PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taltz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Taltz 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ixekizumab je vyráběn technologií rekombinantní DNA v buňkách CHO.

Taltz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg ixekizumabu v 0,5 ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,30 mg polysorbátu 80.

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 80 mg ixekizumabu v 1 ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,30 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je čirý a bezbarvý až světle žlutý, s pH ne méně než 5,2 a ne vyšším než 6,2 a osmolalitou ne méně než 235 mosm/kg a ne vyšší než 360 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ložisková psoriáza

Přípravek Taltz je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Ložisková psoriáza u dětí

Přípravek Taltz je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dětí ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Psoriatická artritida

Přípravek Taltz v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, kteří nereagovali dostatečně anebo netolerují jednu či více

terapií chorobu modifikujícím antirevmatikem (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) (viz bod 5.1).

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (radiografická axiální spondylartritida)
Přípravek Taltz je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou, kteří nereagovali dostatečně na konvenční léčbu.

Neradiografická axiální spondylartritida
Přípravek Taltz je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu na základě zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo vyšetření magnetickou rezonancí (MR), kteří nereagovali dostatečně na léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

Juvenilní idiopatická artritida

Juvenilní psoriatická artritida (JPsA)
Přípravek Taltz podáván samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem, je indikován k léčbě aktivní JPsA u pacientů ve věku 6 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, kteří nereagovali dostatečně na konvenční terapii nebo ji netolerují.

Artritida související s entezitidou (ERA)
Přípravek Taltz podáván samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem, je indikován k léčbě aktivní ERA u pacientů ve věku 6 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, kteří nereagovali dostatečně na konvenční terapii nebo ji netolerují.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k používání dle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou onemocnění, pro něž je přípravek indikován.

Dávkování

Ložisková psoriáza u dospělých
Doporučená dávka je 160 mg ve formě subkutánní injekce v týdnu 0, následovaná dávkou 80 mg v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté probíhá udržovací terapie v dávce 80 mg každé 4 týdny (Q4W).

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a více)
U dětí mladších 6 let nejsou k dispozici údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti (viz bod 5.1). Dostupné údaje nepodporují dávkování u osob s tělesnou hmotností nižší než 25 kg.

Doporučená dávka podávaná formou subkutánní injekce je u dětí založená na následujících váhových kategoriích:

Tělesná hmotnost dítěte	**Doporučená úvodní dávka (týden 0)**	**Doporučená dávka podávaná každé 4 týdny (Q4W) poté**
Více než 50 kg	160 mg (dvě 80mg injekce)	80 mg
25 až 50 kg	80 mg	40 mg

Dětem, jimž byla předepsána dávka 80 mg, je možné přípravek Taltz podat přímo z předplněné injekční stříkačky.

Pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, dávky nižší než 80 mg musí připravit zdravotnický pracovník. Pokyny k přípravě dávky 40 mg ixekizumabu viz bod 6.6.

Podávání přípravku Taltz dětem s tělesnou hmotností pod 25 kg se nedoporučuje. Tělesné hmotnosti pediatrických pacientů musí být zaznamenány a před podáním dávky pravidelně kontrolovány.

Psoriatická artritida
Doporučená dávka je 160 mg ve formě subkutánní injekce v týdnu 0, následovaná dávkou 80 mg každé 4 týdny. U pacientů s psoriatickou artritidou a současnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou je doporučený režim dávkování stejný jako u ložiskové psoriázy.

Axiální spondylartritida (radiografická a neradiografická)
Doporučená dávka je 160 mg ve formě subkutánní injekce v týdnu 0, následovaná dávkou 80 mg každé 4 týdny (další informace viz bod 5.1).

Juvenilní idiopatická artritida (věk 6 let a více)
Juvenilní psoriatická artritida nebo artritida související s entezitidou
U dětí mladších 6 let nejsou k dispozici údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti (viz bod 5.1). Dostupné údaje nepodporují dávkování u osob s tělesnou hmotností nižší než 25 kg.

Doporučená dávka podávaná formou subkutánní injekce je u dětí založená na následujících váhových kategoriích:

Tělesná hmotnost dítěte	**Doporučená úvodní dávka (týden 0)**	**Doporučená dávka poté jednou za 4 týdny (Q4W)**
Více než 50 kg	160 mg (dvě 80mg injekce)	80 mg
25 až 50 kg	80 mg	40 mg

Dětem, jimž byla předepsána dávka 80 mg, je možné přípravek Taltz podat přímo z předplněné injekční stříkačky.

Pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, dávky nižší než 80 mg musí připravit zdravotnický pracovník. Pokyny k přípravě dávky 40 mg přípravku Taltz viz bod 6.6.

Přípravek Taltz se nedoporučuje používat u dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg. Tělesná hmotnost dětí musí být před podáním dávky zaznamenána a pravidelně kontrolována.

Ve všech indikacích (ložiskové psoriáze u dospělých a u dětí, psoriatické artritidě, axiální spondylartritidě, juvenilní idiopatické artritidě včetně juvenilní psoriatické artritidy a artritidy související s entezitidou) se má u pacientů bez zjevné odpovědi po 16 až 20 týdnech léčby zvážit její vysazení. Někteří pacienti s počáteční částečnou odpovědí se mohou zlepšit v dalším průběhu léčby i po 20. týdnu.

Zvláštní populace

Starší osoby
U osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).
U osob ve věku ≥75 let jsou k dispozici pouze omezené informace.

Porucha funkce jater nebo ledvin
U těchto populací pacientů nebyl přípravek Taltz hodnocen. Nelze poskytnout žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Ložisková psoriáza u dětí a juvenilní idiopatická artritida (juvenilní psoriatická artritida nebo artritida související s entezitidou) (tělesná hmotnost nižší než 25 kg a věk méně než 6 let)

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Taltz u dětí s tělesnou hmotnosti nižší než 25 kg a ve věku méně než 6 let k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy a juvenilní idiopatické artritidy včetně juvenilní psoriatické artritidy nebo artritidy související s entezitidou.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek Taltz je určen k subkutánní injekční aplikaci. Místa aplikace injekce lze střídat. Pokud je to možné, přípravek nemá být aplikován do oblastí kůže se známkami psoriázy. Roztok/injekční stříkačka se nesmí protřepávat.

Po příslušném proškolení v technice subkutánní injekční aplikace si pacienti mohou přípravek Taltz aplikovat sami, pokud lékař určí, že je to vhodné. Lékař však má pacienty adekvátně sledovat. Podrobné instrukce pro podávání přípravku jsou uvedeny v příbalové informaci a v návodu k použití.

Pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, dávky nižší než 80 mg vyžadující přípravu musí podávat výhradně zdravotnický pracovník.

Pokyny pro přípravu léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Léčba přípravkem Taltz je spojená se zvýšeným výskytem infekcí, jako jsou infekce horních cest dýchacích, orální kandidóza, konjunktivitida a plísňové infekce kůže způsobené dermatofyty (viz bod 4.8).

U pacientů s klinicky významnou chronickou infekcí nebo s rekurentní infekcí v anamnéze je třeba přípravek Taltz používat s opatrností. Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví známky nebo symptomy připomínající infekci, vyhledali lékaře. Pokud se infekce rozvine, má být pacient pečlivě sledován a pokud pacient neodpovídá na standardní léčbu nebo pokud infekce dosáhne závažného charakteru, má být přípravek Taltz vysazen. V léčbě přípravkem Taltz se nemá pokračovat, dokud infekce neustoupí.

Přípravek Taltz se nesmí podávat pacientům s aktivní tuberkulózou (TBC). Před nasazením přípravku Taltz u pacientů s latentní TBC musí být zvážena antituberkulózní terapie.

Hypersenzitivita

Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně několika případů anafylaxe, angioedému, kopřivky a vzácně byly hlášeny pozdní (10–14 dnů po injekčním podání) závažné hypersenzitivní reakce včetně rozsáhlé kopřivky, dušnosti a vysokých hladin protilátek. Pokud se rozvine závažná hypersenzitivní reakce, je třeba ihned ukončit podávání přípravku Taltz a zahájit odpovídající léčbu.

Zánětlivé střevní onemocnění (včetně Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy)

U ixekizumabu byly hlášeny nové případy nebo exacerbace zánětlivého střevního onemocnění (viz bod 4.8). Ixekizumab se nedoporučuje pro pacienty se zánětlivým střevním onemocněním. Pokud se u pacienta vyvinou známky a symptomy zánětlivého střevního onemocnění nebo dojde k exacerbaci preexistujícího zánětlivého střevního onemocnění, podávání ixekizumabu má být ukončeno a je třeba zahájit vhodnou léčbu.

Imunizace

Přípravek Taltz nemá být používán v kombinaci se živými vakcínami. O odpovědi na živé vakcíny nejsou k dispozici žádné údaje, údaje o odpovědi na inaktivované vakcíny jsou nedostatečné (viz bod 5.1).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 40mg a v jedné 80mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,15 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce 40 mg, což odpovídá 0,30 mg/ml. Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce 80 mg, což odpovídá 0,30 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích ložiskové psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost přípravku Taltz v kombinaci s jinými imunomodulačními přípravky nebo fototerapií.

V populačních farmakokinetických analýzách nebyla clearance ixekizumabu ovlivněna současným podáváním perorálních kortikosteroidů, NSAID, sulfasalazinu nebo methotrexátu.

Substráty cytochromu P450

Výsledky studie interakcí u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou stanovily, že podávání ixekizumabu po dobu 12 týdnů společně s látkami metabolizovanými CYP3A4 (např. midazolam), CYP2C9 (např. warfarin), CYP2C19 (např. omeprazol), CYP1A2 (např. kofein) nebo CYP2D6 (např. dextromethorfan) nemá klinicky signifikantní vliv na farmakokinetiku těchto látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby a alespoň 10 týdnů po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

O použití ixekizumabu u těhotných žen jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenasvědčují žádným přímým ani nepřímým škodlivým účinkům na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod ani na postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje vyhnout se používání přípravku Taltz během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se ixekizumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda po požití dochází k systémové absorpci. Ixekizumab se však v nízkých hladinách vylučuje do mléka makaků. Po zvážení

prospěchu kojení pro dítě na jedné straně a prospěchu léčby pro ženu na druhé straně je nutné se rozhodnout, jestli ukončit kojení nebo přípravek Taltz vysadit.

Fertilita

Vliv ixekizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenasvědčují žádným přímým ani nepřímým škodlivým účinkům na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Taltz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi byly reakce v místě injekce (15,5 %) a infekce horních cest dýchacích (16,4 %) (nejčastěji nazofaryngitida).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (tabulka 1) jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů MedDRA. V jednotlivých třídách orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazené podle četnosti, od nejčetnějších po nejméně četné. V jednotlivých skupinách četnosti jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí podle klesající závažnosti. Kromě toho se u jednotlivých nežádoucích účinků označují kategorie četností podle této konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000).

V zaslepených a otevřených klinických studiích ložiskové psoriázy, psoriatické artritidy, axiální spondylartritidy a jiných autoimunitních onemocnění bylo přípravkem Taltz léčeno celkem 8 956 pacientů. Z této skupiny bylo 6 385 dospělých pacientů exponováno přípravku Taltz alespoň po dobu jednoho roku, což představuje úhrnem 19 833 pacientoroků expozice, a 196 dětí, což představuje úhrnem 343 pacientoroků expozice.

Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků v klinických studiích a z hlášení po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
	Časté	plísňová infekce, herpes simplex (mukokutánní)
	Méně časté	chřipka, rinitida, orální kandidóza, konjunktivitida, celulitida
	Vzácné	kandidóza jícnu
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	angioedém
	Vzácné	anafylaxe
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Časté	nauzea
	Méně časté	zánětlivé střevní onemocnění (IBD)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	kopřivka, vyrážka, ekzém, dyshidrotický ekzém
	Vzácné	exfoliativní dermatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	reakce v místě injekce[a]

[a] *Viz Popis vybraných nežádoucích účinků*

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce
Nejčastější reakce v místě injekce byly erytém a bolest. Tyto reakce byly většinou mírné až středně závažné a nevedly k vysazení přípravku Taltz.
Ve studiích ložiskové psoriázy u dospělých byly reakce v místě injekce častější u subjektů s tělesnou hmotností <60 kg v porovnání se skupinou s tělesnou hmotností ≥60 kg (25 % vs. 14 % ve spojených skupinách Q2W a Q4W). Ve studiích psoriatické artritidy byly reakce v místě injekce častější u subjektů s tělesnou hmotností <100 kg než ve skupině s tělesnou hmotností ≥100 kg (24 % vs. 13 % ve spojených skupinách Q2W a Q4W). Ve studiích axiální spondylartritidy byly reakce v místě injekce podobné u subjektů s tělesnou hmotností <100 kg jako ve skupině s tělesnou hmotností ≥100 kg (14 % vs. 9 % ve spojených skupinách Q2W a Q4W). Zvýšená četnost reakcí v místě injekce ve spojených skupinách Q2W a Q4W nevedla ke zvýšení počtu přerušení léčby, a to jak ve studiích ložiskové psoriázy, tak ve studiích psoriatické artritidy nebo axiální spondylartritidy.

Výše popsané výsledky byly získány s přípravkem Taltz v původním složení. V jednoduše zaslepené randomizované zkřížené studii u 45 zdravých subjektů porovnávající původní složení přípravku s upraveným složením bez citrátu bylo dosaženo statisticky významně nižšího skóre vizuální analogové stupnice (*Visual Analogue Scale* – VAS) bolesti u složení bez citrátu ve srovnání s původním složením v průběhu podávání injekce (rozdíl v LS průměrném skóre VAS -21,69) a 10 minut po injekci (rozdíl v LS průměrném skóre VAS -4,47).

Infekce
V placebem kontrolovaném období klinických studií fáze III u ložiskové psoriázy u dospělých byly infekce hlášeny u 27,2 % pacientů léčených přípravkem Taltz po dobu až 12 týdnů ve srovnání s 22,9 % pacientů léčených placebem.

Většina infekcí byla nezávažná a mírného až středně závažného charakteru, a většina z nich si nevyžádala přerušení léčby. Závažné infekce se vyskytly u 13 (0,6 %) pacientů léčených přípravkem Taltz a u 3 (0,4 %) pacientů léčených placebem (viz bod 4.4). V průběhu celé doby léčby byly infekce hlášeny u 52,8 % pacientů léčených přípravkem Taltz (46,9 na 100 pacientoroků). Závažné infekce byly hlášeny u 1,6 % pacientů léčených přípravkem Taltz (1,5 na 100 pacientoroků).

Míry infekce pozorované v klinických studiích psoriatické artritidy a axiální spondylartritidy byly podobné hodnotám pozorovaným ve studiích ložiskové psoriázy, s výjimkou četností nežádoucích účinků chřipka a konjunktivitida, které byly u pacientů s psoriatickou artritidou časté.

Laboratorní hodnocení neutropenie a trombocytopenie
Ve studiích ložiskové psoriázy se u 9 % pacientů léčených přípravkem Taltz rozvinula neutropenie. Ve většině případů byl počet neutrofilů ≥1000 buněk/mm^3. Tyto stupně neutropenie mohou přetrvávat, kolísat nebo být přechodné. U 0,1 % pacientů léčených přípravkem Taltz se počet neutrofilů snížil na <1 000 buněk/mm^3. Obecně neutropenie nevyžadovala vysazení přípravku Taltz. U 3 % pacientů léčených přípravkem Taltz se projevil posun od normálních hodnot počátečního počtu trombocytů na <150 000 trombocytů/mm^3 až ≥75 000 trombocytů/mm^3. Trombocytopenie může přetrvávat, kolísat nebo být přechodná.

Četnost neutropenie a trombocytopenie v klinických studiích psoriatické artritidy a axiální spondylartritidy je podobná jako četnost pozorovaná ve studiích ložiskové psoriázy.

Imunogenita
U přibližně 9–17 % dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování se objevily protilátky proti přípravku; většinou se jednalo o nízké titry, které nebyly spojené se sníženou klinickou odpovědí po dobu až 60 týdnů léčby. Přibližně 1 % pacientů léčených přípravkem Taltz však mělo potvrzené neutralizační protilátky spojené s nízkými koncentracemi léčiva a sníženou klinickou odpovědí.

U přibližně 11 % pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování po dobu až 52 týdnů se objevily protilátky proti přípravku, přičemž většinou se jednalo o nízké titry, a u přibližně 8 % pacientů byly potvrzeny neutralizační protilátky. Nebyla pozorována žádná zjevná souvislost mezi přítomností neutralizačních protilátek a dopadem na koncentraci nebo účinnost léčiva.

U 21 (18 %) pediatrických pacientů s psoriázou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování po dobu až 12 týdnů se objevily protilátky proti přípravku, přičemž přibližně v polovině případů se jednalo o nízké titry a u 5 (4 %) pacientů byly potvrzeny neutralizační protilátky spojené s nízkými koncentracemi léčiva. Nebyla pozorována žádná souvislost s klinickou odpovědí nebo nežádoucími příhodami.

U 5,2 % pacientů s radiografickou axiální spondylartritidou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování po dobu až 16 týdnů se objevily protilátky proti přípravku, přičemž většinou se jednalo o nízké titry, a u přibližně 1,5 % pacientů (3 pacienti) se vyskytly neutralizační protilátky (neutralising antibodies, NAb). U těchto 3 pacientů byly v NAb-pozitivních vzorcích nízké koncentrace ixekizumabu a u žádného z těchto pacientů nebylo dosaženo odpovědi ASA40. U 8,9 % pacientů s neradiografickou axiální spondylartritidou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování po dobu až 52 týdnů se objevily protilátky proti přípravku, přičemž ve všech případech se jednalo o nízké titry. U žádného z pacientů se neobjevily neutralizační protilátky a nebyla pozorována žádná zřejmá asociace mezi přítomností protilátek proti přípravku a koncentrací přípravku, jeho účinností nebo bezpečností.

U pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (juvenilní psoriatická artritida a artritida související s entezitidou) léčených ixekizumabem v doporučeném režimu dávkování po dobu až 104 týdnů se objevily u 18 pacientů (22,8 %) protilátky proti přípravku, přičemž u všech se jednalo o nízké až střední titry.
Nebyla pozorována žádná zřejmá asociace mezi přítomností protilátek proti přípravku a koncentrací přípravku, jeho účinností nebo bezpečností.

V žádné z indikací nebylo jasně prokázáno spojení mezi imunogenitou a nežádoucími příhodami vzniklými v průběhu léčby.

Pediatrická populace

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u dětí s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Taltz podávaným každé 4 týdny konzistentní s bezpečnostním profilem u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou, s výjimkou četnosti výskytu konjunktivitidy, chřipky a kopřivky, které se vyskytovaly často. U pediatrických pacientů se také častěji vyskytovalo zánětlivé onemocnění střev, jehož výskyt byl však stále méně častý. V pediatrické klinické studii se v průběhu 12týdenního placebem kontrolovaného období vyskytla Crohnova choroba u 0,9 % pacientů ve skupině s přípravkem Taltz a u 0 % pacientů ve skupině s placebem. Crohnova choroba se v průběhu sloučeného placebem kontrolovaného a udržovacího období pediatrické klinické studie vyskytla celkem u 4 (2,0 %) subjektů léčených přípravkem Taltz.

Nežádoucí účinky léku u pediatrických pacientů léčených doporučenou dávkou ixekizumabu ve formě subkutánní injekce v otevřené klinické studii s juvenilní idiopatickou artritidou (juvenilní psoriatická artritida a artritida související s entezitidou) byly v souladu se známým bezpečnostním profilem ixekizumabu v integrovaném souboru údajů o bezpečnosti pro indikaci ložiskové psoriázy u dětí a také s indikacemi středně těžká až těžká ložisková psoriáza, psoriatická artritida a axiální spondylartritida u dospělých, s výjimkou četností u chřipky (časté), rýmy (časté) a zánětu spojivek (časté).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly subkutánně podávané dávky až 180 mg bez toxicity limitující dávku. V klinických studiích byla zaznamenána předávkování subkutánně podanými jednorázovými dávkami až 240 mg, a k žádným závažným nežádoucím příhodám přitom nedošlo.

V případě předávkování se doporučuje sledovat u pacienta rozvoj případných známek či příznaků nežádoucích účinků a okamžitě zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu; kód ATC: L04AC13

Mechanismus účinku

Ixekizumab je monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou (<3 pM) a specificitou váže na interleukin 17A (IL-17A i IL-17A/F). Zvýšené koncentrace IL-17A jsou spojeny s patogenezí

psoriázy, kde podporují proliferaci a aktivaci keratinocytů, rovněž jsou spojeny s patogenezí psoriatické artritidy a axiální spondylartritidy, kde podporují zánět vedoucí k erozivnímu poškození kostí a patologické tvorbě nové kostní tkáně. Neutralizace IL-17A ixekizumabem tyto účinky inhibuje. Ixekizumab se neváže na ligandy IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ani IL-17F.
In vitro vazebné testy potvrdily, že se ixekizumab neváže na lidské receptory Fcγ I, IIa a IIIa, ani na složku komplementu C1q.

Farmakodynamické účinky

Ixekizumab moduluje biologické odpovědi indukované nebo regulované prostřednictvím IL-17A. Biopsie psoriatické kůže ze studie fáze I ukázala na dávce závislý trend snižování tloušťky epidermis, počtu proliferujících keratinocytů, T-lymfocytů a dendritických buněk a pokles lokálních zánětlivých markerů od výchozího stavu do dne 43. Přímým důsledkem léčby ixekizumabem je snížení erytému, indurace a deskvamace v lézích ložiskové psoriázy.

Bylo prokázáno, že ixekizumab snižuje (během 1 týdne léčby) hladinu C-reaktivního proteinu, který je markerem zánětu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ložisková psoriáza u dospělých

Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla hodnocena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích fáze III u dospělých pacientů (n=3 866) se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou terapii (UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla také srovnávána s etanerceptem (UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Pacienti randomizovaní do skupiny léčené ixekizumabem, kteří byli respondéři sPGA (0/1) (statické celkové zhodnocení lékařem (static Physicians Global Assessment)) v týdnu 12, byli znovu randomizováni do skupin, které dostávaly placebo nebo ixekizumab po dobu dalších 48 týdnů (UNCOVER-1 a UNCOVER-2). Pacienti randomizovaní do skupin, které dostávaly placebo, etanercept nebo ixekizumab, a kteří byli non-respondéři sPGA (0/1), dostávali ixekizumab po dobu dalších 48 týdnů. Kromě toho byla ve všech třech studiích hodnocena dlouhodobá účinnost a bezpečnost po dobu celkem až 5 let u pacientů, kteří se účastnili studie po celou dobu jejího trvání.

Celkem 64 % pacientů v minulosti absolvovalo předchozí systémovou léčbu (biologickou, konvenční systémovou, nebo terapii psoralenem a ultrafialovým zářením A (PUVA)), 43,5 % předchozí fototerapii, 49,3 % předchozí konvenční systémovou terapii a 26,4 % předchozí biologickou terapii psoriázy. Celkem 14,9 % pacientů dostalo alespoň jeden přípravek anti-TNF alfa, a 8,7 % pacientů dostalo anti-IL-12/IL-23. Celkem 23,4 % pacientů mělo při zahájení studie anamnézu psoriatické artritidy.

Ve všech třech studiích byly koprimárními cílovými parametry podíl pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli v porovnání s placebem odpovědi PASI 75 (index plochy a závažnosti psoriázy, Psoriasis Area and Severity Index) a sPGA „0“ („čistá“) nebo „1“ („minimální“). Medián výchozího skóre PASI byl v rozmezí 17,4 – 18,3; 48,3 % až 51,2 % pacientů mělo výchozí skóre sPGA na závažné nebo velice závažné úrovni a průměrnou výchozí hodnotu na numerické hodnotící škále svědivosti (itch NRS) v rozmezí 6,3 – 7,1.

Klinická odpověď po 12 týdnech
Do studie UNCOVER-1 bylo randomizováno 1296 pacientů (1:1:1) do skupin užívajících placebo nebo ixekizumab (80 mg každé dva nebo čtyři týdny [Q2W nebo Q4W] po úvodní dávce 160 mg) po dobu 12 týdnů.

Tabulka 2. Výsledky účinnosti v týdnu 12 ve studii UNCOVER-1

Cílové parametry	Počet pacientů (%)			Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	Placebo (n = 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (n = 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (n = 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA na úrovni „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální)	14 (3,2)	330 (76,4)[a]	354 (81,8)[a]	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA na úrovni „0“ (čistá)	0	149 (34,5)[a]	160 (37,0)[a]	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6)[a]	386 (89,1)[a]	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6)[a]	307 (70,9)[a]	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6)[a]	153 (35,3)[a]	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Pokles ve škále svědivosti Itch NRS ≥4[b]	58 (15,5)	305 (80,5)[a]	336 (85,9)[a]	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (ITT)
Poznámka: pacienti, u nichž údaje chyběly, byli počítáni jako non-respondéři
[a] p <0,001 ve srovnání s placebem
[b] Pacienti, kteří měli ve výchozím stavu skóre svědivosti Itch NRS ≥ 4: placebo n = 374, ixekizumab 80 mg Q4W n = 379, ixekizumab 80 mg Q2W n = 391

Do studie UNCOVER-2 bylo randomizováno 1224 pacientů (1:2:2:2) do skupin užívajících placebo nebo ixekizumab (80 mg každé dva nebo čtyři týdny [Q2W nebo Q4W] po úvodní dávce 160 mg) nebo etanercept 50 mg dvakrát týdně po dobu 12 týdnů.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti v týdnu 12 ve studii UNCOVER-2

Cílové parametry	Počet pacientů (%)				Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	Placebo (n = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (n = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (n = 351)	Etanercept 50 mg dvakrát týdně (n = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA na úrovni „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální)	4 (2,4)	253 (72,9)[a,b]	292 (83,2)[a,b]	129 (36,0)[a]	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA na úrovni „0“ (čistá)	1 (0,6)	112 (32,3)[a,b]	147 (41,9)[a,b]	21 (5,9)[c]	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5)[a,b]	315 (89,7)[a,b]	149 (41,6)[a]	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7)[a,b]	248 (70,7)[a,b]	67 (18,7)[a]	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8)[a,b]	142 (40,5)[a,b]	19 (5,3)[c]	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Pokles ve škále svědivosti Itch NRS ≥ 4[d]	19 (14,1)	225 (76,8)[a,b]	258 (85,1)[a,b]	177 (57,8)[a]	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (ITT)
Poznámka: pacienti, u nichž údaje chyběly, byli počítáni jako non-respondéři.

[a] p <0,001 ve srovnání s placebem; [b] p <0,001 ve srovnání s etanerceptem;
[c] p <0,01 ve srovnání s placebem
[d] Pacienti, kteří měli ve výchozím stavu skóre svědivosti Itch NRS ≥ 4: placebo n = 135, ixekizumab 80 mg Q4W n = 293, ixekizumab 80 mg Q2W n = 303, etanercept n = 306

Do studie UNCOVER-3 bylo randomizováno 1346 pacientů (1:2:2:2) do skupin užívajících placebo nebo ixekizumab (80 mg každé dva nebo čtyři týdny [Q2W nebo Q4W] po úvodní dávce 160 mg) nebo etanercept 50 mg dvakrát týdně po dobu 12 týdnů.

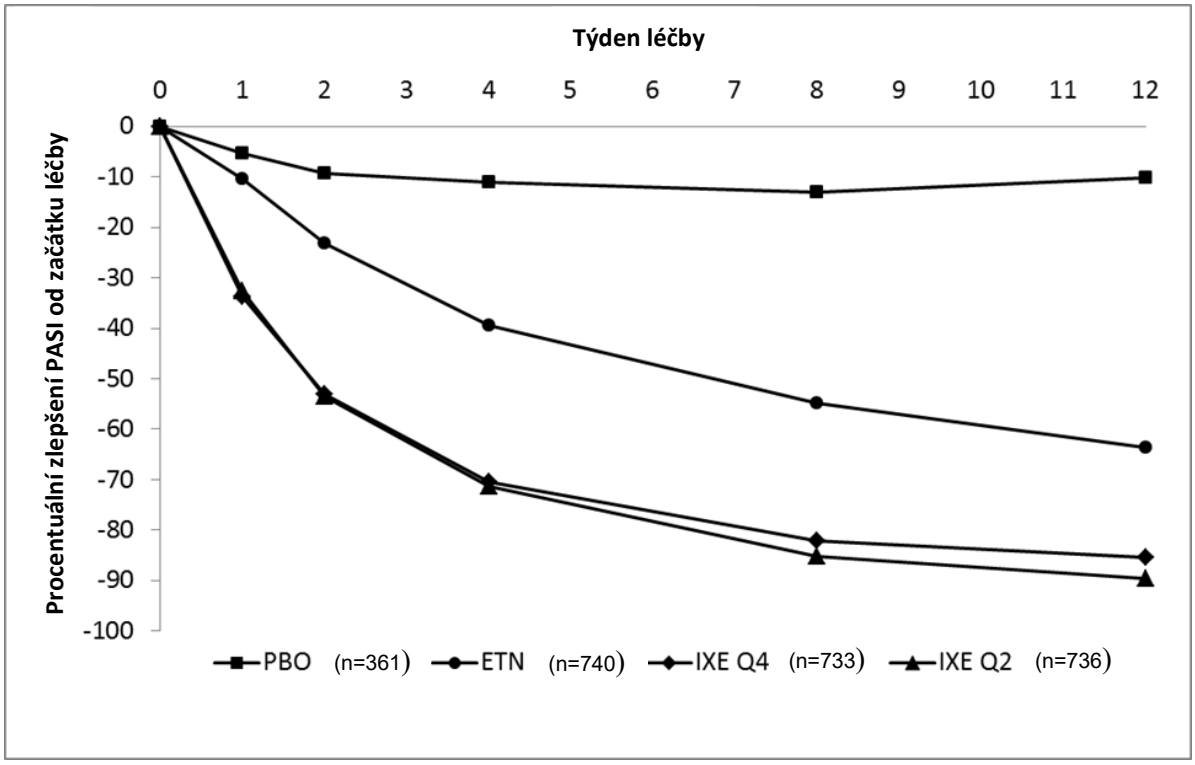
Tabulka 4. Výsledky účinnosti v týdnu 12 ve studii UNCOVER-3

Cílové parametry	Počet pacientů (%)				Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	Placebo (n = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (n = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (n = 385)	Etanercept 50 mg dvakrát týdně (n = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA na úrovni „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální)	13 (6,7)	291 (75,4)[a,b]	310 (80,5)[a,b]	159 (41,6)[a]	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA na úrovni „0“ (čistá)	0	139 (36,0)[a,b]	155 (40,3)[a,b]	33 (8,6)[a]	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2)[a,b]	336 (87,3)[a,b]	204 (53,4)[a]	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3)[a,b]	262 (68,1)[a,b]	98 (25,7)[a]	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0)[a,b]	145 (37,7)[a,b]	28 (7,3)[a]	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Pokles ve škále svědivosti Itch NRS ≥ 4[c]	33 (20,9)	250 (79,9)[a,b]	264 (82,5)[a,b]	200 (64,1)[a]	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (ITT)
Poznámka: pacienti, u nichž údaje chyběly, byli počítáni jako non-respondéři
[a] p <0,001 ve srovnání s placebem
[b] p <0,001 ve srovnání s etanerceptem
[c] Pacienti, kteří měli ve výchozím stavu skóre svědivosti Itch NRS ≥ 4: placebo n = 158, ixekizumab 80 mg Q4W n = 313, ixekizumab 80 mg Q2W n = 320, etanercept n = 312

Ixekizumab byl spojený s rychlým nástupem účinnosti, s více než 50% snížením průměrného skóre PASI do týdne 2 (obrázek 1). Procento pacientů dosahujících PASI 75 bylo u ixekizumabu signifikantně vyšší než u placeba a etanerceptu již v týdnu 1. Přibližně 25 % pacientů léčených ixekizumabem dosáhlo skóre PASI < 5 do týdne 2, více než 55 % dosáhlo skóre PASI < 5 do týdne 4, přičemž toto skóre se zvýšilo na 85 % do týdne 12 (ve srovnání s 3 %, 14 % a 50 % u etanerceptu). U pacientů léčených ixekizumabem byla pozorována významná zlepšení závažnosti svědění v týdnu 1.

Obrázek 1. Skóre PASI, procentuální zlepšení při každé návštěvě od počátku (mBOCF) v populaci se záměrem léčit (ITT) během období indukčního dávkování – UNCOVER-2 a UNCOVER-3



Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost, výchozí závažnost PASI, umístění plaků, souběžnou psoriatickou artritidu a předchozí léčbu biologickým přípravkem. Ixekizumab byl účinný u pacientů bez předchozí systémové či biologické léčby, u pacientů s anamnézou biologické/anti-TNF léčby a u pacientů, u kterých biologická/anti-TNF léčba selhala.

Z pacientů, kteří byli ve studii í UNCOVER-2 (n = 200) zjištěni v týdnu 12 jako sPGA (0/1) non-respondéři na etanercept a kteří byli po 4týdenním vymývacím období přeřazeni do skupiny užívající ixekizumab 80 mg Q4W, dosáhlo po 12týdenní léčbě ixekizumabem 73 % pacientů sPGA (0/1) a 83,5 % pacientů dosáhlo PASI 75.

Ve dvou klinických studiích, které zahrnovaly aktivní komparátor (UNCOVER-2 a UNCOVER-3), byla u etanerceptu i u ixekizumabu četnost závažných nežádoucích příhod 1,9 % a ukončení léčby kvůli nežádoucím příhodám nastalo u 1,2 % pacientů dostávajících etanercept a u 2,0 % pacientů dostávajících ixekizumab. Četnost infekcí byla u etanerceptu 21,5 % a u ixekizumabu 26,0 %, přičemž závažných bylo 0,4 % u etanerceptu a 0,5 % u ixekizumabu.

Udržení terapeutické odpovědi v týdnu 60 a po dobu až 5 let
Pacienti, kteří byli ve studii UNCOVER-1 a UNCOVER-2 původně randomizovaní do skupiny léčené ixekizumabem a byli respondéři (tzn. skóre sPGA 0/1) v týdnu 12, byli znovu randomizováni na dalších 48 týdnů k léčbě placebem nebo ixekizumabem (80 mg každé čtyři týdny nebo každých dvanáct týdnů [Q4W nebo Q12W]).

U respondérů sPGA (0/1) v týdnu 12, kteří byli znovu randomizováni do skupiny s vysazenou léčbou (tzn. s placebem), byl, dle souhrnných údajů ze studií UNCOVER-1 a UNCOVER-2, medián doby do relapsu (sPGA ≥ 3) 164 dnů. Z těchto pacientů jich 71,5 % opětovně dosáhlo alespoň odpovědi sPGA (0/1) do 12 týdnů po opětovném nasazení léčby ixekizumabem 80 mg Q4W.

Tabulka 5. Udržení odpovědi a účinnosti v týdnu 60 (studie UNCOVER-1 a UNCOVER-2)

Cílové parametry	Počet pacientů (%)				Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	80 mg Q4W (indukce) / placebo (udržování) (n = 191)	80 mg Q2W (indukce) / placebo (udržování) (n = 211)	80 mg Q4W (indukce) / 80 mg Q4W (udržování) (n = 195)	80 mg Q2W (indukce) / 80 mg Q4W (udržování) (n = 221)	80 mg Q4W (indukce) / 80 mg Q4W (udržování)	80 mg Q2W (indukce) / 80 mg Q4W (udržování)
Udržená úroveň sPGA „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7)[a]	173 (78,3)[a]	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Udržená nebo dosažená úroveň sPGA 0 (čistá)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2)[a]	130 (58,8)[a]	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Udržená nebo dosažená odpověď PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4)[a]	184 (83,3)[a]	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Udržená nebo dosažená odpověď PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7)[a]	169 (76,5)[a]	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Udržená nebo dosažená odpověď PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7)[a]	127 (57,5)[a]	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Zkratky: n = počet pacientů v analyzované populaci
Pozn.: pacienti, u nichž údaje chyběly, byli počítáni jako non-respondéři
[a] *p <0,001 ve srovnání s placebem*

Ixekizumab byl účinný v udržení terapeutické odpovědi u pacientů bez předchozí systémové léčby, bez předchozí biologické léčby, u pacientů s anamnézou biologické/anti-TNF léčby i u pacientů, u nichž biologická/anti-TNF léčba selhala.

Signifikantně výraznější zlepšení bylo prokázáno v týdnu 12 oproti výchozímu stavu ve srovnání s placebem a etanerceptem u psoriázy nehtů (měřeno pomocí Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), psoriázy kštice (měřeno pomocí Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) a palmoplantární psoriázy (měřeno pomocí Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]) u pacientů léčených ixekizumabem, kteří byli v týdnu 12 respondéři sPGA (0/1), a udrželo se i v týdnu 60.

Z 591 subjektů, které dostávaly ve studii UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3 ixekizumab Q2W během indukčního období a poté Q4W, dokončilo 427 subjektů 5 let léčby ixekizumabem, přičemž 101 z těchto pacientů vyžadovalo navýšení dávky. Z pacientů, kteří dokončili hodnocení v týdnu 264 (n=427), bylo u 295 pacientů (69 %), 289 pacientů (68 %) a 205 pacientů (48 %) v týdnu 264 pozorováno sPGA (0/1), PASI 90 a PASI 100, v tomto pořadí. Škála DLQI byla hodnocena po indukčním období ve studii UNCOVER-1 a UNCOVER-2, u 113 pacientů (66 %) byla pozorována odpověď DLQI (0/1).

