

## 1. NÁZOV LIEKU

Taltz® 80 mg injekčný roztok naplnený v pere

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedno naplnené pero obsahuje v 1 ml 80 mg ixekizumabu.

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

### Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 0,30 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číry, bezfarebný až žltkastý, s pH najmenej 5,2 a najviac 6,2 a osmolalitou najmenej 235 mOsm/kg a najviac 360 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Ložisková psoriáza

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

#### Ložisková psoriáza u detí

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

#### Psoriatická artritída

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

#### Axiálna spondyloartritída

##### *Ankylozujúca spondylitída (axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom)*

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

##### *Axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu (nr-AxSpA)*

Taltz je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C-

reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

### Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

#### *Juvenilná psoriatická artritída (Juvenile psoriatic arthritis, JPsA)*

Taltz v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom je indikovaný na liečbu aktívnej juvenilnej psoriatickej artritídy (JPsA) u pacientov vo veku 6 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú.

#### *Artritída spojená s entezitídou (Enthesitis-related arthritis, ERA)*

Taltz v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom je indikovaný na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou (ERA) u pacientov vo veku 6 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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

### Dávkovanie

#### *Ložisková psoriáza u dospelých*

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

#### *Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov)*

Údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné u detí mladších ako 6 rokov (pozri časť 5.1). Dostupné údaje nepodporujú dávkovanie u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg.

Odporúčaná dávka podávaná formou subkutánnej injekcie u detí, je v závislosti od nasledovných hmotnostných kategórií:

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

Ak 40 mg forma nie je dostupná, 40 mg dávky ixekizumabu musí pripraviť a podať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník použitím komerčne dostupného Taltzu 80 mg v naplnenej injekčnej striekačke.

U detí, ktorým bola predpísaná dávka 80 mg, sa môže priamo podať Taltz 80 mg v naplnenom pere.

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

#### *Psoriatická artritída*

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

*Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu)*

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

*Juvenilná idiopatická artritída (vo veku 6 rokov a starších)*

*Juvenilná psoriatická artritída alebo artritída spojená s entezitídou*

Údaje o účinnosti a bezpečnosti nie sú dostupné u detí mladších ako 6 rokov (pozri časť 5.1).

Dostupné údaje nepodporujú dávkovanie u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg.

Odporúčaná dávka podávaná formou subkutánnej injekcie u detí, je v závislosti od nasledovných hmotnostných kategórií:

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

Ak 40 mg forma nie je dostupná, 40 mg dávky ixekizumabu musí pripraviť a podať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník použitím komerčne dostupného Taltzu 80 mg v naplnenej injekčnej striekačke.

Naplnené pero Taltz 80 mg používajte iba u detí, ktoré vyžadujú 80 mg dávku a nevyžadujú prípravu dávky.

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

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

### Osobitné skupiny

#### *Starší pacienti*

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov (pozri časť 5.2).

U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje.

#### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

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

#### *Pediatrická populácia*

#### *Pediatrická ložisková psoriáza a juvenilná idiopatická artritída (juvenilná psoriatická artritída alebo artritída spojená s entezitídou (telesná hmotnosť nižšia ako 25 kg a vek menej ako 6 rokov)*

Neexistuje žiadne relevantné použitie Taltzu u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg a mladších ako 6-ročných v liečbe stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy a juvenilnej idiopatickej artritídy vrátane juvenilnej psoriatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou.

## Spôsob podávania

Subkutánne použitie.

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

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

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

#### Infekcie

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

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

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

#### Precitlivosť

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

#### Zápalové črevné ochorenie (vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy)

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

## Imunizácia

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

## Pomocné látky so známym účinkom

### *Sodík*

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

### *Polysorbát*

Tento liek obsahuje 0,30 mg polysorbátu 80 v každom 80 mg naplnenom pere, čo zodpovedá 0,30 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

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

## Substráty cytochrómu P450

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

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

### Gravidita

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

### Dojčenie

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

### Fertilita

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

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

##### Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

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

V zaslepených a otvorených klinických skúšaní zameraných na ložiskovú psoriázu, psoriatickú artritídu, axiálnu spondyloartritídu a iné autoimunitné ochorenia bolo Taltzom liečených celkom 8 956 pacientov. Z týchto bolo 6 385 pacientov exponovaných Taltzu najmenej jeden rok, čo súhrnne predstavuje 19 833 dospelých paciento-rokov expozície a 196 detí, čo súhrnne predstavuje 343 paciento-rokov expozície.

##### **Tabuľka č. 1. Prehľad nežiaducich reakcií v klinických skúšaní a postmarketingových hláseniach<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> pozri časť opis vybraných nežiaducich reakcií.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Reakcie v mieste podania injekcie*

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

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

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

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

### *Infekcie*

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

Väčšina infekcií bola nezávažná a miernej až stredne závažnej intenzity a väčšina z nich nevyžadovala prerušenie liečby. Závažné infekcie sa vyskytli u 13 (0,6 %) pacientov liečených Taltzom a u 3 (0,4 %) pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4). Počas celej liečebnej doby boli infekcie hlásené u 52,8 % pacientov liečených Taltzom (46,9 zo 100 paciento-rokov). Závažné infekcie boli hlásené u 1,6 % pacientov liečených Taltzom (1,5 zo 100 paciento-rokov).

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

### *Laboratórne hodnotenie neutropénie a trombocytopénie*

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

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

### *Imunogenicita*

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

Taltzom sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace s nízkymi koncentráciami lieku a zníženou klinickou odpoveďou.

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

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

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

U pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (juvenilná psoriatická artritída a artritída spojená s entezitídou), ktorí boli liečení ixekizumabom v odporúčanom dávkovacom režime až do 104 týždňov, sa u 18 pacientov (22,8 %) vytvorili protilátky proti tomuto lieku, pričom všetky mali nízky až stredný titer. Nebola pozorovaná žiadna zjavná súvislosť medzi prítomnosťou protilátok a koncentráciou, účinnosťou či bezpečnosťou lieku.

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

### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pozorovaný u detí s ložiskovou psoriázou liečených Taltzom každé 4 týždne je v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou, s výnimkou častých konjunktivitíd, chrípky a urtikárie. Zápalové ochorenie čriev bolo tiež častejšie u pediatrických pacientov, hoci sa vyskytovalo s frekvenciou menej časté. V pediatrickej klinickej štúdiu kontrolovanej placebom sa počas 12 týždňov vyskytla Crohnova choroba u 0,9 % pacientov v skupine s Taltzom a 0 % pacientov v skupine s placebom. Crohnova choroba sa vyskytla u 4 pacientov liečených Taltzom (2,0 %) počas kombinovaných placebom kontrolovaných a udržiavacích období v pediatrickej klinickej štúdiu.

Nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov, ktorí boli liečení odporúčanou dávkou ixekizumabu podávanou subkutánnou injekciou v otvorenom klinickom skúšaní juvenilnej idiopatickej artritídy (juvenilná psoriatická artritída alebo artritída spojená s entezitídou), boli v súlade so známym bezpečnostným profilom ixekizumabu v integrovanom súbore údajov o bezpečnosti pre indikáciu pediatrickej ložiskovej psoriázy, ako aj pre indikácie stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, psoriatickej artritídy a axiálnej spondyloartritídy. Výnimku tvorili frekvencie výskytu chrípky (časté), nádchy (časté) a konjunktivitídy (časté).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie Sekcia vigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel:

+ 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk), Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov, Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## 4.9 Predávkovanie

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

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

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Ložisková psoriáza u dospelých*

Účinnosť a bezpečnosť ixekizumabu sa hodnotili v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaníach fázy III u dospelých pacientov (N = 3 866) so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu (UNCOVER-1, UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Účinnosť a bezpečnosť ixekizumabu sa tiež hodnotili v porovnaní s etanerceptom (UNCOVER-2 a UNCOVER-3). Pacienti randomizovaní na ixekizumab, ktorí boli sPGA (0,1) (static Physicians Global Assessment) respondéri v 12. týždni, boli re-randomizovaní na podávanie placebo alebo ixekizumabu počas ďalších 48 týždňov (UNCOVER-1 a UNCOVER-2); pacienti randomizovaní na placebo, etanercept alebo ixekizumab, ktorí boli sPGA (0,1) non-respondéri, dostávali ixekizumab počas ďalších až 48 týždňov. Dlhodobá účinnosť

a bezpečnosť bola ďalej hodnotená vo všetkých troch štúdiách u pacientov, ktorí sa zúčastnili celého priebehu štúdie, počas celkovo až 5 rokov.

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

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

#### Klinická odpoveď v 12. týždni

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

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

Koncové ukazovatele	Počet pacientov (%)			Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI)	
	Placebo (N = 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA s hodnotou „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne)	14 (3,2)	330 (76,4) <sup>a</sup>	354 (81,8) <sup>a</sup>	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA s hodnotou „0“ (čisté)	0	149 (34,5) <sup>a</sup>	160 (37,0) <sup>a</sup>	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) <sup>a</sup>	386 (89,1) <sup>a</sup>	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) <sup>a</sup>	307 (70,9) <sup>a</sup>	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) <sup>a</sup>	153 (35,3) <sup>a</sup>	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Pokles v škále svrbenia Itch NRS $\geq$ 4 <sup>b</sup>	58 (15,5)	305 (80,5) <sup>a</sup>	336 (85,9) <sup>a</sup>	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

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

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  v porovnaní s placebom

<sup>b</sup> Pacienti s itch NRS  $\geq$  4 pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 374, ixekizumab 80 mg Q4W N = 379, ixekizumab 80 mg Q2W N = 391

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

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

Koncové ukazovatele	Počet pacientov (%)				Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI)	
	Placebo (N = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg dvakrát týždenne (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne)	4 (2,4)	253 (72,9) <sup>a</sup>	292 (83,2) <sup>a</sup>	129 (36,0)	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA „0“ (čisté)	1 (0,6)	112 (32,3) <sup>a,b</sup>	147 (41,9) <sup>a,b</sup>	21 (5,9) <sup>c</sup>	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) <sup>a</sup>	315 (89,7) <sup>a</sup>	149 (41,6) <sup>a</sup>	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) <sup>a,b</sup>	248 (70,7) <sup>a,b</sup>	67 (18,7) <sup>a</sup>	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) <sup>a,b</sup>	142 (40,5) <sup>a,b</sup>	19 (5,3) <sup>c</sup>	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Pokles v škále svrbenia Itch NRS $\geq$ 4 <sup>d</sup>	19 (14,1)	225 (76,8) <sup>a,b</sup>	258 (85,1) <sup>a,b</sup>	177 (57,8) <sup>a</sup>	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

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

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

<sup>a</sup> *p < 0,001 v porovnaní s placebom*

<sup>b</sup> *p < 0,001 v porovnaní s etanerceptom*

<sup>c</sup> *p < 0,01 v porovnaní s placebom*

<sup>d</sup> *Pacienti s itch NRS  $\geq$  4 pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 135, ixekizumab 80 mg Q4W N = 293, ixekizumab 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306*

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

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

Koncové ukazovatele	Počet pacientov (%)				Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI)	
	Placebo (N = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg dvakrát týždenne (N = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA s hodnotou „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne)	13 (6,7)	291 (75,4) <sup>a,b</sup>	310 (80,5) <sup>a,b</sup>	159 (41,6) <sup>a</sup>	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA s hodnotou „0“ (čisté)	0	139 (36,0) <sup>a,b</sup>	155 (40,3) <sup>a,b</sup>	33 (8,6) <sup>a</sup>	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) <sup>a,b</sup>	336 (87,3) <sup>a,b</sup>	204 (53,4) <sup>a</sup>	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) <sup>a,b</sup>	262 (68,1) <sup>a,b</sup>	98 (25,7) <sup>a</sup>	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) <sup>a,b</sup>	145 (37,7) <sup>a,b</sup>	28 (7,3) <sup>a</sup>	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Pokles v škále svrbenia Itch NRS $\geq 4$ <sup>c</sup>	33 (20,9)	250 (79,9) <sup>a,b</sup>	264 (82,5) <sup>a,b</sup>	200 (64,1) <sup>a</sup>	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

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

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

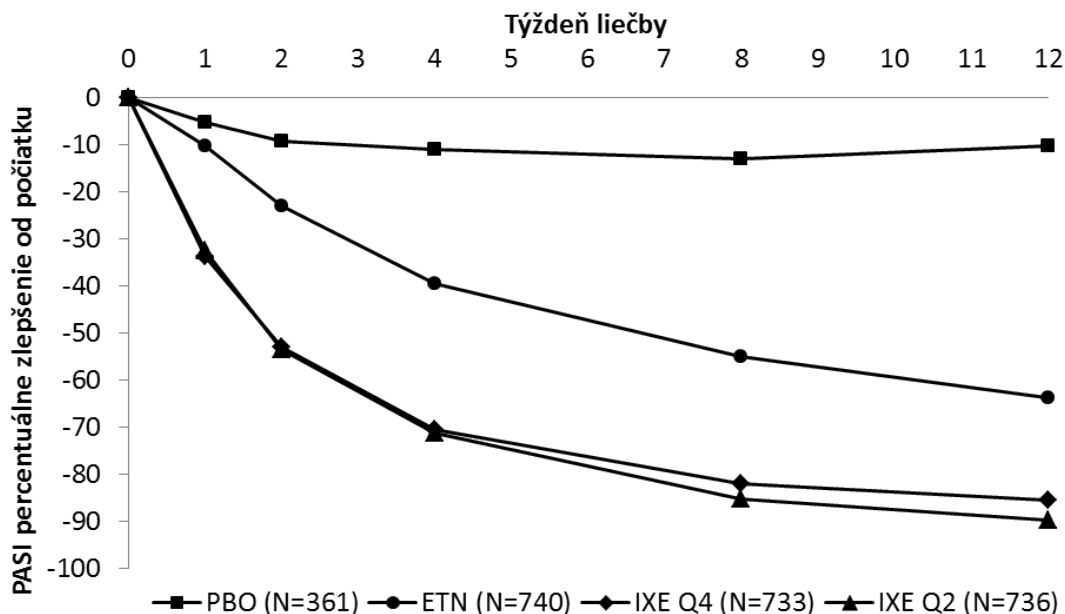
<sup>a</sup>  $p < 0,001$  v porovnaní s placebom

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  v porovnaní s etanerceptom

<sup>c</sup> *Pacienti s itch NRS  $\geq 4$  pri vstupnom vyšetrení: placebo N = 158, ixekizumab 80 mg Q4W N = 313, ixekizumab 80 mg Q2W N = 320, Etanercept N = 312*

