VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 80 mg iksekizumab i 1 ml.

Iksekizumab er fremstilt i CHO-celler ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis

Taltz er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Taltz er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn fra 6 år med kroppsvekt på minst 25 kg og hos ungdom, som er aktuelle for systemisk behandling.

Psoriasisartritt

Taltz, alene eller i kombinasjon med metotreksat, er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodfiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) (se pkt. 5.1).

Aksial spondylartritt

Ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondylartritt)
Taltz er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi.

Ikke-radiografisk aksial spondylartritt
Taltz er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er beregnet til bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring i diagnostisering og behandling av tilstander der det er indisert.

Dosering

Plakkpsoriasis hos voksne
Anbefalt dose er 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12 og deretter en vedlikeholdsdose på 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke (Q4W).

Pediatrisk plakkpsoriasis (6 år og eldre)
Sikkerhet og effekt er ikke tilgjengelig hos barn under 6 år (se pkt. 5.1). Tilgjengelige data støtter ikke doser tilpasset kroppsvekt under 25 kg. Den anbefalte dosen gitt som subkutan injeksjon hos barn er basert på følgende vektkategorier:

Barnets kroppsvekt	**Anbefalt startdose (uke 0)**	**Anbefalt dose hver 4. uke (Q4W), deretter**
Over 50 kg	160 mg (to injeksjoner à 80 mg)	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

Til barn som forskrives 80 mg kan Taltz brukes direkte fra den ferdigfylte sprøyten.
For instruksjon for tilberedning av Taltz 40 mg, se pkt. 6.6. Doser mindre enn 80 mg skal tilberedes av helsepersonell. Taltz anbefales ikke til bruk hos barn med kroppsvekt under 25 kg. Pediatrisk kroppsvekt skal registreres og jevnlig sjekkes igjen før dosen gis.

Psoriasisartritt
Anbefalt dose er 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke. Hos pasienter med samtidig psoriasisartritt og moderat til alvorlig plakkpsoriasis er anbefalt doseringsregime det samme som for plakkpsoriasis.

Aksial spondylartritt (radiografisk og ikke-radiografisk)
Anbefalt dose er 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke (se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon).

For alle indikasjonene (plakkpsoriasis hos voksne og barn, psoriasisartritt, aksial spondylartritt) bør seponering av behandling vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 til 20 uker med behandling. Enkelte pasienter som har delvis respons ved oppstart av behandling, kan fortsatt få bedring ved behandling utover 20 uker.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)
Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).
Det er begrenset med informasjon om pasienter i alderen ≥ 75 år.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon
Taltz er ikke undersøkt i disse pasientgruppene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk plakkpsoriasis (kroppsvekt under 25 kg og yngre enn 6 år)
Det er ikke relevant å bruke Taltz hos barn med kroppsvekt under 25 kg og under 6 år til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Pediatrisk psoriasisartritt
Sikkerhet og effekt av Taltz hos barn og ungdom i alderen 2 til 18 år til behandling av psoriasisartritt (en klasse innenfor juvenil idiopatisk artritt) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er ikke relevant å bruke Taltz hos barn under 2 år ved indikasjonen psoriasisartritt.

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk

Taltz gis som subkutan injeksjon. Injeksjonsstedet kan varieres. Dersom det er mulig bør hudområder som er berørt av psoriasis unngås ved valg av injeksjonssted. Oppløsningen/sprøyten skal ikke ristes.

Etter grundig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk og dersom helsepersonell vurderer at det er hensiktsmessig, kan pasienten injisere Taltz selv. Legen bør imidlertig sikre at pasienten får tilstrekkelig oppfølging. Omfattende instruksjoner for administrering gis i pakningsvedlegget og i bruksanvisningen.

Doser lavere enn 80 mg som krever tilpasning av dose skal administreres av helsepersonell.

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk relevante aktive infeksjoner (f.eks. tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Behandling med Taltz er forbundet med en økt hyppighet av infeksjoner, som f.eks. øvre luftveisinfeksjon, oral candidiasis, konjunktivitt og tineainfeksjoner (se pkt. 4.8).

Taltz bør brukes med forsiktighet hos pasienter med klinisk relevante kroniske infeksjoner eller ved sykdomshistorie med tilbakevendende infeksjoner. Pasienter skal informeres om å søke medisinsk rådgivning ved tegn eller symptomer som kan tyde på infeksjon. Dersom en infeksjon utvikles, skal pasienten overvåkes nøye, og Taltz skal seponeres dersom pasienten ikke responderer på standardbehandling eller infeksjonen blir alvorlig. Behandling med Taltz skal ikke gjenopptas før infeksjonen er leget.

Taltz skal ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (TB). TB-behandling skal vurderes før oppstart av Taltz hos pasienter med latent TB.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert enkelte tilfeller av anafylaksi, angioødem, urtikaria og sjeldne, sene (10-14 dager etter injeksjon), alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, som inkluderer omfattende urtikaria, dyspné og høye antistofftitre, er rapportert. Dersom en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår, skal administrering av Taltz seponeres øyeblikkelig og hensiktsmessig behandling igangsettes.

Betennelsessykdommer i tarmen (inkludert Crohns sykdom og ulcerøs kolitt)

Nye eller forverrede tilfeller av betennelsessykdommer i tarmen er rapportert med iksekizumab (se pkt. 4.8). Iksekizumab anbefales ikke til pasienter med en betennelsessykdom i tarmen. Dersom en

pasient utvikler tegn og symptomer på betennelsessykdom i tarmen eller forverring av eksisterende betennelsessykdom i tarmen bør iksekizumab seponeres og relevant medisinsk behandling startes.

Immunisering

Taltz skal ikke brukes sammen med levende vaksiner. Data på reaksjoner på levende vaksiner foreligger ikke. Data for respons på inaktiverte vaksiner er utilstrekkelige (se pkt. 5.1)

Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 80 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet av Taltz i kombinasjon med andre immunmodulerende midler eller fototerapi er ikke undersøkt i studier av plakkpsoriasis.
I farmakokinetiske populasjonsanalyser ble clearance av iksekizumab ikke påvirket ved samtidig administrasjon av orale kortikosteroider, NSAIDs, sulfasalazin eller metotreksat.

Cytokrom P450-substrater

Resultater fra en interaksjonsstudie hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis har vist at 12 ukers administrasjon av iksekizumab i kombinasjon med substanser som metaboliseres via CYP3A4 (dvs. midazolam), CYP2C9 (dvs. warfarin), CYP2C19 (dvs. omeprazol), CYP1A2 (dvs. koffein) eller CYP2D6 (dvs. dekstrometorfan), ikke har klinisk signifikant påvirkning på farmakokinetikken av disse substansene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 10 uker etter behandling.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av iksekizumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Taltz under graviditet.

Amming

Det er ukjent om iksekizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, eller om det absorberes systemisk etter inntak. Iksekizumab skilles imidlertid ut i små mengder i melken hos cynomolgusaper. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Taltz skal avsluttes.

Fertilitet

Effekten av iksekizumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter vedrørende fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Taltz har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste rapporterte bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet (15,5 %) og øvre luftveisinfeksjoner (16,4 %) (hyppigst nasofaryngitt).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter etter markedsføring (tabell 1) er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende inndeling: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000).

Totalt 8956 pasienter ble behandlet med Taltz i blindede og åpne kliniske studier av plakkpsoriasis, psoriasisartritt, aksial spondylartritt og andre autoimmune tilstander. Av disse ble 6385 pasienter eksponert for Taltz i minst ett år. Dette tilsvarer en kumulativ eksponering på 19833 pasientår, og 196 barn som til sammen tilsvarer eksponering over 207 pasientår.