Kvalita života / výsledky hlášené pacienty
V týdnu 12 a napříč studiemi došlo u ixekizumabu ke statisticky významnému zlepšení kvality života ve vztahu ke zdraví měřené pomocí průměrného poklesu rozmezí na škále Dermatology Life Quality Index (DLQI) oproti výchozímu stavu (ixekizumab 80 mg Q2W od -10,2 do -11,1; ixekizumab 80 mg

Q4W od - 9,4 do -10,7; etanercept od -7,7 do -8,0 a placebo -1,0 do -2,0). Významně větší podíl pacientů léčených ixekizumabem dosáhl hodnot DLQI 0 nebo 1. Napříč studiemi významně větší podíl pacientů léčených ixekizumabem dosáhl snížení Itch NRS o ≥ 4 body v týdnu 12 (84,6 % u ixekizumabu Q2W, 79,2 % u ixekizumabu Q4W a 16,5 % u placeba) a tento benefit se udržel po dobu až 60 týdnů u pacientů léčených ixekizumabem, kteří byli sPGA respondéři (0 nebo 1) v týdnu 12. Neobjevil se žádný důkaz zhoršení deprese po dobu až 60 týdnů léčby ixekizumabem, posuzované dle stručného dotazníku pacientem udávané depresivní symptomatologie (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

Postmarketingové přímé srovnávací studie
IXORA-S: Ve dvojitě zaslepené studii byl ixekizumab superiorní vůči ustekinumabu v rámci primárního cíle studie – odpověď PASI 90 ve 12. týdnu (Tabulka 6). V rámci PASI 75 byl nástup odpovědi superiorní již ve 2. týdnu (p <0,001) a v rámci PASI 90 a PASI 100 ve 4. týdnu (p <0,001). Superiorita ixekizumabu v porovnání s ustekinumabem byla také prokázána v podskupinách s pacienty stratifikovanými dle tělesné hmotnosti.

Tabulka 6. Výsledky srovnávací studie ixekizumabu v porovnání s ustekinumabem – míry odpovědi PASI

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

** Ixekizumab 160 mg podán v úvodní dávce, následovala dávka 80 mg ve 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu, a poté 80 mg Q4W (jednou za 4 týdny)*
*** Dávkování založené na tělesné hmotnosti: Pacienti léčení ustekinumabem obdrželi dávku 45 mg nebo 90 mg v 0. a 4. týdnu, poté každých 12 týdnů až do 52. týdne (dávka podávaná na základě tělesné hmotnosti podle schváleného dávkování)*
[§]p <0,001 versus ustekinumab (p-hodnota je uvedena pouze pro primární cílový parametr)

IXORA R: Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla rovněž zkoumána ve 24týdenní randomizované, dvojitě zaslepené studii s paralelními skupinami srovnávající ixekizumab s guselkumabem, přičemž ixekizumab byl superiorní v dosažení úplné kožní clearance již v týdnu 4 a v primárním studijním cíli (PASI 100 v týdnu 12) a byl non-inferiorní v PASI 100 v týdnu 24 (tabulka 7).

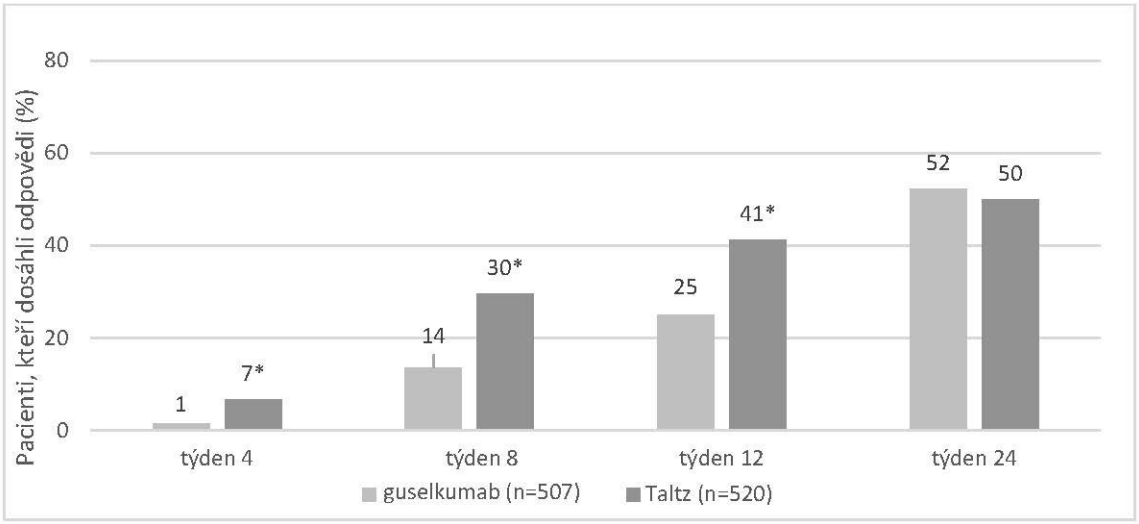
Tabulka 7. Výsledky účinnosti ze srovnávací studie ixekizumabu oproti guselkumabu, populace se záměrem léčit[a]

Cílový parametr	Čas	Guselkumab (N=507) odpověď, n (%)	Ixekizumab (N=520) odpověď, n (%)	Rozdíl (IXE - GUS), % (CI)	Hodnota p
Primární cíl					
PASI 100	týden 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
Hlavní sekundární cíle					
PASI 75	týden 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	týden 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	týden 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	týden 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	týden 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	týden 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	týden 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	týden 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4;3,8)	0.414

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = počet pacientů v analyzované populaci; n = počet pacientů ve specifické kategorii; PASI = index plochy a závažnosti psoriázy (psoriasis area and severity index); sPGA = statické celkové zhodnocení lékařem (static physician global assessment).

[a] *Cílové parametry byly analyzovány v tomto pořadí*

Obrázek 2: PASI 100 v týdnech 4, 8, 12 a 24, NRI



*p <0,001 vs guselkumab v týdnech 4, 8, a 12

NRI = imputace non-respondérů (Non-Responder Imputation)

Účinnost u psoriázy v oblasti genitálu

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (IXORA-Q) u 149 dospělých subjektů (24 % žen) se středně těžkou až těžkou psoriázou v oblasti genitálu [statické celkové zhodnocení lékařem (sPGA) v oblasti genitálu se skóre ≥ 3], s postižením alespoň 1 % plochy povrchu těla (BSA, body surface area) (60,4 % subjektů mělo BSA ≥ 10 %), a u kterých již dříve došlo k selhání alespoň jedné lokální léčby psoriázy genitálu nebo tuto léčbu netolerovali. Pacienti měli přinejmenším středně těžkou ložiskovou psoriázu (definovanou jako skóre sPGA ≥ 3 a byli kandidáty pro fototerapii a/nebo systémovou terapii) alespoň po dobu 6 měsíců.

Subjektům randomizovaným do skupiny s ixekizumabem byla podána úvodní dávka 160 mg, po které následovalo podávání dávky 80 mg každé 2 týdny po dobu 12 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli v oblasti genitálu skóre sPGA „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální), (tedy sPGA v oblasti genitálu 0/1). Ve 12. týdnu dosáhlo významně více subjektů ve skupině s ixekizumabem sPGA v oblasti genitálu 0/1 a sPGA 0/1 ve srovnání se skupinou s placebem, nezávisle na výchozích hodnotách BSA (výchozí BSA 1 % - <10 %, resp. ≥ 10 %: sPGA v oblasti genitálu „0“ nebo „1“: ixekizumab 71 %, resp. 75 %; placebo: 0 %, resp. 13 %). U významně vyššího podílu pacientů léčených ixekizumabem došlo dle výsledků hlášených pacienty (PRO) ke snížení závažnosti bolestivosti genitálu, svědění v oblasti genitálu, dopadu genitální psoriázy na sexuální aktivitu, a ke zlepšení na škále dermatologického indexu kvality života (Dermatology Quality of Life Index, DLQI).

Tabulka 8. Výsledky účinnosti ve 12. týdnu u dospělých s psoriázou v oblasti genitálu ve studii IXORA-Q; NRI [a]

Cílové parametry	Ixekizumab	Placebo	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Počet randomizovaných pacientů (n)	**n = 75**	**n = 74**	
sPGA v oblasti genitálu „0“ nebo „1“	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA „0“ nebo „1“	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0/1[b]	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
n s výchozím skóre svědění na škále GPSS Itch NRS ≥ 3	**n = 62**	**n = 60**	
GPSS svědění genitálu (zlepšení o ≥ 3 body)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
n s výchozím skóre položky 2 dotazníku SFQ ≥ 2	**n = 37**	**n = 42**	
Skóre položky 2 dotazníku SFQ „0“ (nikdy nelimitující) nebo “1” (vzácně limitující)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

[a] *Zkratky: NRI = Imputace non-respondérů (Non-Responder Imputation); sPGA = statické celkové zhodnocení lékařem (static Physician Global Assessment); GPSS = škála příznaků psoriázy v oblasti genitálu (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = dotazník četnosti pohlavního styku (Sexual Frequency Questionnaire);* [b] *Celkové skóre DLQI 0/1 indikuje takový stav kůže, který vůbec neovlivňuje život pacienta. sPGA „0“ nebo „1“ odpovídá úrovni „čistá“ nebo „minimální“; NRS = numerická hodnotící škála (Numeric Rating Scale)*

Ložisková psoriáza u dětí

Do randomizovaného, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované klinické studie (IXORA-Peds) bylo zařazeno 201 dětí ve věku od 6 do 18 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (definovanou jako skóre sPGA ≥ 3, postihující ≥ 10 % tělesného povrchu, a skóre PASI ≥ 12), kteří byli kandidáty pro fototerapii nebo systémovou léčbu nebo u nichž bylo onemocnění nedostatečně kontrolováno pomocí topické léčby.
Pacienti byli randomizovaní do skupiny užívající placebo (n = 56), etanercept (n = 30) nebo ixekizumab (n = 115) s dávkou stratifikovanou na základě tělesné hmotnosti:

<25 kg: 40 mg v týdnu 0, poté 20 mg Q4W (n = 4)
25 kg až 50 kg: 80 mg v týdnu 0, poté 40 mg Q4W (n = 50)
>50 kg: 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg Q4W (n = 147)

Pacienti randomizovaní do skupiny s etanerceptem (pacienti s těžkou psoriázou) dostávali 0,8 mg/kg každý týden od týdne 0 do týdne 11, přičemž jednotlivé dávky nepřekročily 50 mg.

Po úvodním 12týdenním dvojitě zaslepeném indukčním období byli pacienti způsobilí ke vstupu do 48týdenního otevřeného udržovacího období (od týdne 12 do týdne 60), během něhož byl ixekizumab podáván v dávce odpovídající tělesné hmotnosti, po němž následovalo pokračovací období v délce až 108 týdnů.

Klinická odpověď v týdnu 12
Odpověď na léčbu byla hodnocena po 12 týdnech a byla definovaná jako podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo koprimárního cílového parametru skóre sPGA „0“ (čistá) nebo „1“ (téměř čistá) s alespoň 2bodovým zlepšením oproti výchozí hodnotě, a podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo snížení skóre PASI o nejméně 75 % (PASI 75) od výchozí hodnoty.

Další hodnocené cílové parametry v týdnu 12 zahrnovaly procento pacientů, kteří dosáhli PASI 90, PASI 100, skóre sPGA „0“ a zlepšení v intenzitě svědění, měřeno snížením nejméně o 4 body na 11bodové numerické hodnotící škále svědění.

Medián výchozí hodnoty skóre PASI byl u pacientů 17, s rozmezím 12–49. Výchozí skóre sPGA odpovídalo těžkému nebo velmi těžkému onemocnění u 49 % pacientů. Celkem 22 % ze všech

pacientů před studií podstoupilo fototerapii a 32 % pacientů podstoupilo předchozí konvenční systémovou léčbu psoriázy.
Celkem 25 % pacientů (n = 43) bylo mladší 12 let (14 % pacientů [n = 24] bylo ve věku 6–9 let a 11 % pacientů [n = 19] bylo ve věku 10–11 let); 75 % pacientů (n = 128) bylo ve věku 12 let a více.

Údaje týkající se klinické odpovědi jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou, NRI

Cílové parametry	Ixekizumab[a] (n = 115) n (%)	Placebo (n = 56) n (%)	Rozdíl vs. placebo (95% CI)	Etanercept[b] (n = 30) n (%)	Rozdíl vs. etanercept (95% CI)[b]
sPGA „0“ (čisté) nebo „1“ (téměř čisté)[c]					
Týden 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0)[f]	0 (0)	36,8 (21,5; 52,2)
Týden 12[c]	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0)[f]	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0“ (čisté) [d]	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2)[f]	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
Týden 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Týden 12 [c]	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4)[f]	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90[d]	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5)[f]	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100[d]	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6)[f]	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Pokles ve škále svědivosti Itch NRS (zlepšení ≥ 4 body)[d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9)[f]	Nehodnoceno	---

Zkratky: n = počet pacientů v populaci „intent-to-treat“ (populace se záměrem léčit); NRI = Imputace non-respondérů.

[a] *V týdnu 0 bylo subjektům podáno 160 mg, 80 mg, nebo 40 mg ixekizumabu, poté 80 mg, 40 mg, nebo 20 mg každé 4 týdny v závislosti na váhové kategorii, po dobu 12 týdnů.*

[b] *Porovnávání s etanerceptem byla provedena na subpopulaci pacientů mimo USA a Kanadu se závažnou psoriázou (n pro ixekizumab = 38).*

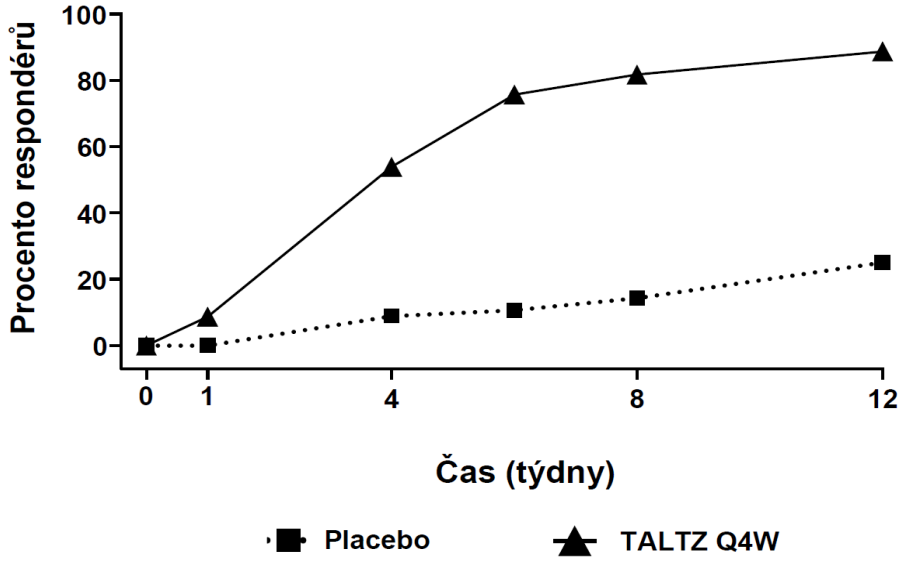
[c] *Koprimární cílové parametry.*

[d] *Výsledky v týdnu 12.*

[e] *Svědění na škále Itch NRS (≥ 4bodové zlepšení) u pacientů s výchozím skóre svědění na škále Itch NRS ≥ 4. Počty ITT pacientů s výchozím skóre svědění na škále Itch NRS ≥ 4 jsou následující: ixekizumab, n = 83; placebo, n = 40.*

[f] *p < 0,001*

Obrázek 3. Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo skóre PASI 75 u pediatrické psoriázy do týdne 12



Pacienti v léčebné skupině s ixekizumabem měli klinicky významně vyšší odpovědi CDLQI/DLQI (0/1) v týdnu 12 (NRI) v porovnání s placebem. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl zřejmý již od týdne 4.

V týdnu 12 byla pozorována větší zlepšení oproti výchozí hodnotě v psoriáze nehtů (měřeno pomocí Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI = 0: ixekizumab 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), psoriázy kštice (měřeno pomocí Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI = 0: ixekizumab 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) a palmoplantární psoriázy (měřeno pomocí Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75: ixekizumab 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Udržení odpovědi v týdnu 60 a až do týdne 108
U pacientů, kteří byli kontinuálně léčeni ixekizumabem, byla klinicky významná zlepšení v cílových parametrech účinnosti udržena až do týdne 108:

- PASI 75: 83,0 % v týdnu 60; 76,6 % v týdnu 108 (NRI)
- sPGA (0,1): 74,5 % v týdnu 60; 68,1 % v týdnu 108 (NRI)

Psoriatická artritida

Ixekizumab byl hodnocen ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u 780 pacientů s aktivní psoriatickou artritidou (≥ 3 oteklé a ≥ 3 bolestivé klouby). Pacienti měli diagnózu psoriatické artritidy (dle Klasifikačních kritérií pro psoriatickou artritidu [Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR]) po medián 5,33 let a měli současné ložiskové psoriatické kožní léze (94,0 %) nebo zdokumentovanou ložiskovou psoriázu v anamnéze, přičemž 12,1 % pacientů mělo na počátku studie středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázu. Více než 58,9 % pacientů s psoriatickou artritidou mělo na počátku studie entezitidu a 22,3 % mělo daktylitidu. Primárním cílovým parametrem v obou studiích byla terapeutická odpověď dle American College of Rheumatology (ACR) 20 v týdnu 24, po němž následovalo dlouhodobé sledování od týdne 24 do týdne 156 (3 roky).

V klinické studii psoriatické artritidy 1 (SPIRIT-P1) byli pacienti dosud neléčení biologickou terapií s aktivní psoriatickou artritidou randomizováni do těchto skupin: placebo, adalimumab 40 mg jednou za 2 týdny (aktivní kontrolní referenční skupina), ixekizumab 80 mg jednou za 2 týdny (Q2W) nebo 80 mg jednou za 4 týdny (Q4W). Oba režimy s ixekizumabem zahrnovaly úvodní dávku 160 mg. Celkem 85,3 % pacientů v této studii bylo dříve léčeno ≥ 1 konvenčním chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem (cDMARD). Celkem 53 % pacientů souběžně užívalo methotrexát v průměrné týdenní

dávce 15,8 mg. Celkem 67 % pacientů, kteří souběžně užívali methotrexát, mělo dávku 15 mg nebo větší. Pacienti, kteří měli v týdnu 16 nedostatečnou odpověď na léčbu, dostali záchrannou léčbu (modifikaci původní léčby). Pacienti na ixekizumabu Q2W nebo Q4W zůstali na své původně přidělené dávce ixekizumabu. Pacienti na adalimumabu nebo na placebu byli v týdnu 16 nebo 24 znovu randomizováni v poměru 1:1 do skupin s ixekizumabem Q2W nebo Q4W v závislosti na stavu odpovědi. Tříleté prodloužené období dokončilo na ixekizumabu 243 pacientů.

Do klinické studie psoriatické artritidy 2 (SPIRIT-P2) byli zařazeni pacienti, kteří byli dříve léčeni anti-TNF přípravkem a přerušili léčbu anti-TNF přípravkem buď pro nedostatečnou účinnost, nebo kvůli tomu, že tuto léčbu netolerovali (anti-TNF-IR pacienti). Pacienti byli randomizováni do těchto skupin: placebo, ixekizumab 80 mg jednou za 2 týdny (Q2W) nebo 80 mg jednou za 4 týdny (Q4W). Oba režimy s ixekizumabem zahrnovaly úvodní dávku 160 mg. Celkem 56 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď na 1 anti-TNF terapii a 35 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď na 2 a více anti-TNF terapií. V studii SPIRIT-P2 se hodnotilo 363 pacientů, z nichž 41 % souběžně užívalo methotrexát v průměrné týdenní dávce 16,1 mg. Celkem 73,2 % pacientů, kteří souběžně užívali methotrexát, mělo dávku 15 mg nebo větší. Pacienti, kteří měli v týdnu 16 nedostatečnou odpověď na léčbu, dostali záchrannou léčbu (modifikaci původní léčby). Pacienti na ixekizumabu Q2W nebo Q4W zůstali na své původně přidělené dávce ixekizumabu. Pacienti na placebu byli v týdnu 16 nebo 24 znovu randomizováni v poměru 1:1 do skupin s ixekizumabem Q2W nebo Q4W v závislosti na stavu odpovědi. Tříleté prodloužené období dokončilo na ixekizumabu 168 pacientů.

Známky a příznaky
Léčba ixekizumabem vedla k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění v porovnání s placebem v týdnu 24 (viz tabulka 10).

Tabulka 10. Výsledky účinnosti ve studii SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 v týdnu 24

	SPIRIT-P1						**SPIRIT-P2**				
Cílové parametry					Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)					Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	PBO (n = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N= 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizumab Q2W (N = 123)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Odpověď ACR 20, n (%)											
Týden 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6)[c]	31,9 (19,1; 44,8)[c]	23 (19;5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2)[c]	28,5 (17,1; 39,8)[c]
Odpověď ACR 50, n (%)											
Týden 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6)[c]	31,5 (19,7; 43,3)[c]	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5)[c]	28,3 (19,0; 37,5)[c]
Odpověď ACR 70, n (%)											
Týden 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8)[c]	28,3 (18,2; 38,5)[c]	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5)[c]	12,2 (6,4; 18,0)[c]
Minimální aktivita onemocnění (MDA) n (%)											
Týden 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8)[a]	25,7 (14,0; 37,4)[c]	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1)[c]	20,2 (12,0; 28,4)[c]

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Cílové parametry					Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)					Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	PBO (n = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N= 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizumab Q2W (N = 123)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
ACR 50 a PASI 100 u pacientů s postižením kůže psoriázou v rozsahu ≥ 3 % BSA na začátku studie, n (%)											
Týden 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1)[c]	30,7 (18,4; 43,0)[b]	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7)[c]	14,7 (6,3; 23,1)[c]

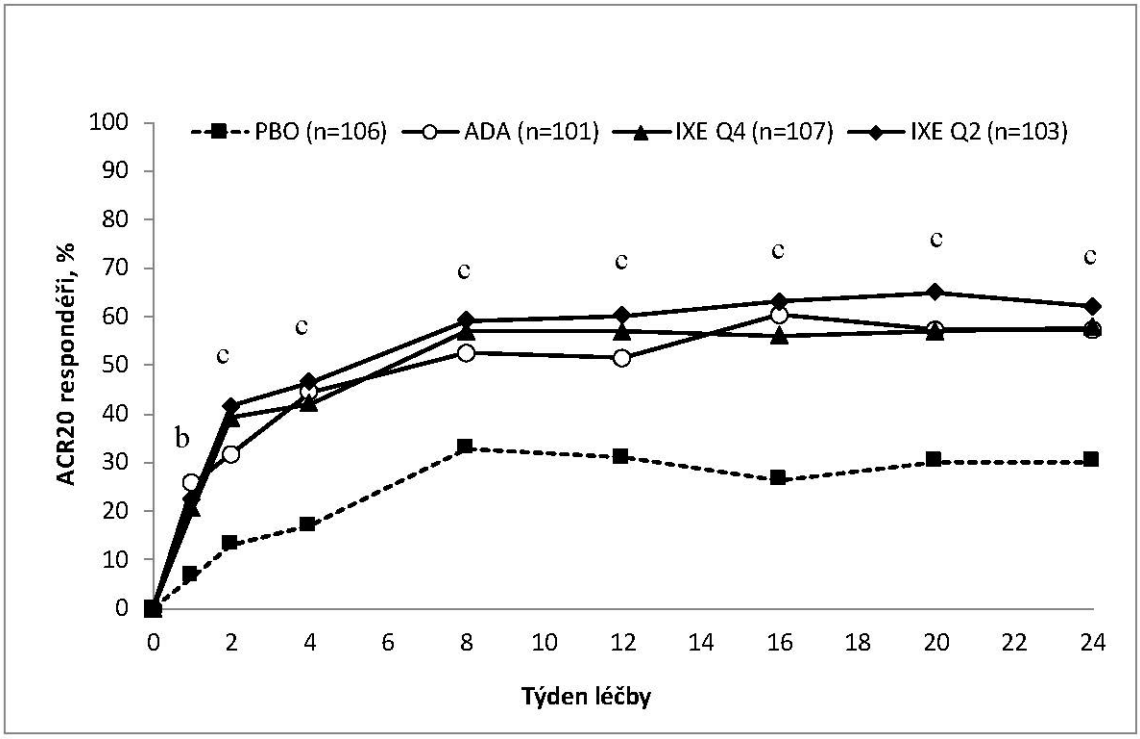
Zkratky: ACR 20/50/70 = 20%/50%/70% míra odpovědi dle American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; BSA = plocha povrchu těla; CI = interval spolehlivosti; Q4W = ixekizumab 80 mg každé 4 týdny; Q2W = ixekizumab 80 mg každé 2 týdny; N = počet pacientů v analyzované populaci; n = počet pacientů v dané kategorii; NRI = imputace non-respondérů; PASI 100 = 100% zlepšení indexu plochy a závažnosti psoriázy (psoriasis area and severity index); PBO = placebo.
Poznámka: pacienti, kteří obdrželi v týdnu 16 záchrannou léčbu nebo léčbu přerušili, nebo u kterých chyběly údaje, byli pro analýzy v týdnu 24 vyhodnoceni jako non-respondéři.
Souběžně užívané přípravky cDMARD zahrnovaly MTX, leflunomid a sulfasalazin.
[a] p <0,05; [b] p <0,01; [c] p <0,001 v porovnání s placebem.

U pacientů s preexistující daktylitidou nebo entezitidou vedla léčba ixekizumabem Q4W ke zlepšení daktylitidy a entezitidy v týdnu 24 v porovnání s placebem (odeznění potíží: 78 % oproti 24 %; p <0,001, a 39 % oproti 21 %; p <0,01).

U pacientů s ≥ 3% BSA bylo procento zlepšení stavu kůže v týdnu 12 měřené pomocí 75% zlepšení indexu plochy a závažnosti psoriázy (PASI 75) 67 % (94/141) u pacientů léčených dávkováním Q4W a 9 % (12/134) u pacientů léčených placebem (p <0,001). Procento pacientů, kteří v týdnu 24 dosáhli odpovědi PASI 75, PASI 90 a PASI 100, bylo větší při léčbě ixekizumabem Q4W v porovnání s placebem (p <0,001). U pacientů se současnou středně těžkou až těžkou psoriázou a psoriatickou artritidou vykazoval režim dávkování ixekizumabu Q2W významně vyšší míru odpovědi PASI 75, PASI 90 a PASI 100 v porovnání s placebem (p <0,001) a prokázal klinicky významný přínos oproti režimu dávkování Q4W.

Odpovědi na léčbu ixekizumabem byly významně větší než odpovědi na placebo, a to již v týdnu 1 u ACR 20, v týdnu 4 u ACR 50 a v týdnu 8 u ACR 70, a přetrvávaly až do týdne 24; u pacientů, kteří zůstali ve studii, byly účinky udrženy po dobu 3 let.

Obrázek 4. Odpověď ACR 20 ve studii SPIRIT-P1 v průběhu času až do týdne 24



Pro oba režimy dávkování ixekizumabu Q2W a Q4W: [b] p <0,01 a [c] p <0,001 v porovnání s placebem.

Ve studii SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 byly pozorovány podobné odpovědi ACR 20/50/70 u pacientů s psoriatickou artritidou, bez ohledu na to, zda souběžně užívali cDMARD, včetně léčby methotrexátem, nebo ne.

Ve studii SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 byla pozorována zlepšení ve všech složkách skóre ACR, včetně hodnocení bolesti pacientem. V týdnu 24 bylo procento pacientů, kteří dosáhli modifikované odpovědi dle Kritérií odpovědi pro psoriatickou artritidu (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC), větší u pacientů léčených ixekizumabem oproti placebu.

Ve studii SPIRIT-P1 se účinnost udržela až do týdne 52, na základě hodnocení ACR 20/50/70, MDA, odeznění entezitidy, odeznění daktylitidy a míry odpovědi PASI 75/90/100.

Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, trvání onemocnění, výchozí tělesnou hmotnost, výchozí postižení psoriázou, výchozí CRP, výchozí DAS28-CRP, souběžné užívání kortikosteroidů a předchozí biologickou léčbu. Ixekizumab byl účinný u pacientů bez předchozí biologické léčby, u pacientů vystavených biologické léčbě i u pacientů, u nichž biologická léčba selhala.

Ve studii SPIRIT-P1 dokončilo 3 roky léčby ixekizumabem Q4W 63 pacientů. Ze 107 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s ixekizumabem Q4W (analýza NRI v populaci ITT), byly u 54 pacientů (50 %), u 41 pacientů (38 %), u 29 pacientů (27 %) a u 36 pacientů (34 %) v týdnu 156 pozorovány odpovědi ACR20, ACR50, ACR70 a MDA, v uvedeném pořadí.

Ve studii SPIRIT-P2 dokončilo 3 roky léčby ixekizumabem Q4W 70 pacientů. Ze 122 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s ixekizumabem Q4W (analýza NRI v populaci ITT), byly u 56 pacientů (46 %), u 39 pacientů (32 %), u 24 pacientů (20 %) a u 33 (27 %) v týdnu 156 pozorovány odpovědi ACR20, ACR50, ACR70 a MDA, v uvedeném pořadí.

Radiografická odpověď
Ve studii SPIRIT-P1 se inhibice progrese strukturálního poškození hodnotila radiograficky a vyjadřovala se jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (modified total Sharp Score, mTSS) a jeho složek, skóre eroze (Erosion Score, ES) a skóre zúžení kloubní štěrbiny (Joint Space Narrowing score, JSN) v týdnu 24 a 52 v porovnání s výchozím stavem. Údaje z týdne 24 jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11. Změna modifikovaného celkového Sharpova skóre ve studii SPIRIT-P1

					Rozdíl od placeba (95% CI)	
	PBO (n = 106)	Ixekizumab Q4W (n = 107)	Ixekizumab Q2W (n = 103)	ADA (n = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Výchozí skóre, průměr (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Změna od výchozího stavu v týdnu 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0.33 (-0,57;-0,09)[b]	-0.42 (-0,66;-0,19)[c]

Zkratky: ADA = adalimumab; CI = interval spolehlivosti; Q4W = ixekizumab 80 mg každé 4 týdny; Q2W = ixekizumab 80 mg každé 2 týdny; LSM = průměr při výpočtu metodou nejmenších čtverců (least squares mean); n = počet pacientů v analyzované populaci; PBO = placebo; SE = směrodatná chyba; SD = směrodatná odchylka.
[b] p < 0,01; [c] p < 0,001 v porovnání s placebem.

Ixekizumab zabránil progresi radiografického poškození kloubů (tabulka 11) k týdnu 24, a procento pacientů s žádnou radiografickou progresí poškození kloubů (definovanou jako změna mTSS od výchozího stavu o ≤ 0,5) od randomizace do týdne 24 bylo 94,8 % u ixekizumabu Q2W (p <0,001), 89,0 % u ixekizumabu Q4W (p = 0,026), 95,8 % u adalimumabu (p <0,001), to vše v porovnání se 77,4 % u placeba. V týdnu 52 průměrná změna mTSS od výchozí hodnoty činila 0,27 pro placebo / ixekizumab Q4W, 0,54 pro ixekizumabQ4W / ixekizumab Q4W a 0,32 pro adalimumab / ixekizumab Q4W. Procento pacientů s žádnou radiografickou progresí poškození kloubů od randomizace do týdne 52 bylo 90,9 % pro placebo / ixekizumab Q4W, 85,6 % pro ixekizumab Q4W / ixekizumab Q4W a 89,4 % pro adalimumab / ixekizumab Q4W. Pacienti měli nulovou strukturální progresi od výchozího stavu (definovanou jako mTSS ≤ 0,5) v léčebných ramenech takto: placebo/ixekizumab Q4W 81,5 % (n = 22/27), ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W 73,6 % (n = 53/72) a adalimumab/ixekizumab Q4W 88,2 % (n = 30/34).

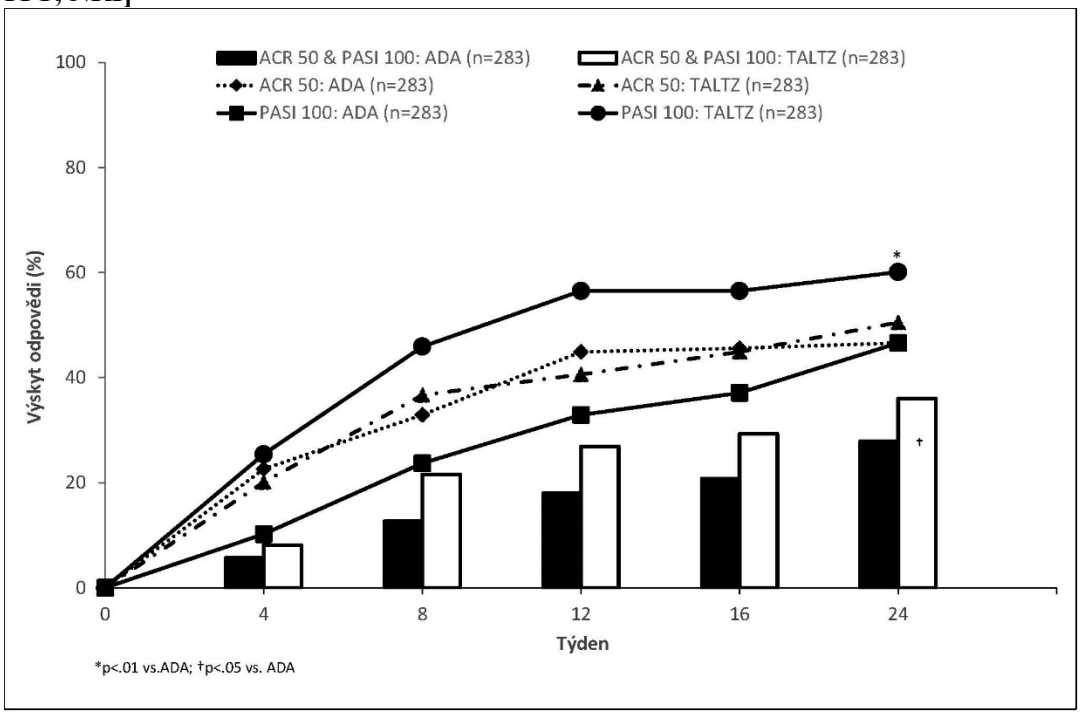
Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím
Ve studii SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 vykazovali pacienti léčení ixekizumabem Q2W (p <0,001) a Q4W (p <0,001) významné zlepšení fyzické funkce ve srovnání s pacienty léčenými placebem, na základě hodnocení pomocí Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) v týdnu 24, a toto zlepšení bylo ve studii SPIRIT-P1 udrženo v týdnu 52.

Pacienti léčení ixekizumabem hlásili zlepšení kvality života související se zdravím, na základě měření pomocí Souhrnu fyzických položek (Physical Component Summary) skóre Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) (p <0,001). Rovněž bylo prokázáno zlepšení únavy, která byla hodnocena pomocí skóre závažnosti únavy (Fatigue severity NRS scores, p <0,001).

Postmarketingová studie fáze 4, přímá komparativní studie
Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla zkoumána v multicentrické, randomizované, otevřené, pro hodnotitele zaslepené studii s paralelními skupinami (SPIRIT-H2H) ve srovnání s adalimumabem (ADA) u 566 pacientů s PsA dosud neléčených biologickou terapií chorobu modifikujícím antirevmatikem (bDMARD). Pacienti byli na počátku stratifikováni na základě současného užívání cDMARD a přítomnosti středně těžké až těžké psoriázy (PASI ≥ 12, BSA ≥ 10 a sPGA ≥ 3). Ixekizumab byl superiorní v porovnání s adalimumabem v primárním cíli studie: současném dosažení odpovědi ACR 50 a PASI 100 v týdnu 24 (ixekizumab 36,0 % vs ADA 27,9 %; p=0,036; 95% interval spolehlivosti [0,5 %; 15,8 %]). Ixekizumab také prokázal non-inferioritu (předem stanovené rozpětí -12 %) vůči ADA v parametru ACR 50 (analýza ITT: ixekizumab 50,5 % vs ADA 46,6 %; rozdíl 3,9 %

vs ADA; 95% interval spolehlivosti [-4,3 %; 12,1 %]; analýza PPS: ixekizumab: 52,3 %, ADA: 53,1 %, rozdíl: -0,8 % [CI: -10,3 %; 8,7 %]) a superioritu v PASI 100 v týdnu 24 (60,1 % u ixekizumabu vs 46,6 % u ADA, p=0,001), které byly hlavními sekundárními cíli studie. V týdnu 52 dosáhl vyšší podíl pacientů léčených ixekizumabem oproti ADA současné odpovědi ACR 50 a PASI 100 [39 % (111/283) vs 26 % (74/283)] a PASI 100 [64 % (182/283) vs 41 % (117/283)]. Léčba ixekizumabem a ADA vedla k podobným odpovědím v parametru ACR 50 [49, 8 % (141/ 283) vs 49, 8 % (141/283)]. Odpovědi na ixekizumab byly konzistentní při použití v monoterapii nebo při současném užívání methotrexátu.

Obrázek 5. Primární cílový parametr (současné dosažení ACR 50 & PASI 100) a hlavní sekundární cílové parametry (ACR 50; PASI 100) - výskyt odpovědí v týdnu 0–24 [populace ITT, NRI]**



*** Ixekizumab 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg každé 2 týdny do týdne 12 a poté každé 4 týdny u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, nebo 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg každé 4 týdny u ostatních pacientů, ADA 80 mg v týdnu 0, poté 40 mg každé 2 týdny od týdne 1 u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, nebo 40 mg v týdnu 0, poté 40 mg každé 2 týdny u ostatních pacientů.*
Úroveň významnosti uvedena pouze pro cílový parametr, který byl předdefinován a testován na multiplicitu.

Axiální spondylartritida

Ixekizumab byl zkoumán u celkem 960 dospělých pacientů s axiální spondylartritidou ve třech randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích (dvě u radiografické a jedna u neradiografické axiální spondylartritidy).

Radiografická axiální spondylartritida

Ixekizumab byl zkoumán u celkem 657 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie COAST-V a studie COAST-W) u dospělých pacientů, kteří měli aktivní onemocnění definované indexem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 a celkovou bolest zad ≥ 4 na numerické hodnotící škále i přes léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID). V obou studiích měli pacienti na počátku příznaky v průměru po dobu 17 let (medián 16 let). Na počátku studie užívalo přibližně 32 % pacientů souběžnou léčbu cDMARD.