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

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



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

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

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

#### Udržanie odpovede v 60. týždni a počas až 5 rokov

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

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

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

Koncové ukazovatele	Počet pacientov (%)				Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI)	
	80 mg Q4W (indukcia) / Placebo (udržanie) (N = 191)	80 mg Q2W (indukcia) / Placebo (udržanie) (N = 211)	80 mg Q4W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) (N = 195)	80 mg Q2W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie) (N = 221)	80 mg Q4W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie)	80 mg Q2W (indukcia) / 80 mg Q4W (udržanie)
Udržané sPGA „0“ (čisté) alebo „1“ (minimálne)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) <sup>a</sup>	173 (78,3) <sup>a</sup>	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Udržané alebo dosiahnuté sPGA „0“ (čisté)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) <sup>a</sup>	130 (58,8) <sup>a</sup>	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Udržané alebo dosiahnuté PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) <sup>a</sup>	184 (83,3) <sup>a</sup>	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Udržané alebo dosiahnuté PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) <sup>a</sup>	169 (76,5) <sup>a</sup>	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Udržané alebo dosiahnuté PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) <sup>a</sup>	127 (57,5) <sup>a</sup>	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

*Skratky: N = počet pacientov v analyzovanej populácii*

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

*<sup>a</sup>p < 0,001 v porovnaní s placebom*

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

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

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

#### Kvalita života/výsledky hlásené pacientom

V 12. týždni a počas klinických skúšaní sa ixekizumab spájal so štatisticky signifikantným zlepšením v kvalite života spojenej so zdravím meraným priemerným poklesom oproti východiskovému stavu podľa Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) (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 od -1,0 do -2,0). Signifikantne väčší podiel pacientov liečených ixekizumabom dosiahol DLQI 0 alebo 1. Signifikantne väčší podiel pacientov liečených ixekizumabom

dosiahol redukciu Itch NRS  $\geq 4$  body v 12. týždni (84,6 % pre ixekizumabQ2W, 79,2 % pre ixekizumab Q4W a 16,5 % pre placebo) a benefit bol udržaný počas celého času až do 60. týždňa u pacientov liečených ixekizumabom, ktorí boli sPGA (0 alebo 1) respondéri v 12. týždni. Neboli žiadne dôkazy zhoršenia depresie počas 60 týždňov liečby ixekizumabom podľa hodnotenia Stručného súpisu sebahodnotiacej depresívnej symptomatológie (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report).

#### *Priame porovnávacie post-marketingové štúdie*

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

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

	12. týždeň		24. týždeň		52. týždeň	
	ixekizumab*	ustekinumab**	ixekizumab*	ustekinumab**	ixekizumab*	ustekinumab**
Pacienti (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2 %)	114 (68,7 %)	124 (91,2 %)	136 (81,9%)	120 (88,2%)	126 (75,9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72,8%) <sup>§</sup>	70 (42,2 %)	113 (83,1 %)	98 (59,0 %)	104 (76,5%)	98 (59,0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36,0 %)	24 (14,5 %)	67 (49,3%)	39 (23,5 %)	71 (52,2%)	59 (35,5 %)

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

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

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

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

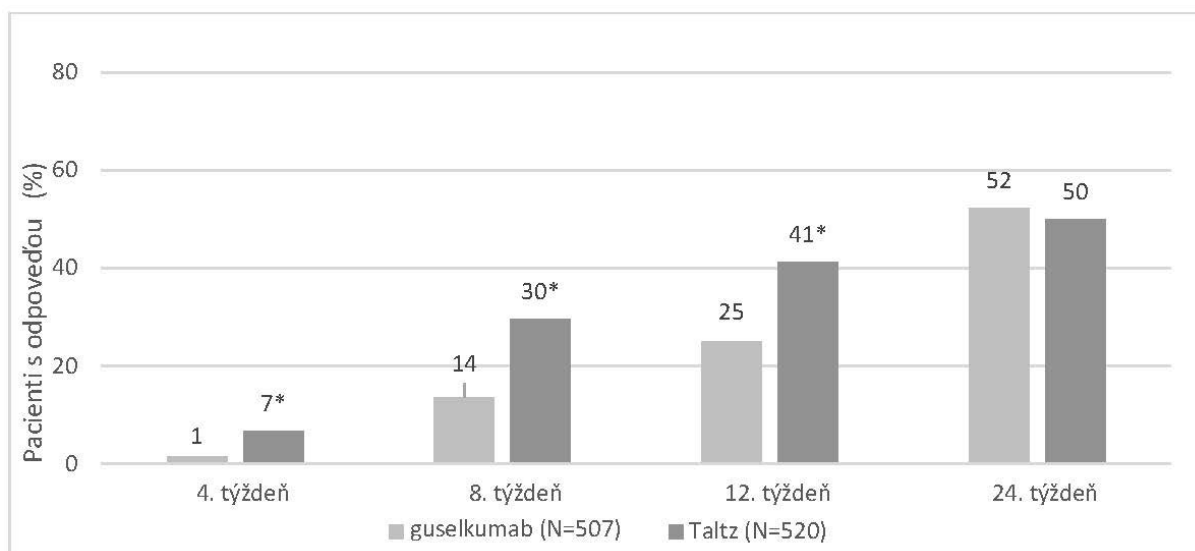
**Tabuľka č. 7. Ukazovatele účinnosti z porovnávej štúdie ixekizumabu oproti guselkumabu, ITT populácia<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> koncové ciele boli hierarchizované v tomto poradí

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



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

NRI = imputácia non-respondérov

#### Účinnosť pri genitálnej psoriáze

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

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

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

Koncové ukazovatele	ixekizumab	Placebo	Rozdiel oproti placebo (95 % CI)
Počet randomizovaných pacientov (N)	N = 75	N = 74	
Genitálne sPGA „0“ alebo „1“	73 %	8%	65 % (53 %, 77 %)
sPGA „0“ alebo „1“	73 %	3%	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 <sup>b</sup>	45 %	3%	43 % (31 %, 55 %)
N so skóre ≥3 na škále svrbenia GPSS NRS na zač. liečby	N = 62	N = 60	

GPSS genitálne svrbenie (zlepšenie o $\geq 3$ body)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
<b>N so skóre <math>\geq 2</math> bodu 2 škály SFQ na začiatku liečby</b>	<b>N = 37</b>	<b>N = 42</b>	
Skóre bodu 2 škály SFQ „0“ (nikdy nelimitované) alebo „1“ (zriedka limitované)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

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

### *Pediatrická ložisková psoriáza*

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

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

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

Po úvodnom 12-týždňovom dvojito zaslepenom indukčnom období boli pacienti spôsobilí vstúpiť do 48-týždňového otvoreného udržiavacieho obdobia (od 12. do 60. týždňa), v ktorom sa ixekizumab podával v dávke zodpovedajúcej telesnej hmotnosti, po ktorom nasledovalo predĺžené obdobie trvajúce až 108 týždňov.

