

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml.

Iksekizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).

Otopina je bistra te bezbojna do žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza

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

Psorijatični artritis

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Plak psorijaza

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

Psorijatični artritis

Preporučena doza je 160 mg supkutanom injekcijom (dvije injekcije od 80 mg) u 0. tjednu, a zatim 80 mg (jedna injekcija) svaka 4 tjedna nakon toga. Preporučeni režim doziranja za bolesnike s

psorijatičnim artritismom koji istodobno imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu jednak je onome za plak psorijazu.

U bolesnika koji ne ostvare nikakav odgovor nakon 16 do 20 tjedana liječenja treba razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji na početku ostvare djelomičan odgovor stanje se može naknadno poboljšati nastavkom liječenja i nakon 20 tjedana.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

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

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Taltz nije ispitan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Taltz u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina za liječenje umjerene do teške plak psorijaze nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene lijeka Taltz u djece mlađe od 6 godina za liječenje umjerene do teške plak psorijaze.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Taltz u djece i adolescenata u dobi od navršene 2 godine do manje od 18 godina, za liječenje psorijatičnog artritisa (kategorija juvenilni idiopatski artritis) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primjene lijeka Taltz u djece mlađe od 2 godine, u indikaciji psorijatičnog artritisa.

Način primjene

Supkutana primjena.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infekcije

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

Taltz treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s klinički značajnom kroničnom infekcijom. Ako se razvije takva infekcija, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i prekinuti liječenje lijekom Taltz ako bolesnik ne odgovara na standardnu terapiju ili ako infekcija postane ozbiljna. Liječenje lijekom Taltz ne smije se nastaviti dok se infekcija ne povuče.

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

Preosjetljivost

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

Upalna bolest crijeva

Prijavljeni su slučajevi razvoja ili pogoršanja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Potreban je oprez kada se Taltz propisuje bolesnicima s upalnom bolešću crijeva, uključujući Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis; te se bolesnike treba pomno nadzirati.

Imunizacije

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

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija između lijekova *in vivo*. Nije prijavljeno da IL-17 igra ulogu u regulaciji enzima CYP450. Međutim, povišene vrijednosti citokina tijekom kronične upale suprimiraju stvaranje određenih enzima CYP450. Stoga bi protuupalno liječenje, primjerice inhibitorom IL-17A iksekizumabom, moglo dovesti do normalizacije razina CYP450 i posljedične niže izloženosti istodobno primijenjenim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP450. Zbog toga se ne može isključiti klinički značajan učinak na supstrate CYP450 koji imaju uzak terapijski indeks i čije se doze prilagođavaju individualno (npr. varfarin). Kod uvođenja terapije iksekizumabom u bolesnika koji se liječe tim vrstama lijekova potrebno je razmotriti terapijsko praćenje.

Nisu opažene nikakve interakcije kada se Taltz primjenjivao istodobno s metotreksatom (MTX) i/ili kortikosteroidima u bolesnika s psorijatičnim artritismom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se iksekizumab u majčino mlijeko ni dolazi li do njegove sistemske apsorpcije nakon ingestije. Međutim, iksekizumab se u malim količinama izlučuje u mlijeko makaki majmuna.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Taltz.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka bile su reakcije na mjestu injiciranja i infekcije gornjih dišnih putova (najčešće nazofaringitis).

Tablični prikaz nuspojava

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

Ukupno je 7339 bolesnika liječeno lijekom Taltz u slijepim i otvorenim kliničkim ispitivanjima kod plak psorijaze, psorijatičnog artritisa i drugih autoimunih bolesti. Među njima je 4500 bolesnika bilo izloženo lijeku Taltz najmanje godinu dana, što ukupno predstavlja 13 645,6 bolesnik-godina izloženosti.

Kod plak psorijaze, objedinjeni su podaci iz tri placebom kontrolirana ispitivanja faze III radi ocjene sigurnosti lijeka Taltz u usporedbi s placebom tijekom razdoblja do 12 tjedana nakon početka liječenja. Ukupno je ocijenjeno 3119 bolesnika (1161 bolesnik liječen dozom od 80 mg svaka 4 tjedna, 1167 bolesnika liječenih dozom od 80 mg svaka 2 tjedna i 791 bolesnik koji je primao placebo).

Kod psorijatičnog artritisa, objedinjeni su podaci iz dva placebom kontrolirana ispitivanja faze III radi ocjene sigurnosti lijeka Taltz u usporedbi s placebom tijekom razdoblja do 24 tjedna nakon početka liječenja. Ukupno je ocijenjeno 678 bolesnika (229 bolesnika liječenih dozom od 80 mg svaka 4 tjedna, 225 bolesnika liječenih dozom od 80 mg svaka 2 tjedna i 224 bolesnika koja su primala placebo). Sigurnosni profil zabilježen u bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih lijekom Taltz u skladu je sa sigurnosnim profilom kod plak psorijaze, uz izuzetak učestalosti gripe i konjunktivitisa, koji su u bolesnika s psorijatičnim artritisom bile česte nuspojave.

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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova ^b
	često	tinea, herpes simpleks (mukokutani) ^c
	manje često	gripa ⁱ , rinitis, oralna kandidijaza ^d , konjunktivitis ⁱ , celulitis ^e
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija ^g , trombocitopenija ^g
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	angioedem
	rijetko	anafilaksija ^h
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	urtikarija, osip, ekcem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja ^f

^aPlacebom kontrolirana klinička ispitivanja (faze III) provedena u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom izloženih iksekizumabu u dozi od 80 mg svaka 2 tjedna, iksekizumabu u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna ili placebo tijekom liječenja u trajanju do 12 tjedana, ili u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom izloženih iksekizumabu u dozi od 80 mg svaka 2 tjedna, iksekizumabu u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna ili placebo tijekom liječenja u trajanju do 24 tjedna.

^bInfekcija gornjih dišnih putova uključuje nazofaringitis i infekciju gornjih dišnih putova

^cHerpes simpleks (mukokutani) definira se kao događaj za koje su preporučeni pojmovi oralni herpes, herpes simpleks, genitalni herpes, herpesvirusni dermatitis i genitalni herpes simpleks.

^dOralna kandidijaza definira se kao događaj za koje su preporučeni pojmovi oralna kandidijaza i oralna gljivična infekcija

^eCelulitis uključuje stafilokokni celulitis i celulitis vanjskog uha te erizipel

^fU ispitivanjima primjene kod plak psorijaze, reakcije na mjestu injiciranja bile su češće u ispitanika tjelesne težine < 60 kg nego u onih tjelesne težine ≥ 60 kg (25% naspram 14% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). U ispitivanjima primjene kod psorijatičnog artritisa, reakcije na mjestu injiciranja bile su češće u ispitanika tjelesne težine < 100 kg nego u onih tjelesne težine ≥ 100 kg (24% naspram 13% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). Povećana učestalost reakcija na mjestu injiciranja u objedinjenim skupinama koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna nije dovela do porasta stope prekida liječenja ni u ispitivanjima kod plak psorijaze ni u ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa.

^gNa temelju prijavljenih štetnih događaja.

^hNa temelju prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

ⁱNuspojave zabilježene u bolesnika liječenih iksekizumabom u kliničkim ispitivanjima primjene kod plak psorijaze i psorijatičnog artritisa bile su slične, uz izuzetak učestalosti gripe (često) i konjunktivitisa (često) u kliničkim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa.

Opis odabranih nuspojava

(Na temelju podataka o nuspojavama zabilježenim u 4204 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom [4729,7 bolesnik-godina] i 1117 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom [1050,6 bolesnik-godina] koji su primili najmanje 1 dozu iksekizumaba.)

Reakcije na mjestu injiciranja

Najčešće primijećene reakcije na mjestu injiciranja bile su eritem i bol. Te su reakcije pretežno bile blage do umjerene težine i nisu zahtijevale prekid liječenja lijekom Taltz.

Infekcije

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

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

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

Laboratorijska ocjena neutropenije i trombocitopenije

U 9% bolesnika koji su primali Taltz u ispitivanjima plak psorijaze razvila se neutropenija. U većini je slučajeva broj neutrofila u krvi iznosio ≥ 1000 stanica/mm³. Takve razine neutropenije mogu biti trajne, fluktuirajuće ili prolazne. U 0,1% bolesnika koji su primali Taltz broj neutrofila pao je na < 1000 stanica/mm³. Neutropenija načelno nije zahtijevala prekid liječenja lijekom Taltz. U 3% bolesnika izloženih lijeku Taltz došlo je do promjene broja trombocita od početne normalne vrijednosti na $< 150\ 000$ stanica/mm³ do $\geq 75\ 000$ stanica/mm³. Trombocitopenija može biti trajna, fluktuirajuća ili prolazna.

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

Imunogenost

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

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

Povezanost između imunogenosti i štetnih događaja nastalih tijekom liječenja nije jasno utvrđena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

dozom do 240 mg, bez ozbiljnih štetnih događaja. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plak psorijaza

Djelotvornost i sigurnost lijeka Taltz ocjenjivala se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, provedena u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju (UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Djelotvornost i sigurnost lijeka Taltz ocjenjivala se i u odnosu na etanercept (UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Bolesnici randomizirani za liječenje lijekom Taltz koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor prema sPGA (od engl. *static Physician's Global Assessment*) rezultatu (0, 1) bili su ponovno randomizirani za primanje placeba ili lijeka Taltz tijekom dodatnih 48 tjedana (UNCOVER-1 i UNCOVER-2); bolesnici randomizirani za primanje placeba, etanercepta ili lijeka Taltz koji nisu ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0, 1) primali su lijek Taltz tijekom razdoblja do 48 tjedana.

Od 3866 bolesnika uključenih u ta placebom kontrolirana ispitivanja, njih 64% prethodno je za liječenje psorijaze primalo sistemsku terapiju (biološku terapiju, konvencionalnu sistemsku terapiju ili terapiju psoralenom i ultraljubičastim A zrakama [PUVA]), 43,5% ih je prethodno primalo fototerapiju, 49,3% konvencionalnu sistemsku terapiju, a 26,4% biološku terapiju. Od ukupnog broja bolesnika, njih 14,9% prethodno je primalo najmanje jedan anti-TNF alfa lijek, a 8,7% ih je primalo inhibitor IL-12/IL-23. Na početku ispitivanja, 23,4% bolesnika imalo je psorijatični artritis u anamnezi.

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

Klinički odgovor u 12. tjednu

U ispitivanje UNCOVER-1 bilo je uključeno 1296 bolesnika. Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) za primanje placeba ili lijeka Taltz (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) tijekom 12 tjedana.

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

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)			Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna (N = 432)	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna (N = 433)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (čisto)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 4 ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji koju se namjeravalo liječiti (engl. intent-to-treat, ITT)

Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor

^a *p < 0,001 u usporedbi s placebom*

^b *Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4 : placebo N = 374, Taltz 80 mg svaka 4 tjedna N = 379, Taltz 80 mg svaka 2 tjedna N = 391*

U ispitivanje UNCOVER-2 bila su uključena 1224 bolesnika. Bolesnici su bili randomizirani (1:2:2:2) za primanje placeba, lijeka Taltz (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) ili etanercepta u dozi od 50 mg dvaput na tjedan tijekom 12 tjedana.