Tabell 1. Bivirkninger i kliniske studier og rapporter etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon
	Vanlige	Tineainfeksjon, herpes simplex (mukokutan)
	Mindre vanlige	Influensa, rhinitt, oral candidiasis, konjunktivitt, cellulitt
	Sjeldne	Øsofaguscandidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Nøytropeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Angioødem
	Sjeldne	Anafylaksi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Betennelsessykdom i tarmen
Hud og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Urticaria, utslett, eksem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet[a]

[a] *Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet
De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet som ble sett var erytem og smerter. Disse reaksjonene var i hovedsak milde til moderate i alvorlighet, og førte ikke til seponering av Taltz. I

plakkpsoriasisstudiene hos voksne var reaksjoner på injeksjonsstedet mer vanlig hos personer med kroppsvekt < 60 kg sammenlignet med gruppen med kroppsvekt ≥ 60 kg (25 % vs 14 % for Q2W- og Q4W gruppene kombinert). I psoriasisartrittstudiene var reaksjoner på injeksjonsstedet mer vanlig hos personer med kroppsvekt < 100 kg sammenlignet med gruppen med kroppsvekt ≥ 100 kg (24 % vs 13 % for Q2W- og Q4W gruppene kombinert). I studiene på aksial spondylartritt var reaksjoner på injeksjonsstedet tilsvarende hos pasienter med en kroppsvekt på < 100 kg sammenlignet med gruppen med en kroppsvekt ≥ 100 kg (14 % vs. 9 % for Q2W- og Q4W gruppene kombinert). Den økte frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet for Q2W- og Q4W gruppene kombinert førte ikke til økt seponering i verken plakkpsoriasis-, psoriasisartritt- eller aksial spondylartrittstudiene.

Resultatene beskrevet ovenfor ble oppnådd med den opprinnelige formuleringen av Taltz. En enkeltblindet, randomisert cross-over-studie med 45 friske forsøkspersoner sammenlignet den opprinnelige formuleringen med den reviderte, sitratfrie formuleringen. Det ble oppnådd statistisk signifikant lavere VAS smertescore med den sitratfrie kontra den originale formuleringen under injeksjon (forskjell i LS gjennomsnittlig VAS-score -21,69) og 10 min etter injeksjon (forskjell i LS gjennomsnittlig VAS-score -4,47).

Infeksjoner
I den placebokontrollerte perioden av de kliniske fase III- studiene av plakkpsoriasis hos voksne ble infeksjoner rapportert hos 27,2 % av pasientene som ble behandlet med Taltz i opptil 12 uker sammenlignet med 22,9 % av pasientene som fikk placebo.

De fleste infeksjonene var ikke-alvorlige og av mild til moderat alvorlighetsgrad. I de fleste tilfellene var seponering av behandling ikke nødvendig. Alvorlige infeksjoner oppstod hos 13 (0,6 %) av pasientene behandlet med Taltz og hos 3 (0,4 %) av pasientene behandlet med placebo (se pkt. 4.4). Gjennom hele behandlingsperioden ble infeksjoner rapportert hos 52,8 % av pasientene behandlet med Taltz (46,9 per 100 pasientår). Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 1,6 % av pasientene behandlet med Taltz (1,5 per 100 pasientår).

Infeksjonsrater observert i kliniske studier av psoriasisartritt og aksial spondylartritt var tilsvarende de som ble observert i studiene av plakkpsoriasis, med unntak av bivirkningsfrekvensene for influensa og konjunktivitt, som var vanlig hos pasienter med psoriasisartritt.

Laboratorievurdering av nøytropeni og trombocytopeni
Av pasientene som fikk Taltz i studiene av plakkpsoriasis, utviklet 9 % nøytropeni. I de fleste tilfellene var antall nøytrofile i blod ≥ 1000 celler/mm^3. Slike nøytropeninivåer kan vedvare, svinge eller være forbigående. Av pasientene som fikk Taltz utviklet 0,1 % nøytrofilverdier < 1000 celler/mm^3. Generelt var det ikke nødvendig å seponere Taltz ved nøytropeni. Tre (3) % av pasientene hadde en endring fra normal baselineverdi for blodplater til < 150 000 - ≥75 000 blodplater/mm^3. Trombocytopeni kan vedvare, svinge eller være forbigående.

Frekvensen av nøytropeni og trombocytopeni i de kliniske studiene av psoriasisartritt og aksial spondylartritt var tilsvarende den som ble observert i studiene av plakkpsoriasis.

Immunogenisitet
Omtrent 9-17 % av voksne pasienter med plakkpsoriasis som ble behandlet med det anbefalte doseregimet for Taltz utviklet antistoff overfor legemidlet. De fleste av disse pasientene hadde lave titre og var ikke forbundet med redusert klinisk respons i opptil 60 uker med behandling. Cirka 1 % av pasientene behandlet med Taltz hadde imidlertid bekreftet nøytraliserende antistoff forbundet med lave legemiddelkonsentrasjoner og redusert klinisk respons.

Hos pasienter med psoriasisartritt som ble behandlet i opptil 52 uker med det anbefalte doseringsregimet for Taltz, utviklet omtrent 11 % antistoffer overfor legemidlet. De fleste av disse pasientene hadde lave titre og omtrent 8 % hadde fått bekreftet nøytraliserende antistoffer. Det ble ikke observert noen åpenbar forbindelse mellom nøytraliserende antistoffer og påvirkning av legemiddelkonsentrasjon eller effekt.

Hos pediatriske psoriasispasienter som ble behandlet i opptil 12 uker med det anbefalte doseringsregimet for Taltz, utviklet 21 pasienter (18 %) antistoffer overfor legemidlet. Omtrent halvparten hadde lave titre og 5 pasienter (4 %) hadde bekreftet nøytraliserende antistoffer forbundet med lave legemiddelkonsentrasjoner. Det var ingen sammenheng med klinisk respons eller bivirkninger.

Hos pasienter med radiografisk aksial spondylartritt som ble behandlet med anbefalt Taltz doseregime i opptil 16 uker, utviklet 5,2 % antistoffer overfor legemidlet, hvorav majoriteten hadde lave titre og 1,5 % (3 pasienter) hadde nøytraliserende antistoffer (NAb). Hos disse 3 pasientene hadde NAb-positive prøver lave ikseekizumabkonsentrasjoner, og ingen av disse pasientene oppnådde en ASAS 40-respons. Hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt som ble behandlet med anbefalt Taltz doseregime i opptil 52 uker, utviklet 8,9 % antistoff overfor legemidlet som alle hadde lave titre. Ingen pasienter hadde nøytraliserende antistoffer og det ble ikke observert noen tydelig sammenheng mellom antistoffdannelse og legemiddelkonsentrasjon, effekt eller sikkerhet.

En sammenheng mellom immunogenisitet og bivirkninger som følge av behandling er ikke fullstendig klarlagt på tvers av alle indikasjonene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen observert hos barn med plakkpsoriasis behandlet med Taltz hver 4. uke er i samsvar med sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter med plakkpsoriasis, med unntak av frekvens for konjunktivitt, influensa og urticaria som var vanlige. Betennelsessykdom i tarmen var fortsatt en mindre vanlig bivirkning, men hyppigere observert hos pediatriske pasienter enn hos voksne pasienter. I den pediatriske kliniske studien forekom Crohns sykdom hos 0,9 % av pasientene i Taltz-gruppen og 0 % av pasientene i placebogruppen i løpet av den placebokontrollerte perioden på 12 uker. Crohns sykdom forekom hos totalt 4 personer behandlet med Taltz (2,0 %) i de kombinerte placebokontrollerte og vedlikeholdsperiodene i den pediatriske kliniske studien.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Doser opptil 180 mg har blitt gitt subkutant i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Overdoser på opptil 240 mg, gitt som en enkel subkutan administrasjon i kliniske studier, er rapportert uten alvorlige bivirkninger.
Ved overdose anbefales det at pasientene overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger, og at hensiktsmessig symptomatisk behandling startes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C13

Virkningsmekanisme

Iksekizumab er et IgG4 monoklonalt antistoff som bindes med høy affinitet (< 3 pM) og spesifisitet til interleukin 17A (både IL-17A og IL-A/F). Forhøyede konsentrasjoner av IL-17A har vært involvert i patogenesen av psoriasis ved å fremme proliferasjon og aktivering av keratinocytter, og i patogenesen av psoriasisartritt og aksial spondylartritt ved å drive inflammasjon som leder til erosiv beinskade og

patologisk ny beindannelse. Nøytralisering av IL-17A med iksekizumab hemmer disse prosessene. Iksekizumab binder ikke til ligandene IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E eller IL-17F.