#### Klinická odpoveď v 12. týždni

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

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

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

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

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

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

Koncové ukazovatele	ixekizumab <sup>a</sup> (N = 115) n (%)	Placebo (N = 56) n (%)	Rozdiel oproti placebo (95 % CI)	Etanercept <sup>b</sup> (N = 30) n (%)	Rozdiel oproti etanerceptu (95 % CI) <sup>b</sup>
sPGA „0“ (čistý) alebo „1“ (takmer čistý) <sup>c</sup>					
4. týždeň	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) <sup>f</sup>	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
12. týždeň <sup>c</sup>	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) <sup>f</sup>	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA „0“ (čistý) <sup>d</sup>	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) <sup>f</sup>	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
4. týždeň	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) <sup>f</sup>	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
12. týždeň <sup>c</sup>	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) <sup>f</sup>	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 <sup>d</sup>	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) <sup>f</sup>	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 <sup>d</sup>	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) <sup>f</sup>	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Svrbenie (hodnota Itch NRS) (zlepšenie $\geq 4$ body) <sup>d,e</sup>	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) <sup>f</sup>	nehodnotené	---

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

<sup>a</sup> V 0. týždni pacienti dostali 160 mg, 80 mg alebo 40 mg ixekizumabu a následne počas 12 týždňov 80 mg, 40 mg alebo 20 mg každé 4 týždne, v závislosti od hmotnostnej kategórie.

<sup>b</sup> Porovnanie s etanerceptom sa vykonali v podskupinách pacientov s ťažkou psoriázou, mimo územia USA a Kanady (N pre ixekizumab = 38).

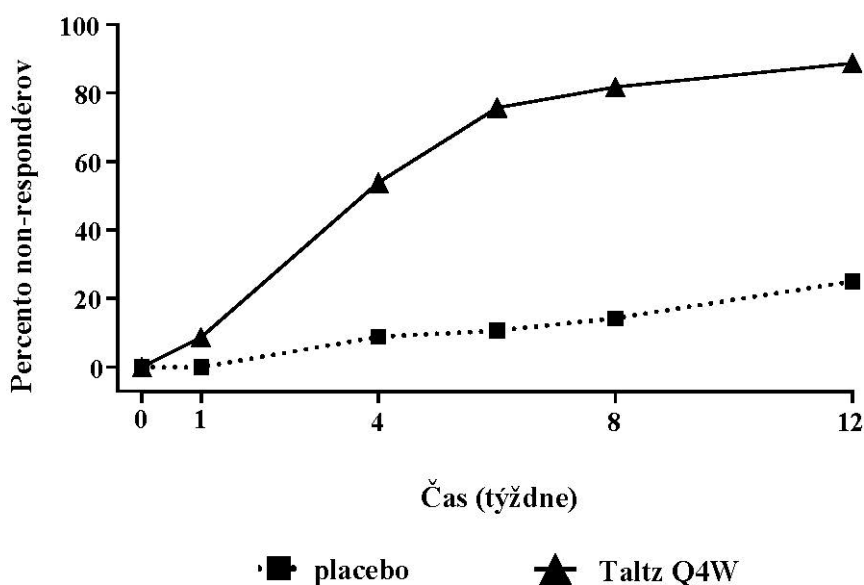
<sup>c</sup> Koprímárne koncové ukazovatele.

<sup>d</sup> Výsledky v 12. týždni

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

<sup>f</sup> p<0.001

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



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

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

#### Udržanie odpovede v 60. týždni a až do 108 týždňov

U pacientov kontinuálne liečených ixekizumabom sa klinicky významné zlepšenia v ukazovateľoch účinnosti udržali až do 108. týždňa:

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

#### *Psoriatická artritída*

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

V štúdií s psoriatickou artritídou 1 (SPIRIT-P1) pacienti s aktívnou psoriatickou artritídou dovtedy neliečení biologickou liečbou boli randomizovaní na placebo, adalimumab 40 mg jedenkrát za 2 týždne (porovnávacie rameno s aktívnou kontrolou), ixekizumabom 80 mg jedenkrát za 2 týždne (Q2W) alebo 80 mg jedenkrát za 4 týždne (Q4W). Oba režimy s ixekizumabom zahŕňali jednu 160 mg

počiatočnú dávku. 85,3 % pacientov v tejto štúdií dostalo predchádzajúcu liečbu s  $\geq 1$  konvenčným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom (cDMARD), 53 % pacientov súčasne užívalo MTX s priemernou týždennou dávkou 15,8 mg. 67 % pacientov, ktorí súčasne užívali MTX, dostávalo dávku 15 mg alebo vyššiu. Pacienti s nedostatočnou odpoveďou v 16. týždni dostali záchrannú liečbu (upravenú základnú liečbu). Pacienti liečení ixekizumabom Q2W alebo Q4W ďalej užívali svoju pôvodne pridelenú dávku ixekizumabu. Pacienti, ktorým bol podávaný adalimumab alebo placebo, boli opätovne randomizovaní v pomere 1:1 na ixekizumab Q2W alebo Q4W v 16. alebo 24. týždni na základe stavu ich odpovede. Predĺžené 3-ročné obdobie liečby ixekizumabom dokončilo 243 pacientov.

Do štúdie s psoriatickou artritídou 2 (SPIRIT-P2) boli zaradení pacienti, ktorí boli predtým liečení anti-TNF liekom a ukončili liečbu anti-TNF liekom buď kvôli nedostatku účinnosti alebo kvôli netolerovaniu liečby (pacienti anti-TNF-IR). Pacienti boli randomizovaní na placebo, ixekizumab 80 mg jedenkrát za 2 týždne (Q2W) alebo 80 mg jedenkrát za 4 týždne (Q4W). Oba režimy s ixekizumabom zahŕňali jednu 160 mg počiatočnú dávku. 56 % pacientov predtým nedostatočne odpovedalo na 1 anti-TNF a 35 % predtým nedostatočne odpovedalo na  $\geq 2$  anti-TNF. Štúdia SPIRIT-P2 hodnotila 363 pacientov, z ktorých 41 % súčasne užívalo MTX s priemernou týždennou dávkou 16,1 mg. 73,2 % pacientov, ktorí súčasne užívali MTX, užívalo dávku 15 mg alebo vyššiu. Pacienti s nedostatočnou odpoveďou v 16. týždni dostali záchrannú liečbu (upravenú základnú liečbu). Pacienti s liečbou ixekizumabom Q2W alebo Q4W ďalej užívali svoju pôvodne pridelenú dávku ixekizumabu. Pacienti, ktorým sa podávalo placebo, boli opätovne randomizovaní v pomere 1:1 na ixekizumab Q2W alebo Q4W v 16. alebo 24. týždni na základe stavu ich odpovede. Predĺžené 3-ročné obdobie liečby ixekizumabom dokončilo 168 pacientov.