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

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna (N = 347)	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna (N = 351)	Etanercept 50 mg dvaput na tjedan (N = 358)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	4 (2,4)	253 (72,9) ^a	292 (83,2) ^a	129 (36,0)	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA "0" (čisto)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 4 ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT)

Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor

^a $p < 0,001$ u usporedbi s placebom

^b $p < 0,001$ u usporedbi s etanerceptom

^c $p < 0,01$ u usporedbi s placebom

^d Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4 : placebo N = 135, Taltz 80 mg svaka 4 tjedna N = 293, Taltz 80 mg svaka 2 tjedna N = 303, etanercept N = 306

U ispitivanje UNCOVER-3 bilo je uključeno 1346 bolesnika. Bolesnici su bili randomizirani (1:2:2:2) za primanje placeba, lijeka Taltz (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) ili etanercepta u dozi od 50 mg dvaput na tjedan tijekom 12 tjedana.

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

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna (N = 386)	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna (N = 385)	Etanercept 50 mg dvaput na tjedan (N = 382)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (čisto)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 4 ^c	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT)

Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor

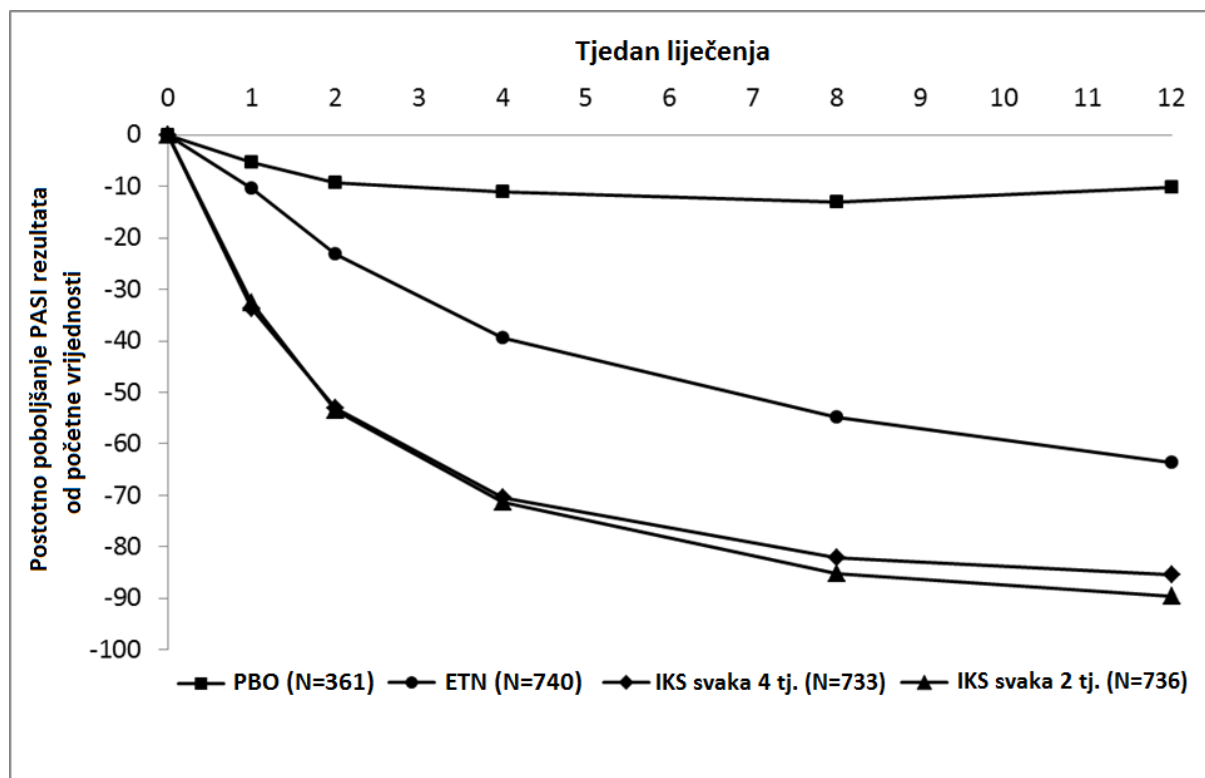
^a *p < 0,001 u usporedbi s placebom*

^b *p < 0,001 u usporedbi s etanerceptom*

^c *Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4: placebo N = 158, Taltz 80 mg svaka 4 tjedna N = 313, Taltz 80 mg svaka 2 tjedna N = 320, etanercept N = 312*

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

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



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

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

U dvama kliničkim ispitivanjima koja su uključivala aktivan usporedni lijek (UNCOVER-2 i UNCOVER-3), stopa ozbiljnih štetnih događaja iznosila je 1,9% i uz etanercept i uz Taltz, dok je stopa prekida liječenja zbog štetnih događaja iznosila 1,2% uz etanercept i 2,0% uz Taltz. Stopa infekcija iznosila je 21,5% uz etanercept i 26,0% uz Taltz, a većina je događaja bila blage do umjerene težine. Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 0,4% uz etanercept i 0,5% uz Taltz.

Održavanje odgovora u 60. tjednu

Bolesnici izvorno randomizirani za primanje lijeka Taltz koji su ostvarili odgovor u 12. tjednu (tj. sPGA rezultat od 0, 1) u ispitivanjima UNCOVER-1 i UNCOVER-2 bili su ponovno randomizirani za dodatnih 48 tjedana primjene jednoga od sljedećih režima: placeba ili lijeka Taltz (80 mg svaka 4 tjedna ili svakih 12 tjedana).

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

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / placebo (terapija održavanja) (N = 191)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / placebo (terapija održavanja) (N = 211)	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja) (N = 195)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja) (N = 221)	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja)
Održan sPGA rezultat "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Održan ili ostvaren sPGA rezultat "0" (čisto)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Održan ili ostvaren odgovor PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Održan ili ostvaren odgovor PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Održan ili ostvaren odgovor PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu

Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor

^a p < 0,001 u usporedbi s placebom

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

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0, 1) i kojima je ponovnom randomizacijom dodijeljen prekid liječenja (tj. primjena placeba), medijan vremena do relapsa (sPGA ≥ 3) iznosio je 164 dana prema objedinjenim podacima iz ispitivanja UNCOVER-1 i UNCOVER-2. Od tih je bolesnika njih 71,5% povratilo barem sPGA odgovor (0, 1) unutar 12 tjedana nakon ponovnog uvođenja liječenja lijekom Taltz u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna.

Značajno veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na placebo i etanercept primijećena su kod psorijaze noktiju (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NPSI]), psorijaze vlasišta (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze vlasišta [engl. *Psoriasis Scalp Severity Index*, PPSI]) i palmoplantarne psorijaze (prema indeksu za ocjenjivanje težine palmoplantarne psorijaze [engl. *Psoriasis Palmoplantar Severity Index*, PPASI]). Ta poboljšanja psorijaze noktiju, psorijaze vlasišta i palmoplantarne psorijaze bila su

održana u 60. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Taltz koji su ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0,1) u 12. tjednu.

Kvaliteta života/ishodi koje prijavljuju bolesnici

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

Psorijatični artritis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Taltz ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III provedena u 780 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zgloba). Medijan trajanja bolesti, od postavljanja dijagnoze psorijatičnog artritisa, u bolesnika u ovim ispitivanjima (Klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis [engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR]) bio je 5,33 godine. Randomizirani bolesnici također su imali prisutne kožne lezije uzrokovane plak psorijazom (94,0%) ili dokumentiranu plak psorijazu u anamnezi, a njih 12,1% imalo je umjerenu do tešku plak psorijazu na početku ispitivanja. Više od 58,9% bolesnika s psorijatičnim artritismom je na početku ispitivanja imalo entezitis, a više od 22,3% njih daktilitis. U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bio odgovor ACR 20 (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) u 24. tjednu.

U ispitivanju SPIRIT-P1 (*Psoriatic Arthritis Study 1*) bolesnici s aktivnim psorijatičnim artritismom koji nisu prethodno liječeni biološkom terapijom bili su randomizirani za primanje supkutanih injekcija placeba, adalimumaba u dozi od 40 mg jedanput svaka 2 tjedna (s ulogom aktivne kontrolne skupine ispitivanja), lijeka Taltz u dozi od 80 mg jedanput svaka 2 tjedna ili lijeka Taltz u dozi od 80 mg jedanput svaka 4 tjedna. Oba režima liječenja lijekom Taltz uključivala su početnu dozu od 160 mg. U tom je ispitivanju 85,3% bolesnika prethodno primilo ≥ 1 konvencionalni DMARD, dok je 53% bolesnika istodobno primalo MTX u srednjoj tjednoj dozi od 15,8 mg; 67% bolesnika koji su istodobno primjenjivali MTX primalo je dozu od 15 mg ili više. Bolesnici u svim liječenim skupinama koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor u 16. tjednu primili su spasonosnu (*rescue*) terapiju (prilagodba osnovne terapije). Bolesnici koji su primali Taltz svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna nastavili su primati dozu lijeka Taltz za koju su prvotno bili randomizirani. Bolesnici koji su primali adalimumab ili placebo bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Taltz svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna u 16. ili 24. tjednu, ovisno o statusu postignutog odgovora.

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

prvotno bili randomizirani. Bolesnici koji su primali placebo bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Taltz svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna u 16. ili 24. tjednu, ovisno o statusu postignutog odgovora.

Znakovi i simptomi

Liječenje lijekom Taltz dovelo je do značajnog poboljšanja u vrijednostima mjerila aktivnosti bolesti u 24. tjednu u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6. Rezultati za djelotvornost u 24. tjednu ispitivanja SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2

Mjere ishoda	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz svaka 4 tjedna (N = 107)	Taltz svaka 2 tjedna (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz svaka 4 tjedna	Taltz svaka 2 tjedna	PBO (N = 118)	Taltz svaka 4 tjedna (N = 122)	Taltz svaka 2 tjedna (N = 123)	Taltz svaka 4 tjedna	Taltz svaka 2 tjedna	
					Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)					Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)		
Odgovor ACR 20, n (%)												
24. tjedan	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c	
Odgovor ACR 50, n (%)												
24. tjedan	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c	
Odgovor ACR 70, n (%)												
24. tjedan	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c	
Minimalna aktivnost bolesti, n (%)												
24. tjedan	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c	
ACR 50 i PASI 100 u bolesnika kojima je na početku ispitivanja koža zahvaćena psorijazom iznosila ≥ 3% površine tijela, n (%)												
24. tjedan	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c	

Kratice: ACR 20/50/70 = stopa odgovora od 20%/50%/70% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; ADA = adalimumab; BSA = površina tijela (body surface area); CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; n = broj bolesnika u specifičnoj kategoriji; NRI = eng. Non responder imputation; PASI 100 = poboljšanje indeksa zahvaćenosti i težine psorijaze za 100%; PBO = placebo.

Napomena: bolesnike koji su primili spasonosnu (rescue) terapiju u 16. tjednu, koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora za potrebe analize provedene u 24. tjednu. (NRI)

Istodobno primijenjeni konvencionalni DMARD-ovi uključivali su MTX, leflunomid i sulfasalazin.

^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 u usporedbi s placebom.