Studie COAST-V hodnotila 341 pacientů bez předchozí biologické léčby, léčených buď ixekizumabem 80 mg nebo 160 mg v týdnu 0 a poté 80 mg každé 2 týdny (Q2W) nebo 4 týdny (Q4W), adalimumabem 40 mg každé 2 týdny nebo placebem. Pacienti, kteří užívali placebo, byli v týdnu 16 znovu randomizováni k užívání ixekizumabu (160 mg úvodní dávka, poté 80 mg Q2W nebo Q4W). Pacienti, kteří užívali adalimumab, byli v týdnu 16 znovu randomizováni k užívání ixekizumabu (80 mg Q2W nebo Q4W).

Studie COAST-W hodnotila 316 pacientů, kteří měli předchozí zkušenosti s jedním nebo dvěma inhibitory TNF (90 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď a 10 % pacientů netolerovalo inhibitory TNF). Všichni pacienti byli léčeni ixekizumabem 80 nebo 160 mg v týdnu 0 a poté 80 mg Q2W nebo Q4W, nebo placebem. Pacienti, kteří užívali placebo, byli v týdnu 16 znovu randomizováni k užívání ixekizumabu (160 mg úvodní dávka, poté 80 mg Q2W nebo Q4W).

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byl procentuální podíl pacientů, u nichž bylo v týdnu 16 dosaženo odpovědi ASAS40 dle Assessment of Spondyloarthritis International Society.

Klinická odpověď
V obou studiích byla v týdnu 16 u pacientů léčených ixekizumabem 80 mg Q2W nebo 80 mg Q4W prokázána větší zlepšení v odpovědích ASAS40 a ASAS20 v porovnání s placebem (tabulka 12). Odpovědi byly podobné u pacientů nezávisle na souběžných léčbách. Ve studii COAST-W byly odpovědi pozorovány nezávisle na počtu dříve podávaných inhibitorů TNF.

Tabulka 12. Výsledky týkající se účinnosti ve studiích COAST-V a COAST-W v týdnu 16

	COAST-V, bez předchozí biologické léčby				**COAST-W, zkušenost s inhibitorem TNF**		
	Ixekizumab 80 mg Q4W[a] (n = 81)	**Placebo (n = 87)**	**Rozdíl oproti placebu [g]**	**Adalimumab 40 mg Q2W (n = 90)**	**Ixekizumab 80 mg Q4W[c] (n = 114)**	**Placebo (n = 104)**	**Rozdíl oproti placebu [g]**
Odpověď ASAS20[b], n (%), NRI	52 (64,2 %)	35 (40,2 %)	24,0 (9,3; 38,6) **	53 (58,9 %)	55 (48,2 %)	31 (29,8 %)	18,4 (5,7; 31,1) **
Odpověď ASAS40[b,c], n (%), NRI	39 (48,1 %)	16 (18,4 %)	29,8 (16,2; 43,3) ***	32 (35,6 %)	29 (25,4 %)	13 (12,5 %)	12,9 (2,7; 23,2) *
ASDAS							
Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	-1,4 *3,7*	-0,5 *3,9*	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** *3,7*	-1,2 *4,2*	-0,1 *4,1*	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
Skóre BASDAI							
Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	-2,9 *6,8 [i]*	-1,4 *6,8 [i]*	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** *6,7 [i]*	-2,2 *7,5*	-0,9 *7,3*	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
SPARCC skóre založené na MR vyšetření páteře[d]							
Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	-11,0 *14,5*	*-1,5* *15,8*	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	*-11,6**** *20,0*	-3,0 *8,3*	3,3 *6,4*	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50[e] n (%), NRI	34 (42,0 %)	15 (17,2 %)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2 %)*	25 (21,9 %)[i]	10 (9,6 %)[i]	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS < 2,1, n (%) (nízká aktivita onemocnění), NRI	35 (43,2 %)[h]	11 (12,6 %)[h]	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8 %)*** [h]	20 (17,5 %)	5 (4,8 %)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS < 1,3, n (%) (neaktivní onemocnění), NRI	13 (16,0 %)	2 (2,3 %)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6 %)**	4 (3,5 %)[i]	1 (1,0 %)[i]	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI[f] Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	-2,4 *7,5*	-1,3 *8,1*	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3* *8,2*	-1,9 *10,0*	-0,9 *9,0*	-1,0 (-1,9; -0,1) *
SF-36 PCS Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	7,7 *34,0*	3,6 *32,0*	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** *33,5*	6,6 *27,5*	*1,4* 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

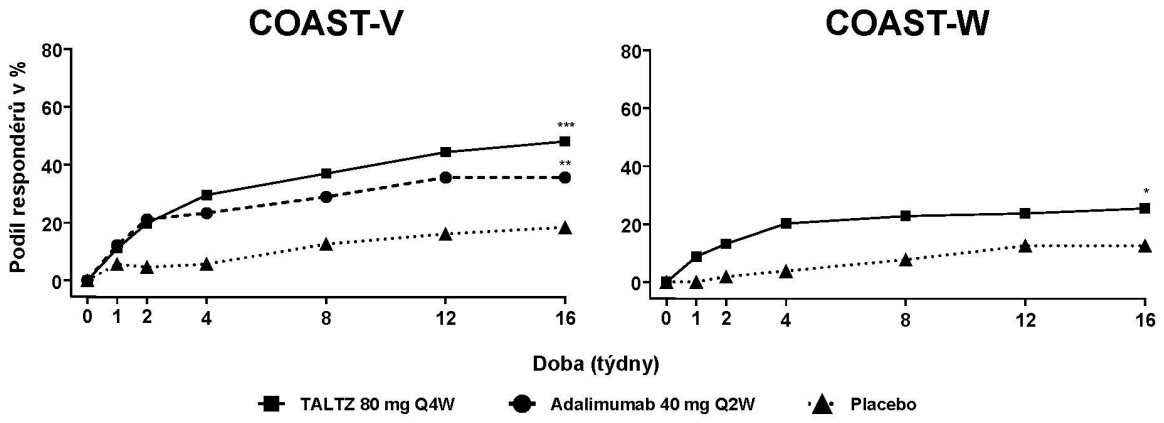
Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (intent-to-treat); NRI = Imputace non-respondérů (Non-Responder Imputation); pacienti, u nichž chyběly údaje, byli počítáni jako non-respondéři.
ASAS HI = Hodnocení zdravotního indexu mezinárodní společností pro spondylartritidu (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index); ASDAS = Skóre aktivity ankylozující

spondylitidy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Index aktivity onemocnění (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = průměrná změna od výchozího stavu v týdnu 16 získaná metodou nejmenších čtverců; MRI Spine SPARCC = Skóre společnosti SPARCC založené na MR vyšetření páteře (škála 23 diskovertebrálních jednotek) (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine)

[a] *V týdnu 0 pacienti obdrželi 80 mg nebo 160 mg ixekizumabu.*
[b] *Odpověď ASAS20 je definovaná jako ≥ 20% zlepšení a absolutní zlepšení od výchozí hodnoty o ≥ 1 jednotku (rozmezí od 0 do 10) ve ≥ 3 ze 4 domén (celkové hodnocení pacientem, spinální bolest, funkce a zánět) a žádné zhoršení o ≥ 20 % a ≥ 1 jednotku (rozmezí od 0 do 10) ve zbývající doméně. Odpověď ASAS40 je definovaná jako ≥ 40% zlepšení a absolutní zlepšení od výchozí hodnoty o ≥ 2 jednotky ve ≥ 3 ze 4 domén bez jakéhokoli zhoršení ve zbývající doméně.*
[c] *Primární cílový parametr.*
[d] *Počty ITT pacientů, u nichž byly na počátku studie k dispozici MR údaje, jsou následující: studie COAST-V: ixekizumab, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. Studie COAST-W: ixekizumab, n = 58; PBO, n = 51.*
[e] *Odpověď BASDAI 50 je definovaná jako zlepšení skóre BASDAI o ≥50 % od výchozího stavu.*
[f] *ASAS HI: Hodnocení zdravotního indexu mezinárodní společností pro spondylartritidu (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, ASAS HI) ve všech doménách.*
[g] *Udávané hodnoty jsou rozdíly v % (95% CI) pro kategorické proměnné a rozdíly v LSM (95% CI) pro spojité proměnné.*
[h] *post hoc analýza, bez úpravy na multiplicitu.*
[i] *předem specifikováno, bez gatingu multiplicity.*
** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 v porovnání s placebem.*

V hlavních komponentách kritérií odpovědi ASAS40 (spinální bolest, BASFI, celkové hodnocení pacientem, ztuhlost) a v dalších hodnoceních aktivity onemocnění včetně hladiny CRP byla v týdnu 16 pozorována zlepšení.

Obrázek 6. Procentuální podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ASAS40 ve studiích COAST-V a COAST-W do týdne 16, NRI[a]



[a] *Pacienti s chybějícími údaji byli počítáni jako non-respondéři.*
** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 v porovnání s placebem.*

U pacientů byly pozorovány podobné odpovědi ASAS40 nezávisle na výchozích hladinách CRP, výchozích skóre ASDAS a MRI Spine SPARCC skóre. Odpověď ASAS40 byla prokázána nezávisle na věku, pohlaví, rase, trvání onemocnění, výchozí tělesné hmotnosti, výchozího skóre BASDAI a předchozí biologické léčbě.

Ve studiích COAST-V a COAST-W byla účinnost udržena až do týdne 52 na základě hodnocení pomocí cílových parametrů (viz tabulka 12) zahrnujících míry odpovědi ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI a ASAS HI.

Výsledky související se zdravím
Ve spinální bolesti byla ukázána zlepšení v porovnání s placebem již od týdne 1, tato zlepšení přetrvala do týdne 16 [ixekizumab vs. placebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]. V únavě a spinální mobilitě byla ukázána zlepšení v porovnání s placebem v týdnu 16. Zlepšení ve spinální bolesti, únavě a spinální mobilitě přetrvala do týdne 52.

Neradiografická axiální spondylartritida

Ixekizumab byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené studii s 52týdenním placebem kontrolovaným obdobím (studie COAST-X) u 303 dospělých pacientů s axiální spondylartritidou aktivní alespoň po dobu 3 měsíců. U pacientů musely být přítomny objektivní známky zánětu zahrnující zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo sakroiliitidu na magnetické rezonanci (MR) a nesměl být jasný radiografický průkaz strukturálního poškození sakroiliakálních kloubů. Pacienti měli i přes léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) aktivní onemocnění definované pomocí indexu BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 a spinální bolest ≥ 4 na numerické hodnotící škále (NRS) od 0 do 10. Pacienti byli léčeni buď ixekizumabem 80 mg nebo 160 mg v týdnu 0 a poté 80 mg každé dva týdny (Q2W) nebo 80 mg každé 4 týdny (Q4W), nebo placebem. Od týdne 16 byla povolena úprava dávky a/nebo zahájení souběžné léčby (NSAID, cDMARD, kortikosteroidy, analgetika).

Na počátku studie měli pacienti příznaky neradiografické axSpA průměrně po dobu 11 let. Přibližně 39 % pacientů užívalo současně cDMARD.

Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů, u nichž bylo v týdnu 16 dosaženo odpovědi ASAS40 dle Assessment of Spondyloarthritis International Society.

Klinická odpověď
Odpovědi ASAS40 bylo dosaženo v týdnu 16 u vyššího podílu pacientů léčených ixekizumabem 80 mg Q4W v porovnání s placebem (tabulka 13). Odpovědi byly podobné nezávisle na souběžné léčbě.

Tabulka 13. Výsledky týkající se účinnosti v týdnu 16 ve studii COAST-X, NRI[a,b]

	Ixekizumab 80 mg Q4W[c] (n = 96)	**Placebo (n = 105)**	**Rozdíl oproti placebu[h]**
Odpověď ASAS20[d], n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5; 28,8)*
Odpověď ASAS40[d,e], n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Změna od výchozí hodnoty *Výchozí hodnota*	-1,1 *3,8*	-0,6 *3,8*	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
Skóre BASDAI			
Změna od výchozí hodnoty *Výchozí stav*	-2,2 *7,0*	-1,5 *7,2*	-0,7 (-1,3; -0,1) *
MRI SIJ SPARCC[f]			
Změna od výchozí hodnoty *Výchozí hodnota*	-3,4 *5,1*	-0,3 *6,3*	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
ASDAS < 2,1, n (%) (nízká aktivita onemocnění), NRI[g]	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Změna od výchozí hodnoty *Výchozí hodnota*	8,1 *33,5*	5,2 *32,6*	2,9 (0,6; 5,1) *

[a] *Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (intent-to-treat); NRI = Imputace non-respondérů (Non-Responder Imputation). ASDAS = Skóre aktivity ankylozující spondylitidy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Index aktivity onemocnění (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); Změna od výchozí hodnoty = průměrná změna od výchozí hodnoty v týdnu 16 získaná metodou nejmenších čtverců; MRI SIJ SPARCC = Skóre společnosti SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) založené na MR vyšetření sakroiliakálního kloubu.*

[b] *Pacienti, u nichž chyběly údaje, byli počítáni jako non-respondéři.*

[c] *V týdnu 0 pacienti obdrželi 80 mg nebo 160 mg ixekizumabu.*

[d] *Odpověď ASAS20 je definovaná jako ≥ 20% zlepšení a absolutní zlepšení od výchozí hodnoty o ≥ 1 jednotku (rozmezí od 0 do 10) ve ≥ 3 ze 4 domén (celkové hodnocení pacientem, spinální bolest, funkce a zánět) a žádné zhoršení o ≥ 20 % a ≥ 1 jednotku (rozmezí od 0 do 10) ve zbývající doméně. Odpověď ASAS40 je definovaná jako ≥ 40% zlepšení a absolutní zlepšení od výchozí hodnoty o ≥ 2 jednotky ve ≥ 3 ze 4 domén bez jakéhokoli zhoršení ve zbývající doméně.*

[e] *Primární cílový parametru v týdnu 16.*

[f] *Počty ITT pacientů, u nichž byly na počátku studie a v týdnu 16 k dispozici MR údaje, jsou následující: ixekizumab, n = 85; PBO, n = 90.*

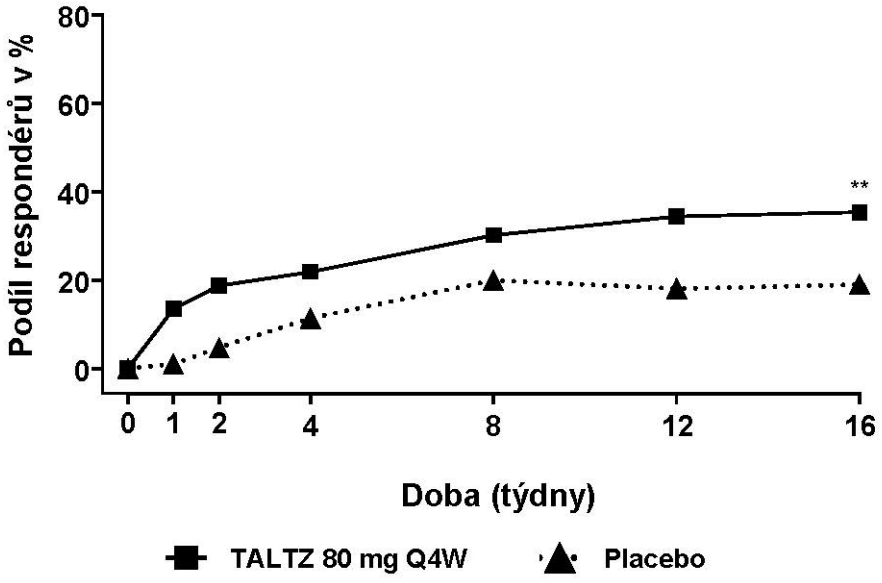
[g] *Pacienti s chybějícími údaji byli počítáni jako non-respondéři. Procentuální podíly jsou založeny na počtu pacientů v ITT populaci s výchozí hodnotou ASDAS ≥ 2,1.*

[h] *Udávané hodnoty jsou rozdíly v % (95% CI) pro kategorické proměnné a rozdíly v LSM (95% CI) pro spojité proměnné.*

** p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 v porovnání s placebem.*

V hlavních komponentách kritérií odpovědi ASAS40 (spinální bolest, BASFI, celkové hodnocení pacientem, ztuhlost) a v dalších hodnoceních aktivity onemocnění byla v týdnu 16 pozorována významná klinická zlepšení.

Obrázek 7 Procentuální podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ASAS40 do týdne 16 ve studii COAST-X, NRI[a]



[a] *Pacienti s chybějícími údaji byli počítáni jako non-respondéři.*

*** p < 0,01 v porovnání s placebem.*

Účinnost přetrvala až do týdne 52 dle hodnocení cílových parametrů uvedených v tabulce 13.

Výsledky související se zdravím

Ve spinální bolesti se ukázala zlepšení v porovnání s placebem již od týdne 1 a tato zlepšení přetrvala do týdne 16 [ixekizumab vs. placebo: COAST-X: -2,4 vs. -1,5]. Dále více pacientů užívajících

ixekizumab v porovnání s placebem dosáhlo dobrého zdravotního stavu (ASAS HI ≤ 5) v týdnu 16 a týdnu 52.

Dlouhodobé výsledky u axiální spondylartritidy
Pacientům, kteří dokončili jednu ze tří pivotních studií COAST-V/W/X (52 týdnů), byla nabídnuta účast v dlouhodobé prodloužené randomizované studii vysazení (COAST-Y, s 350 a 423 zařazenými pacienty na ixekizumabu Q4W, respektive Q2W). Z těch, kteří dosáhli remise 157/773 (20,3 %) (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] <1,3 alespoň jednou a žádné skóre ASDAS ≥2,1, v týdnech 16 a 20), bylo 155 pacientů vystavených ixekizumabu po dobu až 76 týdnů randomizováno ve 24. týdnu studie COAST-Y (placebo, n = 53; ixekizumab Q4W, n = 48; a ixekizumab Q2W, n = 54); z toho 148 (95,5 %) pacientů dokončilo návštěvu v týdnu 64 (placebo, n = 50; ixekizumab Q4W, n = 47; ixekizumab Q2W, n = 51). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v randomizované populaci s vysazením, u kterých nedošlo ke vzplanutí během týdnů 24–64 (kombinované skupiny ixekizumab Q2W a ixekizumab Q4W oproti placebu). Významně větší podíl pacientů (NRI) v kombinovaných skupinách ixekizumab (83,3 % (85/102), p <0,001) a ve skupině ixekizumab Q4W (83,3 % (40/48), p = 0,003) neměl vzplanutí v průběhu týdnů 24–64 ve srovnání s těmi, kteří přešli z ixekizumabu na placebo (54,7 % (29/53)). Ixekizumab (v obou kombinovaných skupinách s ixekizumabem a ve skupině ixekizumab Q4W) významně oddálil čas do vzplanutí (Log Rank Test p <0,001 respektive p <0,01) ve srovnání s placebem.

U pacientů, kteří dostávali ixekizumab Q4W nepřetržitě (n = 157), byly odpovědi ASAS40, ASDAS <2,1 a BASDAI 50 zachovány až do týdne 116.

Juvenilní idiopatická artritida

Juvenilní psoriatická artritida (JPsA) a artritida související s entezitidou (ERA)
Byla provedena multicentrická, otevřená studie účinnosti, bezpečnosti, snášenlivosti a farmakokinetiky (COSPIRIT-JIA) subkutánního ixekizumabu s referenčním ramenem s adalimumabem u dětí ve věku od 2 do méně než 18 let za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti ixekizumabu po dobu 16 týdnů od zahájení léčby. Primárním cílovým parametrem studie bylo určit procento pacientů splňujících kritéria odpovědi JIA ACR 30 (30 % zlepšení podle kritérií American College of Rheumatology) v 16 týdnu.

Dvacet pacientů bylo náhodně rozděleno do skupiny léčené ixekizumabem a 20 pacientů do skupiny s adalimumabem. Randomizace byla stratifikována na základě kategorie JIA (JPsA nebo ERA). Zbývající pacienti, kteří dosud nebyli léčeni bDMARD nebo měli zkušenost s bDMARD, byli přiřazeni k ixekizumabu. U pacientů nebylo při vstupu do studie vyžadováno zdokumentovaní nedostatečné odpovědi na předchozí léčbu.

Ve skupině s ixekizumabem (n = 81) byly podtypy pacientů s JIA při vstupu do studie: 33,3 % JPsA a 66,7 % ERA a přičemž 74,1 % (60/81) pacientů nebylo dosud léčeno bDMARD a 33,3 % (27/81) nebylo dosud léčeno cDMARD. Celkem 72,8 % pacientů léčených ixekizumabem dostávalo během období otevřené léčby (OLT – *Open Label Treatment*) alespoň 1 souběžnou terapii JIA. Výchozí souběžné užívání methotrexátu bylo hlášeno u 40,7 % pacientů, výchozí souběžné užívání sulfasalazinu bylo hlášeno u 4,9 % pacientů, výchozí souběžné užívání NSAID bylo hlášeno u 49,4 % pacientů a výchozí souběžné užívání glukokortikoidů bylo hlášeno u 11,1 % pacientů.

Pacienti zařazení k ixekizumabu (n = 81) dostávali dávkování stratifikované podle hmotnosti následovně:

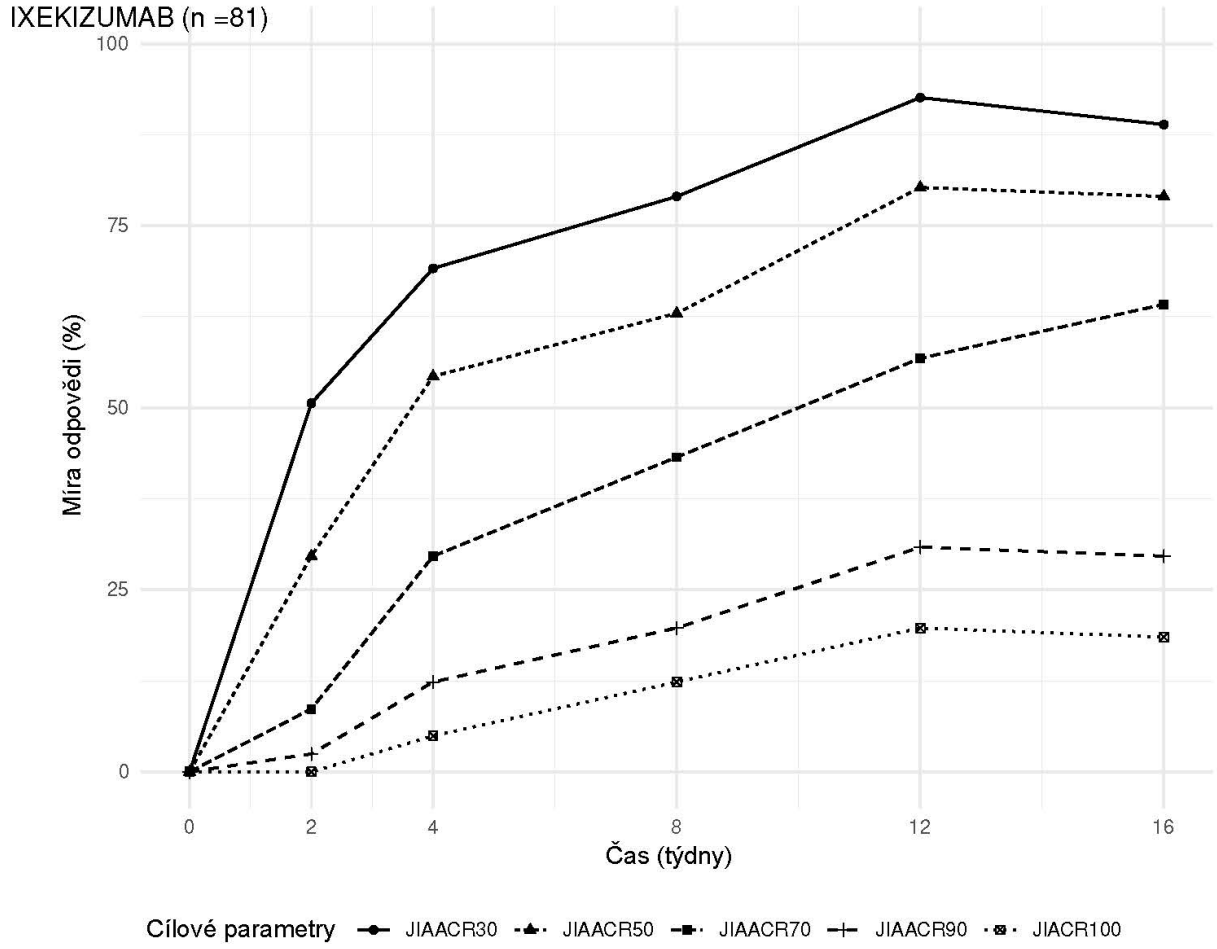
10 až <25 kg: 40 mg v týdnu 0 následované 20 mg Q4W (n=6)
25 kg až 50 kg 80 mg v týdnu 0 následované 40 mg Q4W (n=20)
>50 kg: 160 mg v týdnu 0 následované 80 mg Q4W (n=55)

U randomizovaných pacientů dosud neléčených bDMARD byla míra odpovědi JIA ACR 30 v 16. týdnu 18/20 (90 %) ve skupině ixekizumabu a 19/20 (95 %) ve skupině s adalimumabem. V celkové populaci s ixekizumabem (n=81) byla míra odpovědi JIA ACR 30 ve skupině dosud neléčené bDMARD 54/60 (90 %) a 18/21 (85,7 %) ve skupině se zkušeností s bDMARD.

Míra odpovědi JIA ACR 30 v 16. týdnu byla také konzistentní napříč podtypy JPsa (24/27, 88,9 %) a ERA (48/54, 88,9 %).

Kromě toho bylo v 16. týdnu hodnoceno procento pacientů splňujících kritéria odpovědi JIA 30/50/70/90/100. Údaje o klinické odpovědi jsou uvedeny na obrázku 8.

Obrázek 8. Míra odpovědi JIA ACR 30/50/70/90/100 ve skupině ixekizumabu po dobu 16 týdnů – ITT populace (metoda NRI)



Zkratky: ACR 30/50/70/90/100 = 30 %/50 %/70 %/90 %/100 % zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology; ITT = záměr léčit (intent-to-treat); JIA = juvenilní idiopatická artritida; n = počet pacientů v analyzované populaci; NRI = imputace non-respondérů (non responder imputation).

Imunizace
Ve studii se zdravými subjekty nebyla identifikována žádná bezpečnostní rizika po očkování dvěma inaktivovanými vakcínami (proti tetanu a pneumokokům), podanými po dvou dávkách ixekizumabu (160 mg a následně druhá dávka 80 mg v odstupu dvou týdnů). Nicméně údaje týkající imunizace nebyly dostatečné pro stanovení závěrů o adekvátní imunitní odpovědi na tyto vakcíny po podání ixekizumabu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ixekizumabem v indikaci léčba ložiskové psoriázy a psoriatické artritidy/axiální spondylartritidy u

jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázové subkutánní dávce ixekizumabu v rozmezí 5 až 160 mg bylo u pacientů s psoriázou dosaženo průměrné maximální koncentrace do 4 až 7 dnů. Průměrná maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) ixekizumabu po úvodní dávce 160 mg byla 19,9 (SD 8,15) µg/ml.

Po úvodní dávce 160 mg bylo při režimu dávkování 80 mg Q2W dosaženo rovnovážného stavu v týdnu 8. Odhady průměrných koncentrací $C_{max,ss,}$ a $C_{trough,ss}$ jsou 21,5 (SD 9,16) µg/ml a 5,23 (SD 3,19) µg/ml.

Po přechodu z dávkovacího režimu 80 mg Q2W na 80 mg Q4W v týdnu 12 by bylo rovnovážného stavu dosaženo přibližně po 10 týdnech. Odhady průměrných koncentrací $C_{max,ss,}$ a $C_{trough,ss}$ jsou 14,6 (SD 6,04) µg/ml a 1,87 (SD 1,30) µg/ml.

Průměrná biologická dostupnost ixekizumabu po subkutánním podání se v jednotlivých analýzách pohybovala v rozmezí od 54 % do 90 %.

Distribuce

Dle populačních farmakokinetických analýz byl průměrný celkový distribuční objem v rovnovážném stavu 7,11 litrů.

Biotransformace

Ixekizumab je monoklonální protilátka. Předpokládá se, že se rozkládá na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými cestami stejným způsobem, jako je tomu u endogenních imunoglobulinů.

Eliminace

Dle populační farmakokinetické analýzy byla průměrná sérová clearance 0,0161 l/h. Clearance nezávisí na dávce. Průměrný eliminační poločas je dle odhadu z populační farmakokinetické analýzy u pacientů s ložiskovou psoriázou 13 dnů.

Linearita/nelinearita

Expozice (plocha pod křivkou – *Area Under the Curve,* AUC) se v rozmezí dávek 5 až 160 mg ve formě subkutánních injekcí zvyšovala proporcionálně.

Farmakokinetické vlastnosti ve všech indikacích

Farmakokinetické vlastnosti ixekizumabu byly podobné ve všech indikacích čili u ložiskové psoriázy, psoriatické artritidy, radiografické axiální spondylartritidy a neradiografické axiální spondylartritidy.

Starší pacienti

Ze 4 204 pacientů s ložiskovou psoriázou, kteří byli v rámci klinických studií vystaveni ixekizumabu, bylo 301 pacientů ve věku 65 let nebo více a 36 pacientů ve věku 75 let nebo více. Z 1 118 pacientů

s psoriatickou artritidou, kteří byli v rámci klinických studií vystaveni ixekizumabu, bylo celkem 122 pacientů ve věku 65 let nebo více a 6 pacientů ve věku 75 let nebo více.
Dle populační farmakokinetické analýzy u omezeného počtu starších pacientů (n = 94 pro věk od 65 let výše a n = 12 pro věk od 75 let výše) byla clearance u těchto starších pacientů a u pacientů mladších než 65 let podobná.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Ke stanovení vlivu poruchy funkce ledvin a jater na farmakokinetiku ixekizumabu nebyla provedena žádná specifická klinická farmakologická hodnocení. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního ixekizumabu, monoklonální protilátky IgG, je nízká a má minimální význam. Monoklonální protilátky IgG jsou eliminovány zejména intracelulárním katabolismem a neočekává se, že by porucha funkce jater měla na clearance ixekizumabu vliv.

Pediatrická populace

Pediatrickým pacientům s psoriázou (věk 6 let až méně než 18 let) byl podáván ixekizumab v doporučeném pediatrickém režimu dávkování po dobu 12 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností> 50 kg a od 25 do 50 kg byla v týdnu 12 průměrná hodnota ±SD minimální koncentrace v ustáleném stavu 3,8 ± 2,2 µg/ml, respektive 3,9 ± 2,4 µg/ml.

Pediatrickým pacientům s juvenilní idiopatickou artritidou (ve věku od 6 do méně než 18 let) byl podáván ixekizumab v doporučeném pediatrickém režimu dávkování po dobu 16 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností >50 kg a od 25 až 50 kg byla v týdnu 16 průměrná hodnota ±SD minimální koncentrace v ustáleném stavu 3,9 ± 1,8 µg/ml, respektive 3,5 ± 1,3 µg/ml. U pacientů s hmotností <25 kg byly k dispozici omezené údaje o farmakokinetice.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje na základě studií toxicity po opakovaném podávání, farmakologických studií bezpečnosti a studií reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Podávání ixekizumabu makakům v subkutánních týdenních dávkách až 50 mg/kg po dobu 39 týdnů nevyvolalo žádnou orgánovou toxicitu či nežádoucí účinky na imunitní funkce (např. na T-lymfocytech závislá protilátková odpověď a aktivita NK-lymfocytů). Týdenní subkutánní dávka 50 mg/kg u opic odpovídá přibližně 19násobku úvodní dávky 160 mg ixekizumabu. U opic vede k expozici (AUC), která je alespoň 61krát vyšší než předpokládaná průměrná expozice v ustáleném stavu u člověka při podávání v doporučeném dávkovacím režimu.

K vyhodnocení karcinogenního či mutagenního potenciálu ixekizumabu nebyly provedené žádné neklinické studie.

U sexuálně zralých makaků, kteří dostávali ixekizumab po dobu 13 týdnů v týdenních subkutánních dávkách 50 mg/kg, nebyl pozorován žádný vliv na reprodukční orgány, menstruační cykly ani sperma.

Ve studiích vývojové toxicity bylo zjištěno, že ixekizumab prochází placentou a v krvi mláďat byl přítomen až do věku 6 měsíců. Ve srovnání se souběžnými kontrolami byla u mláďat opic dostávajících ixekizumab pozorována vyšší postnatální mortalita. Ta se primárně vztahovala k časnému vrhu nebo k zanedbáváním mláďat ze strany matky. Jedná se o častý nález ve studiích u non-humánních primátů a je považován za klinicky irelevantní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

sacharóza

polysorbát 80 (E 433)
voda pro injekci
hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 ºC až 8 ºC).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Taltz může být uchováván mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30 ºC.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Taltz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce z bezbarvého skla třídy I.
Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce z bezbarvého skla třídy I.
Velikosti balení: 1, 2 nebo 3 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pečlivě dodržujte pokyny k použití injekční stříkačky uvedené v příbalové informaci.

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Taltz nepoužívejte, pokud se v něm objeví částice nebo pokud je roztok zakalený a/nebo zřetelně hnědý.

Pokud byl přípravek Taltz vystaven mrazu, nesmí se použít.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příprava dávky 40 mg ixekizumabu pro děti s tělesnou hmotností 25–50 kg

Pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, ixekizumab v dávce 40 mg musí připravit a podat kvalifikovaný zdravotnický pracovník. Při přípravě předepsaných 40mg pediatrických dávek používejte pouze Taltz 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1. Celý obsah předplněné injekční stříkačky vyprázdněte do sterilní lahvičky z čirého skla. S injekční lahvičkou NETŘEPTE ani jí NEOTÁČEJTE.

2. Pomocí jednorázové 0,5ml nebo 1ml injekční stříkačky a sterilní jehly natáhněte předepsanou dávku (0,5 ml pro dávku 40 mg) z injekční lahvičky.
3. Vyměňte jehlu a pomocí sterilní jehly o velikosti 27 G dávku podejte v injekci pacientovi. Nepoužitý ixekizumab v injekční lahvičce zlikvidujte.

Připravený ixekizumab musí být podán do 4 hodin od propíchnutí sterilní injekční lahvičky při pokojové teplotě.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. dubna 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 17. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 80 mg ixekizumabu v 1 ml.

Ixekizumab je vyráběn technologií rekombinantní DNA v buňkách CHO.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,30 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý a bezbarvý až světle žlutý s pH ne nižším než 5,2 a ne vyšším než 6,2 a osmolalitou ne nižší než 235 mosm/kg a ne vyšší než 360 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ložisková psoriáza

Přípravek Taltz je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Ložisková psoriáza u dětí
Přípravek Taltz je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dětí ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Psoriatická artritida

Přípravek Taltz v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, kteří nereagovali dostatečně anebo netolerují jednu či více terapií chorobu modifikujícím antirevmatikem (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) (viz bod 5.1).

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (radiografická axiální spondylartritida)
Přípravek Taltz je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou, kteří nereagovali dostatečně na konvenční léčbu.

Neradiografická axiální spondylartritida
Přípravek Taltz je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu na základě zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo vyšetření magnetickou rezonancí (MR), kteří nereagovali dostatečně na léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

Juvenilní idiopatická artritida

Juvenilní psoriatická artritida (JPsA)
Přípravek Taltz podáván samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem, je indikován k léčbě aktivní JPsA u pacientů ve věku 6 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, kteří nereagovali dostatečně na konvenční terapii nebo ji netolerují.

Artritida související s entezitidou (ERA)
Přípravek Taltz podáván samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem, je indikován k léčbě aktivní ERA u pacientů ve věku 6 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, kteří nereagovali dostatečně na konvenční terapii nebo ji netolerují.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k používání dle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou onemocnění, pro něž je přípravek indikován.

Dávkování

Ložisková psoriáza u dospělých
Doporučená dávka je 160 mg ve formě subkutánní injekce (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0 následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce) v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté probíhá udržovací terapie v dávce 80 mg (jedna injekce) každé 4 týdny (Q4W).

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a více)
U dětí mladších 6 let nejsou k dispozici údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti (viz bod 5.1). Dostupné údaje nepodporují dávkování u osob s tělesnou hmotností nižší než 25 kg.

Doporučená dávka podávaná formou subkutánní injekce je u dětí založená na následujících váhových kategoriích:

Tělesná hmotnost dítěte	**Doporučená úvodní dávka (týden 0)**	**Doporučená dávka podávaná každé 4 týdny (Q4W) poté**
Více než 50 kg	160 mg (dvě 80mg injekce)	80 mg
25 až 50 kg	80 mg	40 mg

Pokud není dostupná 40mg varianta, dávky ixekizumabu 40 mg musí být připravovány a podávány vyškoleným zdravotnickým pracovníkem s použitím obchodně dostupného přípravku Taltz 80 mg v předplněné injekční stříkačce.

Přípravek Taltz 80 mg v předplněném peru používejte pouze u dětí, které potřebují dávku 80 mg a nepotřebují přípravu dávky.

Podávání přípravku Taltz dětem s tělesnou hmotností pod 25 kg se nedoporučuje. Tělesné hmotnosti pediatrických pacientů musí být zaznamenány a před podáním dávky pravidelně kontrolovány.

Psoriatická artritida
Doporučená dávka je 160 mg ve formě subkutánní injekce (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0 následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce) každé 4 týdny. U pacientů s psoriatickou artritidou a současnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou je doporučený režim dávkování stejný jako u ložiskové psoriázy.