#### Prejavy a príznaky

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

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

Koncové ukazovatele	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
	PBO (N = 106)	Ixekizuma b Q4W (N = 107)	Ixekizuma b Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizum ab Q4W	Ixekizu mab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizuma b Q2W (N = 123)	Ixekizu mab Q4W	Ixekizu mab Q2W
<b>Rozdiel oproti placebo v miere odpovede (95% CI)</b>											
<b>Odpoveď ACR 20, n (%)</b>											
24. týždeň	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) <sup>c</sup>	31,9 (19,1, 44,8) <sup>c</sup>	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) <sup>c</sup>	28,5 (17,1, 39,8) <sup>c</sup>
<b>Odpoveď ACR 50, n (%)</b>											
24. týždeň	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) <sup>c</sup>	31,5 (19,7, 43,3) <sup>c</sup>	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) <sup>c</sup>	28,3 (19,0, 37,5) <sup>c</sup>
<b>Odpoveď ACR 70, n (%)</b>											
24. týždeň	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) <sup>c</sup>	28,3 (18,2, 38,5) <sup>c</sup>	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) <sup>c</sup>	12,2 (6,4, 18,0) <sup>c</sup>
<b>Minimálna aktivita ochorenia (MDA) n (%)</b>											
24. týždeň	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) <sup>a</sup>	25,7 (14,0, 37,4) <sup>c</sup>	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) <sup>c</sup>	20,2 (12,0, 28,4) <sup>c</sup>
<b>ACR 50 a PASI100 u pacientov s <math>\geq 3\%</math> BSA psoriatickým postihnutím kože na začiatku liečby, n (%)<sup>d</sup></b>											
24. týždeň	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) <sup>c</sup>	30,7 (18,4, 43,0) <sup>b</sup>	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) <sup>c</sup>	14,7 (6,3, 23,1) <sup>c</sup>

Skratky: ACR 20/50/70 = 20%/50%/70% miera odpovede podľa American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; BSA = body surface area (plocha povrchu tela); CI = confidence interval (interval spoľahlivosti); Q4W = ixekizumab 80 mg každé 4 týždne; Q2W = ixekizumab 80 mg každé 2 týždne; N = počet pacientov v analyzovanej populácii; n = počet pacientov v stanovenej kategórii; NRI = non-responder imputation (imputácia non-respondentov); PASI 100 = zlepšenie indexu rozsahu a závažnosti psoriázy (PASI, psoriasis area and severity index) o 100%; PBO = placebo.

Pozor: pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu v 16. týždni alebo ukončili liečbu, alebo im chýbali nejaké dáta, boli v analýze 24. týždňa hodnotení ako non-respondenti.

K súčasne užívaným cDMARDs patrili MTX, leflunomid a sulfasalazín.

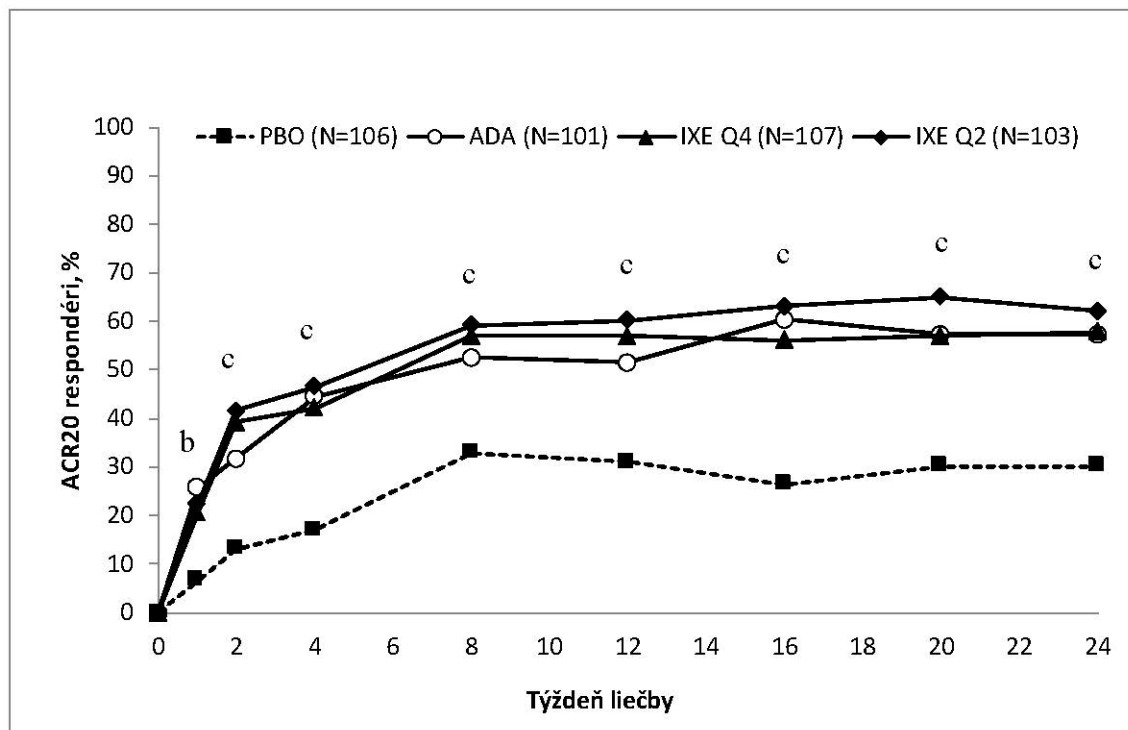
<sup>a</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  oproti placebo.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

#### Rádiografická odpoveď

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

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

					Rozdiel oproti placebo (95 % CI)	
	PBO (N = 106)	ixekizumab Q4W (N = 107)	ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	ixekizumab Q4W	ixekizumab Q2W
Skóre na začiatku liečby, priemer (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Zmena od začiatku liečby v 24. týždni, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09) <sup>b</sup>	-0,42 (-0,66,-0,19) <sup>c</sup>

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

*<sup>b</sup> p<0,01; <sup>c</sup> p<0,001 v porovnaní s placebom.*

Rádiograficky potvrdená progresia kĺbového poškodenia bola inhibovaná ixekizumabom (tabuľka č. 11) v 24. týždni a podiel pacientov bez rádiograficky potvrdenej progresie kĺbového poškodenia (definovaného ako zmena od počiatočnej hodnoty mTSS ≤ 0,5) od randomizácie po 24. týždeň bol 94,8 % pri liečbe ixekizumabom Q2W (p<0,001); 89,0 % pri liečbe ixekizumabom Q4W (p=0,026); 95,8 % pri liečbe adalimumabom (p<0,001), všetky v porovnaní so 77,4 % pri užívaní placebo. V 52. týždni bola priemerná zmena od počiatočnej hodnoty mTSS 0,27 pri liečbe placebom/ixekizumabom Q4W; 0,54 pri liečbe ixekizumabom Q4W/ixekizumabom Q4W a 0,32 pri liečbe adalimumabom/ixekizumabom Q4W. Podiel pacientov bez rádiograficky potvrdenej progresie kĺbového poškodenia od randomizácie do 52. týždňa bol 90,9 % pri liečbe placebom/ixekizumabom Q4W; 85,6 % pri liečbe ixekizumabom Q4W/ixekizumabom Q4W a 89,4 % pri liečbe adalimumabom/ixekizumabom Q4W. Pacienti, ktorí nemali žiadny štruktúrny progres v porovnaní s východiskovou hodnotou (definované ako mTSS ≤ 0,5), sú v jednotlivých liečebných skupinách uvedení nasledovne: 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).