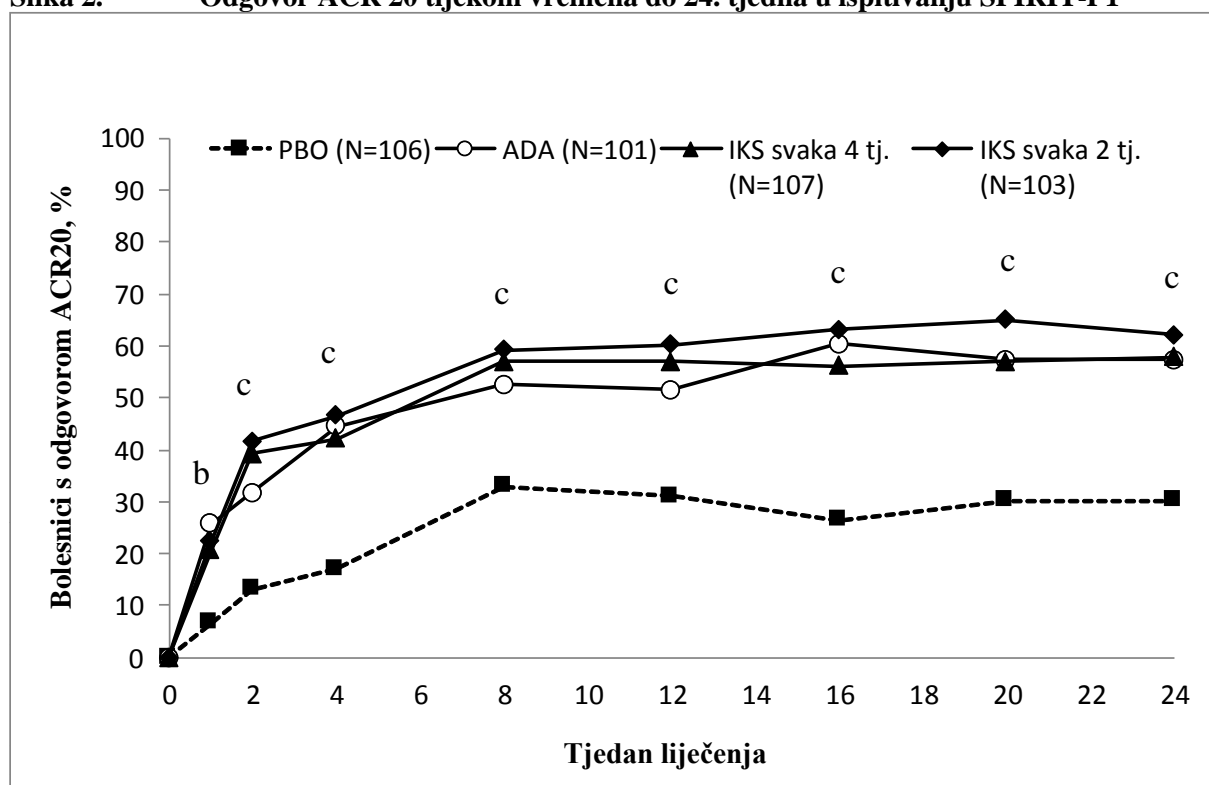
U bolesnika s od prije postojećim daktilitisom ili entezitisom, liječenje lijekom Taltz svaka 4 tjedna dovelo je do poboljšanja daktilitisa i entezitisa u 24. tjednu, u usporedbi s placebom (povlačenje 78% u odnosu na 24%; p<0,001, te 39% u odnosu na 21%; p<0,01).

U bolesnika kojima je psorijazom zahvaćeno ≥3% površine tijela, poboljšanje čistoće kože u 12. tjednu mjereno kao 75% poboljšanje indeksa zahvaćenosti i težine psorijaze (PASI 75) bilo je 67% (94/141) kod bolesnika liječenih lijekom Taltz svaka 4 tjedna, te 9% (12/134) kod bolesnika liječenih placebom

($p < 0,001$). Udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75, PASI 90 i PASI 100 u 24. tjednu bio je veći pri primjeni lijeka Taltz svaka 4 tjedna u odnosu na placebo ($p < 0,001$). U bolesnika koji su istodobno imali umjerenu do tešku psorijazu i psorijatični artritis, režim liječenja lijekom Taltz svaka 2 tjedna doveo je do značajno viših stopa odgovora PASI 75, PASI 90 i PASI 100 u usporedbi s placebo ($p < 0,001$) te je pokazao klinički značajnu korist u odnosu na režim primjene svaka 4 tjedna.

Odgovori na liječenje uz Taltz bili su značajno veći nego uz placebo već u 1. tjednu prema ACR 20, u 4. tjednu prema ACR 50 te u 8. tjednu prema ACR 70, a održali su se do kraja 24. tjedna.

Slika 2. Odgovor ACR 20 tijekom vremena do 24. tjedna u ispitivanju SPIRIT-P1



bio je veći među bolesnicima liječenima lijekom Taltz nego među onima koji su primali placebo.

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

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

Radiološki odgovor

U ispitivanju SPIRIT-P1, inhibicija progresije strukturnog oštećenja ocjenjivala se radiološki, a izražavala se kao promjena ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *modified total Sharp Score*, mTSS) i rezultata za njegove pojedinačne sastavnice - eroziju i suženje zglobnog prostora u 24. odnosno 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Rezultati za 24. tjedan prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Promjena ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici u ispitivanju SPIRIT-P1

					Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz svaka 4 tjedna (N = 107)	Taltz svaka 2 tjedna (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz svaka 4 tjedna	Taltz svaka 2 tjedna
Početni rezultat, srednja vrijednost (standardna devijacija)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NP	NP
Promjena od početne vrijednosti u 24. tjednu, srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (standardna pogreška)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;-0,09) ^b	-0,42 (-0,66;-0,19) ^c

Kratice: ADA = adalimumab; CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; PBO = placebo.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ u usporedbi s placebom.

Taltz je inhibirao radiološku progresiju oštećenja zglobova (Tablica 7.) u 24. tjednu, te je postotak bolesnika bez radiološke progresije oštećenja zglobova (koja se definirala kao promjena početnog mTSS rezultata za $\leq 0,5$ bodova) od randomizacije do 24. tjedna iznosio je 94,8% uz Taltz svaka 2 tjedna ($p < 0,001$), 89,0% uz Taltz svaka 4 tjedna ($p = 0,026$), 95,8% uz adalimumab ($p < 0,001$), sve u usporedbi sa 77,4% uz placebo. U 52. tjednu srednja vrijednost promjene u usporedbi s početnom vrijednošću mTSS rezultata bila je 0,27 za placebo/Taltz svaka 4 tjedna, 0,54 za Taltz svaka 4 tjedna/Taltz svaka 4 tjedna te 0,32 za adalimumab/Taltz svaka 4 tjedna. Postotak bolesnika bez radiološke progresije oštećenja zglobova od randomizacije do 52. tjedna bio je 90,0% za placebo/Taltz svaka 4 tjedna, 85,6% za Taltz svaka 4 tjedna/Taltz svaka 4 tjedna te 89,4% za adalimumab/Taltz svaka 4 tjedna.

Tjelesna funkcija i kvaliteta života vezana uz zdravlje

U oba su ispitivanja (SPIRIT-P1 i SPIRIT P2) bolesnici liječeni lijekom Taltz svaka 2 tjedna ($p < 0,001$) odnosno svaka 4 tjedna ($p < 0,001$) ostvarili značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, što se ocjenjivalo indeksom onesposobljenosti prema Upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI) u 24. tjednu; to se poboljšanje održalo do 52. tjedna u ispitivanju SPIRIT-P1.

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

Imunizacije

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

Izloženost (AUC) se proporcionalno povećavala u rasponu doza od 5 do 160 mg primijenjenih u obliku supkutane injekcije.

Psorijatični artritis

Farmakokinetička svojstva lijeka Taltz opažena u bolesnika s psorijatičnim artritisom bila su slična onima u bolesnika s plak psorijazom. Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu, bioraspoloživost lijeka Taltz u bolesnika s psorijatičnim artritisom kretala se u rasponu od 61% do 84%.

Starije osobe

Od 4204 bolesnika s plak psorijazom izložena lijeku Taltz u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 301 bolesnik imao 65 ili više godina, dok je 36 bolesnika imalo 75 ili više godina. Od 1118 bolesnika s psorijatičnim artritisom izloženih lijeku Taltz u kliničkim ispitivanjima, ukupno su 122 bolesnika imala 65 ili više godina, dok je 6 bolesnika imalo 75 ili više godina.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj s ograničenim brojem starijih bolesnika ($n = 94$ u dobi od ≥ 65 godina i $n = 12$ u dobi od ≥ 75 godina), klirens je bio sličan u starijih bolesnika i onih mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
citratna kiselina, bezvodna
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

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

Taltz se može čuvati izvan hladnjaka najviše 5 dana na temperaturi do 30 °C

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine u prozirnoj staklenoj štrcaljki (staklo tipa I). Veličine pakiranja: 1, 2 ili 3 napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

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

Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

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

Taltz koji je bio zamrznut ne smije se primijeniti.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml.

Iksekizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Otopina je bistra te bezbojna do žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza

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

Psorijatični artritis

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Plak psorijaza

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

Psorijatični artritis

Preporučena doza je 160 mg supkutanom injekcijom (dvije injekcije od 80 mg) u 0. tjednu, a zatim

80 mg (jedna injekcija) svaka 4 tjedna nakon toga. Preporučeni režim doziranja za bolesnike s psorijatičnim artritisom koji uz to imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu jednak je onome za plak psorijazu.

U bolesnika koji ne ostvare nikakav odgovor nakon 16 do 20 tjedana liječenja treba razmotriti prekid liječenja. Nekim bolesnicima koji na početku ostvare djelomičan odgovor stanje se može naknadno poboljšati nastavkom liječenja i nakon 20 tjedana.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

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

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Taltz nije ispitan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Taltz u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina za liječenje umjerene do teške plak psorijaze nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene lijeka Taltz u djece mlađe od 6 godina za liječenje umjerene do teške plak psorijaze.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Taltz u djece i adolescenata u dobi od navršene 2 godine do manje od 18 godina, za liječenje psorijatičnog artritisa (kategorija juvenilni idiopatski artritis) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primjene lijeka Taltz u djece mlađe od 2 godine, u indikaciji psorijatičnog artritisa.

Način primjene

Supkutana primjena.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infekcije

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

Taltz treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s klinički značajnom kroničnom infekcijom. Ako se razvije takva infekcija, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i prekinuti liječenje lijekom Taltz ako bolesnik ne odgovara na standardnu terapiju ili ako infekcija postane ozbiljna. Liječenje lijekom Taltz ne smije se nastaviti dok se infekcija ne povuče.

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

Preosjetljivost

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

Upalna bolest crijeva

Prijavljeni su slučajevi razvoja ili pogoršanja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Potreban je oprez kada se Taltz propisuje bolesnicima s upalnom bolešću crijeva, uključujući Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis; te se bolesnike treba pomno nadzirati.

Imunizacije

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

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija između lijekova *in vivo*. Nije prijavljeno da IL-17 igra ulogu u regulaciji enzima CYP450. Međutim, povišene vrijednosti citokina tijekom kronične upale suprimiraju stvaranje određenih enzima CYP450. Stoga bi protuupalno liječenje, primjerice inhibitorom IL-17A iksekizumabom, moglo dovesti do normalizacije razina CYP450 i posljedične niže izloženosti istodobno primijenjenim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP450. Zbog toga se ne može isključiti klinički značajan učinak na supstrate CYP450 koji imaju uzak terapijski indeks i čije se doze prilagođavaju individualno (npr. varfarin). Kod uvođenja terapije iksekizumabom u bolesnika koji se liječe tim vrstama lijekova potrebno je razmotriti terapijsko praćenje.

Nisu opažene nikakve interakcije kada se Taltz primjenjivao istodobno s metotreksatom (MTX) i/ili kortikosteroidima u bolesnika s psorijatičnim artritisom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka bile su reakcije na mjestu injiciranja i infekcije gornjih dišnih putova (najčešće nazofaringitis).

Tablični prikaz nuspojava

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

Ukupno je 7339 bolesnika liječeno lijekom Taltz u slijepim i otvorenim kliničkim ispitivanjima kod plak psorijaze, psorijatičnog artritisa i drugih autoimunih bolesti. Među njima je 4500 bolesnika bilo izloženo lijeku Taltz najmanje godinu dana, što ukupno predstavlja 13 645,6 bolesnik-godina izloženosti.