In vitro bindingsanalyser har bekreftet at iksekizumab ikke binder til humane Fc-gamma reseptorer I, IIa og IIIa, eller til komplementkomponent C1q.

Farmakodynamiske effekter

Iksekizumab modulerer biologisk respons som er indusert eller regulert av IL-17A. Basert på data fra hudbiopsi med psoriasis fra en fase I-studie, var det en doserelatert trend mot redusert tykkelse av epidermis, antallet keratinocytter i proliferasjon, T-celler og dendrittiske celler, samt reduksjon i lokale betennelsesmarkører fra baseline til dag 43. Som en direkte konsekvens reduserer behandling med iksekizumab erytem, hardhet og flassing i plakkpsoriasislesjoner.

Det er vist at Taltz reduserer (innen 1 uke fra behandlingsstart) nivåene av C-reaktivt protein, som er en inflammasjonsmarkør.

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis hos voksne

Effekt og sikkerhet av Taltz ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase- III studier hos voksne pasienter (N=3866) med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som var aktuelle for fototerapi eller systemisk behandling (UNCOVER-1, UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Effekt og sikkerhet av Taltz versus etanercept ble også evaluert (UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Pasienter som var randomisert til å få Taltz og som også var sPGA-respondere (0, 1) ved uke 12 (static Physicians Global Assessment) ble re-randomisert til å få enten placebo eller Taltz i ytterligere 48 uker (UNCOVER-1 og UNCOVER-2). Pasienter som var randomisert til placebo, etanercept eller Taltz som var sPGA-ikke-respondere (nådde ikke sPGA 0 eller 1) fikk Taltz i opptil 48 uker. I tillegg ble langtidseffekt og sikkerhet evaluert i alle tre studiene i opptil totalt 5 år hos pasienter som deltok i hele studien.

64 % av pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling (biologisk, konvensjonell systemisk eller psoralen og ultrafiolett A (PUVA)), 43,5 % tidligere fototerapi, 49,3 % tidligere konvensjonell systemisk terapi og 26,4 % tidligere biologisk behandling. 14,9 % hadde fått minst en TNF-alfa-hemmer og 8,7 % en IL-12/IL-23-hemmer. 23,4 % av pasientene hadde psoriasisartritt i anamnesen ved baseline.

I alle tre studiene var det kombinerte primære endepunktet andel pasienter som oppnådde en PASI 75-respons (Psoriasis Area and Severity Index) og en sPGA-respons på "0" ("tilhelet") eller 1 ("nesten tilhelet") ved uke 12 versus placebo. Median PASI-score ved baseline varierte fra 17,4 til 18,3. 48,3 % til 51,2 % av pasientene hadde en sPGA-score ved baseline som var alvorlig eller svært alvorlig, og gjennomsnittet på en numerisk skala for kløe («Itch Numeric Rating Scale», Itch NRS) varierte fra 6,3 til 7,1 ved baseline.

Klinisk respons ved uke 12
UNCOVER-1 randomiserte 1296 pasienter (1:1:1) til å få enten placebo eller Taltz (80 mg hver 2. eller 4. uke etter en oppstartsdose på 160 mg) i 12 uker.

Tabell 2. Effektresultater ved uke 12 i UNCOVER-1

Endepunkter	Antall pasienter (%)			Forskjell fra placebo i responsrate (95 % KI)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 432)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 433)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke
sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	14 (3,2)	330 (76,4)[a]	354 (81,8)[a]	73,1 (68,8, 77,5)	78,5 (74,5, 82,5)
sPGA på "0" ("tilhelet")	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)
Itch NRS reduksjon ≥ 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)

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen
Merk: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere
[a] *p < 0,001 sammenlignet med placebo*
[b] *Pasienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 374, Taltz 80 mg hver 4. uke N = 379, Taltz 80 mg hver 2. uke N = 391*

UNCOVER-2 randomiserte 1224 pasienter (1:2:2:2) til å enten få placebo, eller Taltz (80 mg hver 2. eller 4. uke, etter en oppstartsdose på 160 mg) eller etanercept 50 mg to ganger i uken i 12 uker.

Tabell 3. Effektresultater ved uke 12 i UNCOVER-2

Endepunkter	Antall pasienter (%)				Forskjell fra placebo i responsrate (95 % KI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 347)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 351)	Etanercept 50 mg to ganger i uken (N = 358)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke
sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	4 (2,4)	253 (72,9)[a,b]	292 (83,2)[a,b]	129 (36,0)[a]	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
sPGA på "0" ("tilhelet")	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)
Itch NRS reduksjon ≥ 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)

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen
Merk: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere
[a] *p < 0,001 sammenlignet med placebo;* [b] *p < 0,001 sammenlignet med etanercept*
[c] *p < 0,01 sammenlignet med placebo*
[d] *Pasienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 135, Taltz 80 mg hver 4. uke N = 293, Taltz 80 mg hver 2. uke N = 303, etanercept N = 306*

UNCOVER-3 randomiserte 1346 pasienter (1:2:2:2) til å enten få placebo, eller Taltz (80 mg hver 2. eller 4. uke, etter en oppstartsdose på 160 mg) eller etanercept 50 mg to ganger i uken i 12 uker.

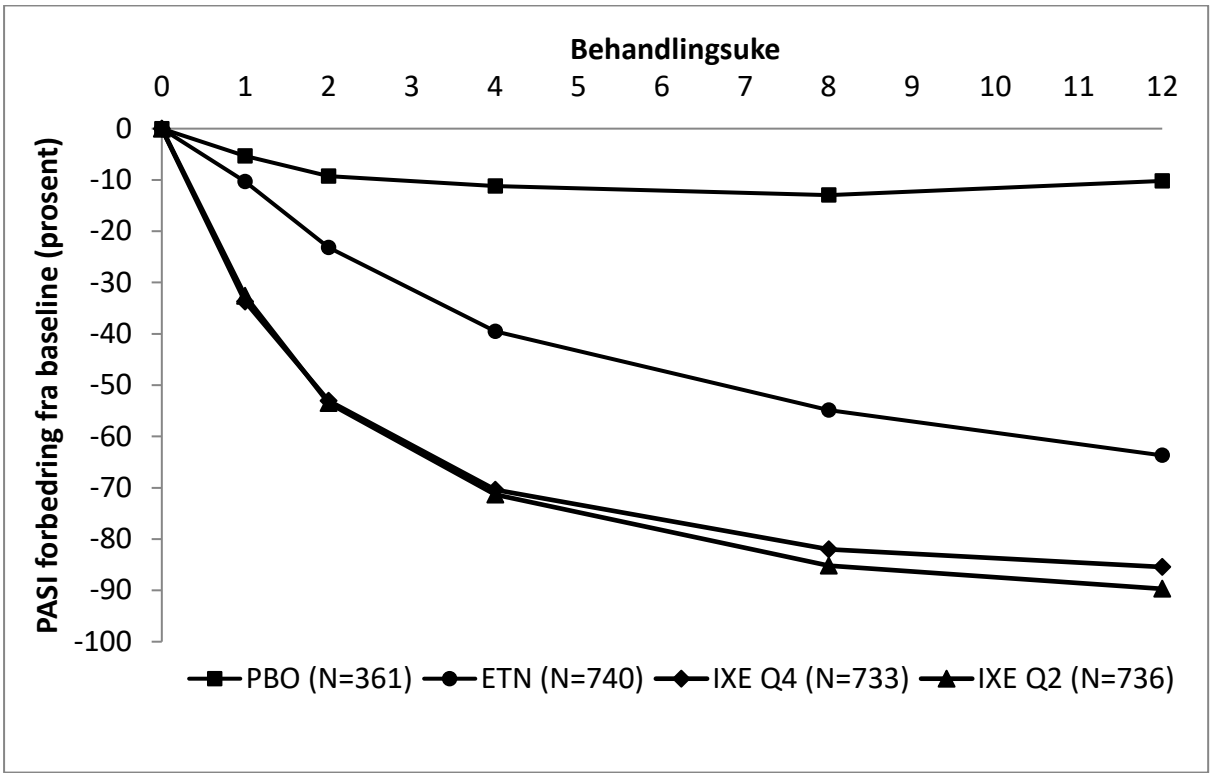
Tabell 4. Effektresultater ved uke 12 i UNCOVER-3