Axiální spondylartritida (radiografická a neradiografická)
Doporučená dávka je 160 mg (dvě injekce po 80 mg) ve formě subkutánních injekcí v týdnu 0 následovaná dávkou 80 mg každé 4 týdny (další informace viz bod 5.1).

Juvenilní idiopatická artritida (věk 6 let a více)
Juvenilní psoriatická artritida nebo artritida související s entezitidou
Údaje o účinnosti a bezpečnosti nejsou k dispozici u dětí mladších 6 let (viz bod 5.1). Dostupné údaje nepodporují dávkování u osob s tělesnou hmotností nižší než 25 kg.

Doporučená dávka podávaná formou subkutánní injekce je u dětí založená na následujících váhových kategoriích:

Tělesná hmotnost dítěte	**Doporučená úvodní dávka (týden 0)**	**Doporučená dávka poté jednou za 4 týdny (Q4W)**
Více než 50 kg	160 mg (dvě 80mg injekce)	80 mg
25 až 50 kg	80 mg	40 mg

Pokud není dostupná 40mg varianta dávky ixekizumabu 40mg musí být připravovány a podávány vyškoleným zdravotnickým pracovníkem s použitím obchodně dostupného přípravku Taltz 80 mg v předplněné injekční stříkačce.
Přípravek Taltz 80 mg v předplněném peru používejte pouze u dětí, které potřebují dávku 80 mg a nepotřebují přípravu dávky.

Podávání přípravku Taltz dětem s tělesnou hmotností pod 25 kg se nedoporučuje. Tělesné hmotnosti pediatrických pacientů musí být zaznamenány a před podáním dávky pravidelně kontrolovány.

Ve všech indikacích (ložiskové psoriáze u dospělých a u dětí, psoriatické artritidě, axiální spondylartritidě, juvenilní idiopatické artritidě včetně juvenilní psoriatické artritidy a artritidy související s entezitidou) se má u pacientů bez zjevné odpovědi po 16 až 20 týdnech léčby zvážit její vysazení. Někteří pacienti s počáteční částečnou odpovědí se mohou zlepšit v dalším průběhu léčby i po 20. týdnu.

Zvláštní populace

Starší osoby
U osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).
U osob ve věku ≥75 let jsou k dispozici pouze omezené informace.

Porucha funkce jater nebo ledvin:
U těchto populací pacientů nebyl přípravek Taltz hodnocen. Nelze poskytnout žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Ložisková psoriáza u dětí a juvenilní idiopatická artritida (juvenilní psoriatická artritida nebo artritida související s entezitidou) (tělesná hmotnost nižší než 25 kg a věk méně než 6 let)
Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Taltz u dětí s tělesnou hmotnosti nižší než 25 kg a ve věku méně než 6 let k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy a juvenilní idiopatické artritidy včetně juvenilní psoriatické artritidy nebo artritidy související s entezitidou.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek Taltz je určen k subkutánní injekční aplikaci. Místa aplikace injekce lze střídat. Pokud je to možné, přípravek nemá být aplikován do oblastí kůže se známkami psoriázy. Roztok/pero se nesmí protřepávat.

Po příslušném proškolení v technice subkutánní injekční aplikace si pacienti mohou přípravek Taltz aplikovat sami, pokud lékař určí, že je to vhodné. Lékař však má pacienty adekvátně sledovat. Podrobné instrukce pro podávání přípravku jsou uvedeny v příbalové informaci a v návodu k použití.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Léčba přípravkem Taltz je spojená se zvýšeným výskytem infekcí, jako jsou infekce horních cest dýchacích, orální kandidóza, konjunktivitida a plísňové infekce kůže způsobené dermatofyty (viz bod 4.8).

U pacientů s klinicky významnou chronickou infekcí nebo s rekurentní infekcí v anamnéze je třeba přípravek Taltz používat s opatrností. Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví známky nebo symptomy připomínající infekci, vyhledali lékaře. Pokud se infekce rozvine, má být pacient pečlivě sledován, a pokud pacient neodpovídá na standardní léčbu nebo pokud infekce dosáhne závažného charakteru, má být přípravek Taltz vysazen. V léčbě přípravkem Taltz se nemá pokračovat, dokud infekce neustoupí.

Přípravek Taltz se nesmí podávat pacientům s aktivní tuberkulózou (TBC). Před nasazením přípravku Taltz u pacientů s latentní TBC musí být zvážena antituberkulózní terapie.

Hypersenzitivita

Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně několika případů anafylaxe, angioedému, kopřivky a vzácně byly hlášeny pozdní (10–14 dnů po injekčním podání) závažné hypersenzitivní reakce včetně rozsáhlé kopřivky, dušnosti a vysokých hladin protilátek. Pokud se rozvine závažná hypersenzitivní reakce, je třeba ihned ukončit podávání přípravku Taltz a zahájit odpovídající léčbu.

Zánětlivé střevní onemocnění (včetně Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy)

U ixekizumabu byly hlášeny nové případy nebo exacerbace zánětlivého střevního onemocnění (viz bod 4.8). Izekizumab se nedoporučuje pro pacienty se zánětlivým střevním onemocněním. Pokud se u pacienta vyvinou známky a symptomy zánětlivého střevního onemocnění nebo dojde k exacerbaci preexistujícího zánětlivého střevního onemocnění, podávání ixekizumabu má být ukončeno a je třeba zahájit vhodnou léčbu.

Imunizace

Přípravek Taltz nemá být používán v kombinaci se živými vakcínami. O odpovědi na živé vakcíny nejsou k dispozici žádné údaje, údaje o odpovědi na inaktivované vakcíny jsou nedostatečné (viz bod 5.1).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 80mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 v jednom předplněném peru 80 mg, což odpovídá 0,30 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích ložiskové psoriázy, nebyla hodnocena bezpečnost přípravku Taltz v kombinaci s jinými imunomodulačními přípravky nebo fototerapií.
V populačních farmakokinetických analýzách nebyla clearance ixekizumabu ovlivněna současným podáváním kortikosteroidů, NSAID, sulfasalazinu nebo methotrexátu.

Substráty cytochromu P450

Výsledky studie interakcí u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou stanovily, že podávání ixekizumabu po dobu 12 týdnů společně s látkami metabolizovanými CYP3A4 (např. midazolam), CYP2C9 (např. warfarin), CYP2C19 (např. omeprazol), CYP1A2 (např. kofein) nebo CYP2D6 (např. dextromethorfan) nemá klinicky signifikantní vliv na farmakokinetiku těchto látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby a alespoň 10 týdnů po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

O použití ixekizumabu u těhotných žen jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenasvědčují žádným přímým ani nepřímým škodlivým účinkům na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod ani na postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se doporučuje vyhnout se používání přípravku Taltz během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se ixekizumab vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda po požití dochází k systémové absorpci. Ixekizumab se však v nízkých hladinách vylučuje do mléka makaků. Po zvážení prospěchu kojení pro dítě na jedné straně a prospěchu léčby pro ženu na druhé straně je nutné se rozhodnout, jestli ukončit kojení nebo přípravek Taltz vysadit.

Fertilita

Vliv ixekizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenasvědčují žádným přímým ani nepřímým škodlivým účinkům na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Taltz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi byly reakce v místě injekce (15,5 %) a infekce horních cest dýchacích (16,4 %) (nejčastěji nazofaryngitida).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (tabulka 1) jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů MedDRA. V jednotlivých třídách orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazené podle četnosti od nejčetnějších po nejméně četné. V jednotlivých skupinách četnosti jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí podle klesající závažnosti. Kromě toho se u jednotlivých nežádoucích účinků označují kategorie četností podle této konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10 000).

V zaslepených a otevřených klinických studiích ložiskové psoriázy, psoriatické artritidy, axiální spondylartritidy a jiných autoimunitních onemocnění bylo přípravkem Taltz léčeno celkem 8 956 pacientů. Z této skupiny bylo 6 385 dospělých pacientů exponováno přípravku Taltz alespoň po dobu jednoho roku, což představuje úhrnem 19 833 pacientoroků expozice, a 196 dětí, což představuje úhrnem 343 pacientoroků expozice.

Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků v klinických studiích a z hlášení po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	**Četnost**	**Nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
	Časté	plísňová infekce, herpes simplex (mukokutánní)
	Méně časté	chřipka, rinitida, orální kandidóza, konjunktivitida, celulitida
	Vzácné	kandidóza jícnu
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	angioedém
	Vzácné	anafylaxe
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Časté	nauzea
	Méně časté	Zánětlivé střevní onemocnění (IBD)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	kopřivka, vyrážka, ekzém, dyshidrotický ekzém
	Vzácné	exfoliativní dermatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	reakce v místě injekce[a]

[a] *Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.*

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce
Nejčastější reakce v místě injekce byly erytém a bolest. Tyto reakce byly většinou mírné až středně závažné a nevedly k vysazení přípravku Taltz.
Ve studiích ložiskové psoriázy u dospělých byly reakce v místě injekce častější u subjektů s tělesnou hmotností < 60 kg v porovnání se skupinou s tělesnou hmotností ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % ve spojených skupinách Q2W a Q4W). Ve studiích psoriatické artritidy byly reakce v místě injekce častější u subjektů s tělesnou hmotností < 100 kg než ve skupině s tělesnou hmotností ≥ 100 kg (24 % vs. 13 %

ve spojených skupinách Q2W a Q4W). Ve studiích axiální spondylartritidy byly reakce v místě injekce podobné u subjektů s tělesnou hmotností < 100 kg jako ve skupině s tělesnou hmotností > 100 kg (14 % vs. 9 % ve spojených skupinách Q2W a Q4W). Zvýšená četnost reakcí v místě injekce ve spojených skupinách Q2W a Q4W nevedla ke zvýšení počtu přerušení léčby, a to jak ve studiích ložiskové psoriázy, tak ve studiích psoriatické artritidy nebo axiální spondylartritidy.

Výše popsané výsledky byly získány s přípravkem Taltz v původním složení. V jednoduše zaslepené randomizované zkřížené studii u 45 zdravých subjektů porovnávající původní složení přípravku s upraveným složením bez citrátu bylo dosaženo statisticky významně nižšího skóre vizuální analogové stupnice (*Visual Analogue Scale* – VAS) bolesti u složení bez citrátu ve srovnání s původním složením – v průběhu podávání injekce (rozdíl v LS průměrném skóre VAS -21,69) a 10 minut po injekci (rozdíl v LS průměrném skóre VAS -4,47).

Infekce
V placebem kontrolovaném období klinických studií fáze III u ložiskové psoriázy u dospělých byly infekce hlášeny u 27,2 % pacientů léčených přípravkem Taltz po dobu až 12 týdnů ve srovnání s 22,9 % pacientů léčených placebem.

Většina infekcí byla nezávažná a mírného až středně závažného charakteru, a většina z nich si nevyžádala přerušení léčby. Závažné infekce se vyskytly u 13 (0,6 %) pacientů léčených přípravkem Taltz a u 3 (0,4 %) pacientů léčených placebem (viz bod 4.4). V průběhu celé doby léčby byly infekce hlášeny u 52,8 % pacientů léčených přípravkem Taltz (46,9 na 100 pacientoroků). Závažné infekce byly hlášeny u 1,6 % pacientů léčených přípravkem Taltz (1,5 na 100 pacientoroků).

Míry infekce pozorované v klinických studiích psoriatické artritidy a axiální spondylartritidy byly podobné hodnotám pozorovaným ve studiích ložiskové psoriázy, s výjimkou četností nežádoucích účinků chřipka a konjunktivitida, které byly u pacientů s psoriatickou artritidou časté.

Laboratorní hodnocení neutropenie a trombocytopenie
Ve studii ložiskové psoriázy se u 9 % pacientů léčených přípravkem Taltz rozvinula neutropenie. Ve většině případů byl počet neutrofilů ≥ 1000 buněk/mm$^{3.}$ Tyto stupně neutropenie mohou přetrvávat, kolísat nebo být přechodné. U 0,1 % pacientů léčených přípravkem Taltz se počet neutrofilů snížil na < 1 000 buněk/mm^3. Obecně neutropenie nevyžadovala vysazení přípravku Taltz. U 3 % pacientů léčených přípravkem Taltz, se projevil posun od normálních hodnot počátečního počtu trombocytů na < 150 000 trombocytů/mm^3 až ≥75 000 trombocytů/mm^3. Trombocytopenie může přetrvávat, kolísat nebo být přechodná.

Četnost neutropenie a trombocytopenie v klinických studiích psoriatické artritidy a axiální spondylartritidy je podobná jako četnost pozorovaná ve studiích ložiskové psoriázy.

Imunogenita
U přibližně 9–17 % dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování se objevily protilátky proti přípravku; většinou se jednalo o nízké titry, které nebyly spojené se sníženou klinickou odpovědí po dobu až 60 týdnů léčby. Přibližně 1 % pacientů léčených přípravkem Taltz však mělo potvrzené neutralizační protilátky spojené s nízkými koncentracemi léčiva a sníženou klinickou odpovědí.

U přibližně 11 % pacientů s psoriatickou artritidou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování po dobu až 52 týdnů se objevily protilátky proti přípravku, přičemž většinou se jednalo o nízké titry, a u přibližně 8 % pacientů byly potvrzeny neutralizační protilátky. Nebyla pozorována žádná zjevná souvislost mezi přítomností neutralizačních protilátek a dopadem na koncentraci nebo účinnost léčiva.

U 21 (18 %) pediatrických pacientů s psoriázou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování po dobu až 12 týdnů se objevily protilátky proti přípravku, přičemž přibližně v polovině případů se jednalo o nízké titry a u 5 (4 %) pacientů byly potvrzeny neutralizační protilátky spojené

s nízkými koncentracemi léčiva. Nebyla pozorována žádná souvislost s klinickou odpovědí nebo nežádoucími příhodami.

U 5,2 % pacientů s radiografickou axiální spondylartritidou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování po dobu až 16 týdnů se objevily protilátky proti přípravku, přičemž většinou se jednalo o nízké titry, a u přibližně 1,5 % pacientů (3 pacienti) se vyskytly neutralizační protilátky (neutralising antibodies, NAb). U těchto 3 pacientů byly v NAb-pozitivních vzorcích nízké koncentrace ixekizumabu a u žádného z těchto pacientů nebylo dosaženo odpovědi ASA40. U 8,9 % pacientů s neradiografickou axiální spondylartritidou léčených přípravkem Taltz v doporučeném režimu dávkování po dobu až 52 týdnů se objevily protilátky proti přípravku, přičemž ve všech případech se jednalo o nízké titry. U žádného z pacientů se neobjevily neutralizační protilátky a nebyla pozorována žádná zřejmá asociace mezi přítomností protilátek proti přípravku a koncentrací přípravku, jeho účinností nebo bezpečností.

U pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (juvenilní psoriatická artritida a artritida související s entezitidou) léčených ixekizumabem v doporučeném režimu dávkování po dobu až 104 týdnů se objevily u 18 pacientů (22,8 %) protilátky proti přípravku, přičemž u všech se jednalo o nízké až střední titry. Nebyla pozorována žádná zřejmá asociace mezi přítomností protilátek proti přípravku a koncentrací, jeho účinností nebo bezpečností.

V žádné z indikací nebylo jasně prokázáno spojení mezi imunogenitou a nežádoucími příhodami vzniklými průběhu léčby.

Pediatrická populace

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u dětí s ložiskovou psoriázou léčených přípravkem Taltz podávaným každé 4 týdny konzistentní s bezpečnostním profilem u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou, s výjimkou četnosti výskytu konjunktivitidy, chřipky a kopřivky, které se vyskytovaly často. U pediatrických pacientů se také častěji vyskytovalo zánětlivé onemocnění střev, jehož výskyt byl však stále méně častý. V pediatrické klinické studii se v průběhu 12týdenního placebem kontrolovaného období vyskytla Crohnova choroba u 0,9 % pacientů ve skupině s přípravkem Taltz a u 0 % pacientů ve skupině s placebem. Crohnova choroba se v průběhu sloučeného placebem kontrolovaného a udržovacího období pediatrické klinické studie vyskytla celkem u 4 (2,0 %) subjektů léčených přípravkem Taltz.

Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů léčených doporučenou dávkou ixekizumabu subkutánní injekcí v otevřené klinické studii s juvenilní idiopatickou artritidou (psoriatická artritida a artritida související s entezitidou) byly v souladu se známým bezpečnostním profilem ixekizumabu v integrovaném souboru údajů o bezpečnosti pro indikaci ložiskové psoriázy u dětí a také s indikacemi středně těžká až těžká ložisková psoriáza, psoriatická artritida a axiální spondylartritida u dospělých, s výjimkou četností u chřipky (časté), rýmy (časté) a zánětu spojivek (časté).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly subkutánně podávané dávky až 180 mg bez toxicity limitující dávku. V klinických studiích byla zaznamenána předávkování subkutánně podanými jednorázovými dávkami až 240 mg, a k žádným závažným nežádoucím příhodám přitom nedošlo. V případě předávkování se doporučuje sledovat u pacienta rozvoj případných známek či příznaků nežádoucích účinků a okamžitě zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu; kód ATC: L04AC13

Mechanismus účinku

Ixekizumab je monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou (<3 pM) a specificitou váže na interleukin 17A (IL-17A i IL-17A/F). Zvýšené koncentrace IL-17A jsou spojeny s patogenezí psoriázy, kde podporují proliferaci a aktivaci keratinocytů, rovněž jsou spojeny s patogenezí psoriatické artritidy a axiální spondylartritidy, kde podporují zánět vedoucí k erozivnímu poškození kostí a patologické tvorbě nové kostní tkáně. Neutralizace IL-17A ixekizumabem tyto účinky inhibuje. Ixekizumab se neváže na ligandy IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ani IL-17F.

In vitro vazebné testy potvrdily, že se ixekizumab neváže na lidské receptory Fcγ I, IIa a IIIa, ani na složku komplementu C1q.

Farmakodynamické účinky

Ixekizumab moduluje biologické odpovědi indukované nebo regulované prostřednictvím IL-17A. Biopsie psoriatické kůže ze studie fáze I ukázala na dávce závislý trend snižování tloušťky epidermis, počtu proliferujících keratinocytů, T-lymfocytů a dendritických buněk a pokles lokálních zánětlivých markerů od výchozího stavu do dne 43. Přímým důsledkem léčby ixekizumabem je snížení erytému, indurace a deskvamace v lézích ložiskové psoriázy.

Bylo prokázáno, že ixekizumab snižuje (během 1 týdne léčby) hladinu C-reaktivního proteinu, který je markerem zánětu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ložisková psoriáza u dospělých

Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla hodnocena ve 3 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích fáze III u dospělých pacientů (n=3 866) se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou terapii (UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla také srovnávána s etanerceptem (UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Pacienti randomizovaní do skupiny léčené ixekizumabem, kteří byli respondéři sPGA (0/1) (statické celkové zhodnocení lékařem (static Physicians Global Assessment)) v týdnu 12, byli znovu randomizováni do skupin, které dostávaly placebo nebo ixekizumab po dobu dalších 48 týdnů (UNCOVER-1 a UNCOVER-2). Pacienti randomizovaní do skupin, které dostávaly placebo, etanercept nebo ixekizumab, a kteří byli non-respondéři sPGA (0/1), dostávali ixekizumab po dobu dalších 48 týdnů. Kromě toho byla ve všech třech studiích hodnocena dlouhodobá účinnost a bezpečnost po dobu celkem až 5 let u pacientů, kteří se účastnili studie po celou dobu jejího trvání.

Celkem 64 % pacientů již v minulosti absolvovalo předchozí systémovou léčbu (biologickou, konvenční systémovou nebo terapii psoralenem a ultrafialovým zářením A (PUVA)), 43,5 % předchozí fototerapii, 49,3 % předchozí konvenční systémovou terapii a 26,4 % předchozí biologickou terapii psoriázy. Celkem 14,9 % pacientů dostalo jeden přípravek anti-TNF alfa a 8,7 % pacientů dostalo anti-IL-12/IL-23. Celkem 23,4 % pacientů mělo při zahájení studie anamnézu psoriatické artritidy.

Ve všech třech studiích byly koprimárními cílovými parametry podíl pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli v porovnání s placebem odpovědi PASI 75 (index plochy a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index)) a sPGA „0“ („čistá“) nebo „1“ („minimální“). Medián výchozího skóre PASI byl

v rozmezí 17,4 – 18,3; 48,3 % až 51,2 % pacientů mělo výchozí skóre sPGA na závažné nebo velice závažné úrovni a průměrnou výchozí hodnotu na numerické hodnotící škále svědivosti (itch NRS) v rozmezí 6,3 – 7,1.

Klinická odpověď po 12 týdnech
Do studie UNCOVER-1 bylo randomizováno 1296 pacientů. (1:1:1) do skupin užívajících placebo nebo ixekizumab (80 mg každé dva nebo čtyři týdny [Q2W nebo Q4W] po úvodní dávce 160 mg) po dobu 12 týdnů.

Tabulka 2. Výsledky účinnosti v týdnu 12 ve studii UNCOVER-1

Cílové parametry	Počet pacientů (%)			Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	Placebo (n= 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (n= 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (n= 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA na úrovni „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální)	14 (3,2)	330 (76,4)[a]	354 (81,8)[a]	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA na úrovni „0“ (čistá)	0	149 (34,5)[a]	160 (37,0)[a]	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6)[a]	386 (89,1)[a]	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6)[a]	307 (70,9)[a]	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6)[a]	153 (35,3)[a]	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Pokles ve škále svědivosti Itch NRS ≥4[b]	58 (15,5)	305 (80,5)[a]	336 (85,9)[a]	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (ITT)
Poznámka: pacienti, u nichž údaje chyběly, byli počítáni jako non-respondéři
[a] p < 0,001 ve srovnání s placebem
[b] Pacienti, kteří měli ve výchozím stavu skóre svědivosti Itch NRS ≥ 4: placebo n = 374, ixekizumab 80 mg Q4W n = 379, ixekizumab 80 mg Q2W n = 391

Do studie UNCOVER-2 bylo randomizováno 1 224 pacientů (1:2:2:2) do skupin užívajících placebo nebo ixekizumab (80 mg každé dva nebo čtyři týdny [Q2W nebo Q4W] po úvodní dávce 160 mg) nebo etanercept 50 mg dvakrát týdně po dobu 12 týdnů.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti v týdnu 12 ve studii UNCOVER-2

Cílové parametry	Počet pacientů (%)				Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	Placebo (n = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (n = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (n = 351)	Etanercept 50 mg dvakrát týdně (n = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA na úrovni „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální)	4 (2,4)	253 (72,9)[a,b]	292 (83,2)[a,b]	129 (36,0) [a]	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA na úrovni „0“ (čistá)	1 (0,6)	112 (32,3)[a,b]	147 (41,9)[a,b]	21 (5,9)[c]	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5)[a,b]	315 (89,7)[a,b]	149 (41,6)[a]	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7)[a,b]	248 (70,7)[a,b]	67 (18,7)[a]	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8)[a,b]	142 (40,5)[a,b]	19 (5,3)[c]	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Pokles ve škále svědivosti Itch NRS ≥4[d]	19 (14,1)	225 (76,8)[a,b]	258 (85,1)[a,b]	177 (57,8)[a]	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (ITT)
Poznámka: pacienti, u nichž údaje chyběly, byli počítáni jako non-respondéři
[a] *p < 0,001 ve srovnání s placebem*
[b] *p < 0,001 ve srovnání s etanerceptem*
[c] *p < 0,01 ve srovnání s placebem*
[d] *Pacienti, kteří měli ve výchozím stavu skóre svědivosti Itch NRS ≥ 4: placebo n = 135, ixekizumab 80 mg Q4W n = 293, ixekizumab 80 mg Q2W n = 303, etanercept n = 306*

Do studie UNCOVER-3 bylo randomizováno 1 346 pacientů (1:2:2:2) do skupin užívajících placebo nebo ixekizumab (80 mg každé dva nebo čtyři týdny [Q2W nebo Q4W] po úvodní dávce 160 mg) nebo etanercept 50 mg dvakrát týdně po dobu 12 týdnů.

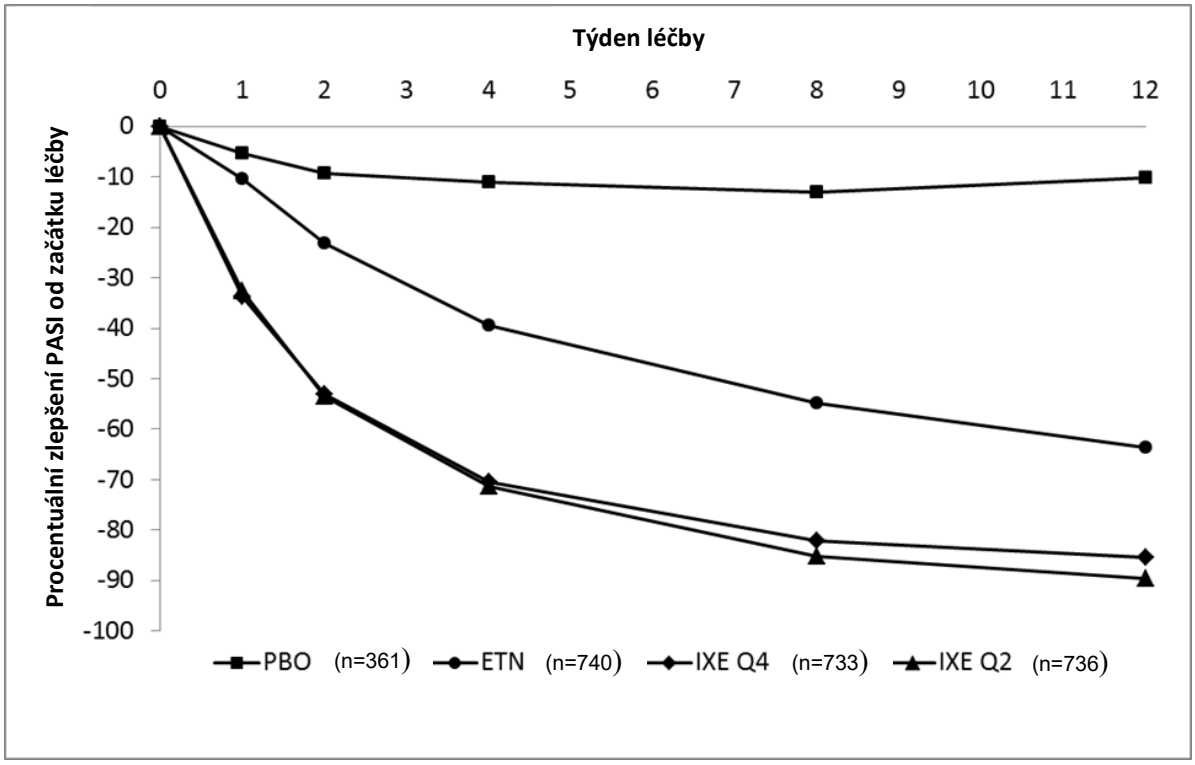
Tabulka 4. Výsledky účinnosti v týdnu 12 ve studii UNCOVER-3

Cílové parametry	Počet pacientů (%)				Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	Placebo (n = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (n = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (n = 385)	Etanercept 50 mg dvakrát týdně (n = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA na úrovni „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální)	13 (6,7)	291 (75,4)[a,b]	310 (80,5)[a,b]	159 (41,6)[a]	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA na úrovni „0“ (čistá)	0	139 (36,0)[a,b]	155 (40,3)[a,b]	33 (8,6)[a]	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2)[a,b]	336 (87,3)[a,b]	204 (53,4)[a]	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3)[a,b]	262 (68,1)[a,b]	98 (25,7)[a]	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0)[a,b]	145 (37,7)[a,b]	28 (7,3)[a]	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Pokles ve škále svědivosti Itch NRS ≥ 4[c]	33 (20,9)	250 (79,9)[a,b]	264 (82,5)[a,b]	200 (64,1)[a]	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (ITT)
Poznámka: pacienti, u nichž údaje chyběly, byli počítáni jako non-respondéři
[a] *p < 0,001 ve srovnání s placebem*
[b] *p < 0,001 ve srovnání s etanerceptem*
[c] *Pacienti, kteří měli ve výchozím stavu skóre svědivosti Itch NRS ≥ 4: placebo n = 158, ixekizumab 80 mg Q4W n = 313, ixekizumab 80 mg Q2W n = 320, etanercept n = 312*

Ixekizumab byl spojený s rychlým nástupem účinnosti, s více než 50% snížením průměrného skóre PASI do týdne 2 (obrázek 1). Procento pacientů dosahujících PASI 75 bylo u ixekizumabu signifikantně vyšší než u placeba a etanerceptu již v týdnu 1. Přibližně 25 % pacientů léčených ixekizumabem dosáhlo skóre PASI < 5 do týdne 2, více než 55 % dosáhlo skóre PASI < 5 do týdne 4, přičemž toto skóre se zvýšilo na 85 % do týdne 12 (ve srovnání s 3 %, 14 % a 50 % u etanerceptu). U pacientů léčených ixekizumabem byla pozorována významná zlepšení závažnosti svědění v týdnu 1.

Obrázek 1. Skóre PASI, procentuální zlepšení při každé návštěvě od počátku (mBOCF) v populaci se záměrem léčit (ITT) během období indukčního dávkování – UNCOVER-2 a UNCOVER-3



Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, tělesnou hmotnost, výchozí závažnost PASI, umístění plaků, souběžnou psoriatickou artritidu a předchozí léčbu biologickým přípravkem. Ixekizumab byl účinný u pacientů bez předchozí systémové či biologické léčby, u pacientů s anamnézou biologické/anti-TNF léčby a u pacientů, u kterých biologická/anti-TNF léčba selhala.

Z pacientů, kteří byli ve studii UNCOVER-2 (n = 200) zjištěni v týdnu 12 jako sPGA (0/1) non-respondéři na etanercept a kteří byli po 4týdenním vymývacím období přeřazeni do skupiny užívající ixekizumab 80 mg Q4W, dosáhlo po 12týdenní léčbě ixekizumabem 73 % pacientů sPGA (0/1) a 83,5 % pacientů dosáhlo PASI 75.

Ve dvou klinických studiích, která zahrnovala aktivní komparátor (UNCOVER-2 a UNCOVER-3) byla u etanerceptu i u ixekizumabu četnost závažných nežádoucích příhod 1,9 % a ukončení léčby kvůli nežádoucím příhodám nastalo u 1,2 % pacientů dostávajících etanercept a u 2,0 % pacientů dostávajících ixekizumab. Četnost infekcí byla u etanerceptu 21,5 % a u ixekizumabu 26,0 %, přičemž závažných bylo 0,4 % u etanerceptu a 0,5 % u ixekizumabu.

Udržení terapeutické odpovědi v týdnu 60 a po dobu až 5 let
Pacienti, kteří byli ve studiiUNCOVER-1 a UNCOVER-2 původně randomizovaní do skupiny léčené ixekizumabem a byli respondéři (tzn. skóre sPGA 0/1) v týdnu 12, byli znovu randomizováni na dalších 48 týdnů k léčbě placebem nebo ixekizumabem (80 mg každé čtyři týdny nebo každých dvanáct týdnů [Q4W nebo Q12W]).

U respondérů sPGA (0/1) v týdnu 12, kteří byli znovu randomizováni do skupiny s vysazenou léčbou (tzn. s placebem), byl, dle souhrnných údajů ze studie UNCOVER-1 a UNCOVER-2, medián doby do relapsu (sPGA ≥ 3) 164 dnů. Z těchto pacientů jich 71,5 % opětovně dosáhlo alespoň odpovědi sPGA (0/1) do 12 týdnů po opětovném nasazení léčby ixekizumabem 80 mg Q4W.

Tabulka 5. Udržení odpovědi a účinnosti v týdnu 60 (studie UNCOVER-1 a UNCOVER-2)

Cílové parametry	Počet pacientů (%)				Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	80 mg Q4W (indukce) / placebo (udržování) (n = 191)	80 mg Q2W (indukce) / placebo (udržování) (n = 211)	80 mg Q4W (indukce) / 80 mg Q4W (udržování) (n = 195)	80 mg Q2W (indukce) / 80 mg Q4W (udržování) (n = 221)	80 mg Q4W (indukce) / 80 mg Q4W (udržování)	80 mg Q2W (indukce) / 80 mg Q4W (udržování)
Udržená úroveň sPGA „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7)[a]	173 (78,3)[a]	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Udržená nebo dosažená úroveň sPGA 0 (čistá)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2)[a]	130 (58,8)[a]	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Udržená nebo dosažená odpověď PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4)[a]	184 (83,3)[a]	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Udržená nebo dosažená odpověď PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7)[a]	169 (76,5)[a]	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Udržená nebo dosažená odpověď PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7)[a]	127 (57,5)[a]	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Zkratky: n = počet pacientů v analyzované populaci
Pozn.: pacienti, u nichž údaje chyběly, byli počítáni jako non-respondéři
[a] *p < 0,001 ve srovnání s placebem*

Ixekizumab byl účinný v udržení terapeutické odpovědi u pacientů bez předchozí systémové léčby, bez předchozí biologické léčby, u pacientů s anamnézou biologické/anti-TNF léčby i u pacientů, u nichž biologická/anti-TNF léčba selhala.

Signifikantně výraznější zlepšení bylo prokázáno v týdnu 12 oproti výchozímu stavu ve srovnání s placebem a etanerceptem u psoriázy nehtů (měřeno pomocí Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), psoriázy kštice (měřeno pomocí Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) a palmoplantární psoriázy (měřeno pomocí Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]). u pacientů léčených ixekizumabem, kteří byli v týdnu 12 respondéři sPGA (0/1) a, udrželo se i v týdnu 60.

Z 591 subjektů, které dostávaly ve studii UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3 ixekizumab Q2W během indukčního období a poté Q4W, dokončilo 427 subjektů 5 let léčby ixekizumabem, přičemž 101 z těchto pacientů vyžadovalo navýšení dávky. Z pacientů, kteří dokončili studii v týdnu 264 (n=427), bylo u 295 pacientů (69 %), 289 pacientů (68 %) a 205 pacientů (48 %) v týdnu 264 pozorováno sPGA (0/1), PASI 90 a PASI 100, v tomto pořadí. Škála DLQI byla hodnocena po indukčním období ve studii UNCOVER-1 a UNCOVER-2, u 113 pacientů (66 %) byla pozorovánaodpověď DLQI (0/1).

Kvalita života / výsledky hlášené pacienty
V týdnu 12 a napříč studiemi došlo u ixekizumabu ke statisticky významnému zlepšení kvality života ve vztahu ke zdraví měřené pomocí průměrného poklesu rozmezí na škále Dermatology Life Quality Index (DLQI) oproti výchozímu stavu (ixekizumab 80 mg Q2W od -10,2 do -11,1., ixekizumab 80 mg

Q4W od - 9,4 do -10,7, etanercept od -7,7 do -8,0 a placebo -1,0 do -2,0). Významně větší podíl pacientů léčených ixekizumabem dosáhl hodnot DLQI 0 nebo 1. Napříč studiemi významně větší podíl pacientů léčených ixekizumabem dosáhl snížení Itch NRS o ≥ 4 body v týdnu 12 (84,6,% u ixekizumabu Q2W, 79,2 % u ixekizumabu Q4W a 16,5% u placeba) a tento benefit se udržel po dobu až 60 týdnů u pacientů léčených ixekizumabem, kteří byli sPGA respondéři (0 nebo 1) v týdnu 12. Neobjevil se žádný důkaz zhoršení deprese po dobu až 60 týdnů léčby ixekizumabem posuzované dle stručného dotazníku pacientem udávané depresivní symptomatologie (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

Postmarketingové přímé srovnávací studie

IXORA-S: Ve dvojitě zaslepené studii byl ixekizumab superiorní vůči ustekinumabu v rámci primárního cíle studie - odpověď PASI 90 ve 12. týdnu (Tabulka 6). V rámci PASI 75 byl nástup odpovědi superiorní již ve 2. týdnu ($p < 0,001$) a v rámci PASI 90 a PASI 100 ve 4. týdnu ($p < 0,001$). Superiorita ixekizumabu v porovnání s ustekinumabem byla také prokázána v podskupinách s pacienty stratifikovanými dle tělesné hmotnosti.

Tabulka 6. Výsledky srovnávací studie ixekizumabu v porovnání s ustekinumabem – míry odpovědi PASI

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

** Ixekizumab 160 mg podán v úvodní dávce, následovala dávka 80 mg ve 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu, a poté 80 mg Q4W (jednou za 4 týdny)*

*** Dávkování založené na tělesné hmotnosti: Pacienti léčení ustekinumabem obdrželi dávku 45 mg nebo 90 mg v 0. a 4. týdnu, poté každých 12 týdnů až do 52. týdne (dávka podávaná na základě tělesné hmotnosti podle schváleného dávkování)*

[§]p < 0,001 versus ustekinumab (p-hodnota je uvedena pouze pro primární cílový parametr)

IXORA R: Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla rovněž zkoumána ve 24týdenní randomizované, dvojitě zaslepené studii s paralelními skupinami srovnávající ixekizumab s guselkumabem, přičemž ixekizumab byl superiorní v dosažení úplné kožní clearance již v týdnu 4 a v primárním studijním cíli (PASI 100 v týdnu 12) a byl non-inferiorní v PASI 100 v týdnu 24 (tabulka 7).