#### Fyzikálna funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravím

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

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

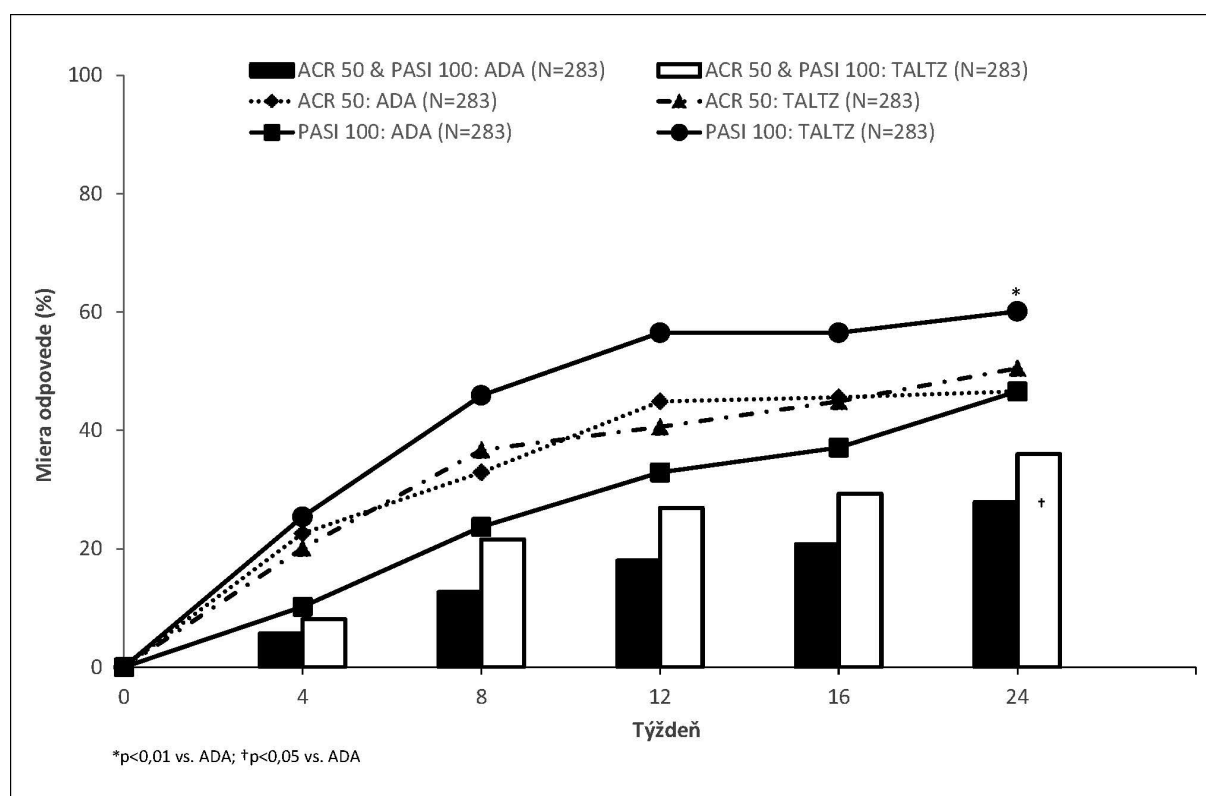
#### Post-marketingová fáza 4, priama porovnávací štúdia

Účinnosť a bezpečnosť ixekizumabu sa skúmala v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií so zaslepeným hodnotiteľom a s paralelnými skupinami (SPIRIT-H2H) v porovnaní s

adalimumabom (ADA) u 566 pacientov s PsA, ktorí neboli predtým liečení biologickými antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (*biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs*, bDMARD). Pacienti boli stratifikovaní na začiatku liečby na základe súbežného používania cDMARD liekov a prítomnosti stredne ťažkej až ťažkej psoriázy (PASI  $\geq$  12, BSA  $\geq$  10 a sPGA  $\geq$  3).

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

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



\*\* Ixekizumab 160 mg v 0. týždni, potom 80 mg každé 2 týždne do 12. týždňa a následne každé 4 týždne pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou alebo 160 mg v 0. týždni, potom 80 mg každý 4. týždeň pre ostatných pacientov, ADA 80 mg v 0. týždni, potom 40 mg každé 2 týždne od 1. týždňa pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou alebo 40 mg v 0. týždni, potom 40 mg každé 2 týždne pre ostatných pacientov. Úroveň významnosti bola uvedená len pre koncový cieľ, ktorý bol vopred definovaný a testovaný na multiplicitu.

Axiálna spondyloartritída

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

#### *Axiálna spondyloartritída s rádiologickým dôkazom*

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

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

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

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

#### Klinická odpoveď

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

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

	COAST-V, biologicky naivní pacienti				COAST-W, pacienti predtým liečení inhibítormi TNF		
	Ixekizumab 80 mg Q4W <sup>a</sup> (N = 81)	Placebo (N = 87)	Rozdiel oproti placebo <sup>g</sup>	Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90)	Ixekizumab 80 mg Q4W <sup>c</sup> (N = 114)	Placebo (N = 104)	Rozdiel oproti placebo <sup>g</sup>
Odpoveď ASAS20 <sup>b</sup> , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3; 38,6)**	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7; 31,1)**
Odpoveď ASAS40 <sup>b,c</sup> , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2; 43,3)***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7; 23,2)*
ASDAS							
Zmena od začiatku liečby	-1,4	-0,5	-1,0	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1
Začiatok liečby	3,7	3,9	(-1,3; -0,7)***	3,7	4,2	4,1	(-1,3; -0,8)***
BASDAI skóre							
Zmena od začiatku liečby	-2,9	-1,4	-1,5	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2
Začiatok liečby	6,8 <sup>i</sup>	6,8 <sup>i</sup>	(-2,1; -0,9)***	6,7 <sup>i</sup>	7,5	7,3	(-1,8; -0,7)***
MRI SPARCC <sup>d</sup> chrbtice							
Zmena od začiatku liečby	-11,0	-1,5	-9,5	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3
Začiatok liečby	14,5	15,8	(-12,6; -6,4)***	20,0	8,3	6,4	

	COAST-V, biologicky naivní pacienti				COAST-W, pacienti predtým liečení inhibítormi TNF		
	Ixekizumab 80 mg Q4W <sup>a</sup> (N = 81)	Placebo (N = 87)	Rozdiel oproti placebo <sup>g</sup>	Adalimumab 40 mg Q2W (N = 90)	Ixekizumab 80 mg Q4W <sup>c</sup> (N = 114)	Placebo (N = 104)	Rozdiel oproti placebo <sup>g</sup>
							(-10,0; -2,5)**
BASDAI50 <sup>e</sup> n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1)***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) <sup>i</sup>	10 (9,6%) <sup>i</sup>	12,3 (2,8; 21,8)*
ASDAS <2,1, n (%) (nízka aktivita ochorenia), NRI	35 (43,2%) <sup>h</sup>	11 (12,6%) <sup>h</sup>	30,6 (17,7; 43,4)***	34 (37,8%)*** <sup>h</sup>	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6; 20,8)**
ASDAS <1.3, n (%) (neaktívne ochorenie), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3)**	14 (15,6%)**	4 (3,5%) <sup>i</sup>	1 (1,0%) <sup>i</sup>	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI <sup>f</sup> Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0; -0,3)*	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9; -0,1)*
SF-36 PCS Zmena od začiatku liečby Začiatok liečby	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9; 6,2)***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0; 7,4)***

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

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

<sup>a</sup> V 0. týždni pacienti dostali 80 mg alebo 160 mg ixekizumabu.

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

<sup>c</sup> Primárny koncový ukazovateľ.

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

<sup>e</sup> BASDAI50 odpoveď definovaná ako zlepšenie o  $\geq 50\%$  v BASDAI skóre od začiatku liečby.

<sup>f</sup> ASAS HI: hodnotenie indexu zdravia podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS HI) vo všetkých oblastiach.

<sup>g</sup> Vykazované hodnoty predstavujú rozdiel v % (95% CI) pre kategorické premenné a rozdiel v LSM(95% CI) pre spojité premenné.