Endepunkter	Antall pasienter (%)				Forskjell fra placebo i responsrate (95 % KI)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 386)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 385)	Etanercept 50 mg to ganger i uken (N = 382)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke
sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	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 på "0" ("tilhelet")	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)
Itch NRS reduksjon ≥ 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)

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen
MERK: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere
[a] *p < 0,001 sammenlignet med placebo*
[b] *p < 0,001 sammenlignet med etanercept*
[c] *Pasienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 158, Taltz 80 mg hver 4. uke N = 313, Taltz 80 mg hver 2. uke N = 320, etanercept N = 312*

Taltz var forbundet med en raskt innsettende effekt med > 50 % reduksjon i gjennomsnittlig PASI ved uke 2 (figur 1). Prosentandelen pasienter som fikk PASI 75 var signifikant høyere for Taltz sammenlignet med placebo og etanercept så tidlig som i uke 1. Cirka 25 % av pasientene behandlet med Taltz nådde en PASI-score på < 5 ved uke 2, mer enn 55 % oppnådde PASI-score < 5 ved uke 4 og dette økte til 85 % ved uke 12 (sammenlignet med 3 %, 14 % og 50 % for etanercept). Signifikant forbedring i alvorlighetsgraden av kløe ble sett ved uke 1 hos pasienter behandlet med Taltz.

Figur 1. PASI-score, prosentvis forbedring ved hvert besøk etter baseline (mBOCF) i intent-to-treat populasjonen under induksjonsdoseringsperioden - UNCOVER-2 og UNCOVER-3



Effekt og sikkerhet av Taltz ble vist uavhengig av alder, kjønn, rase, kroppsvekt, PASI alvorlighetsgrad ved baseline, hvor på kroppen plakket er, samtidig psoriasisartritt og tidligere behandling med et biologisk legemiddel. Taltz var effektivt hos pasienter som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling eller behandling med biologisk legemiddel, hos pasienter som tidligere hadde fått behandling med biologisk legemiddel/TNF-hemmer og hos pasienter der behandling med biologisk legemiddel/TNF-hemmer ikke hadde hatt effekt.

For pasienter som ble identifisert som sPGA ikke-respondere (nådde ikke 0 eller 1) på etanercept ved uke 12 i UNCOVER-2 (N = 200), og som byttet over til Taltz 80 mg hver 4. uke etter en utvaskingsperiode på 4 uker, nådde henholdsvis 73 % og 83,5 % av pasientene sPGA (0, 1) og PASI 75 etter 12 ukers behandling med Taltz.

I de 2 kliniske studiene som inkluderte en aktiv komparator (UNCOVER-2 og UNCOVER-3) var frekvensen av alvorlige bivirkninger på 1,9 % for både etanercept og Taltz, og frekvensen for seponering som følge av bivirkninger var 1,2 % for etanercept og 2,0 % for Taltz. Infeksjonsfrekvensen var 21,5 % for etanercept og 26,0 % for Taltz, der frekvensen av alvorlige infeksjoner var 0,4 % for etanercept og 0,5 % for Taltz.

Vedlikehold av respons ved uke 60 og opptil 5 år
Pasienter som først ble randomisert til Taltz og som var respondere ved uke 12 (dvs. sPGA-score på 0,1) i UNCOVER-1 og UNCOVER-2 ble re-randomisert til behandling i ytterligere 48 uker med placebo eller Taltz (80 mg hver 4. eller 12. uke).

For sPGA-respondere (0, 1) ved uke 12 som ble re-randomisert til placebo var median tid til tilbakefall (sPGA ≥ 3) 164 dager i UNCOVER-1 og UNCOVER-2 samlet. Blant disse pasientene oppnådde 71,5 % en sPGA-respons (0, 1) i løpet av 12 uker etter re-oppstart av behandling med Taltz 80 mg hver 4. uke.

Tabell 5. Vedlikehold av respons og effekt ved uke 60 (studiene UNCOVER-1 og UNCOVER-2)

Endepunkter	Antall pasienter (%)				Forskjell fra placebo i responsrate (95 % KI)	
	80 mg hver 4. uke (innledende) / Placebo (vedlikehold) (N = 191)	80 mg hver 2. uke (innledende) / Placebo (vedlikehold) (N = 211)	80 mg hver 4. uke (innledende) / 80 mg hver 4. uke (vedlikehold) (N = 195)	80 mg hver 2. uke (innledende) / 80 mg hver 4. uke (vedlikehold) (N = 221)	80 mg hver 4. uke (innledende) / 80 mg hver 4. uke (vedlikehold)	80 mg hver 2. uke (innledende) / 80 mg hver 4. uke (vedlikehold)
Vedlikeholdt sPGA på “0” ("tilhelet") eller “1” ("nesten tilhelet")	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)
Vedlikeholdt eller nådd sPGA på “0” ("tilhelet")	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)
Vedlikeholdt eller nådd 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)
Vedlikeholdt eller nådd 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)
Vedlikeholdt eller nådd 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)

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen
MERK: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere
[a] *$p < 0,001$ sammenlignet med placebo*

Taltz var effektivt ved vedlikehold av respons hos pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling eller behandling med biologisk legemiddel, hos pasienter som tidligere har fått behandling med biologisk legemiddel/TNF-hemmer og hos pasienter der behandling med biologisk legemiddel/TNF-hemmer ikke har hatt effekt.

Signifikant større forbedringer fra baseline ved uke 12 sammenlignet med placebo og etanercept ble vist for psoriasis i negler (målt ved hjelp av «Nail Psoriasis Severity Index» [NAPSI]), for psoriasis i hodebunnen (målt ved hjelp av «Psoriasis Scalp Severity Index» [PSSI]) og for palmoplantar psoriasis (målt ved hjelp av «Psoriasis Palmoplantar Severity Index» [PPASI]) og var vedlikeholdt ved uke 60 hos pasienter som ble behandlet med Taltz som var sPGA-respondere (0, 1) ved uke 12.

Av 591 personer som fikk Taltz Q2W under induksjonsperioden og deretter Q4W i studiene UNCOVER 1, UNCOVER 2 og UNCOVER 3, fullførte 427 pasienter 5 år med Taltzbehandling; doseøkning var nødvendig hos 101 av disse pasientene. Blant pasientene som fullførte evalueringen ved uke 264 (N=427), ble henholdsvis 295 pasienter (69 %), 289 pasienter (68 %) og 205 pasienter (48 %) observert å ha sPGA (0,1), PASI 90 og PASI 100 ved uke 264. DLQI ble samlet inn etter induksjonsperioden i UNCOVER 1 og UNCOVER 2; 113 pasienter (66 %) ble observert å ha DLQI-respons (0,1).