Kod plak psorijaze, objedinjeni su podaci iz tri placebom kontrolirana ispitivanja faze III radi ocjene sigurnosti lijeka Taltz u usporedbi s placebom tijekom razdoblja do 12 tjedana nakon početka liječenja. Ukupno je ocijenjeno 3119 bolesnika (1161 bolesnik liječen dozom od 80 mg svaka 4 tjedna, 1167 bolesnika liječenih dozom od 80 mg svaka 2 tjedna i 791 bolesnik koji je primao placebo).

Kod psorijatičnog artritisa, objedinjeni su podaci iz dva placebom kontrolirana ispitivanja faze III radi ocjene sigurnosti lijeka Taltz u usporedbi s placebom tijekom razdoblja do 24 tjedna nakon početka liječenja. Ukupno je ocijenjeno 678 bolesnika (229 bolesnika liječenih dozom od 80 mg svaka 4 tjedna, 225 bolesnika liječenih dozom od 80 mg svaka 2 tjedna i 224 bolesnika koja su primala placebo). Sigurnosni profil zabilježen u bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih lijekom Taltz u skladu je sa sigurnosnim profilom kod plak psorijaze, uz izuzetak učestalosti gripe i konjunktivitisa, koji su u bolesnika s psorijatičnim artritisom bile česte nuspojave.

Tablica 1. Popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja^a i prijava nakon stavljanja lijeka u promet Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova ^b
	često	tinea, herpes simpleks (mukokutani) ^c
	manje često	gripa ⁱ , rinitis, oralna kandidijaza ^d , konjunktivitis ⁱ , celulitis ^e
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	neutropenija ^g , trombocitopenija ^g
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	angioedem
	rijetko	anafilaksija ^h
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	često	orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	urtikarija, osip, ekcem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja ^f

^aPlacebom kontrolirana klinička ispitivanja (faze III) provedena u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom izloženih iksekizumabu u dozi od 80 mg svaka 2 tjedna, iksekizumabu u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna ili placebo tijekom liječenja u trajanju do 12 tjedana, ili u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritism izloženih iksekizumabu u dozi od 80 mg svaka 2 tjedna, iksekizumabu u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna ili placebo tijekom liječenja u trajanju do 24 tjedna.

^bInfekcija gornjih dišnih putova uključuje nazofaringitis i infekciju gornjih dišnih putova.

^cHerpes simpleks (mukokutani) definira se kao događaj za koje su preporučeni pojmovi oralni herpes, herpes simpleks, genitalni herpes, herpesvirusni dermatitis i genitalni herpes simpleks.

^dOralna kandidijaza definira se kao događaj za koje su prepoučeni pojmovi oralna kandidijaza i oralna gljivična infekcija.

^eCelulitis uključuje stafilokokni celulitis i celulitis vanjskog uha te erizipel.

^fU ispitivanjima primjene kod plak psorijaze, reakcije na mjestu injiciranja bile su češće u ispitanika tjelesne težine < 60 kg nego u onih tjelesne težine ≥ 60 kg (25% naspram 14% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). U ispitivanjima primjene kod psorijatičnog artritisa, reakcije na mjestu injiciranja bile su češće u ispitanika tjelesne težine < 100 kg nego u onih tjelesne težine ≥ 100 kg (24% naspram 13% prema objedinjenim podacima iz skupina koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna). Povećana učestalost reakcija na mjestu injiciranja u objedinjenim skupinama koje su primale lijek svaka 2 tjedna odnosno svaka 4 tjedna nije dovela do porasta stope prekida liječenja ni u ispitivanjima kod plak psorijaze ni u ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa.

^gNa temelju prijavljenih štetnih događaja.

^hNa temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

ⁱNuspojave zabilježene u bolesnika liječenih iksekizumabom u kliničkim ispitivanjima primjene kod plak psorijaze i psorijatičnog artritisa bile su slične, uz izuzetak učestalosti gripe (često) i konjunktivitisa (često) u kliničkim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa.

Opis odabranih nuspojava

(Na temelju podataka o nuspojavama zabilježenim u 4204 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom [4729,7 bolesnik-godina] i 1117 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom [1050,6 bolesnik-godina] koji su primili najmanje 1 dozu iksekizumaba.)

Reakcije na mjestu injiciranja

Najčešće primijećene reakcije na mjestu injiciranja bile su eritem i bol. Te su reakcije pretežno bile blage do umjerene težine i nisu zahtijevale prekid liječenja lijekom Taltz.

Infekcije

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

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

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

Laboratorijska ocjena neutropenije i trombocitopenije

U 9% bolesnika koji su primali Taltz u ispitivanjima plak psorijaze razvila se neutropenija. U većini je slučajeva broj neutrofila u krvi iznosio ≥ 1000 stanica/mm³. Takve razine neutropenije mogu biti trajne, fluktuirajuće ili prolazne. U 0,1% bolesnika koji su primali Taltz broj neutrofila pao je na < 1000 stanica/mm³. Neutropenija načelno nije zahtijevala prekid liječenja lijekom Taltz. U 3% bolesnika izloženih lijeku Taltz došlo je do promjene broja trombocita od početne normalne vrijednosti na $< 150\,000$ stanica/mm³ do $\geq 75\,000$ stanica/mm³. Trombocitopenija može biti trajna, fluktuirajuća ili prolazna.

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

Imunogenost

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

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

Povezanost između imunogenosti i štetnih događaja nastalih tijekom liječenja nije jasno utvrđena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plak psorijaza

Djelotvornost i sigurnost lijeka Taltz ocjenjivala se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, provedena u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju (UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Djelotvornost i sigurnost lijeka Taltz ocjenjivala se i u odnosu na etanercept (UNCOVER-2 i UNCOVER-3). Bolesnici randomizirani za liječenje lijekom Taltz koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor prema sPGA (od engl. *static Physician's Global Assessment*) rezultatu (0, 1) bili su ponovno randomizirani za primanje placebo ili lijeka Taltz tijekom dodatnih 48 tjedana (UNCOVER-1 i UNCOVER-2); bolesnici randomizirani za primanje placebo, etanercepta ili lijeka Taltz koji nisu ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0, 1) primali su lijek Taltz tijekom razdoblja do 48 tjedana.

Od 3866 bolesnika uključenih u ta placebom kontrolirana ispitivanja, njih 64% prethodno je za liječenje psorijaze primalo sistemsku terapiju (biološku terapiju, konvencionalnu sistemsku terapiju ili terapiju psoralenom i ultraljubičastim A zrakama [PUVA]), 43,5% ih je prethodno primalo

fototerapiju, 49,3% konvencionalnu sistemsku terapiju, a 26,4% biološku terapiju. Od ukupnog broja bolesnika, njih 14,9% prethodno je primalo najmanje jedan anti-TNF alfa lijek, a 8,7% ih je primalo inhibitor IL-12/IL-23. Na početku ispitivanja, 23,4% bolesnika imalo je psorijatični artritis u anamnezi.

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

Klinički odgovor u 12. tjednu

U ispitivanje UNCOVER-1 bilo je uključeno 1296 bolesnika. Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) za primanje placeba ili lijeka Taltz (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) tijekom 12 tjedana.

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

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)			Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna (N = 432)	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna (N = 433)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (čisto)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 4 ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT)

Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor

^a $p < 0,001$ u usporedbi s placebom

^b Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4 : placebo N = 374, Taltz 80 mg svaka 4 tjedna N = 379, Taltz 80 mg svaka 2 tjedna N = 391

U ispitivanje UNCOVER-2 bila su uključena 1224 bolesnika. Bolesnici su bili randomizirani (1:2:2:2) za primanje placeba, lijeka Taltz (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) ili etanercepta u dozi od 50 mg dvaput na tjedan tijekom 12 tjedana.

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

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna (N = 347)	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna (N = 351)	Etanercept 50 mg dvaput na tjedan (N = 358)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	4 (2,4)	253 (72,9) ^a	292 (83,2) ^a	129 (36,0)	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA "0" (čisto)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 4 ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT)

Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor

^a $p < 0,001$ u usporedbi s placebom

^b $p < 0,001$ u usporedbi s etanerceptom

^c $p < 0,01$ u usporedbi s placebom

^d Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4 : placebo N = 135, Taltz 80 mg svaka 4 tjedna N = 293, Taltz 80 mg svaka 2 tjedna N = 303, etanercept N = 306

U ispitivanje UNCOVER-3 bilo je uključeno 1346 bolesnika. Bolesnici su bili randomizirani (1:2:2:2) za primanje placeba, lijeka Taltz (80 mg svaka dva ili četiri tjedna nakon početne doze od 160 mg) ili etanercepta u dozi od 50 mg dvaput na tjedan tijekom 12 tjedana.

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

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna (N = 386)	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna (N = 385)	Etanercept 50 mg dvaput na tjedan (N = 382)	Taltz 80 mg svaka 4 tjedna	Taltz 80 mg svaka 2 tjedna
sPGA "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (čisto)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Smanjenje NRS rezultata za svrbež od ≥ 4 ^c	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji koju se namjeravalo liječiti (ITT)

Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor

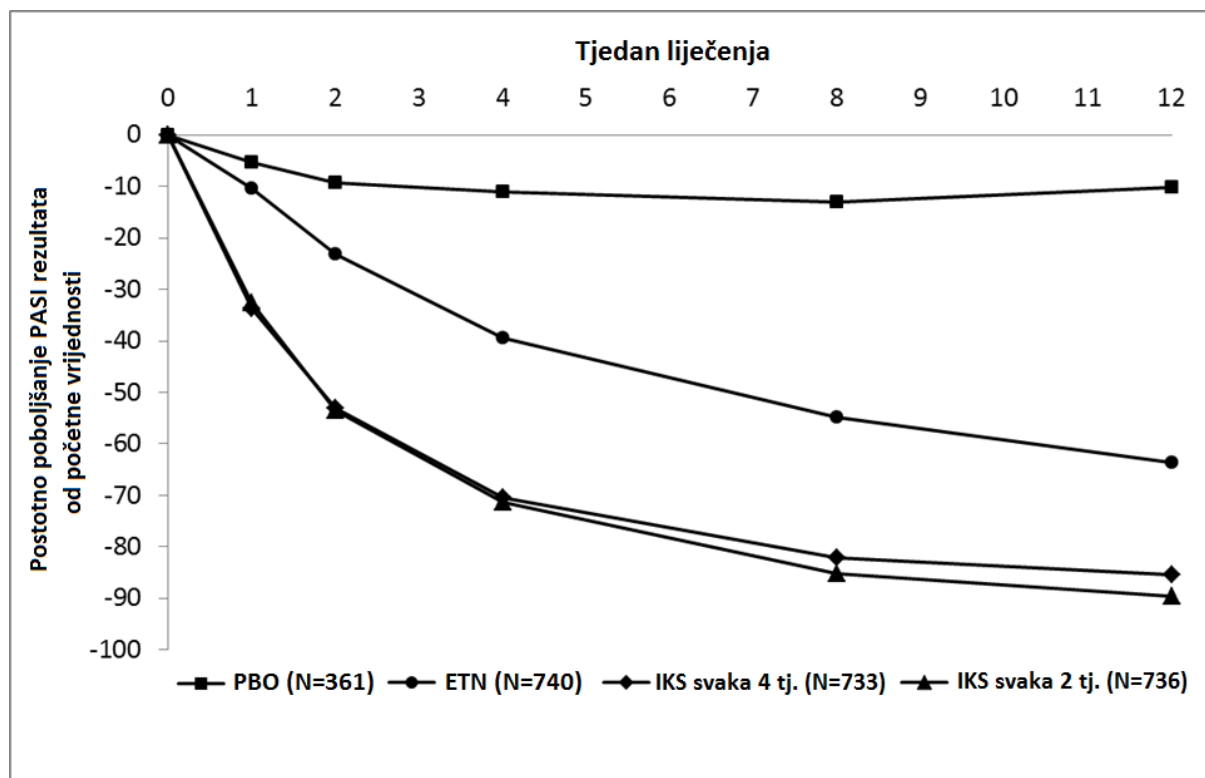
^a *p < 0,001 u usporedbi s placebom*

^b *p < 0,001 u usporedbi s etanerceptom*

^c *Bolesnici s početnim NRS rezultatom za svrbež od ≥ 4: placebo N = 158, Taltz 80 mg svaka 4 tjedna N = 313, Taltz 80 mg svaka 2 tjedna N = 320, etanercept N = 312*

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

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



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

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

U dvama kliničkim ispitivanjima koja su uključivala aktivan usporedni lijek (UNCOVER-2 i UNCOVER-3), stopa ozbiljnih štetnih događaja iznosila je 1,9% i uz etanercept i uz Taltz, dok je stopa prekida liječenja zbog štetnih događaja iznosila 1,2% uz etanercept i 2,0% uz Taltz. Stopa infekcija iznosila je 21,5% uz etanercept i 26,0% uz Taltz, a većina je događaja bila blage do umjerene težine. Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 0,4% uz etanercept i 0,5% uz Taltz.