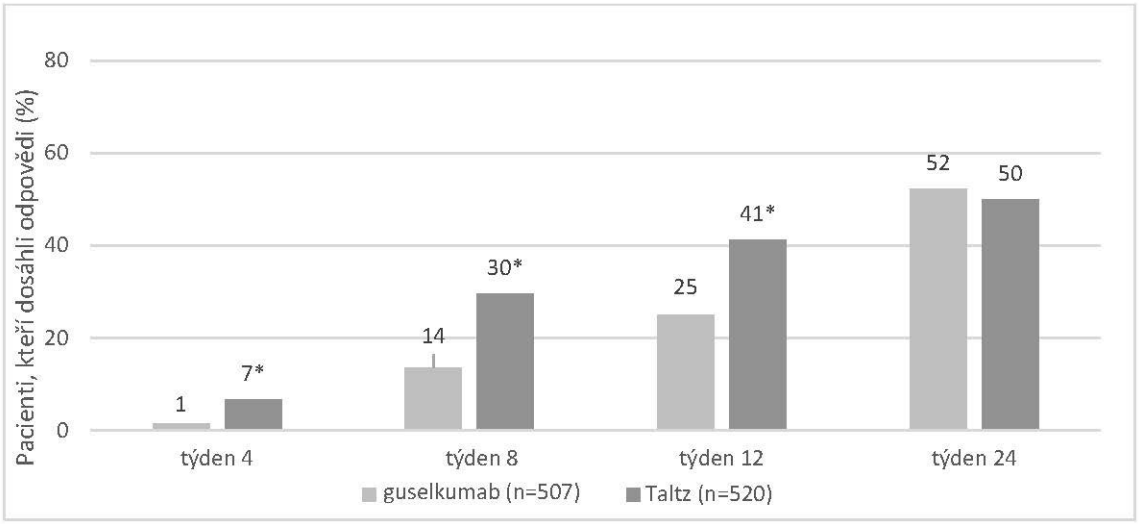
Tabulka 7. Výsledky účinnosti ze srovnávací studie ixekizumabu oproti guselkumabu, populace se záměrem léčit[a]

Cílový parametr	Čas	Guselkulmab (N=507) odpověď, n (%)	Ixekizumab (N=520) odpověď, n (%)	Rozdíl (IXE - GUS), % (CI)	Hodnota p
Primární cíl					
PASI 100	týden 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	<0,001
Hlavní sekundární cíle					
PASI 75	týden 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	<0,001
PASI 90	týden 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	<0,001
PASI 100	týden 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	<0,001
PASI 90	týden 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	<0,001
sPGA (0)	týden 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	<0,001
PASI 50	týden 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	<0,001
PASI 100	týden 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	<0,001
PASI 100	týden 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4;3,8)	0,414

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = počet pacientů v analyzované populaci; n = počet pacientů ve specifické kategorii; PASI = index plochy a závažnosti psoriázy (psoriasis area and severity index); sPGA = statické celkové zhodnocení lékařem (static physician global assessment).

[a] *Cílové parametry byly analyzovány v tomto pořadí*

Obrázek 2: PASI 100 v týdnech 4, 8, 12 a 24, NRI



*p<0,001 vs guselkumab v týdnech 4, 8, a 12

NRI = imputace non-respondérů (Non-Responder Imputation)

Účinnost u psoriázy v oblasti genitálu

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (IXORA-Q) u 149 dospělých subjektů (24 % žen) se středně těžkou až těžkou psoriázou v oblasti genitálu [statické celkové zhodnocení lékařem (sPGA) v oblasti genitálu se skóre ≥ 3], s postižením alespoň 1 % plochy povrchu těla (BSA, body surface area) (60,4 % subjektů mělo BSA ≥ 10 %) a u kterých již dříve došlo k selhání alespoň jedné lokální léčby psoriázy genitálu nebo tuto léčbu netolerovali. Pacienti měli přinejmenším středně těžkou ložiskovou psoriázu (definovanou jako skóre sPGA ≥ 3 a byli kandidáty pro fototerapii a/nebo systémovou terapii) alespoň po dobu 6 měsíců.

Subjektům randomizovaným do skupiny s ixekizumabem byla podána úvodní dávka 160 mg, po které následovalo podávání dávky 80 mg každé 2 týdny po dobu 12 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli v oblasti genitálu skóre sPGA „0“ (čistá) nebo „1“ (minimální), (tedy sPGA v oblasti genitálu 0/1). Ve 12. týdnu dosáhlo významně více subjektů ve skupině s ixekizumabem sPGA v oblasti genitálu 0/1 a sPGA 0/1 ve srovnání se skupinou s placebem, nezávisle na výchozích hodnotách BSA (výchozí BSA 1 % - <10 % resp. ≥ 10 %: sPGA v oblasti genitálu „0“ nebo „1“: Ixekizumab 71 %, resp. 75 %; placebo: 0 %, resp. 13 %). U významně vyššího podílu pacientů léčených ixekizumabem došlo dle výsledků hlášených pacienty (PRO) ke snížení závažnosti bolestivosti genitálu, svědění v oblasti genitálu, dopadu genitální psoriázy na sexuální aktivitu a ke zlepšení na škále dermatologického indexu kvality života (Dermatology Quality of Life Index, DLQI).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve 12. týdnu u dospělých s psoriázou v oblasti genitálu ve studii IXORA-Q; NRI [a]

Cílové parametry	Ixekizumab	Placebo	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Počet randomizovaných pacientů (n)	**n = 75**	**n = 74**	
sPGA v oblasti genitálu „0“ nebo „1“	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA „0“ nebo „1“	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0/1[b]	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
n s výchozím skóre svědění na škále GPSS Itch NRS ≥ 3	**n = 62**	**n = 60**	
GPSS svědění genitálu (zlepšení o ≥ 3 body)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
n s výchozím skóre položky 2 dotazníku SFQ ≥ 2	**n = 37**	**n = 42**	
Skóre položky 2 dotazníku SFQ „0“ (nikdy nelimitující) nebo “1” (vzácně limitující)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

[a] Zkratky: NRI = Imputace non-respondérů (Non-Responder Imputation); sPGA = statické celkové zhodnocení lékařem (static Physician Global Assessment); GPSS = škála příznaků psoriázy v oblasti genitálu (Genital Psoriasis Symptom Scale); SFQ = dotazník četnosti pohlavního styku (Sexual Frequency Questionnaire); [b] Celkové skóre DLQI 0/1 indikuje takový stav kůže, který vůbec neovlivňuje život pacienta. sPGA „0“ nebo „1“ odpovídá úrovni „čistá“ nebo „minimální“; NRS = numerická hodnotící škála (Numeric Rating Scale)

Ložisková psoriáza u dětí

Do randomizovaného, dvojitě zaslepeného, multicentrického, placebem kontrolované klinické studie (IXORA-Peds) bylo zařazeno 201 dětí ve věku od 6 do 18 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (definovanou jako skóre sPGA ≥ 3, postihující ≥ 10 % tělesného povrchu a skóre PASI ≥ 12), kteří byli kandidáty pro fototerapii nebo systémovou léčbu nebo u nichž bylo onemocnění nedostatečně kontrolováno pomocí topické léčby.
Pacienti byli randomizovaní do skupiny užívající placebo (n = 56), etanercept (n = 30) nebo ixekizumab (n = 115) s dávkou stratifikovanou na základě tělesné hmotnosti:

< 25 kg: 40 mg v týdnu 0, poté 20 mg Q4W (n = 4)
25 kg až 50 kg: 80 mg v týdnu 0, poté 40 mg Q4W (n = 50)
> 50 kg: 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg Q4W (n = 147)

Pacienti randomizovaní do skupiny s etanerceptem (pacienti s těžkou psoriázou) dostávali 0,8 mg/kg každý týden od týdne 0 do týdne 11, přičemž jednotlivé dávky nepřekročily 50 mg.

Po úvodním 12týdenním dvojitě zaslepeném indukčním období byli pacienti způsobilí ke vstupu do 48týdenního otevřeného udržovacího období (od týdne 12 do týdne 60), během něhož byl ixekizumab podáván v dávce odpovídající tělesné hmotnosti, po němž následovalo pokračovací období v délce až 108 týdnů.

Klinická odpověď v týdnu 12
Odpověď na léčbu byla hodnocena po 12 týdnech a byla definovaná jako podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo ko-primárního cílového parametru skóre sPGA „0“ (čistá) nebo „1“ (téměř čistá) s alespoň 2bodovým zlepšením oproti výchozí hodnotě, a podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo snížení skóre PASI o nejméně 75 % (PASI 75) od výchozí hodnoty.

Další hodnocené cílové parametry v týdnu 12 zahrnovaly procento pacientů, kteří dosáhli PASI 90, PASI 100, skóre sPGA „0“ a zlepšení v intenzitě svědění, měřeno snížením nejméně o 4 body na 11bodové numerické hodnotící škále svědění.

Medián výchozí hodnoty skóre PASI byl u pacientů 17, s rozmezím 12–49. Výchozí skóre sPGA odpovídalo těžkému nebo velmi těžkému onemocnění u 49 % pacientů. Celkem 22 % ze všech

pacientů před studií podstoupilo fototerapii a 32 % pacientů podstoupilo předchozí konvenční systémovou léčbu psoriázy.
Celkem 25 % pacientů (n = 43) bylo mladší 12 let (14 % pacientů [n = 24] bylo ve věku 6–9 let a 11 % pacientů [n = 19] bylo ve věku 10–11 let); 75 % pacientů (n = 128) bylo ve věku 12 let a více.

Údaje týkající se klinické odpovědi jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou, NRI

Cílové parametry	Ixekizumab[a] (n = 115) n (%)	Placebo (n = 56) n (%)	Rozdíl vs. placebo (95 % CI)	Etanercept[b] (n = 30) n (%)	Rozdíl vs. etanercept (95 % CI)[b]
sPGA „0“ (čisté) nebo „1“ (téměř čisté)[c]					
Týden 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0)[f]	0 (0)	36,8 (21,5; 52,2)
Týden 12[c]	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0)[f]	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0“ (čisté) [d]	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2)[f]	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75[c]					
Týden 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Týden 12	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4)[f]	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90[d]	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5)[f]	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100[d]	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6)[f]	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Pokles ve škále svědivosti Itch NRS (zlepšení ≥ 4 body)[d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9)[f]	Nehodnoceno	---

Zkratky: n = počet pacientů v populaci „intent-to-treat“ (populace se záměrem léčit); NRI = Imputace non-respondérů.

[a] *V týdnu 0 bylo subjektům podáno 160 mg, 80 mg, nebo 40 mg ixekizumabu, poté 80 mg, 40 mg, nebo 20 mg každé 4 týdny v závislosti na váhové kategorii, po dobu 12 týdnů.*

[b] *Porovnávání s etanerceptem byla provedena na subpopulaci pacientů mimo USA a Kanadu se závažnou psoriázou (n pro ixekizumab = 38).*

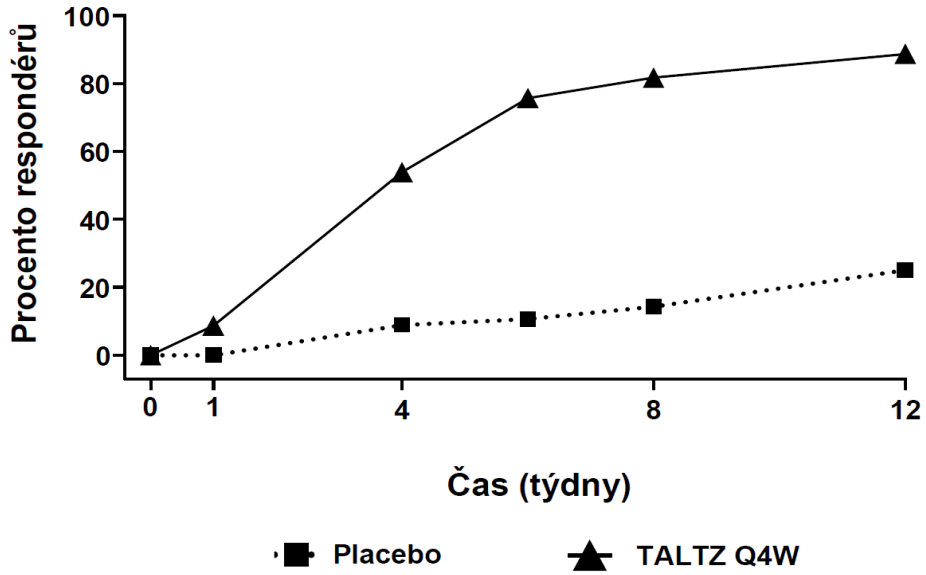
[c] *Ko-primární cílové parametry.*

[d] *Výsledky v týdnu 12.*

[e] *Svědění na škále Itch NRS (≥ 4bodové zlepšení) u pacientů s výchozím skóre svědění na škále NRS ≥ 4. Počty ITT pacientů s výchozím skóre svědění na škále Itch NRS ≥ 4 jsou následující: ixekizumab, n = 83; placebo, n = 40.*

[f] *p < 0,001*

Obrázek 3. Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo skóre PASI 75 u pediatrické psoriázy do týdne 12



Pacienti v léčebné skupině s ixekizumabem měli klinicky významně vyšší odpovědi CDLQI/DLQI (0/1) v týdnu 12 (NRI) v porovnání s placebem. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl zřejmý již od týdne 4.

V týdnu 12 byla pozorována větší zlepšení oproti výchozí hodnotě v psoriáze nehtů (měřeno pomocí Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI = 0: ixekizumab 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), psoriázy kštice (měřeno pomocí Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI = 0: ixekizumab 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) a palmoplantární psoriázy (měřeno pomocí Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI 75: ixekizumab 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Udržení odpovědi v týdnu 60 a až do týdne 108
U pacientů, kteří byli kontinuálně léčeni ixekizumabem, byla klinicky významná zlepšení v cílových parametrech účinnosti udržena až do týdne 108:

- PASI 75: 83,0 % v týdnu 60; 76,6 % v týdnu 108 (NRI)
- sPGA (0,1): 74,5 % v týdnu 60; 68,1 % v týdnu 108 (NRI)

Psoriatická artritida

Ixekizumab byl hodnocen ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u 780 pacientů s aktivní psoriatickou artritidou (≥ 3 oteklé a ≥ 3 bolestivé klouby). Pacienti měli diagnózu psoriatické artritidy (dle Klasifikačních kritérií pro psoriatickou artritidu [Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR]) po medián 5,33 let měli současné ložiskové psoriatické kožní léze (94,0 %) nebo zdokumentovanou ložiskovou psoriázu v anamnéze, přičemž 12,1 % pacientů mělo na počátku studie středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázu. Více než 58,9 % pacientů s psoriatickou artritidou mělo na počátku studie entezitidu a 22,3 % mělo daktylitidu. Primárním cílovým parametrem v obou studiích byla terapeutická odpověď dle American College of Rheumatology (ACR) 20 v týdnu 24, po němž následovalo dlouhodobé sledování od týdne 24 do týdne 156 (3 roky).

V klinickém studie psoriatické artritidy 1 (SPIRIT-P1) byli pacienti dosud neléčení biologickou terapií s aktivní psoriatickou artritidou randomizováni do těchto skupin: placebo, adalimumab 40 mg jednou za 2 týdny (aktivní kontrolní referenční skupina), ixekizumab 80 mg jednou za 2 týdny (Q2W) nebo 80 mg jednou za 4 týdny (Q4W). Oba režimy s ixekizumabem zahrnovaly úvodní dávku 160 mg. Celkem 85,3 % pacientů v této studie bylo dříve léčeno ≥ 1 konvenčním chorobu modifikujícím antirevmatickým

přípravkem (cDMARD). Celkem 53 % pacientů souběžně užívalo methotrexát v průměrné týdenní dávce 15,8 mg. Celkem 67 % pacientů, kteří souběžně užívali methotrexát, mělo dávku 15 mg nebo větší. Pacienti, kteří měli k týdnu 16 nedostatečnou odpověď na léčbu, dostali záchrannou léčbu (modifikaci původní léčby). Pacienti na ixekizumabu Q2W nebo Q4W zůstali na své původně přidělené dávce ixekizumabu. Pacienti na adalimumabu nebo na placebu byli v týdnu 16 nebo 24 znovu randomizováni v poměru 1:1 do skupin s ixekizumabem Q2W nebo Q4W v závislosti na stavu odpovědi. Tříleté prodloužené období dokončilo na ixekizumabu 243 pacientů.

Do studie psoriatické artritidy 2 (SPIRIT-P2) byli zařazeni pacienti, kteří byli dříve léčeni anti-TNF přípravkem a přerušili léčbu anti-TNF přípravkem buď pro nedostatečnou účinnost nebo kvůli tomu, že tuto léčbu netolerovali (anti-TNF-IR pacienti). Pacienti byli randomizováni do těchto skupin: placebo, ixekizumab 80 mg jednou za 2 týdny (Q2W) nebo 80 mg jednou za 4 týdny (Q4W). Oba režimy s ixekizumabem zahrnovaly úvodní dávku 160 mg. Celkem 56 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď na 1 anti-TNF terapii a 35 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď na 2 a více anti-TNF terapii. Ve studii SPIRIT-P2 se hodnotilo 363 pacientů, z nichž 41 % souběžně užívalo methotrexát v průměrné týdenní dávce 16,1 mg. Celkem 73,2 % pacientů, kteří souběžně užívali methotrexát, mělo dávku 15 mg nebo větší. Pacienti, kteří měli v týdnu 16 nedostatečnou odpověď na léčbu, dostali záchrannou léčbu (modifikaci původní léčby). Pacienti na ixekizumabu Q2W nebo Q4W zůstali na své původně přidělené dávce ixekizumabu. Pacienti na placebu byli v týdnu 16 nebo 24 znovu randomizováni v poměru 1:1 do skupin s ixekizumabem Q2W nebo Q4W v závislosti na stavu odpovědi. Tříleté prodloužené období dokončilo na ixekizumabu 168 pacientů.

Známky a příznaky
Léčba ixekizumabem vedla k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění v porovnání s placebem v týdnu 24 (viz tabulka 10).

Tabulka 10. Výsledky účinnosti v studii SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 v týdnu 24

	SPIRIT-P1						**SPIRIT-P2**				
Cílové parametry					Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)					Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (n = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizumab Q2W (N = 123)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Odpověď ACR 20, n (%)											
Týden 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6)[c]	31,9 (19,1; 44,8)[c]	23 (19;5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2)[c]	28,5 (17,1; 39,8)[c]
Odpověď ACR 50, n (%)											
Týden 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6)[c]	31,5 (19,7; 43,3)[c]	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5)[c]	28,3 (19,0; 37,5)[c]
Odpověď ACR 70, n (%)											
Týden 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8)[c]	28,3 (18,2; 38,5)[c]	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5)[c]	12,2 (6,4; 18,0)[c]
Minimální aktivita onemocnění (MDA) n (%)											
Týden 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8)[a]	25,7 (14,0; 37,4)[c]	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1)[c]	20,2 (12,0; 28,4)[c]

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Cílové parametry					Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)					Rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebu (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (n = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizumab Q2W (N = 123)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
ACR 50 a PASI 100 u pacientů s postižením kůže psoriázou v rozsahu ≥ 3 % BSA na začátku studie, n (%)											
Týden 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1)[c]	30,7 (18,4; 43,0)[b]	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7)[c]	14,7 (6,3; 23,1)[c]

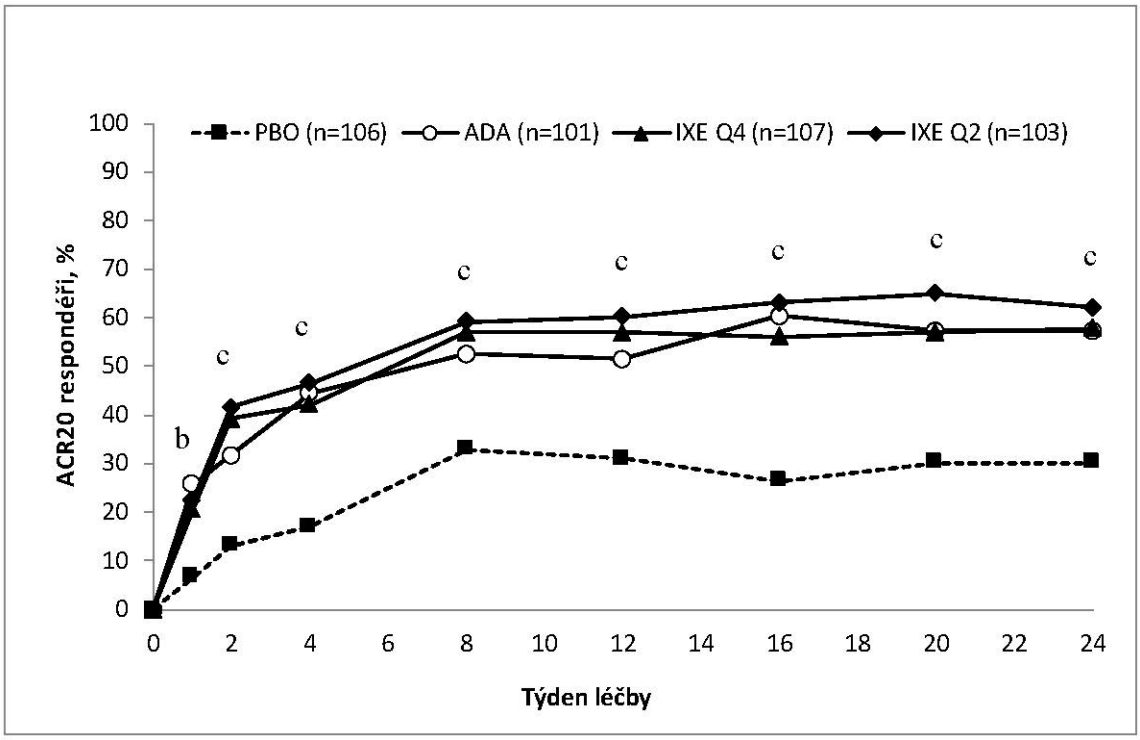
Zkratky: ACR 20/50/70 = 20%/50%/70% míra odpovědi dle American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; BSA = plocha povrchu těla; CI = interval spolehlivosti; Q4W = ixekizumab 80 mg každé 4 týdny; Q2W = ixekizumab 80 mg každé 2 týdny; N = počet pacientů v analyzované populaci; n = počet pacientů v dané kategorii; NRI = imputace non-respondérů; PASI 100 = 100% zlepšení indexu plochy a závažnosti psoriázy (psoriasis area and severity index); PBO = placebo.
Poznámka: pacienti, kteří obdrželi v týdnu 16 záchrannou léčbu nebo léčbu přerušili, nebo u kterých chyběly údaje, byli pro analýzy v týdnu 24 vyhodnoceni jako non-respondéři.
Souběžně užívané přípravky cDMARD zahrnovaly MTX, leflunomid a sulfasalazin.
[a] p <0,05; [b] p <0,01; [c] p <0,001 v porovnání s placebem.

U pacientů s preexistující daktylitidou nebo entezitidou vedla léčba ixekizumabem Q4W ke zlepšení daktylitidy a entezitidy v týdnu 24 v porovnání s placebem (odeznění potíží: 78 % oproti 24 %; p <0,001, a 39 % oproti 21 %; p <0,01).

U pacientů s ≥3% BSA bylo procento zlepšení stavu kůže v týdnu 12 měřené pomocí 75% zlepšení indexu plochy a závažnosti psoriázy (PASI 75) 67 % (94/141) u pacientů léčených dávkováním Q4W a 9 % (12/134) u pacientů léčených placebem (p <0,001). Procento pacientů, kteří v týdnu 24 dosáhli odpovědi PASI 75, PASI 90 a PASI 100, bylo větší při léčbě ixekizumabem Q4W v porovnání s placebem (p <0,001). U pacientů se současnou středně těžkou až těžkou psoriázou a psoriatickou artritidou vykazoval režim dávkování ixekizumabu Q2W významně vyšší míru odpovědi PASI 75, PASI 90 a PASI 100 v porovnání s placebem (p <0,001) a prokázal klinicky významný přínos oproti režimu dávkování Q4W.

Odpovědi na léčbu ixekizumabem byly významně větší než odpovědi na placebo, a to již v týdnu 1 u ACR 20, v týdnu 4 u ACR 50 a v týdnu 8 u ACR 70, a přetrvávaly až do týdne 24; u pacientů, kteří zůstali ve studii, byly účinky udrženy po dobu 3 let.

Obrázek 4. Odpověď ACR 20 ve studii SPIRIT-P1 v průběhu času až do týdne 24



Pro oba režimy dávkování ixekizumabu Q2W a Q4W: [b] p <0,01 a [c] p <0,001 v porovnání s placebem.

Ve studii SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 byly pozorovány podobné odpovědi ACR 20/50/70 u pacientů s psoriatickou artritidou, bez ohledu na to, zda souběžně užívali cDMARD, včetně léčby methotrexátem, nebo ne.

Ve studii SPIRIT-P1 a SPIRIT-P2 byla pozorována zlepšení ve všech složkách skóre ACR, včetně hodnocení bolesti pacientem. V týdnu 24 bylo procento pacientů, kteří dosáhli modifikované odpovědi dle Kritérií odpovědi pro psoriatickou artritidu (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC), větší u pacientů léčených ixekizumabem oproti placebu.

Ve studii SPIRIT-P1 se účinnost udržela až do týdne 52, na základě hodnocení ACR 20/50/70, MDA, odeznění entezitidy, odeznění daktylitidy a míry odpovědi PASI 75/90/100.

Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, trvání onemocnění, výchozí tělesnou hmotnost, výchozí postižení psoriázou, výchozí CRP, výchozí DAS28-CRP, souběžné užívání kortikosteroidů a předchozí biologickou léčbu. Ixekizumab byl účinný u pacientů bez předchozí biologické léčby, u pacientů vystavených biologické léčbě i u pacientů, u nichž biologická léčba selhala.

Ve studii SPIRIT-P1 dokončilo 3 roky léčby ixekizumabem Q4W 63 pacientů. Ze 107 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s ixekizumabem Q4W (analýza NRI v populaci ITT), byly u 54 pacientů (50 %), u 41 pacientů (38 %), u 29 pacientů (27 %) a u 36 pacientů (34 %) v týdnu 156 pozorovány odpovědi ACR20, ACR50, ACR70 a MDA, v uvedeném pořadí.

Ve studii SPIRIT-P2 dokončilo 3 roky léčby ixekizumabem Q4W 70 pacientů. Ze 122 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s ixekizumabem Q4W (analýza NRI v populaci ITT), byly u 56 pacientů (46 %), u 39 pacientů (32 %), u 24 pacientů (20 %) a u 33 (27 %) v týdnu 156 pozorovány odpovědi ACR20, ACR50, ACR70 a MDA, v uvedeném pořadí.

Radiografická odpověď
Ve studii SPIRIT-P1 se inhibice progrese strukturálního poškození hodnotila radiograficky a vyjadřovala se jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (modified total Sharp Score, mTSS) a jeho složek, skóre eroze (Erosion Score, ES) a skóre zúžení kloubní štěrbiny (Joint Space Narrowing score, JSN) v týdnu 24 a 52 v porovnání s výchozím stavem. Údaje z týdne 24 jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 11. Změna modifikovaného celkového Sharpova skóre ve studii SPIRIT-P1

					Rozdíl od placeba (95% CI)	
	PBO (n = 106)	Ixekizumab Q4W (n = 107)	Ixekizumab Q2W (n = 103)	ADA (n = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Výchozí skóre, průměr (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Změna od výchozího stavu v týdnu 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0.33 (-0,57;-0,09)[b]	-0.42 (-0,66;-0,19)[c]

Zkratky: ADA = adalimumab; CI = interval spolehlivosti; Q4W = ixekizumab 80 mg každé 4 týdny; Q2W = ixekizumab 80 mg každé 2 týdny; LSM = průměr při výpočtu metodou nejmenších čtverců (least squares mean); n = počet pacientů v analyzované populaci; PBO = placebo; SE = směrodatná chyba; SD = směrodatná odchylka.
b p <0,01; c p <0,001 v porovnání s placebem.

Ixekizumab zabránil progresi radiografického poškození kloubů (tabulka 11) k týdnu 24 a procento pacientů s žádnou radiografickou progresí poškození kloubů (definovanou jako změna mTSS od výchozího stavu o ≤ 0,5) od randomizace do týdne 24 bylo 94,8 % u ixekizumabu Q2W (p <0,001), 89,0 % u ixekizumabu Q4W (p = 0,026), 95,8 % u adalimumabu (p <0,001), to vše v porovnání se 77,4 % u placeba. V týdnu 52 průměrná změna mTSS od výchozí hodnoty činila 0,27 pro placebo / ixekizumab Q4W, 0,54 pro ixekizumab Q4W / ixekizumab Q4W a 0,32 pro adalimumab / ixekizumab Q4W. Procento pacientů s žádnou radiografickou progresí poškození kloubů od randomizace do týdne 52 bylo 90,9 % pro placebo / ixekizumab Q4W, 85,6 % pro ixekizumab Q4W / ixekizumab Q4W a 89,4 % pro adalimumab / ixekizumab Q4W. Pacienti měli nulovou strukturální progresi od výchozího stavu (definovanou jako mTSS≤0,5) v léčebných ramenech takto: placebo/ixekizumab Q4W 81,5 % (n = 22/27), ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W 73,6 % (n = 53/72) a adalimumab/ixekizumab Q4W 88,2 % (n = 30/34).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím
Ve studii SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 vykazovali pacienti léčení ixekizumabem Q2W (p <0,001) a Q4W (p <0,001) významné zlepšení fyzické funkce ve srovnání s pacienty léčenými placebem, na základě hodnocení pomocí Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) v týdnu 24, a toto zlepšení bylo ve studii SPIRIT-P1 udrženo v týdnu 52.

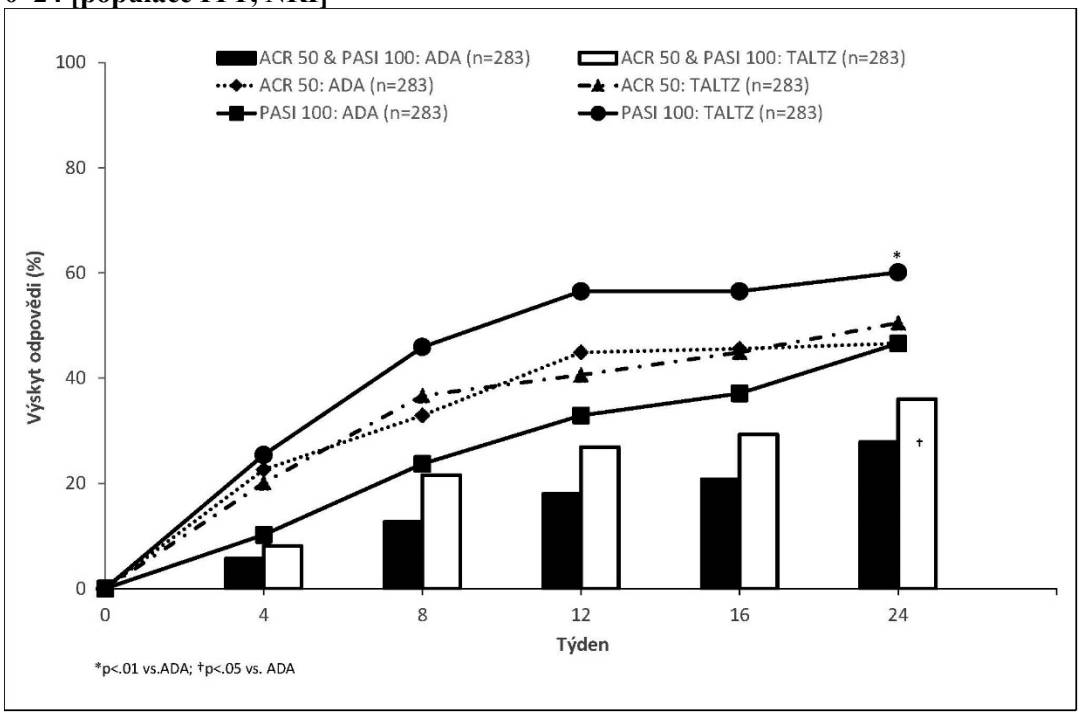
Pacienti léčení ixekizumabem hlásili zlepšení kvality života související se zdravím, na základě měření pomocí Souhrnu fyzických položek (Physical Component Summary) skóre Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) (p <0,001). Rovněž bylo prokázáno zlepšení únavy, která byla hodnocena pomocí skóre závažnosti únavy (Fatigue severity NRS scores, p <0,001).

Postmarketingová studie fáze 4, přímá komparativní studie
Účinnost a bezpečnost ixekizumabu byla zkoumána v multicentrické, randomizované, otevřené, pro hodnotitele zaslepené studii s paralelními skupinami (SPIRIT-H2H) ve srovnání s adalimumabem (ADA) u 566 pacientů s PsA dosud neléčených biologickou terapií chorobu modifikujícím antirevmatikem (bDMARD). Pacienti byli na počátku stratifikováni na základě současného užívání cDMARD a přítomnosti středně těžké až těžké psoriázy (PASI ≥ 12, BSA ≥ 10 a sPGA ≥ 3).

Ixekizumab byl superiorní v porovnání s adalimumabem v primárním cíli studie: současném dosažení odpovědi ACR 50 a PASI 100 v týdnu 24 (ixekizumab 36,0 % vs ADA 27,9 %; p=0,036; 95 %

interval spolehlivosti [0,5 %; 15,8 %]). Ixekizumab také prokázal non-inferioritu (předem stanovené rozpětí -12 %) vůči ADA v parametru ACR 50 (analýza ITT: ixekizumab 50,5 % vs ADA 46,6 %; rozdíl 3,9 % vs ADA; 95% interval spolehlivosti [-4,3 %; 12,1 %]; analýza PPS: ixekizumab: 52,3 %, ADA: 53,1 %, rozdíl: -0,8 % [CI: -10,3 %; 8,7 %]) a superioritu v PASI 100 v týdnu 24 (60,1 % u ixekizumabu vs 46,6 % u ADA, p=0,001), které byly hlavními sekundárními cíli studie. V týdnu 52 dosáhl vyšší podíl pacientů léčených ixekizumabem oproti ADA současné odpovědi ACR50 a PASI 100 [39 % (111/283) vs 26 % (74/283)] a PASI 100 [64 % (182/283) vs 41 % (117/283)]. Léčba ixekizumabem a ADA vedla k podobným odpovědím v parametru ACR 50 [49, 8% (141/ 283) vs 49, 8% (141/283)]. Odpovědi na ixekizumab byly konzistentní při použití v monoterapii nebo při současném užívání methotrexátu.

Obrázek 5. Primární cílový parametr (současné dosažení ACR 50 & PASI 100) a hlavní sekundární cílové parametry (ACR 50; PASI 100) - výskyt odpovědí v týdnu 0–24 [populace ITT, NRI]**



*** Ixekizumab 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg každé 2 týdny do týdne 12 a poté každé 4 týdny u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo 160 mg v týdnu 0, poté 80 mg každé 4 týdny u ostatních pacientů, ADA 80 mg v týdnu 0, poté 40 mg každé 2 týdny od týdne 1 u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo 40 mg v týdnu 0, poté 40 mg každé 2 týdny u ostatních pacientů.*
Úroveň významnosti uvedena pouze pro cílový parametr, který byl předdefinován a testován na multiplicitu.

Axiální spondylartritida

Ixekizumab byl zkoumán u celkem 960 dospělých pacientů s axiální spondylartritidou ve třech randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích (dvě u radiografickéa jedna u neradiografické axiální spondylartritidy).

Radiografická axiální spondylartritida

Ixekizumab byl zkoumán u celkem 657 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie COAST-V a studie COAST-W) u dospělých pacientů, kteří měli aktivní onemocnění definované indexem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 a celkovou bolest zad ≥ 4 na numerické hodnotící škále i přes léčbu nesteoridními protizánětlivými léky (NSAID). V obou studiích měli pacienti na počátku příznaky v průměru po dobu 17 let (medián 16 let). Na počátku studie užívalo přibližně 32 % pacientů souběžnou léčbu cDMARD.

Studie COAST-V hodnotila 341 pacientů bez předchozí biologické léčby, léčených buď ixekizumabem 80 mg nebo 160 mg v týdnu 0 a poté 80 mg každé 2 týdny (Q2W) nebo 4 týdny (Q4W), adalimumabem 40 mg každé 2 týdny nebo placebem. Pacienti, kteří užívali placebo, byli v týdnu 16 znovu randomizováni k užívání ixekizumabu (160 mg úvodní dávka, poté 80 mg Q2W nebo Q4W). Pacienti, kteří užívali adalimumab, byli v týdnu 16 znovu randomizováni k užívání ixekizumabu (80 mg Q2W nebo Q4W).

Studie COAST-W hodnotila 316 pacientů, kteří měli předchozí zkušenosti s jedním nebo dvěma inhibitory TNF (90 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď a 10 % pacientů netolerovalo inhibitory TNF). Všichni pacienti byli léčeni ixekizumabem 80 nebo 160 mg v týdnu 0 a poté 80 mg Q2W nebo Q4W nebo placebem. Pacienti, kteří užívali placebo, byli v týdnu 16 znovu randomizováni k užívání ixekizumabu (160 mg úvodní dávka, poté 80 mg Q2W nebo Q4W).

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byl procentuální podíl pacientů, u nichž bylo v týdnu 16 dosaženo odpovědi ASAS40 dle (Assessment of Spondyloarthritis International Society).

Klinická odpověď
V obou studiích byla v týdnu 16 u pacientů léčených ixekizumabem 80 mg Q2W nebo 80 mg Q4W prokázána větší zlepšení v odpovědích ASAS40 a ASAS20 v porovnání s placebem (tabulka 12). Odpovědi byly podobné u pacientů nezávisle na souběžných léčbách. Ve studii COAST-W byly odpovědi pozorovány nezávisle na počtu dříve podávaných inhibitorů TNF.