Livskvalitet/pasientrapporterte resultater
Ved uke 12, på tvers av studier, var Taltz forbundet med en statistisk signifikant forbedring i helserelatert livskvalitet vurdert ved gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i «Dermatology Life

Quality Index» (DLQI), (Taltz 80 mg hver 2. uke -10,2 til -11,1; Taltz 80 mg hver 4. uke fra -9,4 til -10,7; etanercept fra -7,7 til -8,0 og placebo fra -1,0 til -2,0). En signifikant større andel av pasientene behandlet med Taltz nådde en DLQI på 0 eller 1. På tvers av studiene nådde en signifikant større andel av pasientene behandlet med Taltz en reduksjon i Itch NRS ≥ 4 poeng ved uke 12 (84,6 % for Taltz hver 2. uke, 79,2 % for Taltz hver 4. uke og 16,5 % for placebo), og virkningen ble opprettholdt til uke 60 hos pasienter behandlet med Taltz, som var sPGA (0 eller 1)-respondere ved uke 12. Ingen tegn til forverring av depresjon, vurdert ved «Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report», ble vist etter opptil 60 ukers behandling med Taltz.

Direkte sammenlignende studier etter markedsføring
IXORA-S: I en dobbeltblindet studie var Taltz superior i forhold til ustekinumab på primært studieendepunkt PASI 90 respons ved uke 12 (tabell 6). Iksekizumab var også superior for tid til respons målt ved PASI 75 så tidlig som i uke 2 (p < 0,001), og PASI 90 og PASI 100 ved uke 4 (p < 0,001). Superioritet av Taltz versus ustekinumab ble også demonstrert i subgrupper stratifisert etter vekt.

Tabell 6. Resultater fra en sammenlignende studie, iksekizumab versus ustekinumab

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

** Iksekizumab 160 mg gitt som loadingdose etterfulgt av 80 mg ved uke 2,4,6,8,10 og 12, og deretter 80 mg hver 4.uke*
*** Vektbasert dosering: Pasienter behandlet med ustekinumab mottok 45 mg eller 90 mg ved uke 0 og 4, deretter hver 12 uke frem til uke 52 (dosert etter vekt som per godkjent dosering)*
[§] p < 0,001 versus ustekinumab (p-verdi kun oppgitt for primært endepunkt)

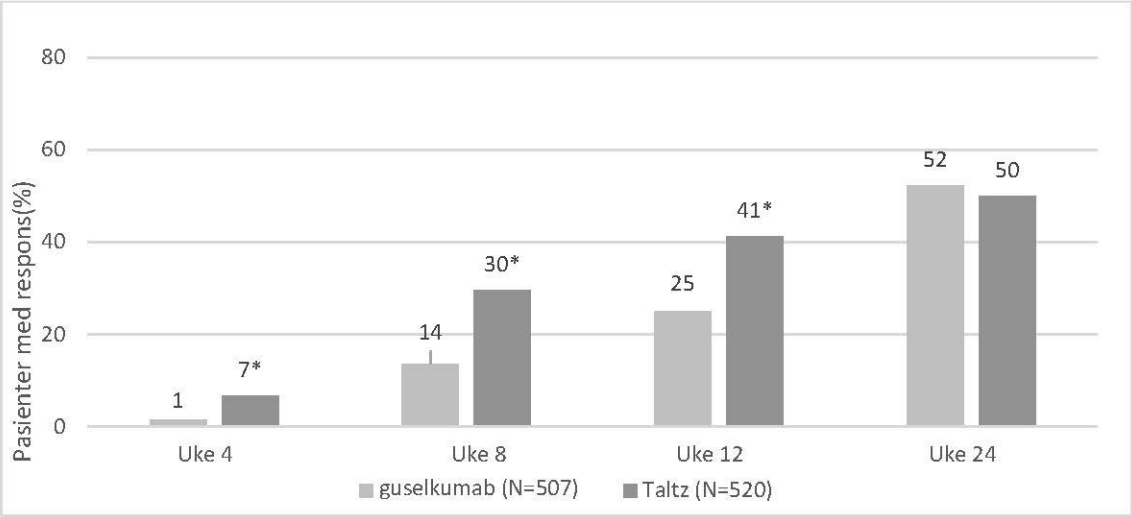
IXORA R: Effekt og sikkerhet av Taltz ble også undersøkt i en 24-ukers randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe studie som sammenlignet Taltz med guselkumab. Taltz var overlegen så tidlig som uke 4 i å oppnå fullstendig hudtilheling og på det primære studieendepunkt (PASI 100 ved uke 12), og ikke dårligere på PASI 100 i uke 24 (tabell 7).

Tabell 7. Effektrespons fra en sammenlignende studie av iksekizumab versus guselkumab, Intent-to-Treat Population[a]

Endepunkter	Tidspunkt	Guselkulmab (N=507) respons, n (%)	Iksekizumab (N=520) respons, n (%)	Forskjell (IKSE - GUS), % (KI)	p-verdi
Primært endepunkt					
PASI 100	Uke 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16.5 (10,8, 22,2)	<0,001
Sekundære(større) endepunkt					
PASI 75	Uke 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	Uke 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	Uke 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	Uke 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Ue 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	Uke 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	Uke 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	Uke 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GUS = guselkumab; IKSE =iksekizumab; N = antall pasienter i analysepopulasjonen; n = antall pasienter i den spesifiserte kategori; PASI = psoriasisområde og alvorlighetsindeks; sPGA = static physician global assessment.
[a] Endepunkter ble analysert i denne rekkefølgen.

Figur 2: PASI 100 ved uke 4, 8, 12 og 24, NRI



*p<0.001 vs guselkumab ved uke 4, 8, og 12
NRI = Non-Responder Imputation

Effekt ved genital psoriasis
En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (IXORA-Q) ble utført hos 149 voksne pasienter (24 % kvinner) med moderat til alvorlig genital psoriasis (sPGA of Genitalia score ≥3) som involverte minst 1 % av kroppsoverflatearealet (BSA) (60,4 % hadde BSA ≥ 10 %) og med tidligere svikt eller intoleranse for minst en topikal behandling for genital psoriasis. Pasientene hadde minimum plakkpsoriasis av moderat alvorlighet (definert som sPGA score ≥ 3 og var kandidater for fototerapi og/eller systemisk behandling) i minst 6 måneder.

Pasienter randomisert til Taltz fikk en startdose på 160 mg etterfulgt av 80 mg hver andre uke i 12 uker. Det primære endepunkt var andelen pasienter som oppnådde respons "0" (tilhelet) eller "1" (nesten tilhelet) på sPGA of Genitalia (sPGA of Genitalia 0/1). Ved uke 12 var det signifikant flere pasienter i Taltz-gruppen enn i placebogruppen som oppnådde sPGA of Genitalia 0/1 og sPGA 0/1 uavhengig av baseline BSA (baseline BSA 1 % - <10 % respektivt ≥10 %: sPGA of Genitalia ‘’0” eller “1”: Taltz 71 %, respektivt 75 %; placebo: 0 %, respektivt 13 %). En signifikant større andel av pasientene behandlet med Taltz oppnådde en reduksjon i alvorlige pasientrapporterte utfall (PRO) for genitale smerter, genital kløe, genital psoriasis som påvirker seksuell aktivitet og Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

Tabell 8. Effektresultater ved uke 12 blant voksne med genital psoriasis i IXORA-Q-studien; NRI [a]

Endepunkt	Taltz	Placebo	Forskjell fra placebo (95 % CI)
Antall pasienter (N) randomisert	**N=75**	**N=74**	
sPGA of Genitalia “0” eller “1”	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA “0” eller “1”	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1[b]	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N med baseline GPSS Itch NRS Score ≥3	**N=62**	**N=60**	
GPSS Genital Itch (≥3 poeng forbedring)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N med baseline SFQ Item 2 Score ≥2	**N=37**	**N=42**	
SFQ-item 2 score, “0” (aldri begrenset) eller “1” (sjelden begrenset)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