Održavanje odgovora u 60. tjednu

Bolesnici izvorno randomizirani za primanje lijeka Taltz koji su ostvarili odgovor u 12. tjednu (tj. sPGA rezultat od 0, 1) u ispitivanjima UNCOVER-1 i UNCOVER-2 bili su ponovno randomizirani za dodatnih 48 tjedana primjene jednoga od sljedećih režima: placeba ili lijeka Taltz (80 mg svaka 4 tjedna ili svakih 12 tjedana).

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

Mjere ishoda	Broj bolesnika (%)				Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)	
	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / placebo (terapija održavanja) (N = 191)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / placebo (terapija održavanja) (N = 211)	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja) (N = 195)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja) (N = 221)	80 mg svaka 4 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja)	80 mg svaka 2 tjedna (uvodno liječenje) / 80 mg svaka 4 tjedna (terapija održavanja)
Održan sPGA rezultat "0" (čisto) ili "1" (minimalno)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Održan ili ostvaren sPGA rezultat "0" (čisto)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Održan ili ostvaren odgovor PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Održan ili ostvaren odgovor PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Održan ili ostvaren odgovor PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Kratice: N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu

Napomena: bolesnici za koje su nedostajali podaci klasificirali su se kao bolesnici koji nisu ostvarili odgovor

^a p < 0,001 u usporedbi s placebom

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

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0, 1) i kojima je ponovnom randomizacijom dodijeljen prekid liječenja (tj. primjena placeba), medijan vremena do relapsa (sPGA ≥ 3) iznosio je 164 dana prema objedinjenim podacima iz ispitivanja UNCOVER-1 i UNCOVER-2. Od tih je bolesnika njih 71,5% povratilo barem sPGA odgovor (0, 1) unutar 12 tjedana nakon ponovnog uvođenja liječenja lijekom Taltz u dozi od 80 mg svaka 4 tjedna.

Značajno veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na placebo i etanercept primijećena su kod psorijaze noktiju (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI]), psorijaze vlasišta (prema indeksu za ocjenjivanje težine psorijaze vlasišta [engl. *Psoriasis Scalp Severity Index*, PPSI]) i palmoplantarne psorijaze (prema indeksu za ocjenjivanje težine palmoplantarne psorijaze [engl. *Psoriasis Palmoplantar Severity Index*, PPASI]). Ta poboljšanja psorijaze noktiju, psorijaze vlasišta i palmoplantarne psorijaze bila su

održana u 60. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Taltz koji su ostvarili odgovor prema sPGA rezultatu (0,1) u 12. tjednu.

Kvaliteta života/ishodi koje prijavljuju bolesnici

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

Psorijatični artritis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Taltz ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III provedena u 780 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zgloba). Medijan trajanja bolesti, od postavljanja dijagnoze psorijatičnog artritisa, u bolesnika u ovim ispitivanjima (Klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis [engl. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR]) bio je 5,33 godine. Randomizirani bolesnici također su imali prisutne kožne lezije uzrokovane plak psorijazom (94,0%) ili dokumentiranu plak psorijazu u anamnezi, a njih 12,1% imalo je umjerenu do tešku plak psorijazu na početku ispitivanja. Više od 58,9% bolesnika s psorijatičnim artritismom je na početku ispitivanja imalo entezitis, a više od 22,3% njih daktilitis. U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bio odgovor ACR 20 (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) u 24. tjednu.

U ispitivanju SPIRIT-P1 (*Psoriatic Arthritis Study 1*) bolesnici s aktivnim psorijatičnim artritismom koji nisu prethodno liječeni biološkom terapijom bili su randomizirani za primanje supkutanih injekcija placeba, adalimumaba u dozi od 40 mg jedanput svaka 2 tjedna (s ulogom aktivne kontrolne skupine ispitivanja), lijeka Taltz u dozi od 80 mg jedanput svaka 2 tjedna ili lijeka Taltz u dozi od 80 mg jedanput svaka 4 tjedna. Oba režima liječenja lijekom Taltz uključivala su početnu dozu od 160 mg. U tom je ispitivanju 85,3% bolesnika prethodno primilo ≥ 1 konvencionalni DMARD, dok je 53% bolesnika istodobno primalo MTX u srednjoj tjednoj dozi od 15,8 mg; 67% bolesnika koji su istodobno primjenjivali MTX primalo je dozu od 15 mg ili više. Bolesnici u svim liječenim skupinama koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor u 16. tjednu primili su spasonosnu (*rescue*) terapiju (prilagodba osnovne terapije). Bolesnici koji su primali Taltz svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna nastavili su primati dozu lijeka Taltz za koju su prvotno bili randomizirani. Bolesnici koji su primali adalimumab ili placebo bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Taltz svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna u 16. ili 24. tjednu, ovisno o statusu postignutog odgovora.

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

prvotno bili randomizirani. Bolesnici koji su primali placebo bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Taltz svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna u 16. ili 24. tjednu, ovisno o statusu postignutog odgovora.

Znakovi i simptomi

Liječenje lijekom Taltz dovelo je do značajnog poboljšanja u vrijednostima mjerila aktivnosti bolesti u 24. tjednu u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6. Rezultati za djelotvornost u 24. tjednu ispitivanja SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2

Mjere ishoda	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz svaka 4 tjedna (N = 107)	Taltz svaka 2 tjedna (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz svaka 4 tjedna	Taltz svaka 2 tjedna	PBO (N = 118)	Taltz svaka 4 tjedna (N = 122)	Taltz svaka 2 tjedna (N = 123)	Taltz svaka 4 tjedna	Taltz svaka 2 tjedna	
					Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)					Razlika u stopi odgovora u odnosu na placebo (95% CI)		
Odgovor ACR 20, n (%)												
24. tjedan	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c	
Odgovor ACR 50, n (%)												
24. tjedan	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c	
Odgovor ACR 70, n (%)												
24. tjedan	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c	
Minimalna aktivnost bolesti, n (%)												
24. tjedan	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c	
ACR 50 i PASI 100 u bolesnika kojima je na početku ispitivanja koža zahvaćena psorijazom iznosila ≥ 3% površine tijela, n (%)												
24. tjedan	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c	

Kratice: ACR 20/50/70 = stopa odgovora od 20%/50%/70% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; ADA = adalimumab; BSA = površina tijela (body surface area); CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; n = broj bolesnika u specificiranoj kategoriji; NRI = eng. Non responder imputation; PASI 100 = poboljšanje indeksa zahvaćenosti i težine psorijaze za 100%; PBO = placebo.

Napomena: bolesnike koji su primili spasonosnu (rescue) terapiju u 16. tjednu, koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora za potrebe analize provedene u 24. tjednu. (NRI)

Istodobno primijenjeni konvencionalni DMARD-ovi uključivali su MTX, leflunomid i sulfasalazin.

^a p<0,05; ^b p<0,01; ^c p<0,001 u usporedbi s placebom.

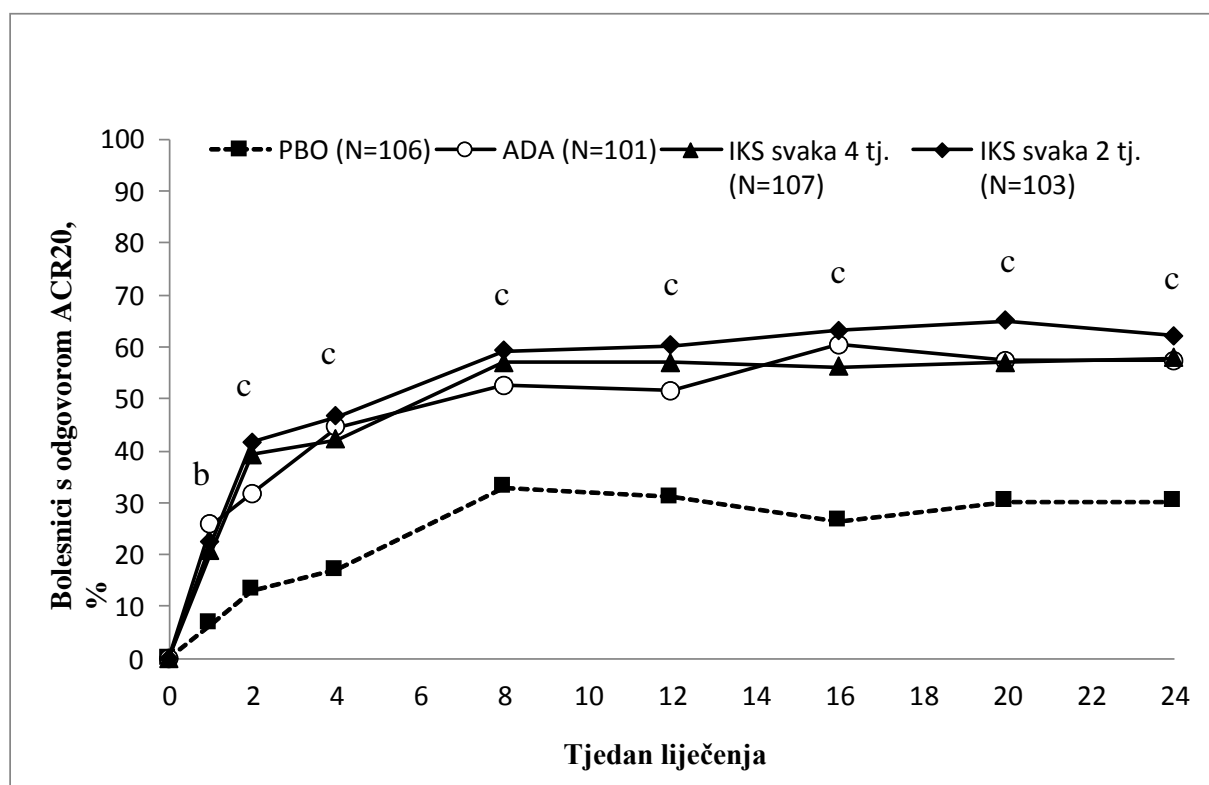
U bolesnika s od prije postojećim daktilitisom ili entezitisom, liječenje lijekom Taltz svaka 4 tjedna doveo je do poboljšanja daktilitisa i entezitisa u 24. tjednu, u usporedbi s placebom (povlačenje 78% u odnosu na 24%; p<0,001, te 39% u odnosu na 21%; p<0,01).