Tabulka 12. Výsledky týkající se účinnosti ve studiích COAST-V a COAST-W v týdnu 16

	COAST-V, bez předchozí biologické léčby				**COAST-W, zkušenost s inhibitorem TNF**		
	Ixekizumab 80 mg Q4W[a] (n = 81)	**Placebo (n = 87)**	**Rozdíl oproti placebu [g]**	**Adalimumab 40 mg Q2W (n = 90)**	**Ixekizumab 80 mg Q4W[c] (n = 114)**	**Placebo n = 104)**	**Rozdíl oproti placebu [g]**
Odpověď ASAS20[b], n (%), NRI	52 (64,2 %)	35 (40,2 %)	24,0 (9,3; 38,6) **	53 (58,9 %)	55 (48,2 %)	31 (29,8 %)	18,4 (5,7; 31,1) **
Odpověď ASAS40[b,c], n (%), NRI	39 (48,1 %)	16 (18,4 %)	29,8 (16,2; 43,3) ***	32 (35,6 %)	29 (25,4 %)	13 (12,5 %)	12,9 (2,7; 23,2) *
ASDAS							
Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	-1,4 *3,7*	-0,5 *3,9*	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3*** *3,7*	-1,2 *4,2*	-0,1 *4,1*	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
Skóre BASDAI							
Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	-2,9 *6,8 [i]*	-1,4 *6,8 [i]*	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5*** *6,7 [i]*	-2,2 *7,5*	-0,9 *7,3*	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
SPARCC skóre založené na MR vyšetření páteře[d]							
Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	-11,0 *14,5*	*-1,5* *15,8*	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	*-11,6**** *20,0*	-3,0 *8,3*	3,3 *6,4*	-6,3 (-10,0; -2,5) **
BASDAI50[e] n (%), NRI	34 (42,0 %)	15 (17,2 %)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2 %)*	25 (21,9 %)[i]	10 (9,6 %)[i]	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS < 2,1, n (%) (nízká aktivita onemocnění), NRI	35 (43,2 %)[h]	11 (12,6 %)[h]	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8 %)*** [h]	20 (17,5 %)	5 (4,8 %)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS < 1,3, n (%) (neaktivní onemocnění), NRI	13 (16,0 %)	2 (2,3 %)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6 %)**	4 (3,5 %)[i]	1 (1,0 %)[i]	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI[f] Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	-2,4 *7,5*	-1,3 *8,1*	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3* *8,2*	-1,9 *10,0*	-0,9 *9,0*	-1,0 (-1,9; -0,1) *
SF-36 PCS Změna od výchozího stavu *Výchozí stav*	7,7 *34,0*	3,6 *32,0*	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9** *33,5*	6,6 *27,5*	*1,4* 30,6	5,2 (3,0; 7,4) ***

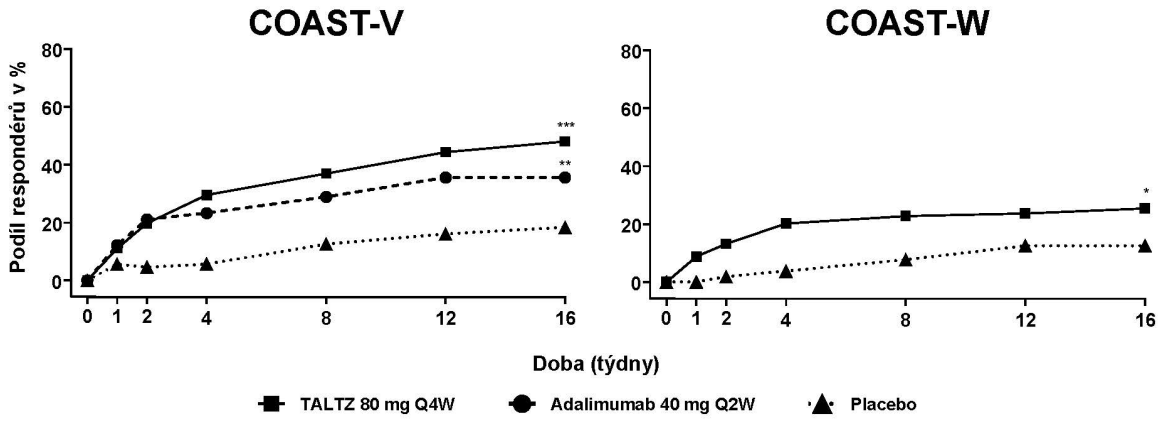
Zkratky: n =počet pacientů v populaci se záměrem léčit (intent-to-treat); NRI = Imputace non-respondérů (Non-Responder Imputation); pacienti, u nichž chyběly údaje, byli počítáni jako non-respondéři.
ASAS HI = Hodnocení zdravotního indexu mezinárodní společností pro spondylartritidu (Assessment

of SpondyloArthritis International Society Health Index); ASDAS = Skóre aktivity ankylozující spondylitidy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Index aktivity onemocnění (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = průměrná změna od výchozího stavu v týdnu 16 získaná metodou nejmenších čtverců; MRI Spine SPARCC = Skóre společnosti SPARCC založené na MR vyšetření páteře (škála 23 diskovertebrálních jednotek) (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine)

[a] *V týdnu 0 pacienti obdrželi 80 mg nebo 160 mg ixekizumabu.*
[b] *Odpověď ASAS20 je definovaná jako ≥ 20% zlepšení a absolutní zlepšení od výchozí hodnoty o ≥ 1 jednotku (rozmezí od 0 do 10) ve ≥ 3 ze 4 domén (celkové hodnocení pacientem, spinální bolest, funkce a zánět) a žádné zhoršení o ≥ 20 % a ≥ 1 jednotku (rozmezí od 0 do 10) ve zbývající doméně. Odpověď ASAS40 je definovaná jako ≥ 40% zlepšení a absolutní zlepšení od výchozí hodnoty o ≥ 2 jednotky ve ≥ 3 ze 4 domén bez jakéhokoli zhoršení ve zbývající doméně.*
[c] *Primární cílový parametr.*
[d] *Počty ITT pacientů, u nichž byly na počátku studie k dispozici MR údaje, jsou následující: studie COAST-V: ixekizumab, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. Studie COAST-W: ixekizumab, n = 58; PBO, n = 51.*
[e] *Odpověď BASDAI50 je definovaná jako zlepšení skóre BASDAI o ≥50 % od výchozího stavu.*
[f] *ASAS HI: Hodnocení zdravotního indexu mezinárodní společností pro spondylartritidu (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, ASAS HI) ve všech doménách.*
[g] *Udávané hodnoty jsou rozdíly v % (95% CI) pro kategorické proměnné a rozdíly v LSM (95% CI) pro spojité proměnné.*
[h] *post hoc analýza, bez úpravy na multiplicitu.*
[i] *předem specifikováno, bez gatingu multiplicity.*
** p <0,05; ** p <0,01; *** p <0,001 v porovnání s placebem.*

V hlavních komponentách kritérií odpovědi ASAS40 (spinální bolest, BASFI, celkové hodnocení pacientem, ztuhlost) a v dalších hodnoceních aktivity onemocnění včetně hladiny CRP byla v týdnu 16 pozorována zlepšení.

Obrázek 6. Procentuální podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ASAS40 ve studiích COAST-V a COAST-W do týdne 16, NRI[a]



[a] *Pacienti s chybějícími údaji byli počítáni jako non-respondéři.*
** p <0,05; ** p <0,01; *** p <0,001 v porovnání s placebem.*

U pacientů byly pozorovány podobné odpovědi ASAS40 nezávisle na výchozích hladinách CRP, výchozích skóre ASDAS a MRI Spine SPARCC skóre. Odpověď ASAS40 byla prokázána nezávisle na věku, pohlaví, rase, trvání onemocnění, výchozí tělesné hmotnosti, výchozího skóre BASDAI a předchozí biologické léčbě.

Ve studiích COAST-V a COAST-W byla účinnost udržena až do týdne 52 na základě hodnocení pomocí cílových parametrů (viz tabulka 12) zahrnujících míry odpovědi ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI a ASAS HI.

Výsledky související se zdravím
Ve spinální bolesti byla ukázána zlepšení v porovnání s placebem již od týdne 1, tato zlepšení přetrvala do týdne 16 [ixekizumab vs. placebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]. V únavě a spinální mobilitě byla ukázána zlepšení v porovnání s placebem v týdnu 16. Zlepšení ve spinální bolesti, únavě a spinální mobilitě přetrvala do týdne 52.

Neradiografická axiální spondylartritida
Ixekizumab byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené studii s 52týdenním placebem kontrolovaným obdobím (studie COAST-X) u 303 dospělých pacientů s axiální spondylartritidou aktivní alespoň po dobu 3 měsíců. U pacientů musely být přítomny objektivní známky zánětu zahrnující zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo sakroiliitidu na magnetické rezonanci (MR) a nesměl být jasný radiografický průkaz strukturálního poškození sakroiliakálních kloubů. Pacienti měli i přes léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) aktivní onemocnění definované pomocí indexu BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 a spinální bolest ≥ 4 na numerické hodnotící škále (NRS) od 0 do 10. Pacienti byli léčeni buď ixekizumabem 80 mg nebo 160 mg v týdnu 0 a poté 80 mg každé dva týdny (Q2W) nebo 80 mg každé 4 týdny (Q4W) nebo placebem. Od týdne 16 byla povolena úprava dávky a/nebo zahájení souběžné léčby (NSAID, cDMARD, kortikosteroidy, analgetika).

Na počátku studie měli pacienti příznaky neradiografické axSpA průměrně po dobu 11 let. Přibližně 39 % pacientů užívalo současně cDMARD.

Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů, u nichž bylo v týdnu 16 dosaženo odpovědi ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society).

Klinická odpověď
Odpovědi ASAS40 bylo dosaženo v týdnu 16 u vyššího podílu pacientů léčených ixekizumabem 80 mg Q4W v porovnání s placebem (tabulka 13). Odpovědi byly podobné nezávisle na souběžné léčbě.

Tabulka 13 Výsledky týkající se účinnosti v týdnu 16 ve studii COAST-X, NRI[a,b]

	Ixekizumab 80 mg Q4W[c] (n = 96)	**Placebo (n = 105)**	**Rozdíl oproti placebu[h]**
Odpověď ASAS20[d], n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5; 28,8)*
Odpověď ASAS40[d,e], n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2; 28,5)**
ASDAS			
Změna od výchozí hodnoty *Výchozí hodnota*	-1,1 *3,8*	-0,6 *3,8*	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
Skóre BASDAI			
Změna od výchozí hodnoty *Výchozí hodnota*	-2,2 *7,0*	-1,5 *7,2*	-0,7 (-1,3; -0,1) *
MRI SIJ SPARCC[f]			
Změna od výchozí hodnoty *Výchozí hodnota*	-3,4 *5,1*	-0,3 *6,3*	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
ASDAS < 2,1, n (%) (nízká aktivita onemocnění), NRI[g]	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Změna od výchozí hodnoty *Výchozí hodnota*	8,1 *33,5*	5,2 *32,6*	2,9 (0,6; 5,1) *

[a] *Zkratky: n = počet pacientů v populaci se záměrem léčit (intent-to-treat); NRI = Imputace non-respondérů (Non-Responder Imputation). ASDAS = Skóre aktivity ankylozující spondylitidy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Index aktivity onemocnění (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); Změna od výchozí hodnoty = průměrná změna od výchozí hodnoty v týdnu 16 získaná metodou nejmenších čtverců; MRI SIJ SPARCC = Skóre společnosti SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) založené na MR vyšetření sakroiliakálního kloubu.*

[b] *Pacienti, u nichž chyběly údaje, byli počítáni jako non-respondéři.*

[c] *V týdnu 0 pacienti obdrželi 80 mg nebo 160 mg ixekizumabu.*

[d] *Odpověď ASAS20 je definovaná jako ≥ 20% zlepšení a absolutní zlepšení od výchozí hodnoty o ≥ 1 jednotku (rozmezí od 0 do 10) ve ≥ 3 ze 4 domén (celkové hodnocení pacientem, spinální bolest, funkce a zánět) a žádné zhoršení o ≥ 20 % a ≥ 1 jednotku (rozmezí od 0 do 10) ve zbývající doméně. Odpověď ASAS40 je definovaná jako ≥ 40% zlepšení a absolutní zlepšení od výchozí hodnoty o ≥ 2 jednotky ve ≥ 3 ze 4 domén bez jakéhokoli zhoršení ve zbývající doméně.*

[e] *Primární cílový parametru v týdnu 16.*

[f] *Počty ITT pacientů, u nichž byly na počátku studie a v týdnu 16 k dispozici MR údaje, jsou následující: ixekizumab, n = 85; PBO, n = 90.*

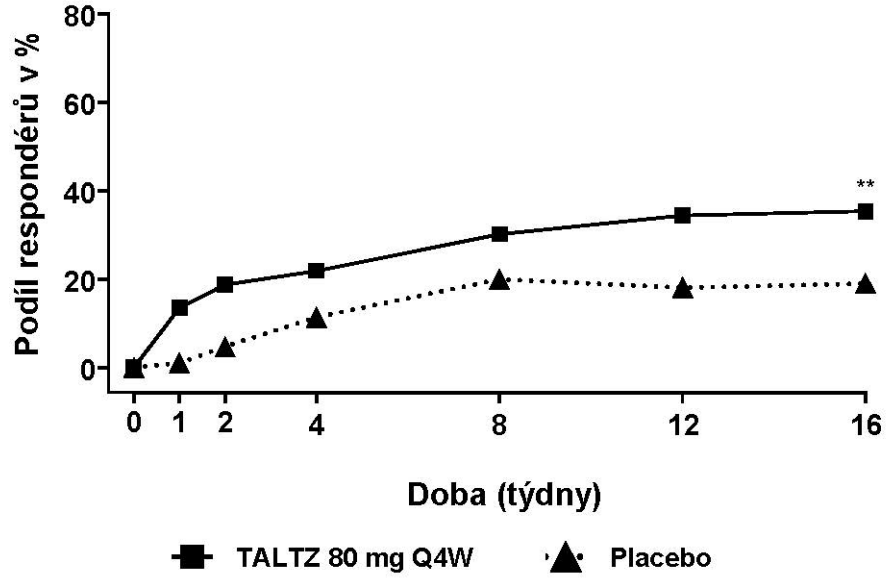
[g] *Pacienti s chybějícími údaji byli počítáni jako non-respondéři. Procentuální podíly jsou založeny na počtu pacientů v ITT populaci s výchozí hodnotou ASDAS ≥ 2,1.*

[h] *Udávané hodnoty jsou rozdíly v % (95% CI) pro kategorické proměnné a rozdíly v LSM (95% CI) pro spojité proměnné.*

** p <0,05; ** p <0,01; *** p <0,001 v porovnání s placebem.*

V hlavních komponentách kritérií odpovědi ASAS40 (spinální bolest, BASFI, celkové hodnocení pacientem, ztuhlost) a v dalších hodnoceních aktivity onemocnění byla v týdnu 16 pozorována významná klinická zlepšení.

Obrázek 7 Procentuální podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ASAS40 do týdne 16 ve studii COAST-X, NRI[a]



[a] *Pacienti s chybějícími údaji byli počítáni jako non-respondéři.*
*** p <0,01 v porovnání s placebem.*

Účinnost přetrvala až do týdne 52 dle hodnocení cílových parametrů uvedených v tabulce 13.

Výsledky související se zdravím
Ve spinální bolesti byla se ukázala zlepšení v porovnání s placebem již od týdne 1 a tato zlepšení přetrvala do týdne 16 [ixekizumab vs. placebo: COAST-X: -2,4 vs. -1,5]. Dále více pacientů užívajících ixekizumab v porovnání s placebem dosáhlo dobrého zdravotního stavu (ASAS HI ≤ 5) v týdnu 16 a týdnu 52.

Dlouhodobé výsledky u axiální spondylartritidy
Pacientům, kteří dokončili jednu ze tří pivotních studií COAST - V/W/X (52 týdnů), byla nabídnuta účast v dlouhodobé prodloužené randomizované studii vysazení (COAST - Y, s 350 a 423 zařazenými pacienty na ixekizumabu Q4W, respektive Q2W). Z těch, kteří dosáhli remise 157/773 (20,3 %) (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] <1,3 alespoň jednou a žádné skóre ASDAS ≥2,1, v týdnech 16 a 20), bylo 155 pacientů vystavených ixekizumabu po dobu až 76 týdnů randomizováno ve 24. týdnu studie COAST - Y (placebo, n = 53; Ixekizumab Q4W, n = 48; a ixekizumab Q2W, n = 54); z toho 148 (95,5 %) pacientů dokončilo návštěvu v týdnu 64 (placebo, n = 50; ixekizumab Q4W, n = 47; ixekizumab Q2W, n = 51). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v randomizované populaci s vysazením, u kterých nedošlo ke vzplanutí během týdnů 24–64 (kombinované skupiny ixekizumab Q2W a ixekizumab Q4W oproti placebu). Významně větší podíl pacientů (NRI) v kombinovaných skupinách ixekizumab (83,3 % (85/102), p <0,001) a ve skupině ixekizumab Q4W (83,3 % (40/48), p = 0,003) neměl vzplanutí v průběhu týdnů 24–64 ve srovnání s těmi, kteří přešli z ixekizumabu na placebo (54,7 % (29/53)). Ixekizumab (v obou kombinovaných skupinách s ixekizumabem a ve skupině ixekizumab Q4W) významně oddálil čas do vzplanutí (Log Rank Test p <0,001 respektive p <0,01) ve srovnání s placebem.

U pacientů, kteří dostávali ixekizumab Q4W nepřetržitě (n = 157), byly odpovědi ASAS40, ASDAS <2,1 a BASDAI50 zachovány až do týdne 116.

Juvenilní idiopatická artritida

Juvenilní psoriatická artritida (JPsA) a artritida související s entezitidou (ERA)
Byla provedena multicentrická, otevřená studie účinnosti, bezpečnosti, snášenlivosti a farmakokinetiky (COSPIRIT-JIA) subkutánního ixekizumabu s referenčním ramenem

s adalimumabem u dětí ve věku od 2 do méně než 18 let za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti ixekizumabu po dobu 16 týdnů od zahájení léčby. Primárním cílovým parametrem studie bylo určit procento pacientů splňujících kritéria odpovědi JIA ACR 30 (30 % zlepšení podle kritérií American College of Rheumatology) v 16 týdnu.

Dvacet pacientů bylo náhodně rozděleno do skupiny léčené ixekizumabem a 20 pacientů do skupiny s adalimumabem. Randomizace byla stratifikována na základě kategorie JIA (JPsA nebo ERA). Zbývající pacienti, kteří dosud nebyli léčeni bDMARD nebo měli zkušenost s bDMARD, byli přiřazeni k ixekizumabu. U pacientů nebylo při vstupu do studie vyžadováno zdokumentovaní nedostatečné odpovědi na předchozí léčbu.

Ve skupině s ixekizumabem (n = 81) byly podtypy pacientů s JIA při vstupu do studie: 33,3 % JPsA a 66,7 % ERA a přičemž 74,1 % (60/81) pacientů nebylo dosud léčeno bDMARD a 33,3 % (27/81) nebylo dosud léčeno cDMARD. Celkem 72,8 % pacientů léčených ixekizumabem dostávalo během období otevřené léčby (OLT – *Open Label Treatment*) alespoň 1 souběžnou terapii JIA. Výchozí souběžné užívání methotrexátu bylo hlášeno u 40,7 % pacientů, výchozí souběžné užívání sulfasalazinu bylo hlášeno u 4,9 % pacientů, výchozí souběžné užívání NSAID bylo hlášeno u 49,4 % pacientů a výchozí souběžné užívání glukokortikoidů bylo hlášeno u 11,1 % pacientů.

Pacienti zařazení k ixekizumabu (n = 81) dostávali dávkování stratifikované podle hmotnosti následovně:

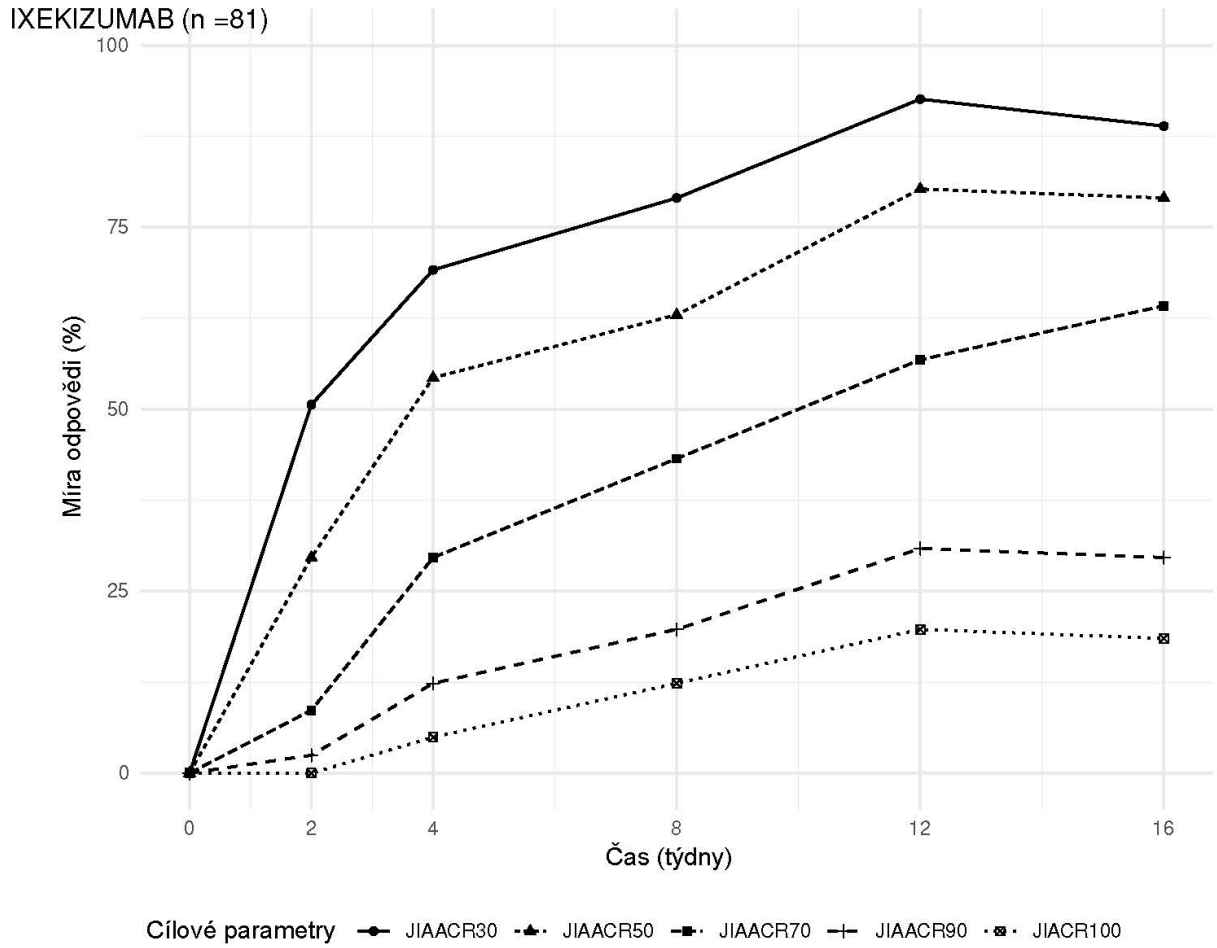
10 až <25 kg: 40 mg v týdnu 0 následované 20 mg Q4W (n=6)
25 kg až 50 kg 80 mg v týdnu 0 následované 40 mg Q4W (n=20)
>50 kg: 160 mg v týdnu 0 následované 80 mg Q4W (n=55)

U randomizovaných pacientů dosud neléčených bDMARD byla míra odpovědi JIA ACR 30 v 16. týdnu 18/20 (90 %) ve skupině ixekizumabu a 19/20 (95 %) ve skupině s adalimumabem. V celkové populaci s ixekizumabem (n=81) byla míra odpovědi JIA ACR 30 ve skupině dosud neléčené bDMARD 54/60 (90 %) a 18/21 (85,7 %) ve skupině se zkušeností s bDMARD.

Míra odpovědi JIA ACR 30 v 16. týdnu byla také konzistentní napříč podtypy JPsa (24/27, 88,9 %) a ERA (48/54, 88,9 %).

Kromě toho bylo v 16. týdnu hodnoceno procento pacientů splňujících kritéria odpovědi JIA 30/50/70/90/100. Údaje o klinické odpovědi jsou uvedeny na obrázku 8.

Obrázek 8. Míra odpovědi JIA ACR 30/50/70/90/100 ve skupině ixekizumabu po dobu 16 týdnů – ITT populace (metoda NRI)



Zkratky: ACR 30/50/70/90/100 = 30 %/50 %/70 %/90 %/100 % zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology; ITT = záměr léčit (intent-to-treat); JIA = juvenilní idiopatická artritida; n = počet pacientů v analyzované populaci; NRI = imputace non-respondérů (non responder imputation).

Imunizace
Ve studii se zdravými subjekty nebyla identifikována žádná bezpečnostní rizika po očkování dvěma inaktivovanými vakcínami (proti tetanu a pneumokokům), podanými po dvou dávkách ixekizumabu (160 mg a následně druhá dávka 80 mg v odstupu dvou týdnů). Nicméně údaje týkající imunizace nebyly dostatečné pro stanovení závěrů o adekvátní imunitní odpovědi na tyto vakcíny po podání ixekizumabu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ixekizumabem v indikaci léčba ložiskové psoriázy a psoriatické artritidy/axiální spondylartritidy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázové subkutánní dávce ixekizumabu v rozmezí 5 až 160 mg bylo u pacientů s psoriázou dosaženo průměrné maximální koncentrace do 4 až 7 dnů. Průměrná maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) ixekizumabu po úvodní dávce 160 mg byla 19,9 (SD 8,15) µg/ml.

Po úvodní dávce 160 mg bylo při režimu dávkování 80 mg Q2W dosaženo rovnovážného stavu v týdnu 8. Odhady průměrných koncentrací $C_{max,ss,}$ a $C_{trough,ss}$ jsou 21,5 (SD 9,16) µg/ml a 5,23 (SD 3,19) µg/ml.

Po přechodu z dávkovacího režimu 80 mg Q2W na 80 mg Q4W v týdnu 12 by bylo rovnovážného stavu dosaženo přibližně po 10 týdnech. Odhady průměrných koncentrací $C_{max,ss,}$ a $C_{trough,ss}$ jsou 14,6 (SD 6,04) µg/ml a 1,87 (SD 1,30) µg/ml.

Průměrná biologická dostupnost ixekizumabu po subkutánním podání se v jednotlivých analýzách pohybovala v rozmezí od 54 % do 90 %.

Distribuce

Dle populačních farmakokinetických analýz byl průměrný celkový distribuční objem v rovnovážném stavu 7,11 litrů.

Biotransformace

Ixekizumab je monoklonální protilátka. Předpokládá se, že se rozkládá na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými cestami stejným způsobem, jako je tomu u endogenních imunoglobulinů.

Eliminace

Dle populační farmakokinetické analýzy byla průměrná sérová clearance 0,0161 l/h. Clearance nezávisí na dávce. Průměrný eliminační poločas je dle odhadu z populační farmakokinetické analýzy u pacientů s ložiskovou psoriázou 13 dnů.

Linearita/nelinearita

Expozice (plocha pod křivkou – *Area Under the Curve,* AUC) se v rozmezí dávek 5 až 160 mg ve formě subkutánních injekcí zvyšovala proporcionálně.

Farmakokinetické vlastnosti ve všech indikacích

Farmakokinetické vlastnosti ixekizumabu byly podobné ve všech indikacích čili u ložiskové psoriázy, psoriatické artritidy, radiografické axiální spondylartritidy a neradiografické axiální spondylartritidy.

Starší pacienti

Ze 4 204 pacientů s ložiskovou psoriázou, kteří byli v rámci klinických studií vystaveni ixekizumabu, bylo 301 pacientů ve věku 65 let nebo více a 36 pacientů ve věku 75 let nebo více. Z 1 118 pacientů s psoriatickou artritidou, kteří byli v rámci klinických studií vystaveni ixekizumabu, bylo celkem 122 pacientů ve věku 65 let nebo více a 6 pacientů ve věku 75 let nebo více.
Dle populační farmakokinetické analýzy u omezeného počtu starších pacientů (n = 94 pro věk od 65 let výše a n = 12 pro věk od 75 let výše) byla clearance u těchto starších pacientů a u pacientů mladších než 65 let podobná.

Porucha funkce ledvin nebo jater:

Ke stanovení vlivu poruchy funkce ledvin a jater na farmakokinetiku ixekizumabu nebyla provedena žádná specifická klinická farmakologická hodnocení. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního ixekizumabu, monoklonální protilátky IgG, je nízká a má minimální význam. Monoklonální protilátky IgG jsou eliminovány zejména intracelulárním katabolismem a neočekává se, že by porucha funkce jater měla na clearance ixekizumabu vliv.

Pediatrická populace

Pediatrickým pacientům s psoriázou (věk 6 let až méně než 18 let) byl podáván ixekizumab v doporučeném pediatrickém režimu dávkování po dobu 12 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností >50 kg a od 25 do 50 kg byla v týdnu 12 průměrná hodnota ±SD minimální koncentrace v ustáleném stavu 3,8±2,2 µg/ml, respektive 3,9±2,4 µg/ml.

Pediatrickým pacientům s juvenilní idiopatickou artritidou (ve věku od 6 do méně než 18 let) byl podáván ixekizumab v doporučeném pediatrickém režimu dávkování po dobu 16 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností >50 kg a od 25 až 50 kg byla v týdnu 16 průměrná hodnota ±SD minimální koncentrace v ustáleném stavu 3,9 ± 1,8 µg/ml, respektive 3,5 ± 1,3 µg/ml. U pacientů s hmotností <25 kg byly k dispozici omezené údaje o farmakokinetice.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje na základě studií toxicity po opakovaném podávání, farmakologických studií bezpečnosti a studií reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Podávání ixekizumabu makakům v subkutánních týdenních dávkách až 50 mg/kg po dobu 39 týdnů nevyvolalo žádnou orgánovou toxicitu či nežádoucí účinky na imunitní funkce (např. na T-lymfocytech závislá protilátková odpověď a aktivita NK-lymfocytů). Týdenní subkutánní dávka 50 mg/kg u opic odpovídá přibližně 19násobku úvodní dávky 160 mg ixekizumabu. U opic vede k expozici (AUC), která je alespoň 61krát vyšší než předpokládaná průměrná expozice v ustáleném stavu u člověka při podávání v doporučeném dávkovacím režimu.

K vyhodnocení karcinogenního či mutagenního potenciálu ixekizumabu nebyly provedené žádné neklinické studie.

U sexuálně zralých makaků, kteří dostávali ixekizumab po dobu 13 týdnů v týdenních subkutánních dávkách 50 mg/kg, nebyl pozorován žádný vliv na reprodukční orgány, menstruační cykly ani sperma.

Ve studiích vývojové toxicity bylo zjištěno, že ixekizumab prochází placentou a v krvi mláďat byl přítomen až do věku 6 měsíců. Ve srovnání se souběžnými kontrolami byla u mláďat opic dostávajících ixekizumab pozorována vyšší postnatální mortalita. Ta se primárně vztahovala k časnému vrhu nebo k zanedbáváním mláďat ze strany matky. Jedná se o častý nález ve studiích u non-humánních primátů a je považován za klinicky irelevantní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

sacharóza
polysorbát 80 (E 433)
voda pro injekci
hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 ºC až 8 ºC).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Taltz může být uchováván mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30 ºC.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jeden ml injekčního roztoku v injekční stříkačce z bezbarvého skla třídy I.
Injekční stříkačka je uzavřena v injekčním peru k jednorázovému použití.
Velikosti balení: 1, 2 nebo 3 předplněná pera.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pečlivě dodržujte pokyny k použití pera uvedené v příbalové informaci.

Předplněné pero je určeno pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Taltz nepoužívejte, pokud se v něm objeví částice nebo pokud je roztok zakalený a/nebo zřetelně hnědý.

Pokud byl přípravek Taltz vystaven mrazu, nesmí se použít.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. dubna 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 17. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA - PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA 40 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taltz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ixekizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg ixekizumabu v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci a hydroxid sodný. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Je-li porušena pečeť, přípravek nepoužívejte.
Neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1085/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Taltz 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ STŘÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Taltz 40 mg injekce
ixekizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA - PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA 80 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ixekizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 80 mg ixekizumabu v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci a hydroxid sodný. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka s 1 ml roztoku
2 předplněné injekční stříkačky s 1 ml roztoku
3 předplněné injekční stříkačky s 1 ml roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Je-li porušena pečeť, přípravek nepoužívejte.
Neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1085/004 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/15/1085/005 2 předplněné injekční stříkačky
EU/1/15/1085/006 3 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Taltz 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Taltz 80 mg injekce
ixekizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA - PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněném peru
ixekizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci a hydroxid sodný. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněné pero s 1 ml roztoku
2 předplněná pera s 1 ml roztoku
3 předplněná pera s 1 ml roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Je-li porušena pečeť, přípravek nepoužívejte.
Neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1085/001 1 předplněné pero
EU/1/15/1085/002 2 předplněná pera
EU/1/15/1085/003 3 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Taltz 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Taltz 80 mg injekční roztok
ixekizumab
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Taltz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ixekizumab

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Taltz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Taltz podán
3. Jak přípravek Taltz používat
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Taltz uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Taltz a k čemu se používá

Přípravek Taltz obsahuje léčivou látku ixekizumab.

Taltz se používá k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:
- Ložisková psoriáza u dospělých
- Ložisková psoriáza u dětí ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících
- Psoriatická artritida u dospělých
- Radiografická axiální spondylartritida u dospělých
- Neradiografická axiální spondylartritida u dospělých
- Juvenilní idiopatická artritida, včetně artritidy související s entezitidou a juvenilní psoriatické artritidy, u dětí ve věku od 6 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Ixekizumab patří do skupiny léků nazývaných inhibitory interleukinu (IL). Tento lék blokuje aktivitu proteinu nazývaného IL-17A, který se podílí na vzniku psoriázy a zánětlivého onemocnění kloubů a páteře.

Ložisková psoriáza
Přípravek Taltz se používá k léčbě dospělých a dětí ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících se středně těžkou až těžkou lupénkou (kožní onemocnění nzvané „ložisková psoriáza“). Taltz tlumí známky a příznaky tohoto onemocnění.

Přípravek Taltz Vám může pomoci tím, že zlepší stav kůže a zmírní příznaky, jako šupinatění, svědění a bolest.

Psoriatická artritida
Přípravek Taltz se používá k léčbě onemocnění zvaného „psoriatická artritida“ u dospělých, což je zánětlivé onemocnění kloubů, často doprovázené lupénkou. Pokud máte psoriatickou artritidu, dostanete nejprve jiné léky. Pokud nebudete dostatečně dobře reagovat na tyto léky nebo je nebudete dobře snášet, dostanete přípravek Taltz na zmírnění známek a příznaků onemocnění. Přípravek Taltz lze používat samotný nebo spolu s dalším lékem zvaným methotrexát.

Používání přípravku Taltz Vám prospěje tím, že zmírní známky a příznaky onemocnění, zlepší fyzickou funkci (schopnost vykonávat běžné denní činnosti) a zpomalí poškození kloubů.

Axiální spondylartritida
Přípravek Taltz se používá k léčbě dospělých se zánětlivým onemocněním, které postihuje především páteř a které je příčinou zánětu obratlů, zvaného axiální spondylartritida. Pokud je tento stav viditelný při rentgenovém vyšetření, je nazýván „radiografická axiální spondylartritida“; pokud se vyskytne u pacientů, u kterých nejsou při rentgenovém vyšetření viditelné žádné změny, nazývá se tento stav „neradiografická axiální spondylartritida“. Pokud máte axiální spondylartritidu, dostanete nejprve jiné léky. Pokud nebude léčba těmito léky dostatečně úspěšná, dostanete přípravek Taltz, aby zmírnil známky a příznaky onemocnění, zmírnil zánět a zlepšil Vaše tělesné funkce.

Juvenilní idiopatická artritida, včetně artritidy související s entezitidou a juvenilní psoriatické artritidy
Přípravek Taltz se používá u dětí ve věku od 6 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg k léčbě stavů juvenilní idiopatické artritidy nazývané „juvenilní psoriatická artritida“ a „artritida související s entezitidou“. Jedná se o zánětlivá onemocnění postihující klouby a místa, kde se šlachy spojují s kostí.

Používání přípravku Taltz má přínos v tom, že zmírní příznaky onemocnění a zlepší fyzické funkce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Taltz používat

Nepoužívejte přípravek Taltz,
- jestliže jste alergický(á) na ixekizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6); pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), poraďte se před použitím přípravku Taltz se svým lékařem;
- jestliže máte infekci, kterou váš lékař považuje za významnou (např. aktivní tuberkulózu).

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Taltz se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte v současnosti nějakou infekci nebo trpíte na dlouhodobé či opakované infekce.
- jestliže máte zánětlivé onemocnění postihující střeva nazývané Crohnova choroba.
- jestliže máte zánětlivé onemocnění tlustého střeva nazývané ulcerózní kolitida.
- jestliže jste na psoriázu nebo psoriatickou artritidu léčen(a) jinak (například imunosupresivními přípravky nebo fototerapií ultrafialovým světlem).

Zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida)
Přestaňte přípravek Taltz používat a hned informujte svého lékaře nebo hned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte křeče a bolesti břicha, průjem, úbytek váhy nebo krev ve stolici (jakékoli známky střevních problémů).

Pokud si nejste jistý(á), jestli se vás kterýkoli z výše uvedených stavů týká, pak si předtím, než začnete přípravek Taltz používat, promluvte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Pečlivě sledujte případné infekce a alergické reakce
Přípravek Taltz může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně infekcí a alergických reakcí. Během léčby přípravkem Taltz musíte pečlivě sledovat, jestli se u vás známky těchto onemocnění neobjeví.