[a] Forkortelser: NRI = Non-Responder Imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; [b] Total DLQI score på 0,1 indikerer at hudens tilstand overhodet ikke har noen

effekt på pasientens liv. sPGA på "0" eller "1" er ekvivalent med «tilhelet» eller «nesten tilhelet»; NRS = Numeric Rating Scale

Pediatrisk plakkpsoriasis

En randomisert, dobbeltblind, multisenter, placebokontrollert studie (IXORA-peds) inkluderte 201 barn fra 6 år til under 18 år, med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (som definert ved sPGA-score ≥3, involverer ≥ 10% av kroppsoverflaten, og en PASI-score ≥12) som var kandidater til fototerapi eller systemisk terapi, eller var utilstrekkelig kontrollert på topikal behandling. Pasientene ble randomisert til placebo (n=56), etanercept (n=30) eller Taltz (n=115) med dosering stratifisert etter vekt:

<25 kg: 40 mg ved uke 0 etterfulgt av 20 mg Q4W (n=4)
25 - 50 kg: 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg Q4W (n=50)
>50 kg: 160 mg ved uke 0 etterfulgt av 80 mg Q4W (n=147)

Pasienter randomisert til etanercept (pasienter med alvorlig psoriasis) fikk 0,8 mg/kg, ikke over 50 mg per dose, hver uke fra uke 0 til uke 11.

Responsen på behandlingen ble vurdert etter 12 ukers behandling. Respons ble definert som andelen pasienter som oppnådde det sammensatte, primære endepunktet for en sPGA-score på 0 (tilhelet) eller 1 (nesten tilhelet) med minst 2 punkts forbedring fra baseline, samt andelen pasienter som oppnådde en reduksjon i PASI-score på minst 75 % (PASI 75) fra baseline.

Andre resultater som ble evaluert ved uke 12 omfattet andelen pasienter som oppnådde PASI 90, PASI 100, sPGA på 0 og en forbedring av alvorlighetsgrad for kløe, målt ved reduksjon på minst 4 poeng på en 11-punkts numerisk skala for kløe («Itch Numeric Rating Scale», Itch NRS).

Pasientene hadde en median baseline PASI på 17, score 12-49. Baseline sPGA-score var alvorlig eller svært alvorlig hos 49 %. 22 % av pasientene hadde fått tidligere fototerapi og 32 % hadde fått tidligere konvensjonell systemisk behandling for behandling av psoriasis. 25 % av pasientene (n=43) var under 12 år (14 % av pasientene [n=24] var 6-9 år og 11 % av pasientene [n=19] var 10-11 år); 75 % (n=128) var 12 år eller eldre.

Klinisk respons vises i tabell 9.

Tabell 9. Effektresultater hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis, NRI

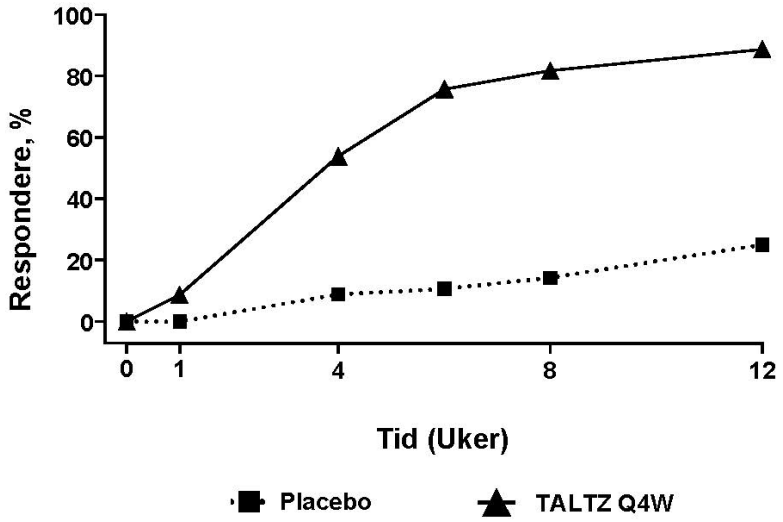
Endepunkter	Taltz[a] (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Forskjell fra placebo (95 % KI)	Etanercept[b] (N=30) n (%)	Forskjell fra etanercept (95 % KI)[b]
sPGA "0" (tilhelet) eller "1" (nesten tilhelet)[c]					
uke 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0)[f]	0 (0)	36,8 (21,5, 52,2)
uke 12[c]	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0)[f]	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA "0" (tilhelet)[d]	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2)[f]	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75					
uke 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
uke 12[c]	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4)[f]	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
PASI 90[d]	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5)[f]	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
PASI 100[d]	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6)[f]	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
Itch NRS (≥4 poeng forbedring)[d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9)[f]	Ikke vurdert	---

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen; NRI = Non-Responder Imputation

[a] Ved uke 0 fikk pasientene 160 mg, 80 mg eller 40 mg Taltz, etterfulgt av 80 mg, 40 mg eller 20 mg hver 4 uke, avhengig av vektkategori, i 12 uker.

[b] Sammenligning med etanercept ble utført innen subpopulasjonen av pasienter utenfor USA og Canada med alvorlig Ps (N for Taltz = 38).
[c] Sammensatte endepunkter.
[d] Resultater ved uke 12.
[e] Itch NRS (≥4 forbedring) hos pasienter med baseline Itch NRS ≥4. Antall ITT-pasienter med baseline Itch NRS Score ≥4 er følgende: Taltz, n = 83; PBO, n = 40. [f] p<0,001

Figur 3. Prosentandel av pasienter som oppnådde PASI 75 for pediatrisk psoriasis ved uke 12



Pasienter i iksekizumab behandlingsgruppen hadde høyere CDLQI/DLQI (0,1) klinisk betydningsfull respons ved uke 12 (NRI) sammenlignet med placebo. Forskjellen mellom behandlingsgruppene ble vist så tidlig som uke 4.

Ved uke 12 var det større forbedringer fra baseline sammenlignet med placebo i neglepsoriasis (målt ved «Nail Psoriasis Severity Index» [NAPSI=0: Taltz 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), i hodebunnspsoriasis (målt ved «Psoriasis Scalp Severity Index» [PSSI=0: Taltz 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)]) og i palmoplantar psoriasis (målt ved «Psoriasis Palmoplantar Severity Index» [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Psoriasisartritt

Taltz ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier hos 780 pasienter med aktiv psoriasisartritt (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd). Pasientene hadde hatt diagnosen psoriasisartritt (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR]-kriterier) i median 5,33 år og hadde plakkpsoriasis-hudlesjoner (94,0 %) eller tidligere dokumentert plakkpsoriasis, hvor 12,1 % av pasientene hadde moderat til alvorlig plakkpsoriasis ved baseline. Over 58,9 % og 22,3 % av pasientene med psoriasisartritt hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved baseline. Primærendepunktet i begge studiene var ACR (American Colleage of Rheumatology)-respons på 20 ved uke 24, etterfulgt av en langtids-, forlengelsesperiode fra uke 24 til uke 156 (3 år).

I studien Psoriatic Arthritis Study 1 (SPIRIT-P1) ble pasienter med aktiv psoriasisartritt, naive for biologisk behandling, randomisert til placebo, adalimumab 40 mg én gang hver 2. uke (aktiv kontroll, referansearm), Taltz 80 mg én gang hver 2. uke eller 80 mg én gang hver 4. uke. Begge Taltz-regimene inkluderte en startdose på 160 mg. 85,3 % av pasientene i denne studien hadde tidligere fått behandling med ≥1 cDMARD. 53 % av pasientene brukte MTX samtidig med gjennomsnittlig ukentlig dose på 15,8 mg. 67 % av pasientene som brukte MTX samtidig brukte en dose på 15 mg eller mer. Pasientene med utilstrekkelig respons ved uke 16 fikk tilleggsbehandling (modifisert grunnbehandling). Pasientene som fikk Taltz hver 2. eller hver 4. uke fortsatte på dosen av Taltz som opprinnelig ble tildelt. Pasientene som fikk adalimumab eller placebo ble randomisert på nytt, i

forholdet 1:1 til Taltz hver 2. uke eller hver 4. uke ved uke 16 eller 24, basert på responsstatus. 243 pasienter fullførte Taltz 3 år forlengelsesperioden.