U bolesnika kojima je psorijazom zahvaćeno ≥3% površine tijela, poboljšanje čistoće kože u 12. tjednu mjereno kao 75% poboljšanje indeksa zahvaćenosti i težine psorijaze (PASI 75) bilo je 67% (94/141) kod bolesnika liječenih lijekom Taltz svaka 4 tjedna, te 9% (12/134) kod bolesnika liječenih placebom

($p < 0,001$). Udio bolesnika koji su postigli odgovor PASI 75, PASI 90 i PASI 100 u 24. tjednu bio je veći pri primjeni lijeka Taltz svaka 4 tjedna u odnosu na placebo ($p < 0,001$). U bolesnika koji su istodobno imali umjerenu do tešku psorijazu i psorijatični artritis, režim liječenja lijekom Taltz svaka 2 tjedna doveo je do značajno viših stopa odgovora PASI 90 i PASI 100 u usporedbi s placebom ($p < 0,001$) te je pokazao klinički značajnu korist u odnosu na režim primjene svaka 4 tjedna.

Odgovori na liječenje uz Taltz bili su značajno veći nego uz placebo već u 1. tjednu prema ACR 20, u 4. tjednu prema ACR 50 te u 8. tjednu prema ACR 70, a održali su se do kraja 24. tjedna.

Slika 2. Odgovor ACR 20 tijekom vremena do 24. tjedna u ispitivanju SPIRIT-P1



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

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

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

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

Djelotvornost i sigurnost lijeka Taltz dokazana je neovisno o dobi, spolu, rasi, trajanju bolesti, početnoj tjelesnoj težini, početnoj zahvaćenosti psorijazom, početnoj vrijednosti CRP-a, početnom DAS28-CRP rezultatu, istodobnoj primjeni kortikosteroida i prethodnom liječenju biološkim lijekom. Taltz je bio djelotvoran u bolesnika prethodno neliječenih biološkim lijekovima, onih prethodno

izloženih biološkim lijekovima i onih koji nisu odgovorili na prethodno liječenje biološkim lijekovima.

Radiološki odgovor

U ispitivanju SPIRIT-P1, inhibicija progresije strukturnog oštećenja ocjenjivala se radiološki, a izražavala se kao promjena ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *modified total Sharp Score*, mTSS) i rezultata za njegove pojedinačne sastavnice - eroziju i suženje zglobnog prostora u 24. odnosno 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Rezultati za 24. tjedan prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Promjena ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici u ispitivanju SPIRIT-P1

					Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz svaka 4 tjedna (N = 107)	Taltz svaka 2 tjedna (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz svaka 4 tjedna	Taltz svaka 2 tjedna
Početni rezultat, srednja vrijednost (standardna devijacija)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NP	NP
Promjena od početne vrijednosti u 24. tjednu, srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata (standardna pogreška)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;-0,09) ^b	-0,42 (-0,66;-0,19) ^c

Kratice: ADA = adalimumab; CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika u populaciji uključenoj u analizu; PBO = placebo.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ u usporedbi s placebom.

Taltz je inhibirao radiološku progresiju oštećenja zglobova (Tablica 7.) u 24. tjednu, te je postotak bolesnika bez radiološke progresije oštećenja zglobova (koja se definirala kao promjena početnog mTSS rezultata za $\leq 0,5$ bodova) od randomizacije do 24. tjedna iznosio je 94,8% uz Taltz svaka 2 tjedna ($p < 0,001$), 89,0% uz Taltz svaka 4 tjedna ($p = 0,026$), 95,8% uz adalimumab ($p < 0,001$), sve u usporedbi sa 77,4% uz placebo. U 52. tjednu srednja vrijednost promjene u usporedbi s početnom vrijednošću mTSS rezultata bila je 0,27 za placebo/Taltz svaka 4 tjedna, 0,54 za Taltz svaka 4 tjedna/Taltz svaka 4 tjedna te 0,32 za adalimumab/Taltz svaka 4 tjedna. Postotak bolesnika bez radiološke progresije oštećenja zglobova od randomizacije do 52. tjedna bio je 90,0% za placebo/Taltz svaka 4 tjedna, 85,6% za Taltz svaka 4 tjedna/Taltz svaka 4 tjedna te 89,4% za adalimumab/Taltz svaka 4 tjedna.

Tjelesna funkcija i kvaliteta života vezana uz zdravlje

U oba su ispitivanja (SPIRIT-P1 i SPIRIT P2) bolesnici liječeni lijekom Taltz svaka 2 tjedna ($p < 0,001$) odnosno svaka 4 tjedna ($p < 0,001$) ostvarili značajno poboljšanje tjelesne funkcije u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, što se ocjenjivalo indeksom onesposobljenosti prema Upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI) u 24. tjednu; to se poboljšanje održalo do 52. tjedna u ispitivanju SPIRIT-P1.

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

Imunizacije

U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika nisu utvrđeni sigurnosni problemi kod primjene dvaju inaktiviranih cjepiva (cjepiva protiv tetanusa i pneumokokne bolesti) nakon dviju doza iksekizumaba

(doza od 160 mg i druga doza od 80 mg dva tjedna kasnije). Međutim, podaci o imunizaciji nisu bili dostatni za zaključak o dovoljno dobrom imunom odgovoru na ta cjepiva nakon primjene lijeka Taltz.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

Izloženost (AUC) se proporcionalno povećavala u rasponu doza od 5 do 160 mg primijenjenih u obliku supkutane injekcije.

Psorijatični artritis

Farmakokinetička svojstva lijeka Taltz opažena u bolesnika s psorijatičnim artritisom bila su slična onima u bolesnika s plak psorijazom. Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu, bioraspoloživost lijeka Taltz u bolesnika s psorijatičnim artritisom kretala se u rasponu od 61% do 84%.

Starije osobe

Od 4204 bolesnika s plak psorijazom izložena lijeku Taltz u kliničkim ispitivanjima, ukupno je 301 bolesnik imao 65 ili više godina, dok je 36 bolesnika imalo 75 ili više godina. Od 1118 bolesnika s psorijatičnim artritismom izloženih lijeku Taltz u kliničkim ispitivanjima, ukupno su 122 bolesnika imala 65 ili više godina, dok je 6 bolesnika imalo 75 ili više godina.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj s ograničenim brojem starijih bolesnika (n = 94 u dobi od ≥ 65 godina i n = 12 u dobi od ≥ 75 godina), klirens je bio sličan u starijih bolesnika i onih mladih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
citratna kiselina, bezvodna
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Taltz se može čuvati izvan hladnjaka najviše 5 dana na temperaturi do 30 °C

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

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

Napunjena brizgalica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

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

Taltz koji je bio zamrznut ne smije se primijeniti.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Eli Lilly S.A.
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
iksekizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat; bezvodna citratna kiselina; natrijev klorid; polisorbat 80; voda za injekcije. **Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 napunjena štrcaljka s 1 ml otopine

2 napunjene štrcaljke s 1 ml otopine

3 napunjene štrcaljke s 1 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu pod kožu.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne koristiti ako je zaštitna naljepnica oštećena.

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Taltz

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
iksekizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat; bezvodna citratna kiselina; natrijev klorid; polisorbitat 80; voda za injekcije. **Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 napunjena brizgalica s 1 ml otopine

2 napunjene brizgalice s 1 ml otopine

3 napunjene brizgalice s 1 ml otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu pod kožu.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne koristiti ako je zaštitna naljepnica oštećena.

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Taltz

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom..

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Taltz 80 mg injekcija
iksekizumab
Primjena pod kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Taltz 80 mg otopina za injekciju
iksekizumab
Primjena pod kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki iksekizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Taltz i za što se koristi

Taltz sadrži djelatnu tvar iksekizumab.

Iksekizumab pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori interleukina (IL). Ovaj lijek djeluje tako da neutralizira aktivnost proteina koji se zove IL-17A i koji pospješuje psorijazu i psorijatični artritis.

Plak psorijaza

Taltz se koristi za liječenje kožne bolesti pod nazivom "plak psorijaza" u odraslih osoba s umjerenim do teškim oblikom te bolesti. Taltz ublažava znakove i simptome te bolesti.

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

Psorijatični artritis

Taltz se koristi za liječenje bolesti pod nazivom "psorijatični artritis", upalne bolesti zglobova koju često prati psorijaza. Ako imate psorijatični artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, primiti ćete Taltz za ublažavanje znakova i simptoma bolesti. Taltz se može koristiti sam ili zajedno s lijekom koji se zove metotreksat.

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Taltz

Nemojte primjenjivati Taltz

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego primijenite Taltz:

- ako trenutno imate neku infekciju ili ako imate dugotrajne ili opetovane infekcije
- ako imate Crohnovu bolest
- ako imate ulcerozni kolitis
- ako primate bilo koje drugo liječenje za psorijazu (poput imunosupresiva ili fototerapije ultraljubičastim svjetlom) ili za psorijatični artritis.

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

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije

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

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

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Taltz ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Taltz

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo. Ne smijete primiti određena cjepiva dok primjenjujete Taltz

Trudnoća i dojenje

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Taltz sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati Taltz

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

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

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

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

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

Koliko lijeka Taltz se primjenjuje i koliko dugo

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka Taltz Vam je potrebno i koliko dugo ga trebate primjenjivati.

Plak psorijaza

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

Psorijatični artritis

Za bolesnike s psorijatičnim artritisom koji uz to imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu:

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

Za ostale bolesnike s psorijatičnim artritisom:

- Prva doza je 160 mg (dvije injekcije od 80 mg), a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primjenjivat ćete dozu od 80 mg (jednu injekciju) svaka 4 tjedna.

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

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

Ako primijenite više lijeka Taltz nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili primijeniti Taltz

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

Ako prestanete primjenjivati Taltz

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

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

4. **Moguće nuspojave**

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

Ozbiljne nuspojave

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

Moguća ozbiljna infekcija (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi mogu uključivati:

- vrućicu, simptome nalik gripi, noćno znojenje
- umor ili nedostatak zraka, kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolan kožni osip praćen mjehurićima

Ozbiljna alergijska reakcija (može se javiti u do 1 na 1000 osoba) – znakovi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- nizak krvni tlak koji može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- teški svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

Ostale prijavljene nuspojave

Neke nuspojave su vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije gornjih dišnih putova praćene simptomima poput grlobolje i začepljena nosa (nazofarinitis)
- reakcije na mjestu injiciranja (npr. crvenilo kože, bol)

Neke nuspojave su česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- mučnina
- gljivične infekcije (tinea) poput atletskog stopala
- bol u stražnjem dijelu grla
- herpes usta, na koži i na sluznici (herpes simpleks, mukokutani)

Neke nuspojave su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- gljivična infekcija usne šupljine (oralna kandidijaza)
- gripa
- curenje iz nosa
- bakterijska kožna infekcija
- koprivnjača
- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)
- znakovi niskih vrijednosti bijelih krvnih stanica, poput vrućice, grlobolje ili vriedova u ustima zbog infekcija (neutropenija)
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- ekcem
- osip
- naglo oticanje tkiva u području vrata, lica, usta ili grla (angioedem)

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Taltz

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Taltz sadrži

- Djelatna tvar je iksekizumab.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su natrijev citrat, bezvodna citratna kiselina, natrijev klorid, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

Kako Taltz izgleda i sadržaj pakiranja

Taltz je otopina u prozirnoj staklenoj štrcaljki. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici iksekizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Taltz i za što se koristi

Taltz sadrži djelatnu tvar iksekizumab.

Iksekizumab pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori interleukina (IL). Ovaj lijek djeluje tako da neutralizira aktivnost proteina koji se zove IL-17A i koji pospješuje psorijazu i psorijatični artritis.

