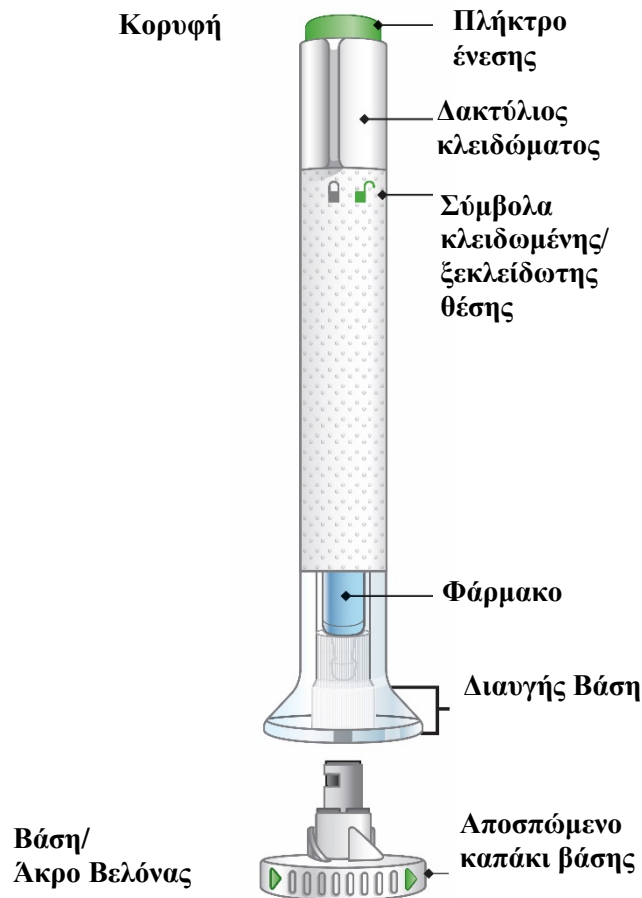
### Σημαντικά σημεία που πρέπει να γνωρίζετε

- Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας του Taltz, διαβάστε και ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις αναλυτικές οδηγίες. Φυλάξτε τις Οδηγίες Χρήσης και ανατρέξτε σε αυτές όποτε χρειάζεται.
- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 1 δόση Taltz. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας προορίζεται για ΜΙΑ ΜΟΝΟ ΧΡΗΣΗ.
- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας δεν πρέπει να ανακινείται.
- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει γυάλινα μέρη. Θα πρέπει να τη χειρίζεστε με προσοχή. Εάν σας πέσει σε μία σκληρή επιφάνεια, μην τη χρησιμοποιήσετε. Χρησιμοποιήστε μία καινούρια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας για την ένεσή σας.
- Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να σας βοηθήσει να αποφασίσετε σε ποιο σημείο του σώματός σας να κάνετε την ένεσή σας.
- Διαβάστε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης του Taltz που βρίσκεται σε αυτό το κουτί για να μάθετε περισσότερα για το φάρμακό σας.

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

**Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας του Taltz, διαβάστε και ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις αναλυτικές οδηγίες βήμα προς βήμα.**

## Οδηγός εξαρτημάτων



### 1 ΕΤΟΙΜΑΣΤΕΙΤΕ

**1α Βγάλτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το ψυγείο.** Αφήστε το καπάκι της βάσης στη θέση του έως ότου είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση. **Περιμένετε 30 λεπτά** έως ότου η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου προτού τη χρησιμοποιήσετε.



**ΜΗΝ** χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε πηγή θερμότητας για να ζεστάνετε το φάρμακο, για παράδειγμα: φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή το φως του ήλιου.

**1β Συγκεντρώστε όλα όσα θα χρειαστείτε για την ένεσή σας:**

- 1 μαντηλάκι με οινόπνευμα
- 1 κομμάτι βαμβακιού ή ένα κομμάτι γάζας
- 1 ειδικό περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων για την απόρριψη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας

1γ



Εξετάστε οπτικά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα. Ελέγξτε την ετικέτα. Βεβαιωθείτε ότι το όνομα Taltz εμφανίζεται στην ετικέτα.

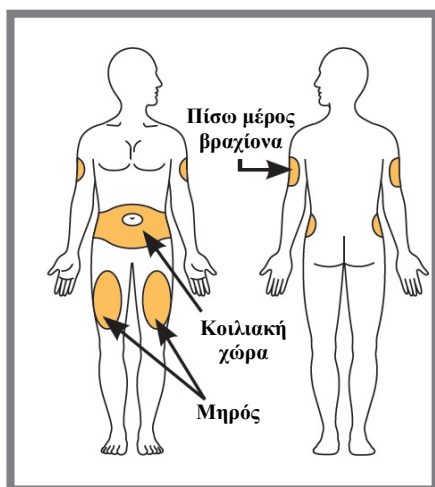
Το φάρμακο στο εσωτερικό της συσκευής τύπου πένα θα πρέπει να είναι διαυγές. Το χρώμα του μπορεί να κυμαίνεται από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, **ΜΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ** την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα και απορρίψτε τη σύμφωνα με τις οδηγίες:

- Έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Φαίνεται ότι έχει υποστεί φθορές.
- Το φάρμακο είναι θολό ή ευδιάκριτα καφέ χρώματος ή έχει μικρά σωματίδια.