Studien Psoriatic Arthritis Study 2 (SPIRIT-P2) inkluderte pasienter som tidligere hadde fått behandling med et anti-TNF-preparat, og som seponerte behandlingen med anti-TNF-preparatet på grunn av enten manglende effekt eller intoleranse (anti-TNF-IR-pasienter). Pasientene ble randomisert til placebo, Taltz 80 mg én gang hver 2. uke eller 80 mg én gang hver 4. uke. Begge Taltz-regimene inkluderte en startdose på 160 mg. 56 % og 35 % av pasientene hadde utilstrekkelig respons på henholdsvis 1 anti-TNF eller ≥ 2 anti-TNF. SPIRIT-P2 vurderte 363 pasienter hvor 41 % brukte MTX samtidig med gjennomsnittlig ukentlig dose på 16,1 mg. 73,2 % av pasientene som brukte MTX samtidig brukte en dose på 15 mg eller over. Pasientene som hadde utilstrekkelig respons ved uke 16 fikk tilleggsbehandling (modifisert grunnbehandling). Pasientene som fikk Taltz hver 2. eller hver 4. uke fortsatte på opprinnelig tildelt Taltzdose. Pasientene som fikk placebo ble randomisert på nytt, i forholdet 1:1 til Taltz hver 2. uke eller hver 4. uke ved uke 16 eller 24 basert på responsstatus. 168 pasienter fullførte Taltz 3 år forlengelsesperioden.

Tegn og symptomer
Behandling med Taltz resulterte i signifikant forbedring av målinger på sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 24 (se tabell 10).

Tabell 10. Effektresultater i studiene SPIRIT-PI og SPIRIT-P2 ved uke 24

	SPIRIT-P1						**SPIRIT-P2**				
Ende-punkter					Forskjell i responsrate fra placebo (95 % KI)					Forskjell i responsrate fra placebo (95 % KI)	
	PBO (N = 106)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 107)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke	PBO (N = 118)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 122)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 123)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke
ACR 20 respons, n (%)											
uke 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6)[c]	31,9 (19,1, 44,8)[c]	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2)[c]	28,5 (17,1, 39,8)[c]
ACR 50 respons, n (%)											
uke 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6)[c]	31,5 (19,7, 43,3)[c]	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5)[c]	28,3 (19,0, 37,5)[c]
ACR 70 respons, n (%)											
uke 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8)[c]	28,3 (18,2, 38,5)[c]	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5)[c]	12,2 (6,4, 18,0)[c]
Minste sykdomsaktivitet (MDA), n (%)											
uke 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8)[a]	25,7 (14,0, 37,4)[c]	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1)[c]	20,2 (12,0, 28,4)[c]
ACR 50 og PASI 100 hos pasienter med psoriasis med BSA ≥ 3 % involvering av kroppsoverflate ved baseline, n (%)[d]											
uke 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1)[c]	30,7 (18,4, 43,0)[b]	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7)[c]	14,7 (6,3, 23,1)[c]

Forkortelser: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % responsrate, ADA = adalimumab, BSA = kroppsoverflate (Body Surface Area), KI = konfidensintervall.

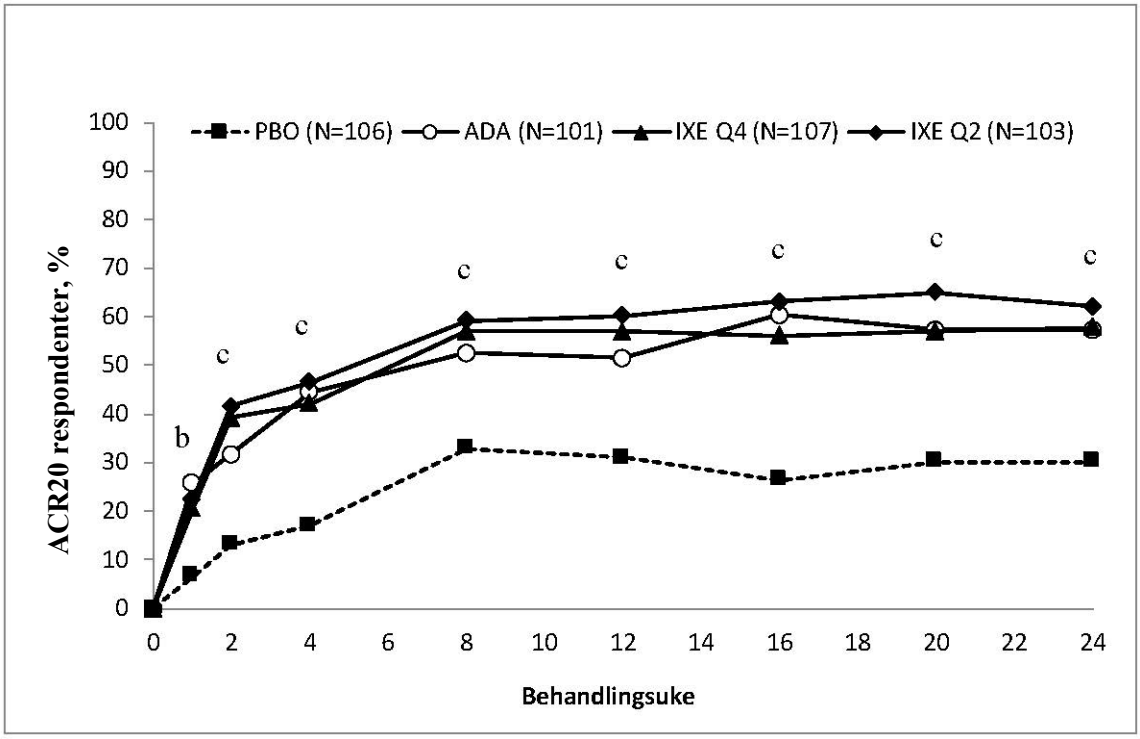
N = antall pasienter i analysepopulasjonen, n = antall pasienter i den spesifiserte kategorien, NRI = ikke-respondere (non-responder imputation), PASI 100 = Psoriasis Area and Severity Index 100 % forbedring, PBO = placebo.
Merk: pasienter som fikk tilleggsbehandling ved uke 16 eller som avbrøt behandlingen eller hadde manglende data ble kategorisert som ikke-respondere i analysene ved uke 24.
Samtidig cDMARD inkluderte MTX, leflunomid og sulfasalazin.
[a] p <0,05, [b] p <0,01, [c] p <0,001 sammenlignet med placebo.

Hos pasienter med pre-eksisterende daktylitt eller entesitt, resulterte behandling med Taltz hver 4. uke i en forbedring i daktylitt og entesitt ved uke 24, sammenlignet med placebo (henholdsvis en tilbakegang på 78 % vs. 24 %; p < 0,001, og 39 % vs 21 %; p < 0,01).

Hos pasienter med ≥ 3 % BSA, var forbedringen i tilheling av huden ved uke 12 (målt ved 75 % forbedring i Psoriasis Area Severity Index (PASI 75)) 67 % (94/141) for pasientene behandlet med doseringsregime hver 4. uke og 9 % (12/134) for pasientene behandlet med placebo (p < 0,001). Andelen av pasientene som nådde PASI 75, PASI 90 og PASI 100-respons ved uke 24, var større med Taltz hver 4. uke sammenlignet med placebo (p < 0,001). Hos pasienter med samtidig moderat til alvorlig psoriasis og psoriasisartritt, viste doseregimet med Taltz 80 mg hver 2. uke signifikant høyere responsrate for PASI 75, PASI 90 og PASI 100 sammenlignet med placebo (p < 0,001) og demonstrerte en klinisk betydningsfull fordel i forhold til doseregimet med Taltz 80 mg hver 4. uke.