Pokud zaznamenáte jakékoli známky závažné infekce nebo alergické reakce, ihned přestaňte přípravek Taltz používat a informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Tyto známky jsou uvedené v bodu 4. „Závažné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající
Nepoužívejte tento přípravek k léčbě ložiskové psoriázy nebo juvenilní idiopatické artritidy (juvenilní psoriatické artritidy a artritidy související s entezitidou) u dětí mladších než 6 let a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, protože v této věkové skupině nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Taltz
Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:
- jestliže používáte, v nedávné době jste používal(a) nebo možná budete používat jakékoli jiné léčivé přípravky.
- jestliže jste v poslední době podstoupil(a) očkování nebo jej plánujete podstoupit. Během léčby přípravkem Taltz Vám nemají být podány určité typy vakcín.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
Během těhotenství je lepší přípravek Taltz nepoužívat. Účinky tohoto léčivého přípravku u těhotných žen nejsou známé. Pokud jste žena, která může otěhotnět, doporučujeme vám vyhnout se otěhotnění. Během léčby přípravkem Taltz a alespoň 10 týdnů od poslední dávky přípravku Taltz musíte používat účinnou antikoncepci.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Spolu se svým lékařem rozhodnete, jestli můžete kojit, nebo používat přípravek Taltz. Nedělejte současně obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Není pravděpodobné, že by Taltz ovlivnil vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Taltz obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce 40 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Taltz obsahuje polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,15 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce 40 mg, což odpovídá 0,30 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Taltz používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Přípravek Taltz se podává ve formě podkožní (subkutánní) injekce. Spolu se svým lékařem nebo zdravotní sestrou rozhodnete, jestli si budete injekce přípravku Taltz podávat sám (sama).

Pro použití u dětí s tělesnou hmotností 25-50 kg musí být podána dávka 40 mg ixekizumabu. Dávka 40 mg musí být buď předplněná injekční stříkačka 40 mg, nebo musí být připravena z předplněné injekční stříkačky 80 mg vyškoleným zdravotnickým pracovníkem.

Rozhodně se nepokoušejte podávat si injekci sám (sama), dokud vás lékař nebo zdravotní sestra neproškolí. Injekce přípravku Taltz vám může také po příslušném vyškolení podávat pečovatel.

Vypracujte si metodu, jak si připomínat dávkování, například formou poznámek v kalendáři nebo diáři, abyste na další dávku nezapomněl(a) nebo ji naopak nepodal(a) opakovaně.

Přípravek Taltz se používá dlouhodobě. Lékař nebo zdravotní sestra bude pravidelně sledovat váš zdravotní stav, aby se přesvědčil(a), že má léčba požadovaný účinek.

Jedna injekční stříkačka obsahuje jednu dávku přípravku Taltz (40 mg). Jednou injekční stříkačkou lze podat pouze jednu dávku. Injekční stříkačka se nesmí protřepávat.

Před použitím přípravku Taltz si pečlivě prostudujte návod k použití injekční stříkačky.

Jaké množství přípravku Taltz se podává a jak dlouho
Lékař Vám vysvětlí, jaké množství přípravku Taltz potřebujete a jak dlouho potrvá léčba.

Ložisková psoriáza u dospělých
- První dávka je 160 mg ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg ve 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu léčby. Od 12. týdne budete používat dávku 80 mg každé 4 týdny.

Ložisková psoriáza u pacientů ve věku 6 let a více a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Juvenilní idiopatická artritida u pacientů ve věku 6 let a více a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Doporučená dávka podaná subkutánní injekcí u dětí je založena na následujících váhových kategoriích:

Tělesná hmotnost dítěte	**Doporučená úvodní dávka (týden 0)**	**Doporučená dávka každé 4 týdny poté**
více než 50 kg	160 mg	80 mg
25 až 50 kg	80 mg	40 mg

Přípravek Taltz se nedoporučuje pro použití u dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg.

Příprava dávky 40 mg ixekizumabu pro děti
Pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, dávky 40 mg ixekizumabu musí být připraveny a podány vyškoleným zdravotnickým pracovníkem.

Psoriatická artritida
Pacienti s psoriatickou artritidou, kteří mají také středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázu:
- První dávka je 160 mg ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg ve 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu léčby. Od 12. týdne budete používat dávku 80 mg každé 4 týdny.

Ostatní pacienti s psoriatickou artritidou:
- První dávka je 160 mg ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg každé 4 týdny.

Axiální spondylartritida
Doporučená dávka je 160 mg podkožní injekcí v týdnu 0, následující dávky jsou 80 mg každé 4 týdny.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Taltz, než jste měl(a)
Pokud jste dostal(a) více přípravku Taltz, než jste měl(a), nebo jste dostal(a) dávku dříve, než byla předepsána, informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Taltz
Jestliže jste si zapomněl(a) podat injekční dávku přípravku Taltz, promluvte si se svým lékařem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Taltz
Bez předchozí domluvy se svým lékařem nepřestávejte přípravek Taltz používat. Pokud léčbu vysadíte, mohou se příznaky psoriázy nebo psoriatické artritidy vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léčivé přípravky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned přestaňte Taltz používat a informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Lékař rozhodne, jestli léčbu opět nasadit a kdy k tomu přistoupit.

Možná závažná infekce (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob) –známky mohou zahrnovat:
- horečka, příznaky podobné chřipce, noční pocení
- únava nebo dušnost, neustávající kašel
- teplá, zarudlá a bolestivá kůže nebo bolestivá kožní vyrážka s puchýři

Závažná alergická reakce (vzácné, může postihnout až 1 z 1 000 osob) **–** známky mohou zahrnovat:
- potíže s dýcháním nebo polykáním
- nízký krevní tlak, který může mít za následek závrať nebo točení hlavy
- otok obličeje, rtů, jazyku nebo hrdla
- silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo vyvýšenými hrbolky

Další hlášené nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):
- infekce horních cest dýchacích s příznaky, jako je bolest v krku nebo ucpaný nos
- reakce v místě podání injekce (např. zarudnutí kůže, bolest)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
- pocit na zvracení (nauzea)
- plísňové infekce jako je například tzv. atletická noha
- bolest v dutině ústní a hltanu
- opary v ústech, na kůži a sliznicích (herpes simplex, mukokutánní)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):
- ústní kandidóza (moučnivka) projevující se jako bílé povlaky v ústní dutině
- chřipka
- rýma
- bakteriální infekce kůže
- kopřivka
- výtok z oka se svěděním, zarudnutím a otokem (zánět spojivky)
- známky spojené s nízkou hladinou bílých krvinek, jako je horečka, bolest v krku nebo vřídky v ústech v důsledku infekce (neutropenie)
- nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- ekzém
- bolestivé, svědivé a tekutinou naplněné puchýře (dyshidrotický ekzém)
- vyrážka
- rychlý otok tkání krku, obličeje, úst nebo hrdla (angioedém)
- křeče a bolesti břicha, průjem, úbytek váhy nebo krev ve stolici (známky střevních problémů)

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):
- plísňová infekce jícnu (kandidóza jícnu)
- zarudnutí a olupování kůže (exfoliativní dermatitida)

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
- chřipka
- rýma
- kopřivka
- výtok z oka se svěděním, zarudnutím a otokem (zánět spojivky)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Taltz uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční stříkačky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Neumísťujte přípravek až k zadní stěně chladničky.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Taltz může být ponechán mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30 ºC.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zjistíte, že je injekční stříkačka poškozená nebo že je lék zakalený, zřetelně nahnědlý nebo obsahuje částice.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Taltz obsahuje
- Léčivou látkou je ixekizumab.
  Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg ixekizumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.
- Dalšími složkami jsou sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci. Navíc může být přidán hydroxid sodný pro úpravu pH (viz bod 2 „Přípravek Taltz obsahuje sodík“ a „Přípravek Taltz obsahuje polysorbát“).

Jak přípravek Taltz vypadá a co obsahuje toto balení
Taltz je injekční roztok v předplněné injekční stříkačce z bezbarvého skla. Roztok je bezbarvý až světle žlutý.

Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irsko.

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

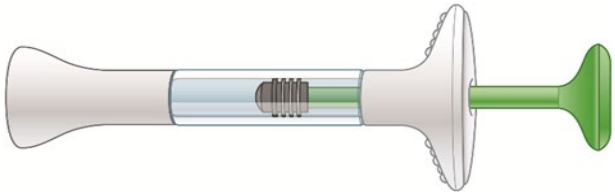
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Návod k použití

Taltz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

ixekizumab



Před použitím předplněné injekční stříkačky:

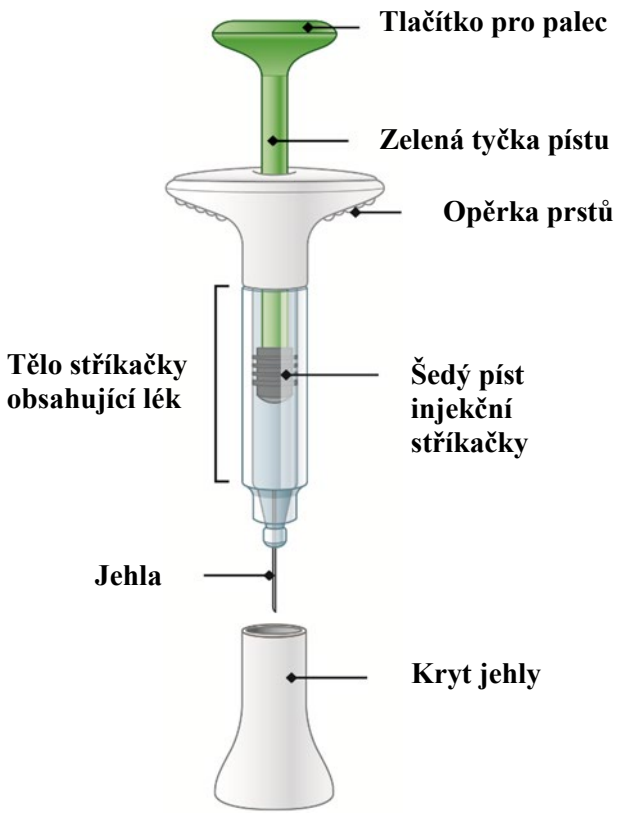
Důležité body, které byste měli vědět

- Než použijete předplněnou injekční stříkačku přípravku Taltz, přečtěte si pozorně tento podrobný návod a dodržujte všechny kroky v něm uvedené. Návod si uschovejte a v případě potřeby se k němu vraťte.
- Tato předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 dávku přípravku Taltz. Injekční stříkačka je POUZE NA JEDNO POUŽITÍ.
- Injekční stříkačka se nesmí protřepávat.
- Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám mohou pomoci vybrat nejvhodnější místo vpichu.
- Pro více informací o léku si přečtěte příbalovou informaci, která je v této krabičce.

NÁVOD K POUŽITÍ

Než použijete předplněnou injekční stříkačku Taltz, přečtěte si pozorně tento podrobný návod a dodržujte všechny kroky v něm uvedené.

Průvodce částmi injekční stříkačky



1 PŘÍPRAVA

1a **Vyjměte injekční stříkačku z chladničky.** Ponechte kryt jehly na injekční stříkačce, dokud nejste připraven(a) si injekci podat. **Počkejte 30 minut,** než injekční stříkačku použijete, aby se zahřála na pokojovou teplotu.

NEPOUŽÍVEJTE žádné zdroje tepla k zahřátí léku, např.: mikrovlnou troubu, teplou vodu nebo přímé sluneční světlo.

1b **Připravte si pomůcky k podání injekce:**

- 1 tampón s dezinfekcí
- 1 kousek vaty nebo gázy
- 1 nádobu na ostré předměty určenou k likvidaci injekčních stříkaček

1c

Prohlédněte předplněnou stříkačku, zda není z vnějšku poškozena. Ponechte kryt jehly na injekční stříkačce, dokud nejste připraveni si injekci podat. Zkontrolujte štítek. Ujistěte se, že je na štítku uveden název Taltz.

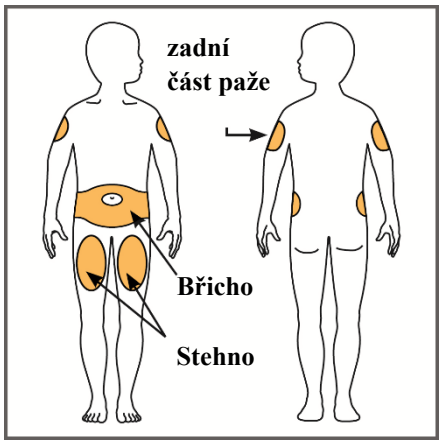
Lék uvnitř má být čirý. Jeho zabarvení může být od bezbarvého po světle žluté.

Zpozorujete-li cokoli z následujícího, injekční stříkačku **NEPOUŽÍVEJTE** a zlikvidujte ji podle pokynů:

- Doba použitelnosti uplynula.
- Je viditelné poškození.
- Lék je zakalený, je zřetelně hnědý, nebo obsahuje malé částice.

1d **Před podáním injekce si umyjte ruce.**

1e



Vyberte místo vpichu.

Injekci můžete podat do břicha (oblast žaludku), do stehna nebo do zadní části paže. Abyste si podali injekci do paže, budete potřebovat pomoc jiné osoby.

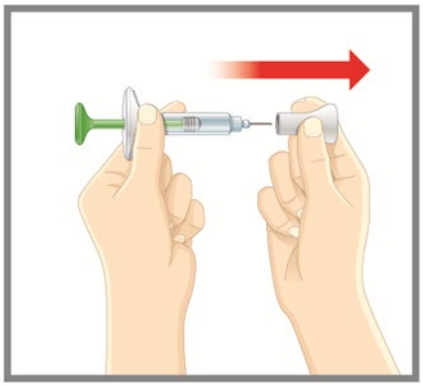
NEPODÁVEJTE injekci do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo zatvrdlá, nebo kde máte jizvy nebo strie. **NEPODÁVEJTE** si injekci do vzdálenosti 2,5 cm kolem pupku.

Střídejte místa vpichu. NEPODÁVEJTE si injekci pokaždé do přesně stejného místa. Pokud bylo posledním místem vpichu například levé stehno, svou další injekci si podejte do pravého stehna, břicha nebo zadní části jedné z paží.

1f Připravte si místo na kůži. Očistěte kůži tampónem s dezinfekcí. Než si injekci podáte, nechte místo vpichu přirozeně oschnout.

2 PODEJTE INJEKCI

2a

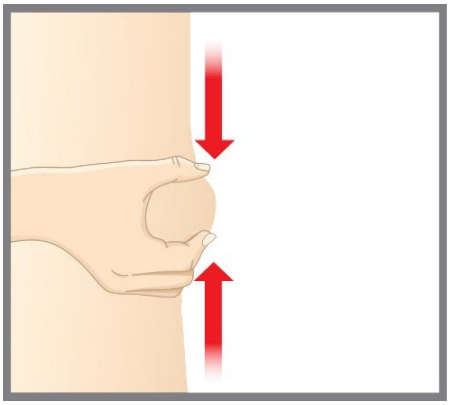


Sejměte kryt jehly a vyhoďte jej.

NENASAZUJTE kryt jehly zpět – mohl(a) byste jehlu poškodit nebo se náhodně poranit.

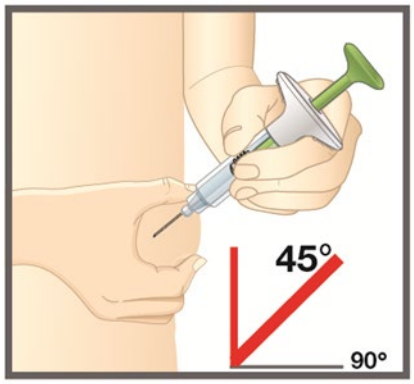
Jehly se **NEDOTÝKEJTE.**

2b

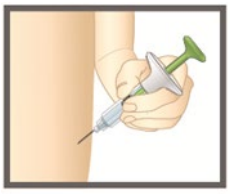


Jemně stiskněte a držte záhyb kůže v místě, kam chcete podat injekci.

2c

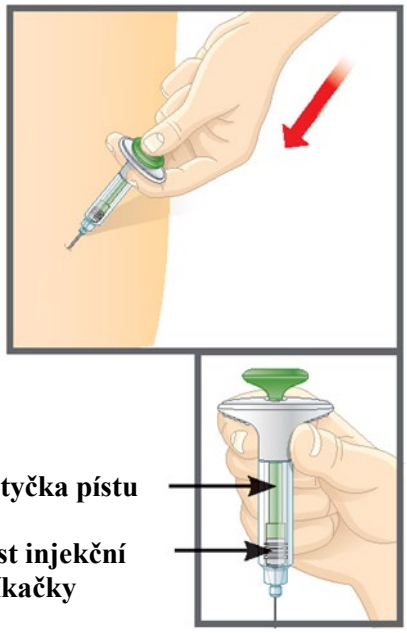


Vpíchněte jehlu do kůže pod úhlem 45 stupňů, abyste mohl(a) podat injekci pod kůži (subkutánní podání). Poté kožní záhyb pomalu uvolněte. Ujistěte se, že jehla zůstává na místě.



Kožní záhyb uvolněte před stlačením pístu.

2d



Stlačte píst.

Stlačujte pomalu píst až na doraz, dokud není aplikován všechen lék. Šedý píst v injekční stříkačce musí být stlačen po celé své dráze až na konec injekční stříkačky na straně jehly. Jemně vytáhněte jehlu z kůže.

Na místo vpichu jemně přitlačte kousek vaty nebo gázy. Místo vpichu **NETŘETE**, mohla by vzniknout modřina. Může Vám trochu téct krev. To je normální.

Po dokončení injekce byste měl(a) vidět šedý píst injekční stříkačky ve spodní části těla injekční stříkačky.

3 DOKONČENÍ

3a

Likvidace předplněné injekční stříkačky.

NENASAZUJTE zpět kryt jehly. Injekční stříkačku vyhoďte do nádoby na ostré předměty nebo postupujte podle pokynů Vašeho lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Pokud likvidujete injekční stříkačky nebo nádobu na ostré předměty:

- Injekční stříkačku vyhoďte do nádoby na ostré předměty nebo postupujte podle pokynů Vašeho lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Nádobu na ostré předměty po jejím naplnění nerecyklujte.
- Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak likvidovat léky, které již nepoužíváte.

Bezpečnostní rady

- Máte-li otázky nebo potřebujete-li pomoc, týkající se předplněné injekční stříkačky, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.
- Máte-li potíže se zrakem, NEPOUŽÍVEJTE předplněnou stříkačku bez pomoci osoby proškolené v jejím používání.
- Předplněnou injekční stříkačku Taltz s nikým nesdílejte, ani ji nepoužívejte opakovaně. Mohl(a) byste přenést infekci nebo se od někoho nakazit.
- Injekční stříkačku uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Nemáte-li nádobu na ostré předměty, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, kde si můžete tuto nádobu opatřit.

Často kladené otázky

Otázka **Co když vidím v injekční stříkačce vzduchové bubliny?**

Odpověď Vzduchové bubliny v injekční stříkačce se někdy normálně vyskytují. Taltz je podáván do podkoží (subkutánní injekce). U tohoto způsobu podání nejsou vzduchové bubliny problémem. Neublíží Vám, ani neovlivní Vaši dávku.

Otázka **Co když je po odstranění krytu jehly na konci jehly kapka tekutiny?**

Odpověď Je v pořádku, pokud vidíte kapku tekutiny na konci jehly. Neublíží Vám, ani to neovlivní Vaši dávku.

Otázka **Co když nemohu stlačit píst?**

Odpověď **Pokud je píst zaseknutý nebo poškozený:**

- Injekční stříkačku dále **NEPOUŽÍVEJTE.**
- Vytáhněte jehlu z kůže.

Otázka **Jak poznám, že jsem si podal(a) celou injekci?**

Odpověď **Pokud je injekce podána celá:**

- Šedý píst v injekční stříkačce musí být stlačen po celé své dráze až na konec stříkačky na straně jehly.

Otázka **Co když je injekční stříkačka ponechána při pokojové teplotě déle než 30 minut?**

Odpověď V případě potřeby může být injekční stříkačka ponechána mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu až 5 dnů, pokud je chráněna před přímým slunečním zářením. Taltz má být zlikvidován, pokud se nepoužije během 5 dnů při pokojové teplotě.

Přečtěte si celý návod k použití a celou příbalovou informaci, které jsou v této krabičce, abyste se o svém léku dozvěděl(a) více.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ixekizumab

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Taltz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Taltz podán
3. Jak přípravek Taltz používat
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Taltz uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Taltz a k čemu se používá

Přípravek Taltz obsahuje léčivou látku ixekizumab.

Taltz se používá k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:
- Ložisková psoriáza u dospělých
- Ložisková psoriáza u dětí ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících
- Psoriatická artritida u dospělých
- Radiografická axiální spondylartritida u dospělých
- Neradiografická axiální spondylartritida u dospělých
- Juvenilní idiopatická artritida, včetně artritidy související s entezitidou a juvenilní psoriatické artritidy, u dětí ve věku od 6 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Ixekizumab patří do skupiny léků nazývaných inhibitory interleukinu (IL). Tento lék blokuje aktivitu proteinu nazývaného IL-17A, který se podílí na vzniku psoriázy a zánětlivého onemocnění kloubů a páteře.

Ložisková psoriáza
Přípravek Taltz se používá k léčbě dospělých a dětí ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících se středně těžkou až těžkou lupénkou (kožní onemocnění zvané „ložisková psoriáza“). Taltz tlumí známky a příznaky tohoto onemocnění.

Přípravek Taltz Vám může pomoci tím, že zlepší stav kůže a zmírní příznaky, jako šupinatění, svědění a bolest.

Psoriatická artritida
Přípravek Taltz se používá k léčbě onemocnění zvaného „psoriatická artritida“ u dospělých, což je zánětlivé onemocnění kloubů, často doprovázené lupénkou. Pokud máte psoriatickou artritidu, dostanete nejprve jiné léky. Pokud nebudete dostatečně dobře reagovat na tyto léky nebo je nebudete dobře snášet, dostanete přípravek Taltz na zmírnění známek a příznaků onemocnění. Přípravek Taltz lze používat samotný nebo spolu s dalším lékem zvaným methotrexát.

Používání přípravku Taltz Vám prospěje tím, že zmírní známky a příznaky onemocnění, zlepší fyzickou funkci (schopnost vykonávat běžné denní činnosti) a zpomalí poškození kloubů.

Axiální spondylartritida
Přípravek Taltz se používá k léčbě dospělých se zánětlivým onemocněním, které postihuje především páteř a které je příčinou zánětu obratlů, zvaného axiální spondylartritida. Pokud je tento stav viditelný při rentgenovém vyšetření, je nazýván „radiografická axiální spondylartritida“; pokud se vyskytne u pacientů, u kterých nejsou při rentgenovém vyšetření viditelné žádné změny, nazývá se tento stav „neradiografická axiální spondylartritida“. Pokud máte axiální spondylartritidu, dostanete nejprve jiné léky. Pokud nebude léčba těmito léky dostatečně úspěšná, dostanete přípravek Taltz, aby zmírnil známky a příznaky onemocnění, zmírnil zánět a zlepšil Vaše tělesné funkce.

Juvenilní idiopatická artritida, včetně artritidy související s entezitidou a juvenilní psoriatické artritidy
Přípravek Taltz se používá u dětí ve věku od 6 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg k léčbě stavů juvenilní idiopatické artritidy nazývané „juvenilní psoriatická artritida“ a „artritida související s entezitidou“. Jedná se o zánětlivá onemocnění postihující klouby a místa, kde se šlachy spojují s kostí.

Používání přípravku Taltz má přínos v tom, že zmírní příznaky onemocnění a zlepší fyzické funkce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Taltz používat

Nepoužívejte přípravek Taltz,
- jestliže jste alergický(á) na ixekizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6); pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), poraďte se před použitím přípravku Taltz se svým lékařem;
- jestliže máte infekci, kterou váš lékař považuje za významnou (např. aktivní tuberkulózu).

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Taltz se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte v současnosti nějakou infekci nebo trpíte na dlouhodobé či opakované infekce.
- jestliže máte zánětlivé onemocnění postihující střeva nazývané Crohnova nemoc.
- jestliže máte zánětlivé onemocnění tlustého střeva nazývané ulcerózní kolitida.
- jestliže jste na psoriázu nebo psoriatickou artritidu léčen(a) jinak (například imunosupresivními přípravky nebo fototerapií ultrafialovým světlem).

Zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida)
Přestaňte přípravek Taltz používat a hned informujte svého lékaře nebo hned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte křeče a bolesti břicha, průjem, úbytek váhy nebo krev ve stolici (jakékoli známky střevních problémů).

Pokud si nejste jistý(á), jestli se vás kterýkoliv z výše uvedených stavů týká, pak si předtím, než začnete přípravek Taltz používat, promluvte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Pečlivě sledujte případné infekce a alergické reakce.
Přípravek Taltz může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně infekcí a alergických reakcí. Během léčby přípravkem Taltz musíte pečlivě sledovat, jestli se u vás známky těchto onemocnění neobjeví.

Pokud zaznamenáte jakékoli známky závažné infekce nebo alergické reakce, ihned přestaňte přípravek Taltz používat a informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Tyto známky jsou uvedené v bodu 4. „Závažné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající
Nepoužívejte tento přípravek k léčbě ložiskové psoriázy nebo juvenilní idiopatické artritidy (juvenilní psoriatické artritidy a artritidy související s entezitidou) u dětí mladších než 6 let a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, protože v této věkové skupině nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Taltz
Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:
- jestliže používáte, v nedávné době jste používal(a) nebo možná budete používat jakékoli jiné léčivé přípravky.
- jestliže jste v poslední době podstoupil(a) očkování nebo je plánujete podstoupit. Během léčby přípravkem Taltz Vám nemají být podány určité typy vakcín.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
Během těhotenství je lepší přípravek Taltz nepoužívat. Účinky tohoto léčivého přípravku u těhotných žen nejsou známé. Pokud jste žena, která může otěhotnět, doporučujeme vám vyhnout se otěhotnění. Během léčby přípravkem Taltz a alespoň 10 týdnů od poslední dávky přípravku Taltz musíte používat účinnou antikoncepci.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Spolu se svým lékařem rozhodnete, jestli můžete kojit, nebo používat přípravek Taltz. Nedělejte současně obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Není pravděpodobné, že by Taltz ovlivnil vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Taltz obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 80mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Taltz obsahuje polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce 80 mg, což odpovídá 0,30 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Taltz používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Přípravek Taltz se podává ve formě podkožní (subkutánní) injekce. Spolu se svým lékařem nebo zdravotní sestrou rozhodnete, jestli si budete injekce přípravku Taltz podávat sám(sama).

Pro použití u dětí s tělesnou hmotností 25-50 kg, pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, musí být 40mg dávky ixekizumabu připraveny a podány vyškoleným zdravotnickým pracovníkem.

Rozhodně se nepokoušejte podávat si injekci sám(sama), dokud vás lékař nebo zdravotní sestra neproškolí. Injekce přípravku Taltz vám může také po příslušném vyškolení podávat pečovatel.

Vypracujte si metodu, jak si připomínat dávkování, například formou poznámek v kalendáři nebo diáři, abyste na další dávku nezapomněl(a) nebo ji naopak nepodal(a) opakovaně.

Přípravek Taltz se používá dlouhodobě. Lékař nebo zdravotní sestra bude pravidelně sledovat váš zdravotní stav, aby se přesvědčil(a), že má léčba požadovaný účinek.

Jedna injekční stříkačka obsahuje jednu dávku přípravku Taltz (80 mg). Jednou injekční stříkačkou lze podat pouze jednu dávku. Injekční stříkačka se nesmí protřepávat.

Před použitím přípravku Taltz si pečlivě prostudujte návod k použití injekční stříkačky.

Jaké množství přípravku Taltz se podává a jak dlouho
Lékař Vám vysvětlí, jaké množství přípravku Taltz potřebujete a jak dlouho potrvá léčba.

Ložisková psoriáza u dospělých
- První dávka je 160 mg ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg ve 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu léčby. Od 12. týdne budete používat dávku 80 mg každé 4 týdny.

Ložisková psoriáza u pacientů ve věku 6 let a více a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Juvenilní idiopatická artritida u pacientů ve věku 6 let a více a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Doporučená dávka podaná subkutánní injekcí u dětí je založena na následujících váhových kategoriích:

Tělesná hmotnost dítěte	**Doporučená úvodní dávka (týden 0)**	**Doporučená dávka každé 4 týdny poté**
více než 50 kg	160 mg (2 injekce)	80 mg (1 injekce)
25 až 50 kg	80 mg (1 injekce)	40 mg (pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, je nutná příprava dávky)

Příprava dávky 40 mg ixekizumabu pro děti
Pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, dávky 40 mg ixekizumabu musí být připraveny a podány vyškoleným zdravotnickým pracovníkem. Přípravek Taltz se nedoporučuje pro použití u dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg.

Psoriatická artritida
Pacienti s psoriatickou artritidou, kteří mají také středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázu:
- První dávka je 160 mg ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg ve 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu léčby. Od 12. týdne budete používat dávku 80 mg každé 4 týdny.

Ostatní pacienti s psoriatickou artritidou:
- První dávka je 160 mg ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg každé 4 týdny.

Axiální spondylartritida
Doporučená dávka je 160 mg podkožní injekcí v týdnu 0, následující dávky jsou 80 mg každé 4 týdny.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Taltz, než jste měl(a)
Pokud jste dostal(a) více přípravku Taltz, než jste měl(a), nebo jste dostal(a) dávku dříve, než byla předepsána, informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Taltz
Jestliže jste si zapomněl(a) podat injekční dávku přípravku Taltz, promluvte si se svým lékařem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Taltz
Bez předchozí domluvy se svým lékařem nepřestávejte přípravek Taltz používat. Pokud léčbu vysadíte, mohou se příznaky psoriázy nebo psoriatické artritidy vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léčivé přípravky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned přestaňte Taltz používat a informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Lékař rozhodne, jestli léčbu opět nasadit a kdy k tomu přistoupit.

Možná závažná infekce (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob) – známky mohou zahrnovat:
- horečka, příznaky podobné chřipce, noční pocení
- únava nebo dušnost, neustávající kašel
- teplá, zarudlá a bolestivá kůže nebo bolestivá kožní vyrážka s puchýři

Závažná alergická reakce (vzácné, může postihnout až 1 z 1 000 osob) **–** známky mohou zahrnovat:
- potíže s dýcháním nebo polykáním
- nízký krevní tlak, který může mít za následek závrať nebo točení hlavy
- otok obličeje, rtů, jazyku nebo hrdla
- silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo vyvýšenými hrbolky

Další hlášené nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):
- infekce horních cest dýchacích s příznaky, jako je bolest v krku nebo ucpaný nos
- reakce v místě podání injekce (např. zarudnutí kůže, bolest)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
- pocit na zvracení (nauzea)
- plísňové infekce jako je například tzv. atletická noha
- bolesti v dutině ústní a hltanu
- opary v ústech, na kůži a sliznicích (herpes simplex, mukokutánní)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):
- ústní kandidóza (moučnivka) projevující se jako bílé povlaky v ústní dutině
- chřipka
- rýma
- bakteriální infekce kůže
- kopřivka
- výtok z oka se svěděním, zarudnutím a otokem (zánět spojivky)
- známky spojené s nízkou hladinou bílých krvinek, jako je horečka, bolest v krku nebo vřídky v ústech v důsledku infekce (neutropenie)
- nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- ekzém
- bolestivé, svědivé a tekutinou naplněné puchýře (dyshidrotický ekzém)
- vyrážka

- rychlý otok tkání krku, obličeje, úst nebo hrdla (angioedém)
- křeče a bolesti břicha, průjem, úbytek váhy nebo krev ve stolici (známky střevních problémů)

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):
- plísňová infekce jícnu (kandidóza jícnu)
- zarudnutí a olupování kůže (exfoliativní dermatitida)

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
- chřipka
- rýma
- kopřivka
- výtok z oka se svěděním, zarudnutím a otokem (zánět spojivky)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Taltz uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční stříkačky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Neumísťujte přípravek až k zadní stěně chladničky.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Taltz může být ponechán mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30 ºC.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zjistíte, že je injekční stříkačka poškozená nebo že je lék zakalený, zřetelně nahnědlý nebo obsahuje částice.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Taltz obsahuje
- Léčivou látkou je ixekizumab.
  Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 80 mg ixekizumabu v 1 ml injekčního roztoku.
- Dalšími složkami jsou sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci. Navíc může být přidán hydroxid sodný pro úpravu pH (viz bod 2 „Přípravek Taltz obsahuje sodík“ a „Přípravek Taltz obsahuje polysorbát“).

Jak přípravek Taltz vypadá a co obsahuje toto balení
Taltz je injekční roztok v předplněné injekční stříkačce z bezbarvého skla. Roztok je bezbarvý až světle žlutý.

Velikosti balení: 1, 2, 3 předplněné injekční stříkačky. Na trhu ve Vaší zemi nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irsko.

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována (měsíc RRRR).

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnické pracovníky:

Příprava dávky 40 mg ixekizumabu pro děti s tělesnou hmotností 25–50 kg

Pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, ixekizumab v dávce 40 mg musí připravit a podat kvalifikovaný zdravotnický pracovník. Při přípravě předepsaných 40mg pediatrických dávek používejte pouze přípravek Taltz 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

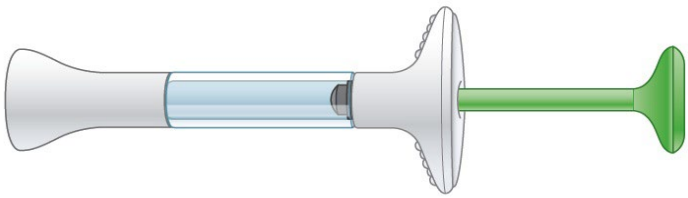
1. Celý obsah předplněné injekční stříkačky vyprázdněte do sterilní lahvičky z čirého skla. S injekční lahvičkou NETŘEPTE ani jí NEOTÁČEJTE.
2. Pomocí jednorázové 0,5ml nebo 1ml injekční stříkačky a sterilní jehly natáhněte předepsanou dávku (0,5 ml pro dávku 40 mg) z injekční lahvičky.
3. Vyměňte jehlu a pomocí sterilní jehly o velikosti 27 G dávku podejte v injekci pacientovi. Nepoužitý ixekizumab v injekční lahvičce zlikvidujte.

Připravený ixekizumab musí být podán do 4 hodin od propíchnutí sterilní injekční lahvičky při pokojové teplotě.

Návod k použití

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

ixekizumab



Před použitím předplněné injekční stříkačky:

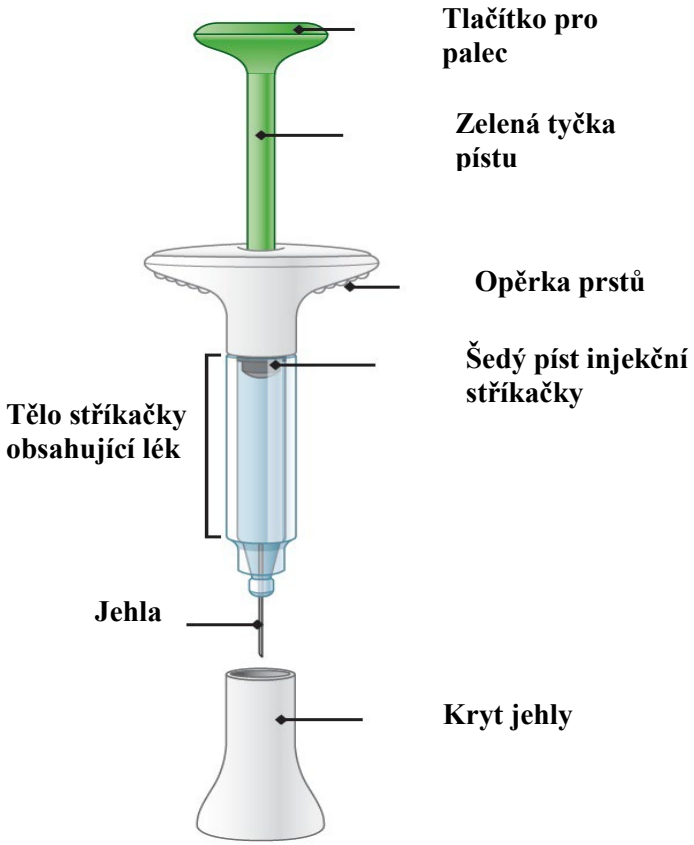
Důležité body, které byste měli vědět

- Než použijete předplněnou injekční stříkačku přípravku Taltz, přečtěte si pozorně tento podrobný návod a dodržujte všechny kroky v něm uvedené. Návod si uschovejte a v případě potřeby se k němu vraťte.
- Tato předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 dávku přípravku Taltz. Injekční stříkačka je POUZE NA JEDNO POUŽITÍ.
- Injekční stříkačka se nesmí protřepávat.
- Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám mohou pomoci vybrat nejvhodnější místo vpichu.
- Pro více informací o léku si přečtěte příbalovou informaci přípravku Taltz, která je v této krabičce.

NÁVOD K POUŽITÍ

Než použijete předplněnou injekční stříkačku Taltz, přečtěte si pozorně tento podrobný návod a dodržujte všechny kroky v něm uvedené.

Průvodce částmi injekční stříkačky



1 PŘÍPRAVA

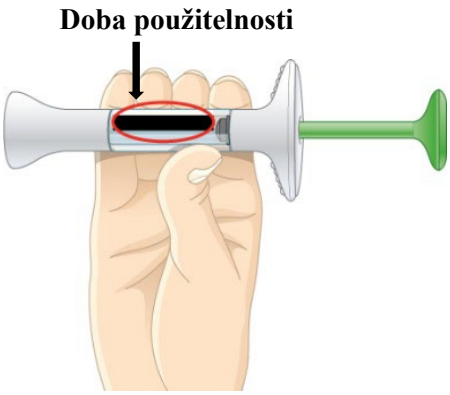
1a **Vyjměte injekční stříkačku z chladničky.** Ponechte kryt jehly na injekční stříkačce, dokud nejste připraven(a) si injekci podat. **Počkejte 30 minut** než injekční stříkačku použijete, aby se zahřála na pokojovou teplotu.

NEPOUŽÍVEJTE žádné zdroje tepla k zahřátí léku, např.: mikrovlnou troubu, teplou vodu nebo přímé sluneční světlo.