Plak psorijaza

Taltz se koristi za liječenje kožne bolesti pod nazivom "plak psorijaza" u odraslih osoba s umjerenim do teškim oblikom te bolesti. Taltz ublažava znakove i simptome te bolesti.

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

Psorijatični artritis

Taltz se koristi za liječenje bolesti pod nazivom "psorijatični artritis", upalne bolesti zglobova koju često prati psorijaza. Ako imate psorijatični artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, primiti ćete Taltz za ublažavanje znakova i simptoma bolesti. Taltz se može koristiti sam ili zajedno s lijekom koji se zove metotreksat.

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Taltz

Nemojte primjenjivati Taltz

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego primijenite Taltz:

- ako trenutno imate neku infekciju ili ako imate dugotrajne ili opetovane infekcije
- ako imate Crohnovu bolest
- ako imate ulcerozni kolitis
- ako primete bilo koje drugo liječenje za psorijazu (poput imunosupresiva ili fototerapije ultraljubičastim svjetlom) ili za psorijatični artritis.

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

Pripazite na infekcije i alergijske reakcije

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

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

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Taltz ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Taltz

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo. Ne smijete primiti određena cjepiva dok primjenjujete Taltz

Trudnoća i dojenje

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Taltz sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati Taltz

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

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

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

Jedna brizgalica sadrži jednu dozu lijeka Taltz (80 mg). Jednom brizgalicom može se primijeniti samo jedna doza. Brizgalica se ne smije tresti.

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

Koliko lijeka Taltz se primjenjuje i koliko dugo

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka Taltz Vam je potrebno i koliko dugo ga trebate primjenjivati.

Plak psorijaza

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

Psorijatični artritis

Za bolesnike s psorijatičnim artritisom koji uz to imaju i umjerenu do tešku plak psorijazu:

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

Za ostale bolesnike s psorijatičnim artritisom:

- Prva doza je 160 mg (dvije injekcije od 80 mg), a primjenjuje se injekcijom pod kožu. Nju Vam može dati liječnik ili medicinska sestra.
- Nakon prve doze primjenjivat ćete dozu od 80 mg (jednu injekciju) svaka 4 tjedna.

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

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

Ako primijenite više lijeka Taltz nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili primijeniti Taltz

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

Ako prestanete primjenjivati Taltz

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

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

4. **Moguće nuspojave**

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

Ozbiljne nuspojave

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

Moguća ozbiljna infekcija (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi mogu uključivati:

- vrućicu, simptome nalik gripi, noćno znojenje
- umor ili nedostatak zraka, kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolan kožni osip praćen mjehurićima

Ozbiljna alergijska reakcija (može se javiti u do 1 na 1000 osoba) – znakovi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- nizak krvni tlak koji može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- teški svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

Ostale prijavljene nuspojave

Neke nuspojave su vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije gornjih dišnih putova praćene simptomima poput grlobolje i začepljena nosa (nazofarinitis)
- reakcije na mjestu injiciranja (npr. crvenilo kože, bol)

Neke nuspojave su česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- mučnina
- gljivične infekcije (tinea) poput atletskog stopala
- bol u stražnjem dijelu grla
- herpes usta, na koži i na sluznici (herpes simpleks, mukokutani)

Neke nuspojave su manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- gljivična infekcija usne šupljine (oralna kandidijaza)
- gripa
- curenje iz nosa
- bakterijska kožna infekcija
- koprivnjača
- iscjedak iz oka praćen svrbežom, crvenilom i oticanjem (konjunktivitis)
- znakovi niskih vrijednosti bijelih krvnih stanica, poput vrućice, grlobolje ili vrijedova u ustima zbog infekcija (neutropenija)
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- ekcem
- osip
- naglo oticanje tkiva u području vrata, lica, usta ili grla (angioedem)

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Taltz

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Taltz sadrži

- Djelatna tvar je iksekizumab.
Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg iksekizumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su natrijev citrat, bezvodna citratna kiselina, natrijev klorid, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

Kako Taltz izgleda i sadržaj pakiranja

Taltz je otopina u prozirnoj staklenoj štrcaljki. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

Štrcaljka je uložena u jednodoznu brizgalicu za jednokratnu uporabu.

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

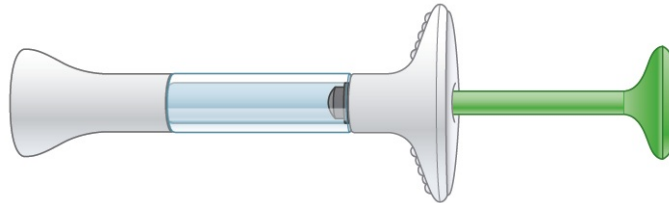
Ostali izvori informacija

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

Upute za uporabu

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

iksekizumab



Prije uporabe napunjene štrcaljke:

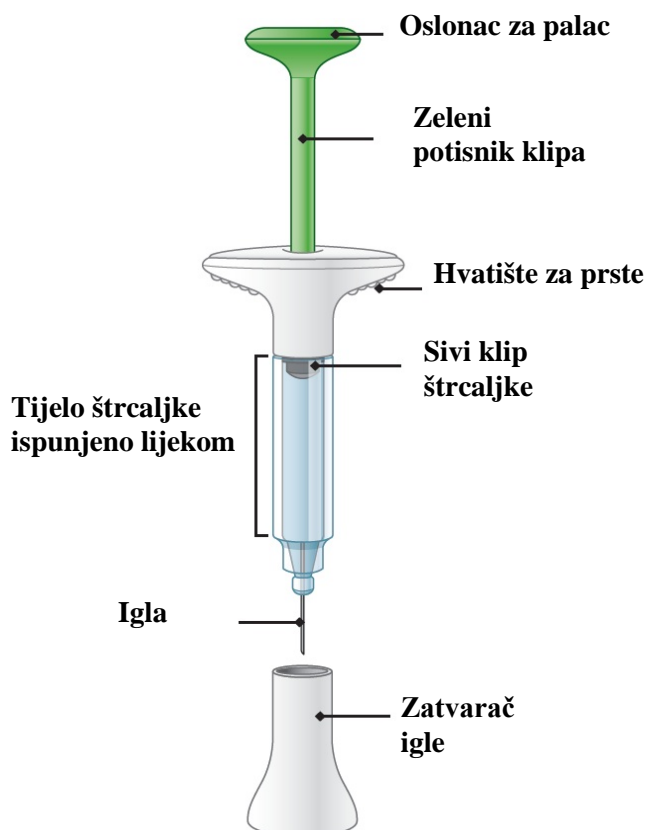
Važne stvari koje morate znati

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

UPUTE ZA UPORABU

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

Vodič kroz dijelove



1 PRIPREMITE SE

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

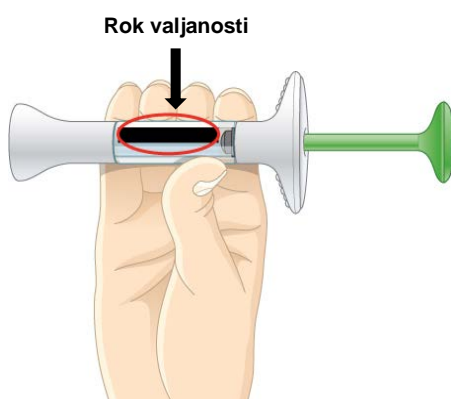


NEMOJTE koristiti nikakve izvore topline da biste ugrijali lijek, primjerice: mikrovalnu pećnicu, vruću vodu ili izravnu sunčevu svjetlost.

1b Pripremite pribor za primjenu injekcije:

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

1c



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

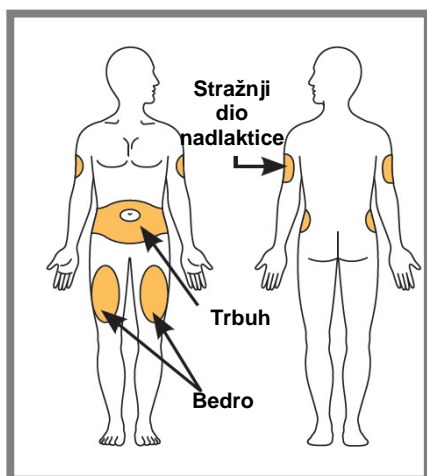
Lijek u štrcaljki mora biti bistar. Boja mu može varirati od bezbojne do žućkaste.

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

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

1d Operite ruke prije nego što injicirate lijek.

1e



Odaberite mjesto za injiciranje.

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

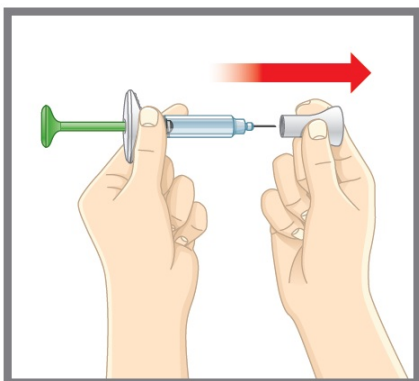
NEMOJTE injicirati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda niti u područja prekrivena ožiljcima ili strijama. **NEMOJTE** injicirati lijek unutar područja 2,5 cm oko pupka.

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

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

2 INJICIRAJTE

2a

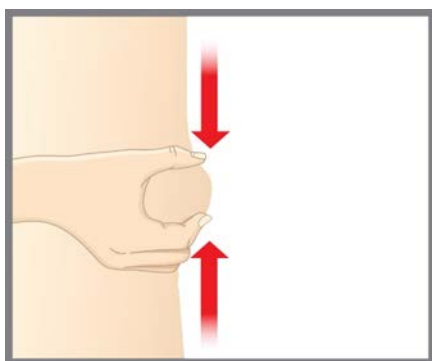


Skinite zatvarač igle i bacite ga.

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

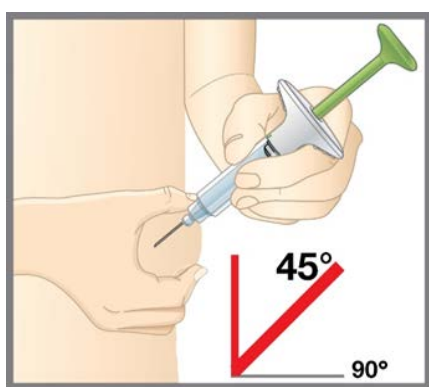
NEMOJTE dodirivati iglu.

2b



Nježno uhvatite nabor kože na mjestu gdje ćete injicirati lijek.

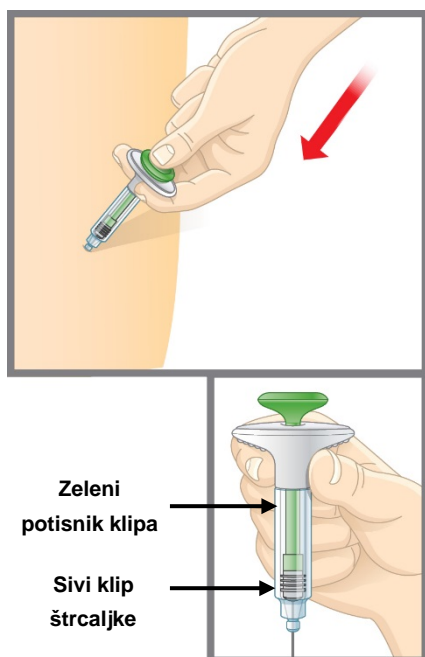
2c



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



2d



Potisnite klip.

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

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

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

3 ZAVRŠITE

3a



Zbrinite štrcaljku.