1δ Πλύνετε τα χέρια σας προτού κάνετε την ένεση του φαρμάκου σας.

1ε



Επιλέξτε τη θέση της ένεσης.

Μπορείτε να κάνετε την ένεση στην κοιλιακή χώρα (η περιοχή όπου βρίσκεται και το στομάχι), στο μηρό ή στο πίσω μέρος του βραχίονά σας. Για να κάνετε την ένεση στον βραχίονά σας, θα πρέπει να σας βοηθήσει κάποιος άλλος.

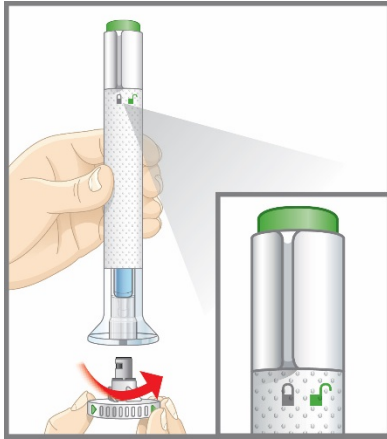
**ΜΗΝ** κάνετε την ένεση σε περιοχές όπου το δέρμα παρουσιάζει ευαισθησία, εκχύμωση (μώλωπες), ερυθρότητα ή σκλήρυνση ή σε περιοχές όπου έχετε ουλές ή ραγάδες. **ΜΗΝ** κάνετε την ένεση εντός ακτίνας 2,5 εκατοστών από τον ομφαλό σας.

**Εναλλάσσετε τις θέσεις της ένεσης. ΜΗΝ** κάνετε την ένεση στο ίδιο ακριβώς σημείο κάθε φορά. Για παράδειγμα, εάν η τελευταία ένεσή σας ήταν στον αριστερό μηρό, η επόμενη ένεση θα πρέπει να είναι στο δεξιό μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το πίσω μέρος του ενός ή του άλλου βραχίονα.

1στ Προετοιμάστε το δέρμα σας. Καθαρίστε το δέρμα σας με ένα μαντηλάκι οινόπνευματος. Αφήστε τη θέση της ένεσης να στεγνώσει με φυσικό τρόπο πριν κάνετε την ένεση του φαρμάκου σας.

## 2 ΚΑΝΕΤΕ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ

2α



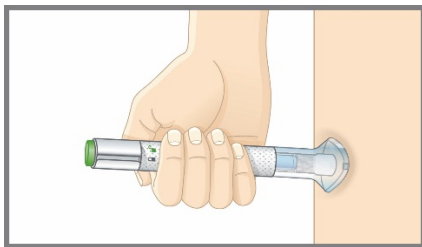
**Βεβαιωθείτε ότι ο δακτύλιος κλειδώματος βρίσκεται στην κλειδωμένη θέση.**

Αφήστε το καπάκι βάσης στη θέση του έως ότου είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση. **ΜΗΝ** αγγίζετε τη βελόνα.

**Αφαιρέστε το καπάκι βάσης, περιστρέφοντάς το.**

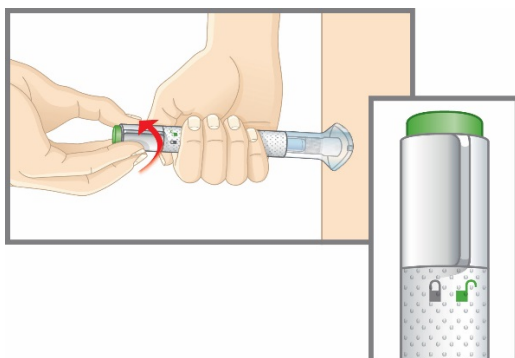
Απορρίψτε το καπάκι βάσης στον κάδο απορριμμάτων. Δεν θα χρειαστεί να επανατοποθετήσετε το καπάκι βάσης στη θέση του – εάν κάνετε κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσετε βλάβη στη βελόνα ή να τραυματιστείτε κατά λάθος.

2β



**Τοποθετήστε τη διαυγή βάση επίπεδα και σταθερά πάνω στο δέρμα σας.**

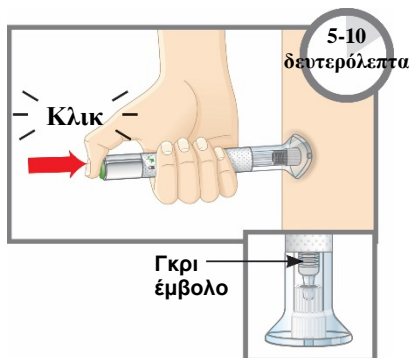
2γ



**Κρατήστε τη βάση σταθερά πάνω στο δέρμα σας και στη συνέχεια γυρίστε το δακτύλιο κλειδώματος στην ξεκλειδωτή θέση. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.**



2δ



Πιέστε το πράσινο πλήκτρο εκκίνησης. Θα ακουστεί ένα ηχηρό κλικ.