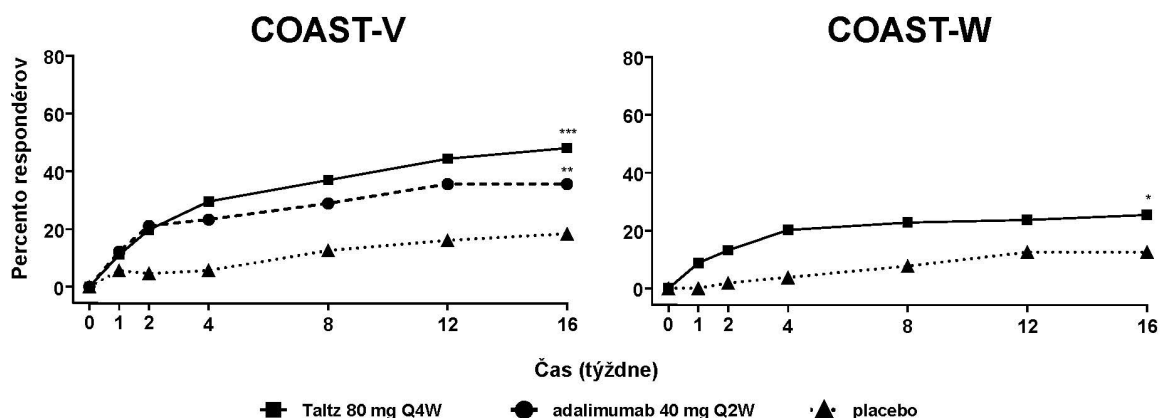
<sup>h</sup> post hoc analýza, neupravená pre mnohonásobné testovanie.

<sup>i</sup> vopred určené, ale nekontrolované (not gated) pre mnohonásobné testovanie.

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

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

**Obrázok č. 6: Percento pacientov dosahujúcich odpovede ASAS40 v COAST-V a COAST-W do 16. týždňa, NRI<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

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

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

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

#### Výsledky týkajúce sa zdravia

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

#### *Axiálna spondyloartritída bez rádiologického dôkazu (nr-axSpA)*

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

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

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

#### Klinická odpoveď

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

Tabuľka č. 13. Výsledky účinnosti v 16. týždni v COAST-X, NRI <sup>a,b</sup>

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

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

<sup>b</sup> Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

<sup>c</sup> V 0. týždni pacienti dostali 80 mg alebo 160 mg ixekizumabu.

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

<sup>e</sup> Primárny koncový ukazovateľ v 16. týždni.

<sup>f</sup> Počty ITT pacientov s údajmi z MRI na začiatku liečby a v 16. týždni sú nasledovné: ixekizumab, n = 85; PBO, n = 90.

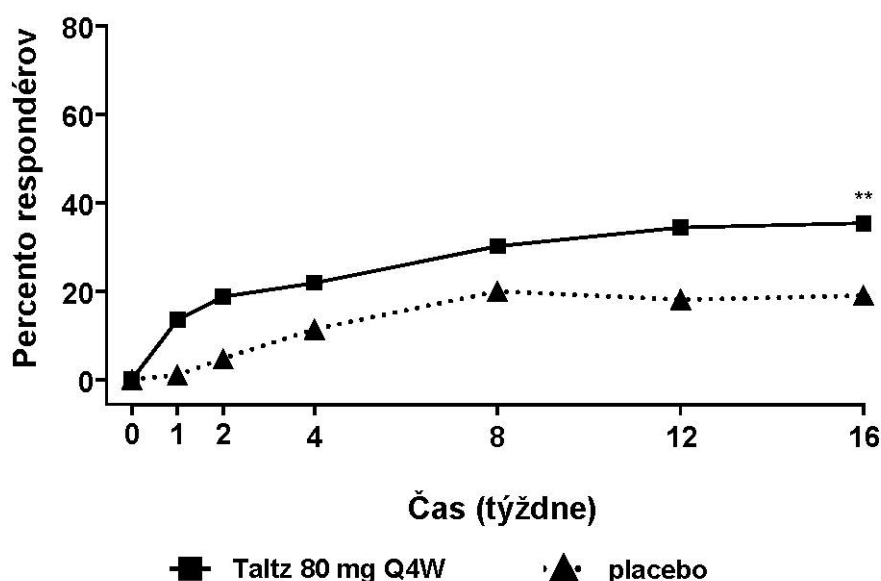
<sup>g</sup> Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede. Percentá vychádzajú z počtu pacientov v ITT populácii s hodnotou ASDAS  $\geq 2,1$  na začiatku liečby.

<sup>h</sup> Vykazované hodnoty predstavujú rozdiel v % (95% CI) pre kategorické premenné a rozdiel v LSM (95% CI) pre spojité premenné.

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

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

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



<sup>a</sup> Pacienti s chýbajúcimi údajmi boli započítaní ako pacienti bez odpovede.

\*\*  $p < 0,01$  v porovnaní s placebom.

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

#### Výsledky týkajúce sa zdravia

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

#### Dlhodobé výsledky pre axiálnu spondyloartritídu

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

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

## Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

### Juvenilná psoriatická artritída (JPsA) a artritída spojená s entezitídou (ERA)

V multicentrickej, otvorenej štúdií COSPIRIT-JIA zameranej na účinnosť, bezpečnosť, toleranciu a farmakokinetiku subkutánne podávaného ixekizumabu (s adalimumabom ako referenčným ramenom) u detí vo veku od 2 do menej ako 18 rokov s JPsA alebo ERA sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť ixekizumabu počas 16 týždňov od začiatku liečby. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo určiť percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď podľa kritérií JIA ACR 30 (zlepšenie o 30 % podľa kritérií Americkej reumatologickej spoločnosti) v 16. týždni.

Dvadsať pacientov bolo randomizovaných do skupiny s ixekizumabom a 20 pacientov do skupiny s adalimumabom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa kategórie JIA (JPsA alebo ERA). Zvyšní pacienti, ktorí boli buď bDMARD-naivní alebo bDMARD-exponovaní, boli zaradení do skupiny s ixekizumabom. Vstup do štúdie nevyžadoval dokumentovanú nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu.

V skupine s ixekizumabom (N = 81) boli podtypy JIA pri vstupe do štúdie nasledovné: 33,3 % JPsA a 66,7 % ERA; z toho 74,1 % (60/81) pacientov bolo bDMARD-naivných a 33,3 % (27/81) cDMARD-naivných. Celkovo 72,8 % pacientov liečených ixekizumabom dostávalo počas obdobia otvorenej liečby (*Open Label Treatment - OLT*) aspoň jednu súbežnú liečbu JIA. Na začiatku štúdie súbežne užívalo metotrexát 40,7 % pacientov, sulfasalazín 4,9 %, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) 49,4 % a glukokortikoidy 11,1 %.