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

Pri zbrinjavanju štrcaljki i spremnika za oštre predmete:

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

Savjeti za sigurnu primjenu

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

Česta pitanja

P. Što ako vidim mjehuriće zraka u štrcaljki?

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

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

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

P. Što ako ne mogu potisnuti klip?

O Ako je klip zapeo ili je oštećen:

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

P. Kako ću znati je li injekcija završena?

O Kada je injekcija završena:

- - Zeleni potisnik klipa trebao bi se vidjeti kroz tijelo štrcaljke.
 - Sivi klip štrcaljke trebao bi biti potisnut sve do kraja štrcaljke.

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

Upute za uporabu

Taltz 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

iksekizumab



Prije uporabe napunjene brizgalice:

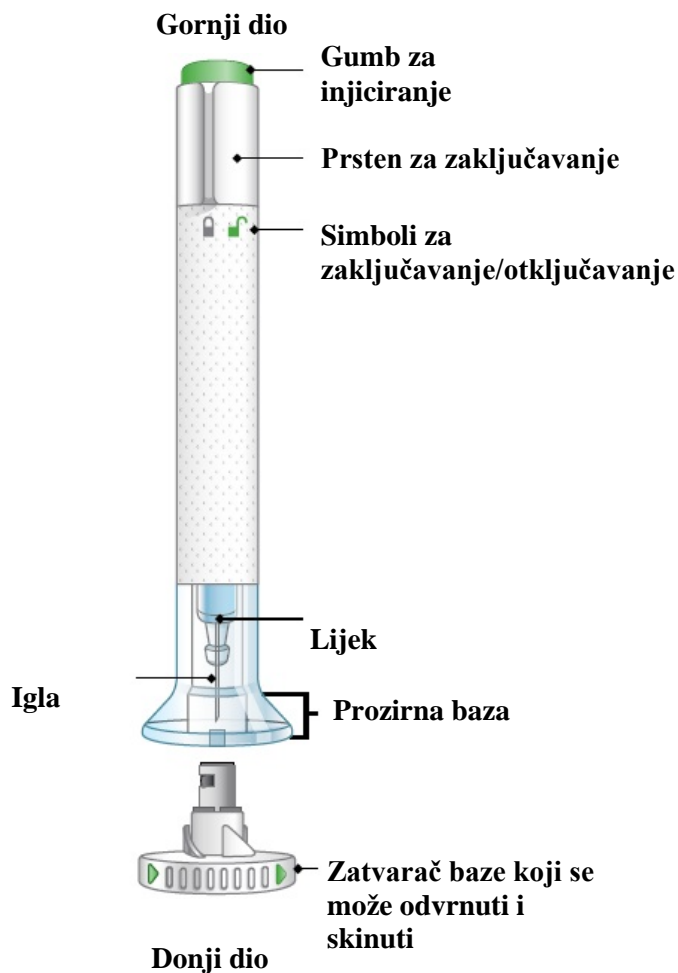
Važne stvari koje morate znati

- Prije nego što upotrijebite Taltz napunjenu brizgalicu, pročitajte i pažljivo slijedite sve upute za uporabu korak-po-korak. Sačuvajte upute za uporabu i pročitajte ih po potrebi.
- Napunjena brizgalica sadrži 1 dozu lijeka Taltz. Napunjena brizgalica namijenjena je SAMO ZA JEDNOKRATNU UPORABU.
- Napunjena brizgalica ne smije se tresti.
- Napunjena brizgalica sadrži staklene dijelove. Rukujte njome oprezno. Ako Vam padne na tvrdu površinu, nemojte je upotrijebiti. Upotrijebite novu napunjenu brizgalicu da biste primijenili injekciju.
- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu Vam pomoći odlučiti u koji ćete dio tijela injicirati dozu.
- Za više informacija o lijeku pročitajte uputu o lijeku Taltz koja se nalazi u ovoj kutiji.

UPUTE ZA UPORABU

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

Vodič kroz dijelove



1 PRIPREMITE SE

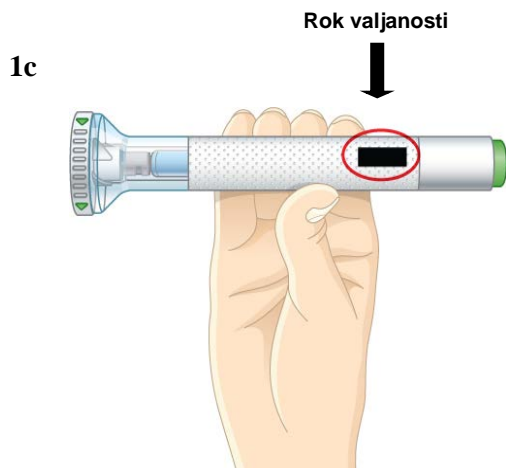
1a Izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka. Ostavite zatvarač baze na brizgatici dok ne budete spremni injicirati lijek. **Pričekajte 30 minuta** da se napunjena brizgatica ugrije na sobnu temperaturu prije nego što je upotrijebite.

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

1b Prikupite pribor za primjenu injekcije:

- 1 vatu natopljenju alkoholom
- 1 komad pamučne vate ili gaze
- 1 spremnik za oštre predmete za zbrinjavanje brizgalica





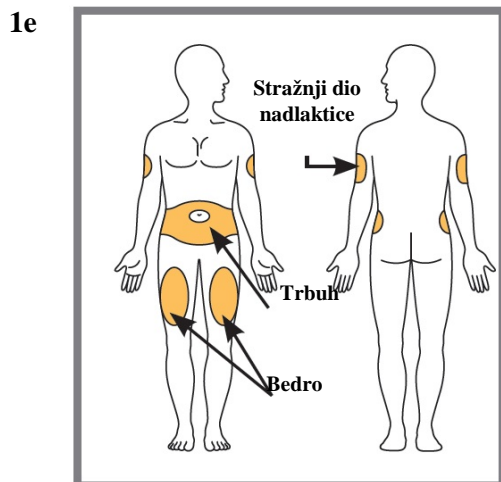
Pregledajte napunjenu brizgalicu. Provjerite naljepnicu. Uvjerite se da na naljepnici piše naziv Taltz.

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

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

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

1d Operite ruke prije nego što injicirate lijek.



Odaberite mjesto za injiciranje.

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

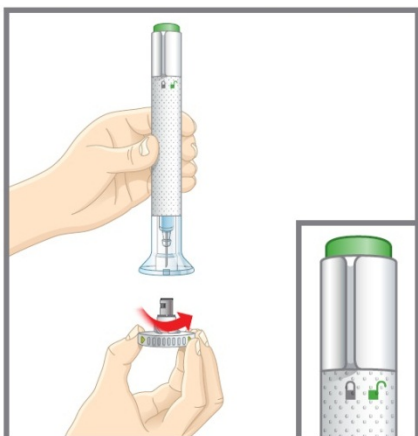
NEMOJTE injicirati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena ili tvrda niti u područja prekrivena ožiljcima ili strijama. **NEMOJTE** injicirati lijek unutar područja 2,5 cm oko pupka.

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

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

2 INJICIRAJTE

2a



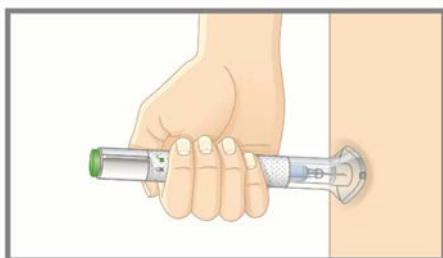
Provjerite da se prsten za zaključavanje nalazi u zaključanom položaju.

Ostavite zatvarač baze na brizgalici dok ne budete spremni injicirati lijek. **NEMOJTE** dodirivati iglu.

Odvrnite i skinite zatvarač baze.

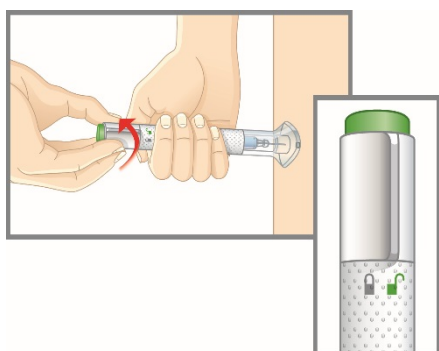
Bacite zatvarač baze u smeće. Zatvarač nećete morati vraćati na bazu – time biste mogli oštetiti iglu ili se slučajno ozlijediti.

2b



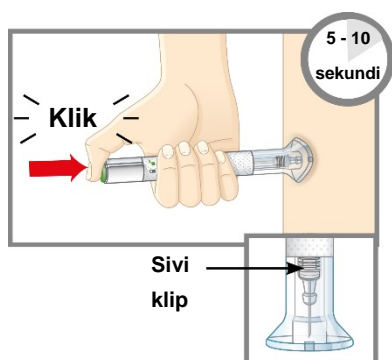
Položite prozirnu bazu ravno i čvrsto na kožu.

2c



Držite bazu položenom na koži, a zatim okrenite prsten za zaključavanje u otključan položaj. Sada ste spremni injicirati lijek.

2d



Pritisnite zeleni gumb za injiciranje. Čut ćete glasan klik.

Nastavite držati prozirnu bazu čvrsto priljubljenom uz kožu. Čut ćete drugi glasan klik približno 5 - 10 sekundi nakon prvoga. **Drugi glasan klik znak je da je injekcija završena.**

Vidjet ćete i sivi klip na vrhu prozirne baze.

Dignite brizgalicu s kože.

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

3 ZAVRŠITE

3a



Zbrinite brizgalicu.

NEMOJTE vraćati zatvarač na bazu. Brizgalicu zbrinite u spremnik za oštre predmete ili sukladno uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Pri zbrinjavanju brizgalice i spremnika za oštre predmete:

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

Savjeti za sigurnu primjenu

- Ako imate pitanja ili trebate pomoć s napunjenom brizgalicom, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako imate problema s vidom, NEMOJTE koristiti napunjenu brizgalicu bez pomoći osobe koja je obučena za njezinu uporabu.
- Čuvajte napunjenu brizgalicu izvan dohvata i pogleda djece.
- Ako nemate spremnik za oštre predmete, pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru gdje ga možete nabaviti.

Česta pitanja

P. Što ako vidim mjehuriće zraka u napunjenoj brizgalici?

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

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

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

P. Što ako otključam napunjenu brizgalicu i pritisnem zeleni gumb za injiciranje prije nego što odvrnem i skinem zatvarač baze?

- O.** Nemojte skinuti zatvarač baze. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

P. Moram li gumb za injiciranje držati pritisnutim do kraja injekcije?

- O.** Nije potrebno, ali možda ćete tako lakše držati napunjenu brizgalicu nepomičnom i čvrsto pritisnutom uz kožu.

P. Što ako se igla nije uvukla nakon injekcije?

- O.** Nemojte dodirivati iglu niti vraćati zatvarač na bazu. Zbrinite brizgalicu u neprobojan spremnik za oštre predmete koji se može zatvoriti. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

P. Što ako sam čuo više od 2 klika tijekom injekcije – 2 glasna i jedan tiši. Jesam li injicirao cijelu dozu?

- O.** Neki bolesnici mogu čuti tiši klik neposredno prije drugog glasnog klika. To je normalno. Nemojte odvojiti brizgalicu od kože prije nego što čujete drugi glasni klik.

P. Kako ću znati je li injekcija završena?

- O.** Nakon što pritisnete zeleni gumb za injekciju, čut ćete 2 glasna klika. Drugi klik znak je da je injekcija završena. Vidjet ćete i sivi klip na vrhu prozirne baze.

Za više informacija o ovom lijeku, pročitajte cjelovitu uputu o lijeku Taltz koja se nalazi u ovoj kutiji.