Συνεχίστε να κρατάτε τη διαυγή βάση σταθερά πάνω στο δέρμα σας. Θα ακούσετε ένα δεύτερο ηχηρό κλικ σε περίπου 5 έως 10 δευτερόλεπτα μετά το πρώτο. Το δεύτερο ηχηρό κλικ υποδεικνύει ότι η ένεσή σας έχει ολοκληρωθεί.

Θα είναι επίσης ορατό το γκρι έμβολο στην κορυφή της διαυγούς βάσης.

Απομακρύνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα σας.

Πιέστε ένα κομμάτι βαμβακιού ή μία γάζα στη θέση της ένεσης. **ΜΗΝ** τρίψετε τη θέση της ένεσης, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει εκχύμωση (μώλωπες). Μπορεί να εμφανίσετε ελαφρά αιμορραγία. Κάτι τέτοιο είναι φυσιολογικό.

### 3 ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΤΕ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3α



Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

**ΜΗΝ** τοποθετήσετε το καπάκι βάσης και πάλι στη θέση του. Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε έναν ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας.

**Όταν απορρίπτετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας και τον ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα:**

- Απορρίπτετε την συσκευή τύπου πέννας σε έναν ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας.
- Μην ανακυκλώνετε το γεμάτο ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα.

- Ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το πώς θα πρέπει να απορρίψετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον.

### Πρακτικές συμβουλές ασφάλειας

- Εάν έχετε ερωτήσεις ή χρειάζεστε βοήθεια με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν έχετε προβλήματα όρασης, ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας χωρίς βοήθεια από κάποιο άτομο που είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε μέρη που δεν τη βλέπουν και δεν την προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Εάν δεν έχετε ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας για το πού μπορείτε να βρείτε.

### Συχνές ερωτήσεις

- Ε. Τι θα γίνει εάν δω φυσαλίδες αέρα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας;**
- Α.** Είναι φυσιολογικό να υπάρχουν φυσαλίδες αέρα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Το Taltz χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Οι φυσαλίδες αέρα δεν αποτελούν πρόβλημα για αυτόν τον τύπο ένεσης. Οι φυσαλίδες δεν μπορούν να σας βλάψουν ούτε να επηρεάσουν τη δόση σας.
- Ε. Τι θα γίνει εάν υπάρχει μία σταγόνα υγρού στο άκρο της βελόνας όταν αφαιρέσω το καπάκι βάσης;**
- Α.** Είναι φυσιολογικό να δείτε μία σταγόνα υγρού στο άκρο της βελόνας. Κάτι τέτοιο δεν μπορεί να σας βλάψει ούτε να επηρεάσει τη δόση σας.
- Ε. Τι θα γίνει εάν ξεκλειδώσω την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας και πιέσω το πράσινο πλήκτρο ένεσης πριν τραβήξω και αφαιρέσω το καπάκι βάσης;**
- Α.** Μην αφαιρέσετε το καπάκι βάσης. Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Ε. Χρειάζεται να κρατώ πιεσμένο το πλήκτρο ένεσης έως ότου ολοκληρωθεί η ένεση;**
- Α.** Κάτι τέτοιο δεν είναι απαραίτητο, αλλά μπορεί να σας βοηθήσει να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερή και ακίνητη πάνω στο δέρμα σας.
- Ε. Τι θα γίνει εάν η βελόνα δεν αποσυρθεί μετά την ένεσή μου;**
- Α.** Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην τοποθετήσετε και πάλι το καπάκι βάσης στη θέση του. Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε έναν σφραγιζόμενο και ανθεκτικό στα τρυπήματα ειδικό περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα. Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Ε. Τι θα έχει γίνει εάν ακούσω περισσότερα από 2 κλικ κατά τη διάρκεια της ένεσής μου – δύο ηχηρά κλικ και ένα απαλό; Ολοκληρώθηκε η ένεσή μου;**
- Α.** Κάποιοι ασθενείς μπορεί να ακούσουν ένα απαλό κλικ ακριβώς πριν από το δεύτερο ηχηρό κλικ. Αυτό είναι φυσιολογικό. Μην απομακρύνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα σας έως ότου ακούσετε το δεύτερο ηχηρό κλικ.
- Ε. Πώς μπορώ να ξέρω εάν η ένεσή μου έχει ολοκληρωθεί;**
- Α.** Αφού πιέσετε το πράσινο πλήκτρο ένεσης, θα ακούσετε 2 ηχηρά κλικ. Το δεύτερο κλικ υποδεικνύει ότι η ένεσή σας έχει ολοκληρωθεί. Θα είναι επίσης ορατό το γκρι έμβολο στην κορυφή της διαηγούς βάσης.

**Διαβάστε ολόκληρο το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης του Taltz που βρίσκεται σε αυτό το κουτί για να μάθετε περισσότερα για το φάρμακό σας.**