Pacienti zaradení do skupiny s ixekizumabom (N = 81) dostávali dávkovanie stratifikované podľa telesnej hmotnosti nasledovne:

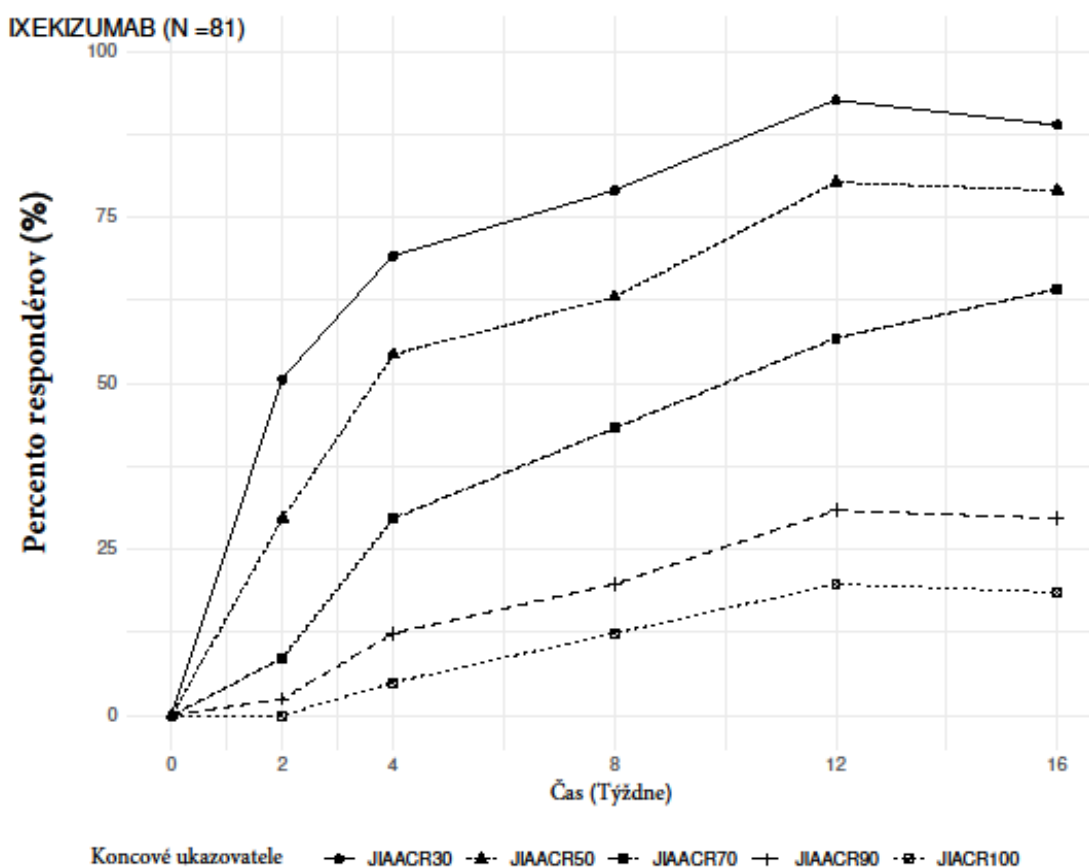
- 10 až < 25 kg: 40 mg v 0. týždni, následne 20 mg Q4W (n = 6)
- 25 až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, následne 40 mg Q4W (n = 20)
- > 50 kg: 160 mg v 0. týždni, následne 80 mg Q4W (n = 55)

U randomizovaných pacientov bez predchádzajúcej liečby bDMARD bola miera odpovede podľa JIA ACR 30 v 16. týždni 18/20 (90 %) v skupine s ixekizumabom a 19/20 (95 %) v skupine s adalimumabom. V celkovej populácii liečenej ixekizumabom (n = 81) bola miera odpovede podľa JIA ACR 30 54/60 (90 %) u pacientov bez predchádzajúcej liečby bDMARD a 18/21 (85,7 %) u pacientov s predchádzajúcou liečbou bDMARD.

Miera odpovede podľa JIA ACR 30 v 16. týždni bola konzistentná medzi podtypmi JPsA (24/27; 88,9 %) a ERA (48/54; 88,9 %).

V 16. týždni bol taktiež hodnotený podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď podľa kritérií JIA ACR 30/50/70/90/100. Údaje o klinickej odpovedi sú uvedené na obrázku 8.

Obrázok č. 8: Miera odpovede podľa JIA ACR 30/50/70/90/100 v skupine s ixekizumabom počas 16 týždňov – populácia ITT (metóda NRI)



Skratky: ACR 30/50/70/90/100 = 30 % / 50 % / 70 % / 90 % / 100 % zlepšenie podľa kritérií American College of Rheumatology; ITT = populácia so zámerom liečiť (intent-to-treat population); JIA = juvenilná idiopatická artritída; N = počet pacientov v analyzovanej populácii; NRI = imputácia non-respondérov.

### Imunizácia

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

### Pediatrická populácia

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po jednom subkutánnom podaní dávky ixekizumabu pacientom so psoriázou boli priemerné maximálne koncentrácie dosiahnuté v priebehu 4 až 7 dní v rozpätí všetkých dávok od 5 do 160 mg.

Priemerná (SD) maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) ixekizumabu po počiatkovej dávke 160 mg bola 19,9 (8,15)  $\mu\text{g/ml}$ .

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

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

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Linearita / nelinearita

Expozícia plochy pod krivkou (*area under curve*, *AUC*), sa pri podaní vo forme subkutánnej injekcie úmerne zvyšovala v rozmedzí dávok od 5 do 160 mg.

### Farmakokinetické vlastnosti vo všetkých indikáciách

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

### Starší pacienti

Z 4 204 pacientov s ložiskovou psoriázou vystavených pôsobeniu ixekizumabu v klinických skúšaní bolo celkom 301 pacientov 65-ročných alebo starších a 36 pacientov bolo 75-ročných alebo starších. Z 1 118 pacientov s psoriatickou artritídou exponovaných ixekizumabu v klinických skúšaní bolo celkovo 122 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 6 pacientov malo 75 rokov alebo viac.

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

### Porucha funkcie obličiek a pečene

Špecifické štúdie klinickej farmakológie na vyhodnotenie účinkov poruchy funkcie obličiek a poruchy funkcie pečene na PK ixekizumabu sa neuskutočnili. Očakáva sa, že renálna eliminácia intaktného ixekizumabu, monoklonálnej IgG bude nízka a menšieho významu; a takisto monoklonálne protilátky

IgG sa hlavne eliminujú intracelulárnym katabolizmom a neočakáva sa, že porucha funkcie pečene bude mať vplyv na klírens ixekizumabu.

### Pediatrická populácia

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

Pediatrickým pacientom s juvenilnou idiopatickou artritídou (vo veku 6 až 18 rokov) sa podával ixekizumab v odporúčanom pediatrickom dávkovacom režime počas 16 týždňov. Pacienti s hmotnosťou > 50 kg a 25 až 50 kg mali v 16. týždni priemernú ( $\pm$ SD) minimálnu koncentráciu pred podaním ďalšej dávky („trough“) v rovnovážnom stave  $3,9 \pm 1,8$   $\mu$ g / ml, resp.  $3,5 \pm 1,3$   $\mu$ g / ml v uvedenom poradí. Farmakokinetické údaje u pacientov s hmotnosťou < 25 kg boli obmedzené.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sacharóza  
polysorbát 80 (E 433)  
voda na injekcie  
hydroxid sodný (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

1 ml roztoku v injekčnej striekačke z čistého skla typu I.

Injekčná striekačka uložená v pere na jedno použitie s jednorazovou dávkou.

Balenia s 1, 2 alebo 3 naplnenými perami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

Naplnené pero je iba na jedno použitie.

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

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

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. apríla 2016

Dátum posledného predĺženia: 17. decembra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

26. marca 2026

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