1b **Připravte si pomůcky k podání injekce:**

- 1 tampón s dezinfekcí
- 1 kousek vaty nebo gázy
- 1 nádobu na ostré předměty určenou k likvidaci injekčních stříkaček

1c



Prohlédněte předplněnou stříkačku, zda není z vnějšku poškozena. Ponechte kryt jehly na injekční stříkačce, dokud nejste připraveni si injekci podat. Zkontrolujte štítek. Ujistěte se, že je na štítku uveden název Taltz.

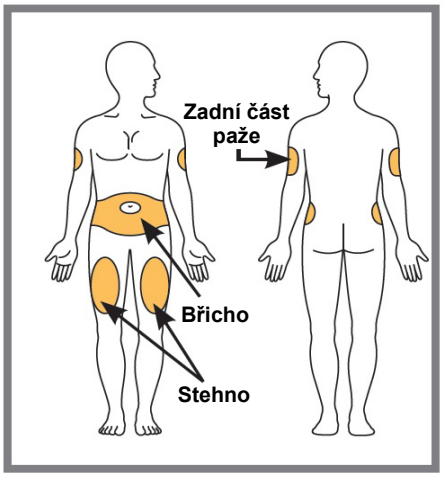
Lék uvnitř má být čirý. Jeho zabarvení může být od bezbarvého po světle žluté.

Zpozorujete-li cokoli z následujícího, injekční stříkačku **NEPOUŽÍVEJTE** a zlikvidujte ji podle pokynů:

- Doba použitelnosti uplynula.
- Je viditelné poškození.
- Lék je zakalený, je zřetelně hnědý, nebo obsahuje malé částice.

1d **Před podáním injekce si umyjte ruce.**

1e



Vyberte místo vpichu.

Injekci můžete podat do břicha (oblast žaludku), do stehna nebo do zadní části paže. Abyste si podali injekci do paže, budete potřebovat pomoc jiné osoby.

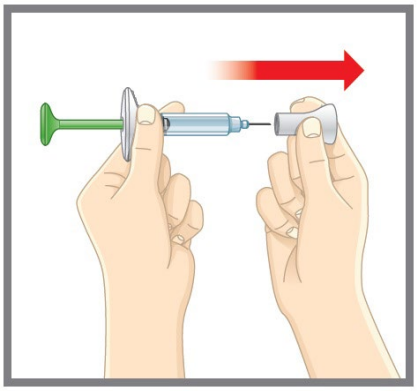
NEPODÁVEJTE injekci do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo zatvrdlá, nebo kde máte jizvy nebo strie. **NEPODÁVEJTE** si injekci do vzdálenosti 2,5 cm kolem pupku.

Střídejte místa vpichu. NEPODÁVEJTE si injekci pokaždé do přesně stejného místa. Pokud bylo posledním místem vpichu například levé stehno, svou další injekci si podejte do pravého stehna, břicha nebo zadní části jedné z paží.

1f Připravte si místo na kůži. Očistěte kůži tampónem s dezinfekcí. Než si injekci podáte, nechte místo vpichu přirozeně oschnout.

2 PODEJTE INJEKCI

2a

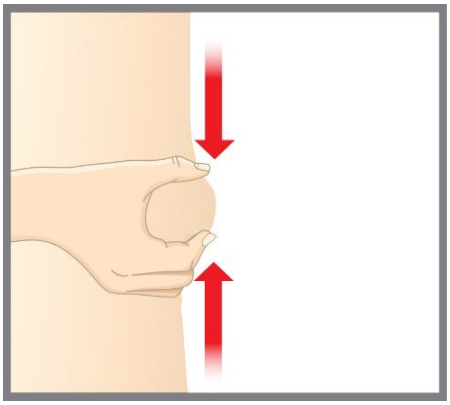


Sejměte kryt jehly a vyhoďte jej.

NENASAZUJTE kryt jehly zpět – mohl(a) byste jehlu poškodit nebo se náhodně poranit.

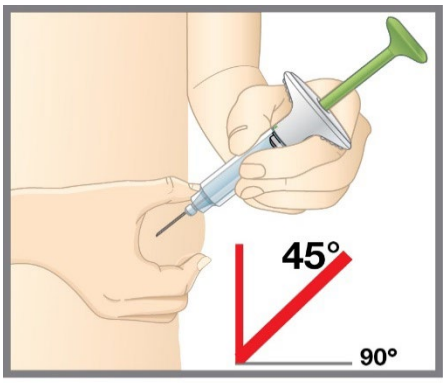
Jehly se **NEDOTÝKEJTE.**

2b

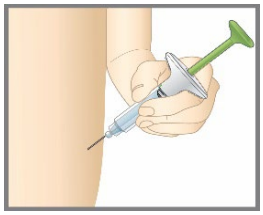


Jemně stiskněte a držte záhyb kůže v místě, kam chcete podat injekci.

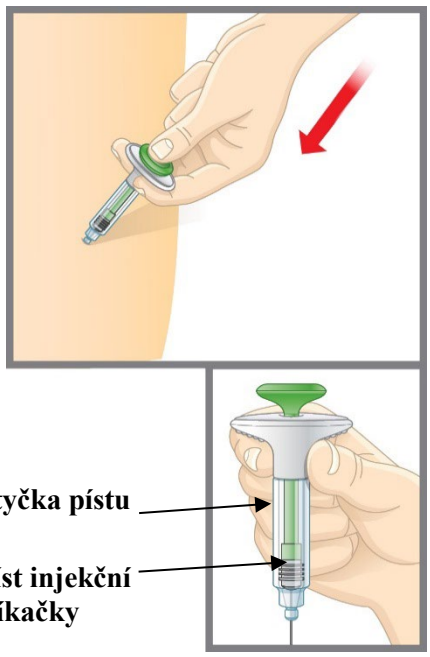
2c



Vpíchněte jehlu do kůže pod úhlem 45 stupňů. Poté kožní záhyb pomalu uvolněte. Ujistěte se, že jehla zůstává na místě.



2d



Stlačte píst.

Stlačujte pomalu píst až na doraz, dokud není aplikován všechen lék. Šedý píst v injekční stříkačce musí být stlačen po celé své dráze až na konec injekční stříkačky na straně jehly. Jemně vytáhněte jehlu z kůže.

Na místo vpichu jemně přitlačte kousek vaty nebo gázy. Místo vpichu **NETŘETE**, mohla by vzniknout modřina. Může Vám trochu téct krev. To je normální.

Máte vidět zelenou tyčku pístu, která je po dokončení injekce viditelná skrz tělo injekční stříkačky.

3 DOKONČENÍ

3a

Likvidace předplněné injekční stříkačky.

NENASAZUJTE zpět kryt jehly. Injekční stříkačku vyhoďte do nádoby na ostré předměty nebo postupujte podle pokynů Vašeho lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Pokud likvidujete injekční stříkačky nebo nádobu na ostré předměty:

- Injekční stříkačku vyhoďte do nádoby na ostré předměty nebo postupujte podle pokynů Vašeho lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Nádobu na ostré předměty po jejím naplnění nerecyklujte.
- Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak likvidovat léky, které již nepoužíváte.

Bezpečnostní rady

- Máte-li otázky nebo potřebujete-li pomoc, týkající se předplněné injekční stříkačky, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.
- Máte-li potíže se zrakem, NEPOUŽÍVEJTE předplněnou stříkačku bez pomoci osoby proškolené v jejím používání.
- Předplněnou injekční stříkačku Taltz s nikým nesdílejte ani ji nepoužívejte opakovaně. Mohl(a) byste přenést infekci nebo se od někoho nakazit.
- Stříkačku uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Nemáte-li nádobu na ostré předměty, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, kde si můžete tuto nádobu opatřit.

Často kladené otázky

Otázka **Co když vidím v injekční stříkačce vzduchové bubliny?**

Odpověď Vzduchové bubliny v injekční stříkačce se někdy normálně vyskytují. Taltz je podáván do podkoží (subkutánní injekce). U tohoto způsobu podání nejsou vzduchové bubliny problémem. Neublíží Vám ani neovlivní Vaši dávku.

Otázka **Co když je po odstranění krytu jehly na konci jehly kapka tekutiny?**

Odpověď Je v pořádku, pokud vidíte kapku tekutiny na konci jehly. Neublíží Vám ani to neovlivní Vaši dávku.

Otázka **Co když nemohu stlačit píst?**

Odpověď **Pokud je píst zaseknutý nebo poškozený:**

- Injekční stříkačku dále **NEPOUŽÍVEJTE.**
- Vytáhněte jehlu z kůže

Otázka **Jak poznám, že jsem si podal(a) celou injekci?**

Odpověď **Pokud je injekce podána celá:**

- Zelená tyčka pístu má být vidět skrz tělo injekční stříkačky
- Šedý píst v injekční stříkačce musí být stlačen po celé své dráze až na konec stříkačky na straně jehly.

Otázka **Co když je injekční stříkačka ponechána při pokojové teplotě déle než 30 minut?**

Odpověď V případě potřeby může být injekční stříkačka ponechána mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu až 5 dnů, pokud je chráněna před přímým slunečním zářením. Taltz má být zlikvidován, pokud se nepoužije během 5 dnů při pokojové teplotě.

Přečtěte si celý návod k použití a celou příbalovou informaci, které jsou v této krabičce, abyste se o svém léku dozvěděl(a) více.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněném peru
ixekizumab

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Taltz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Taltz podán
3. Jak přípravek Taltz používat
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Taltz uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Taltz a k čemu se používá

Přípravek Taltz obsahuje léčivou látku ixekizumab.

Taltz se používá k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:
- Ložisková psoriáza u dospělých
- Ložisková psoriáza u dětí ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících
- Psoriatická artritida u dospělých
- Radiografická axiální spondylartritida u dospělých
- Neradiografická axiální spondylartritida u dospělých
- Juvenilní idiopatická artritida, včetně artritidy související s entezitidou a juvenilní psoriatické artritidy, u dětí ve věku od 6 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Ixekizumab patří do skupiny léků nazývaných inhibitory interleukinu (IL). Tento lék blokuje aktivitu proteinu nazývaného IL-17A, který se podílí na vzniku psoriázy a zánětlivého onemocnění kloubů a páteře.

Ložisková psoriáza
Přípravek Taltz se používá k léčbě dospělých a dětí ve věku od 6 let s tělesnou hmotností alespoň 25 kg a u dospívajících se středně těžkou až těžkou lupénkou (kožní onemocnění zvané „ložisková psoriáza“). Taltz tlumí známky a příznaky tohoto onemocnění.

Přípravek Taltz Vám může pomoci tím, že zlepší stav kůže a zmírní příznaky, jako šupinatění, svědění a bolest.

Psoriatická artritida
Přípravek Taltz se používá k léčbě onemocnění zvaného „psoriatická artritida“ u dospělých, což je zánětlivé onemocnění kloubů, často doprovázené lupénkou. Pokud máte psoriatickou artritidu, dostanete nejprve jiné léky. Pokud nebudete dostatečně dobře reagovat na tyto léky nebo je nebudete dobře snášet, dostanete přípravek Taltz na zmírnění známek a příznaků onemocnění. Přípravek Taltz lze používat samotný nebo spolu s dalším lékem zvaným methotrexát.

Používání přípravku Taltz Vám prospěje tím, že zmírní známky a příznaky onemocnění, zlepší fyzickou funkci (schopnost vykonávat běžné denní činnosti) a zpomalí poškození kloubů.

Axiální spondylartritida
Přípravek Taltz se používá k léčbě dospělých se zánětlivým onemocněním, které postihuje především páteř a které je příčinou zánětu obratlů, zvaného axiální spondylartritida. Pokud je tento stav viditelný při rentgenovém vyšetření, je nazýván „radiografická axiální spondylartritida“; pokud se vyskytne u pacientů, u kterých nejsou při rentgenovém vyšetření viditelné žádné změny, nazývá se tento stav „neradiografická axiální spondylartritida“. Pokud máte axiální spondylartritidu, dostanete nejprve jiné léky. Pokud nebude léčba těmito léky dostatečně úspěšná, dostanete přípravek Taltz, aby zmírnil známky a příznaky onemocnění, zmírnil zánět a zlepšil Vaše tělesné funkce.

Juvenilní idiopatická artritida, včetně artritidy související s entezitidou a juvenilní psoriatické artritidy
Přípravek Taltz se používá u dětí ve věku od 6 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg k léčbě stavů juvenilní idiopatické artritidy nazývané „juvenilní psoriatická artritida“ a „artritida související s entezitidou“. Jedná se o zánětlivá onemocnění postihující klouby a místa, kde se šlachy spojují s kostí.

Používání přípravku Taltz má přínos v tom, že zmírní příznaky onemocnění a zlepší fyzické funkce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Taltz používat

Nepoužívejte přípravek Taltz,
- jestliže jste alergický(á) na ixekizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6); pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), poraďte se před použitím přípravku Taltz se svým lékařem;
- jestliže máte infekci, kterou váš lékař považuje za významnou (např. aktivní tuberkulózu).

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Taltz se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte v současnosti nějakou infekci nebo trpíte na dlouhodobé či opakované infekce.
- jestliže máte zánětlivé onemocnění postihující střeva nazývané Crohnova choroba.
- jestliže máte zánětlivé onemocnění tlustého střeva nazývané ulcerózní kolitida.
- jestliže jste na psoriázu nebo psoriatickou artritidu léčen(a) jinak, (například imunosupresivními přípravky nebo fototerapií ultrafialovým světlem).

Zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida)
Přestaňte přípravek Taltz používat a hned informujte svého lékaře nebo hned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte křeče a bolesti břicha, průjem, úbytek váhy nebo krev ve stolici (jakékoli známky střevních problémů).

Pokud si nejste jistý(á), jestli se vás kterýkoli z výše uvedených stavů týká, pak si předtím, než začnete přípravek Taltz používat, promluvte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Pečlivě sledujte případné infekce a alergické reakce.
Přípravek Taltz může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně infekcí a alergických reakcí. Během léčby přípravkem Taltz musíte pečlivě sledovat, jestli se u vás známky těchto onemocnění neobjeví.

Pokud zaznamenáte jakékoli známky závažné infekce nebo alergické reakce, ihned přestaňte přípravek Taltz používat a informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Tyto známky jsou uvedené v bodu 4. „Závažné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající
Nepoužívejte tento přípravek k léčbě ložiskové psoriázy nebo juvenilní idiopatické artritidy (juvenilní psoriatické artritidy a artritidy související s entezitidou) u dětí mladších než 6 let a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, protože v této věkové skupině nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Taltz
Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:
- jestliže používáte, v nedávné době jste používal(a) nebo možná budete používat jakékoli jiné léčivé přípravky.
- jestliže jste v poslední době podstoupil(a) očkování nebo je plánujete podstoupit. Během léčby přípravkem Taltz Vám nemají být podány určité typy vakcín.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Během těhotenství je lepší přípravek Taltz nepoužívat. Účinky tohoto léčivého přípravku u těhotných žen nejsou známé. Pokud jste žena, která může otěhotnět, doporučujeme vám vyhnout se otěhotnění. Během léčby přípravkem Taltz a alespoň 10 týdnů od poslední dávky přípravku Taltz musíte používat účinnou antikoncepci.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Spolu se svým lékařem rozhodnete, jestli můžete kojit, nebo používat přípravek Taltz. Nedělejte současně obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Není pravděpodobné, že by Taltz ovlivnil vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Taltz obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 80mg dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Taltz obsahuje polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 v jednom předplněném peru 80 mg, což odpovídá 0,30 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Taltz používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Přípravek Taltz se podává ve formě podkožní (subkutánní) injekce. Spolu se svým lékařem nebo zdravotní sestrou rozhodnete, jestli si budete injekce přípravku Taltz podávat sám(sama).

Pro používání u dětí s tělesnou hmotností 25-50 kg musí být 40mg dávky ixekizumabu připraveny a podány vyškoleným zdravotnickým pracovníkem.
Přípravek Taltz 80 mg v předplněném peru používejte pouze u dětí, u kterých je potřebná dávka 80 mg a není tedy nutná příprava dávky.

Rozhodně se nepokoušejte podávat si injekci sám (sama), dokud vás lékař nebo zdravotní sestra neproškolí. Injekce přípravku Taltz vám může také po příslušném vyškolení podávat pečovatel.

Vypracujte si metodu, jak si připomínat dávkování, například formou poznámek v kalendáři nebo diáři, abyste na další dávku nezapomněl(a) nebo ji naopak nepodal(a) opakovaně.

Přípravek Taltz se používá dlouhodobě. Lékař nebo zdravotní sestra bude pravidelně sledovat váš zdravotní stav, aby se přesvědčil(a), že má léčba požadovaný účinek.

Jedno pero obsahuje jednu dávku přípravku Taltz (80 mg). Jedním perem lze podat pouze jednu dávku. Pero se nesmí protřepávat.

Před použitím přípravku Taltz si pečlivě prostudujte návod k použití pera.

Jaké množství přípravku Taltz se podává a jak dlouho
Lékař Vám vysvětlí, jaké množství přípravku Taltz potřebujete a jak dlouho potrvá léčba.

Ložisková psoriáza u dospělých
- První dávka je 160 mg (2 pera, každé s 80 mg) ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg (1 pero) ve 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu léčby. Od 12. týdne budete používat dávku 80 mg (1 pero) každé 4 týdny.

Ložisková psoriáza u pacientů ve věku 6 let a více a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Juvenilní idiopatická artritida u pacientů ve věku 6 let a více a s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Doporučená dávka podaná subkutánní injekcí u dětí je založena na následujících váhových kategoriích:

Tělesná hmotnost dítěte	**Doporučená úvodní dávka (týden 0)**	**Doporučená dávka každé 4 týdny poté**
více než 50 kg	160 mg (2 pera)	80 mg (1 pero)
25 až 50 kg	80 mg (1 pero)	40 mg (pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, je nutná příprava dávky)

Pokud není dostupná předplněná injekční stříkačka 40 mg, dávky 40 mg ixekizumabu musí být připravovány a podávány vyškoleným zdravotnickým pracovníkem s použitím obchodně dostupného přípravku Taltz 80 mg v předplněné injekční stříkačce.
Používejte přípravek Taltz 80 mg v předplněném peru pouze u dětí, u kterých je potřebná dávka 80 mg. Přípravek Taltz 80 mg v předplněném peru nepoužívejte pro přípravu dávky 40 mg.
Přípravek Taltz se nedoporučuje pro použití u dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg.

Psoriatická artritida
Pacienti s psoriatickou artritidou, kteří mají také středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázu:
- První dávka je 160 mg (2 pera, každé s 80 mg) ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg (1 pero) ve 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týdnu léčby. Od 12. týdne budete používat dávku 80 mg (1 pero) každé 4 týdny.

Ostatní pacienti s psoriatickou artritidou:
- První dávka je 160 mg (2 pera, každé s 80 mg) ve formě podkožní injekce. Tu vám může podat lékař nebo zdravotní sestra.
- Po první dávce budete používat dávku 80 mg (1 pero) každé 4 týdny.

Axiální spondylartritida
Doporučená dávka je 160 mg (2 pera, každé s 80 mg) podkožní injekcí v týdnu 0, následující dávky jsou 80 mg (1 pero) každé 4 týdny.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Taltz, než jste měl(a)
Pokud jste dostal(a) více přípravku Taltz, než jste měl(a), nebo jste dostal(a) dávku dříve, než byla předepsána, informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Taltz
Jestliže jste si zapomněl(a) podat injekční dávku přípravku Taltz, promluvte si se svým lékařem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Taltz
Bez předchozí domluvy se svým lékařem nepřestávejte přípravek Taltz používat. Pokud léčbu vysadíte, mohou se příznaky psoriázy nebo psoriatické artritidy vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léčivé přípravky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned přestaňte Taltz používat a informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Lékař rozhodne, jestli léčbu opět nasadit a kdy k tomu přistoupit.

Možná závažná infekce (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob) – známky mohou zahrnovat:
- horečka, příznaky podobné chřipce, noční pocení
- únava nebo dušnost, neustávající kašel
- teplá, zarudlá a bolestivá kůže nebo bolestivá kožní vyrážka s puchýři

Závažná alergická reakce (vzácné, může postihnout až 1 z 1 000 osob) **–** známky mohou zahrnovat:
- potíže s dýcháním nebo polykáním
- nízký krevní tlak, který může mít za následek závrať nebo točení hlavy
- otok obličeje, rtů, jazyku nebo hrdla
- silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo vyvýšenými hrbolky

Další hlášené nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):
- infekce horních cest dýchacích s příznaky, jako je bolest v krku nebo ucpaný nos
- reakce v místě podání injekce (např. zarudnutí kůže, bolest)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
- pocit na zvracení (nauzea)
- plísňové infekce jako je například tzv. atletická noha
- bolest v dutině ústní a hltanu
- opary v ústech, na kůži a sliznicích (herpes simplex, mukokutánní)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):
- ústní kandidóza (moučnivka) projevující se jako bílé povlaky v ústní dutině
- chřipka
- rýma
- bakteriální infekce kůže
- kopřivka
- výtok z oka se svěděním, zarudnutím a otokem (zánět spojivky)
- známky spojené s nízkou hladinou bílých krvinek, jako je horečka, bolest v krku nebo vřídky v ústech v důsledku infekce (neutropenie)
- nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- ekzém
- bolestivé, svědivé a tekutinou naplněné puchýře (dyshidrotický ekzém)

- vyrážka
- rychlý otok tkání krku, obličeje, úst nebo hrdla (angioedém)
- křeče a bolesti břicha, průjem, úbytek váhy nebo krev ve stolici (známky střevních problémů)

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):
- plísňová infekce jícnu (kandidóza jícnu)
- zarudnutí a olupování kůže (exfoliativní dermatitida)

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
- chřipka
- rýma
- kopřivka
- výtok z oka se svěděním, zarudnutím a otokem (zánět spojivky)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Taltz uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku pera a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Neumísťujte přípravek až k zadní stěně chladničky.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Taltz může být ponechán mimo chladničku po dobu až 5 dnů při teplotě do 30 ºC.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zjistíte, že je pero poškozené nebo že je lék zakalený, zřetelně nahnědlý nebo obsahuje částice.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Taltz obsahuje
- Léčivou látkou je ixekizumab.
  Jedno předplněné pero obsahuje 80 mg ixekizumabu v 1 ml injekčního roztoku.
- Dalšími složkami jsou sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci. Navíc může být přidán hydroxid sodný pro úpravu pH (viz bod 2 „Přípravek Taltz obsahuje sodík“ a „Přípravek Taltz obsahuje polysorbát“).

Jak přípravek Taltz vypadá a co obsahuje toto balení
Taltz je injekční roztok v injekční stříkačce z bezbarvého skla. Roztok je bezbarvý až světle žlutý.

Injekční stříkačka je vložená do jednorázového pera určeného k podání jedné dávky.

Velikosti balení: 1, 2, 3 předplněná pera. Na trhu ve Vaší zemi nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irsko.

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována (měsíc RRRR).

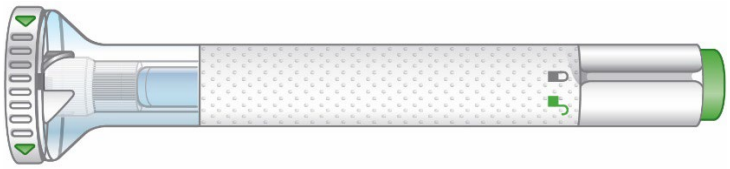
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Návod k použití

Taltz 80 mg injekční roztok v předplněném peru

ixekizumab



Před použitím předplněného pera:

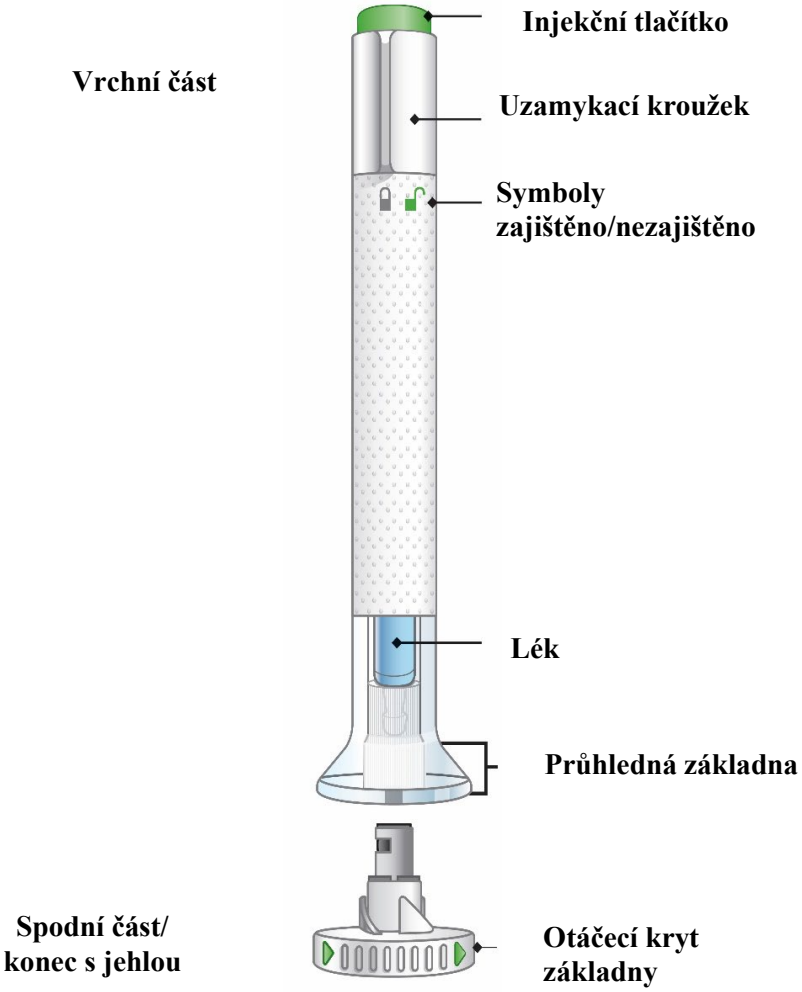
Důležité body, které byste měli vědět

- Než použijete předplněné pero Taltz, přečtěte si pozorně tento podrobný návod a dodržujte všechny kroky v něm uvedené. Návod si uschovejte a v případě potřeby se k němu vraťte.
- Toto předplněné pero obsahuje 1 dávku přípravku Taltz. Předplněné pero je POUZE NA JEDNO POUŽITÍ.
- Předplněné pero se nesmí protřepávat.
- Předplněné pero obsahuje skleněné součásti. Zacházejte s ním opatrně. Pokud Vám pero spadne na tvrdý povrch, nepoužívejte jej. Pro podání Vaší injekce použijte nové předplněné pero.
- Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám mohou pomoci vybrat nejvhodnější místo vpichu.
- Pro více informací o léku si přečtěte příbalovou informaci přípravku Taltz, která je v této krabičce.

NÁVOD K POUŽITÍ

Než použijete předplněné pero Taltz, přečtěte si pozorně tento podrobný návod a dodržujte všechny kroky v něm uvedené.

Průvodce částmi pera



1 PŘÍPRAVA

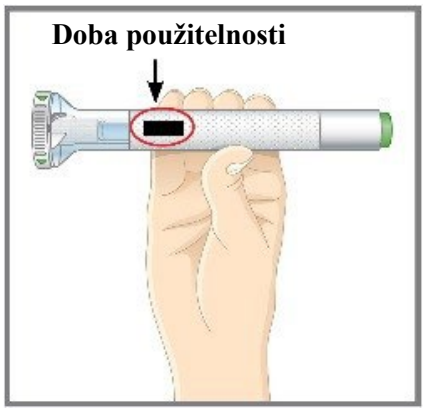
1a **Vyjměte předplněné pero z chladničky.** Ponechte kryt základny na svém místě, dokud nejste připraven(a) si injekci podat. **Počkejte 30 minut,** než předplněné pero použijete, aby se zahřálo na pokojovou teplotu.

NEPOUŽÍVEJTE žádné zdroje tepla k zahřátí léku, např.: mikrovlnou troubu, teplou vodu nebo přímé sluneční světlo.

1b **Připravte si pomůcky k podání injekce:**

- 1 tampón s dezinfekcí
- 1 kousek vaty nebo gázy
- 1 nádobu na ostré předměty určenou k likvidaci předplněných per

1c



Prohlédněte předplněné pero pro možné známky poškození. Zkontrolujte štítek. Ujistěte se, že je na štítku uveden název Taltz.

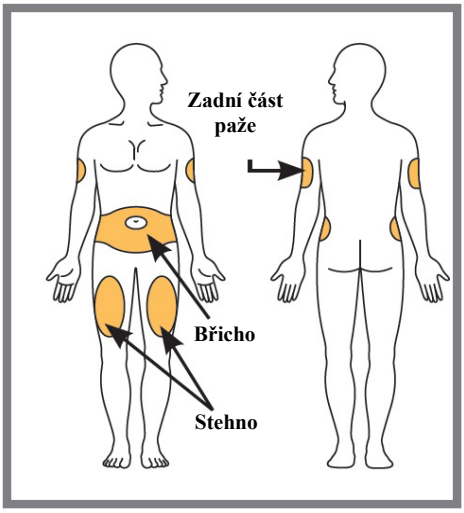
Lék uvnitř má být čirý. Jeho zabarvení může být od bezbarvého po světle žluté.

Zpozorujete-li cokoliv z následujícího, předplněné pero **NEPOUŽÍVEJTE** a zlikvidujte jej podle pokynů:

- Doba použitelnosti uplynula.
- Je viditelné poškození.
- Lék je zakalený, je zřetelně hnědý, nebo obsahuje malé částice.

1d **Před podáním injekce si umyjte ruce.**

1e



Vyberte místo vpichu.

Injekci můžete podat do břicha (oblast žaludku), do stehna nebo do zadní části paže. Abyste si podali injekci do paže, budete potřebovat pomoc jiné osoby.

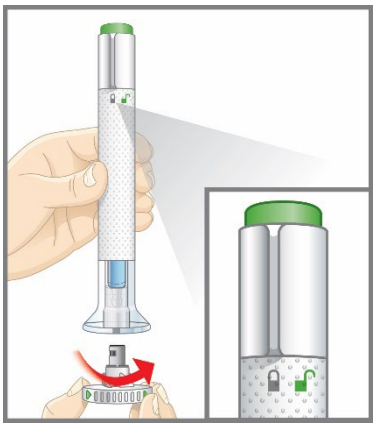
NEPODÁVEJTE injekci do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo zatvrdlá, nebo kde máte jizvy nebo strie. **NEPODÁVEJTE** si injekci do vzdálenosti 2,5 cm kolem pupku.

Střídejte místa vpichu. NEPODÁVEJTE si injekci pokaždé do přesně stejného místa. Pokud bylo posledním místem vpichu například levé stehno, svou další injekci si podejte do pravého stehna, břicha nebo zadní části jedné z paží.

1f Připravte si místo na kůži. Očistěte kůži tampónem s dezinfekcí. Než si injekci podáte, nechte místo vpichu přirozeně oschnout.

2 PODEJTE INJEKCI

2a



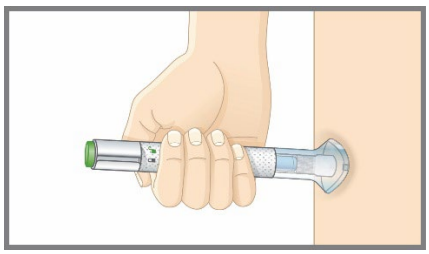
Ujistěte se, že uzamykací kroužek je v poloze zajištěno.

Ponechte kryt základny na svém místě, dokud nejste připraveni si injekci podat.
NEDOTÝKEJTE SE jehly.

Otočením sejměte kryt základny.

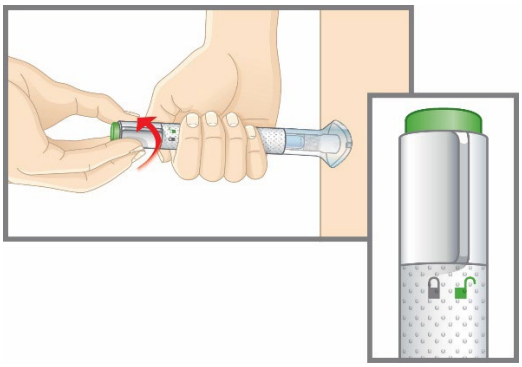
Vyhoďte kryt základny do nádoby na domácí odpad. Nebudete potřebovat vrátit kryt základny zpět na jehlu – mohlo by to jehlu poškodit nebo byste se mohl(a) náhodně poranit.

2b



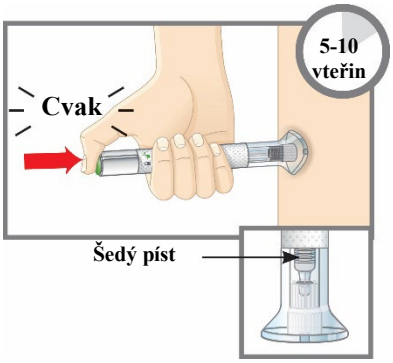
Přitiskněte průhlednou základnu rovně a pevně na kůži.

2c



Základnu držte stále pevně přitisknutou na kůži a potom otočte uzamykací kroužek do polohy nezajištěno. Teď jste připraven(a) si podat injekci.

2d



Stiskněte zelené injekční tlačítko. Uslyšíte hlasité cvaknutí.

Průhlednou základnu držte stále pevně přitisknutou na kůži. Uslyšíte druhé hlasité cvaknutí asi za 5 až 10 vteřin po tom prvním. **Toto druhé hlasité cvaknutí Vás informuje o tom, že podání injekce bylo dokončeno.**

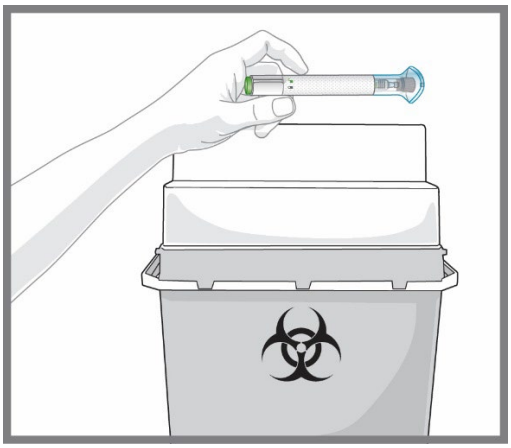
V horní části průhledné základny bude také viditelný šedý píst.

Sejměte předplněné pero z kůže.

Na místo vpichu jemně přitlačte kousek vaty nebo gázy. Místo vpichu **NETŘETE**, mohla by vzniknout modřina. Může Vám trochu téct krev. To je normální.

3 DOKONČENÍ

3a



Likvidace předplněného pera.

NENASAZUJTE zpět kryt základny. Předplněné pero vyhoďte do nádoby na ostré předměty nebo postupujte podle pokynů Vašeho lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Pokud likvidujete předplněné pero nebo nádobu na ostré předměty:

- Pero vyhoďte do nádoby na ostré předměty nebo postupujte podle pokynů Vašeho lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Nádobu na ostré předměty po jejím naplnění nerecyklujte.
- Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak likvidovat léky, které již nepoužíváte.

Bezpečnostní rady

- Máte-li otázky nebo potřebujete-li pomoc, týkající se předplněného pera, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.
- Máte-li potíže se zrakem, NEPOUŽÍVEJTE předplněné pero bez pomoci osoby proškolené v jeho používání.
- Předplněné pero uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Nemáte-li nádobu na ostré předměty, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, kde si můžete tuto nádobu opatřit.

Často kladené otázky

Otázka **Co když vidím v přeplněném peru vzduchové bubliny?**

Odpověď Vzduchové bubliny se v předplněném peru někdy normálně vyskytují. Taltz je podáván do podkoží (subkutánní injekce). U tohoto způsobu podání nejsou vzduchové bubliny problémem. Neublíží Vám ani neovlivní Vaši dávku.

Otázka **Co když je po odstranění krytu základny na konci jehly kapka tekutiny?**
Odpověď Je v pořádku, pokud vidíte kapku tekutiny na konci jehly. Neublíží Vám ani neovlivní Vaši dávku.

Otázka **Co když jsem předplněné pero přepnul(a) do polohy „nezajištěno“ a stiskl(a) zelené injekční tlačítko předtím, než jsem otočením sejmul(a) kryt základny?**
Odpověď Kryt základny neodstraňujte. Kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Otázka **Je nutné držet injekční tlačítko stlačené po celou dobu, než je podání injekce dokončeno?**

Odpověď Nutné to není, ale může Vám to pomoci udržet předplněné pero přitisknuté na kůži ve stabilní a pevné poloze.

Otázka **Co když se jehla po podání injekce nevtáhla nazpět?**

Odpověď Nedotýkejte se jehly ani nenasazujte zpět kryt základny. Předplněné pero vyhoďte do uzavíratelné nádoby na ostré předměty, která je odolná proti propíchnutí. Kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Otázka **Během podání injekce jsem slyšel(a) více než 2 cvaknutí – 2 hlasitá cvaknutí a jedno slabé. Podal(a) jsem si úplnou dávku?**

Odpověď Někteří pacienti mohou slyšet slabé cvaknutí těsně před tím, než uslyší druhé hlasité cvaknutí. To je normální funkce pera. Nesnímejte předplněné pero z kůže, dokud neuslyšíte druhé hlasité cvaknutí.

Otázka **Jak poznám, že jsem si podal(a) celou injekci?**

Odpověď Po stisknutí zeleného injekčního tlačítka uslyšíte 2 hlasitá cvaknutí. Druhé hlasité cvaknutí Vás informuje o tom, že podání injekce bylo dokončeno. V horní části průhledné základny také uvidíte šedý píst.

Otázka **Co když je předplněné pero ponecháno při pokojové teplotě déle než 30 minut?**

Odpověď V případě potřeby může být předplněné pero ponecháno mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu až 5 dnů, pokud je chráněno před přímým slunečním zářením. Taltz má být zlikvidován, pokud se nepoužije během 5 dnů při pokojové teplotě.

Přečtěte si celý návod k použití a celou příbalovou informaci, které jsou v této krabičce, abyste se o svém léku dozvěděl(a) více.