Behandlingsresponsen var signifikant høyere for pasienter som fikk Taltz, så tidlig som uke 1 for ACR 20, uke 4 for ACR 50 og uke 8 for ACR 70, sammenlignet med placebo. Responsen varte til og med uke 24, og effektene ble opprettholdt i 3 år for pasientene som fullførte studien.

Figur 4. ACR 20-respons i SPIRIT-P1-studien over tid opptil uke 24.



For både Taltz 80 mg hver 2. uke og 80 mg hver 4. uke: [b] p < 0,01 og [c] p < 0,001 sammenlignet med placebo.

I studiene SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 ble tilsvarende respons for ACR 20/50/70 observert hos pasienter med psoriasisatritt uavhengig om de fikk cDMARD samtidig, inkludert med eller uten MTX-behandling.

I studiene SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 ble det observert forbedringer i alle deler av ACR-scoren, inkludert pasientens vurdering av smerte. Ved uke 24 var andelen pasienter som oppnådde PsARC-respons høyere i Taltz-behandlede pasienter.

I SPIRIT-P1-studien vedvarte effekten opptil uke 52, vurdert etter ACR 20/50/70, MDA, tilbakegang av entesitt, tilbakegang av daktylitt og PASI 75/90/100-responsrater.

Effekt og sikkerhet av Taltz ble demonstrert uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, sykdomsvarighet, kroppsvekt ved baseline, utbredelse av psoriasis ved baseline, CRP ved baseline, DAS28-CRP ved baseline, samtidig bruk av kortikosteroider og tidligere behandling med et biologisk legemiddel. Taltz hadde effekt hos pasienter som både var naive og tidligere eksponert for biologiske legemidler, samt hos pasienter som hadde hatt mislykket behandling med biologiske legemidler.

I SPIRIT-P1 fullførte 63 pasienter 3 år med Q4W iksekizumab behandling. Blant de 107 pasientene som ble randomisert til iksekizumab Q4W (NRI analyse i ITT populasjon) ble henholsvis 54 pasienter (50 %), 41 pasienter (38 %), 29 pasienter (27 %) og 36 pasienter (34 %) observert å ha ACR20, ACR50, ACR70 og MDA-respons ved uke 156.

I SPIRIT-P2 fullførte 70 pasienter 3 år med Q4W iksekizumab behandling. Blant de 122 pasientene som ble randomisert til iksekizumab Q4W (NRI analyse i ITT populasjon) ble henholdsvis 56 pasienter (46 %), 39 pasienter (32 %), 24 pasienter (20 %) og 33 (27 %) observert å ha ACR20, ACR50, ACR70 og MDA respons i uke 156.

Radiografisk respons
I SPIRIT-P1-studien ble hemming av progresjon av strukturskader vurdert ved radiografi og uttrykt som endring i modifisert total Sharp-score (mTSS) og dens komponenter, erosjonsscore (Erosion Score (ES)) og avsmalning av leddspalten (Joint Space Narrowing (JSN)-score) ved uke 24 og 52, sammenlignet med baseline. Data ved uke 24 er listet opp i tabell 11.

Tabell 11. Endring i modifisert total Sharp Score i SPIRIT-P1

					Endring fra placebo (95% KI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Baseline score, gjennomsnitt (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Endring fra baseline ved uke 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57;-0,09)[b]	-0,42 (-0,66;-0,19)[c]

Forkortelser: ADA = adalimumab, KI = konfidensintervall, Q4W = Taltz 80 mg hver 4. uke, Q2W = Taltz 80 mg hver 2. uke.
LSM = minste kvadraters gjennomsnitt (least squares mean), N = antall pasienter i analysepopulasjonen, PBO = placebo, SE = standardfeil; SD = standardavvik.
[b] *p < 0,01; c p < 0,001 sammenlignet med placebo.*

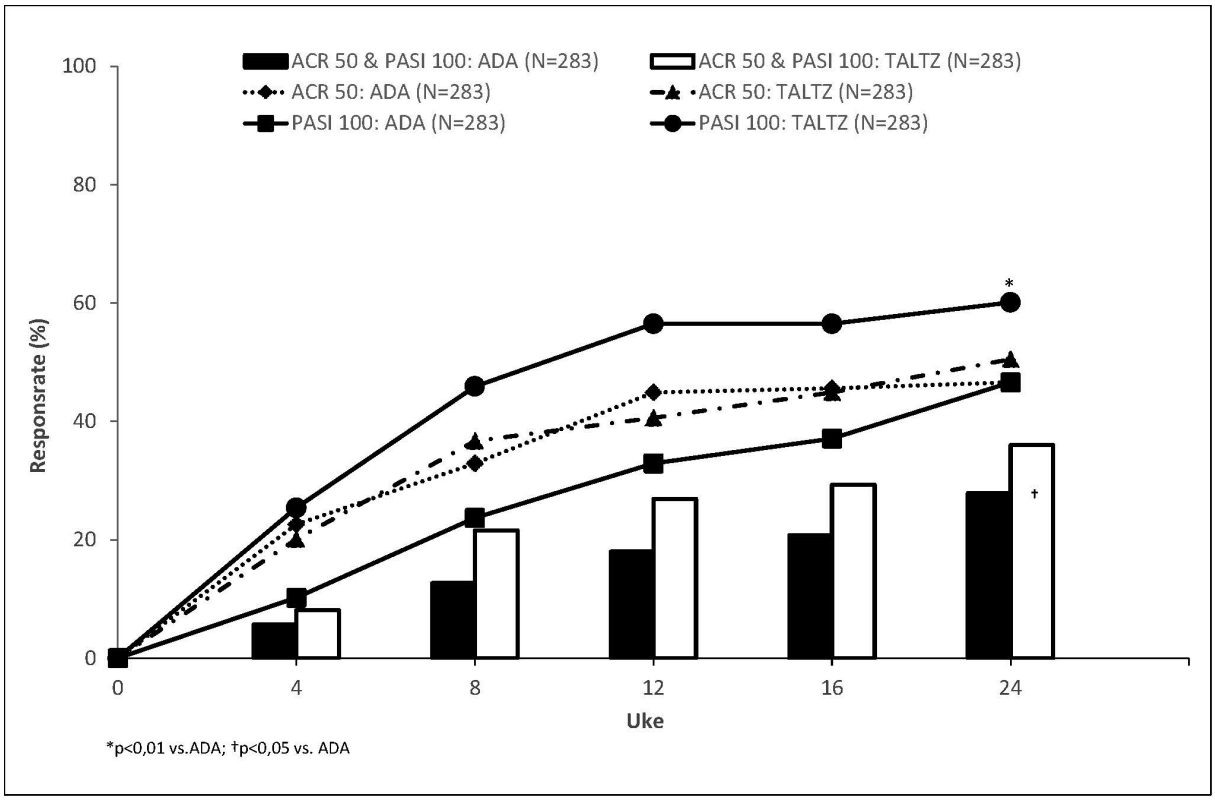
Progresjon av radiografiske leddskader ble hemmet av Taltz (tabell 11) ved uke 24 og prosentandelen av pasientene uten progresjon av radiografiske leddskader (definert som endring fra baseline i mTSS ≤ 0,5) fra randomisering til uke 24 var 94,8 % for Taltz 80 mg hver 2. uke (p < 0,001), 89 % for Taltz 80 mg hver 4. uke (p = 0,026), 95,8 % for adalimumab (p < 0,001), alle sammenlignet med 77,4 % for placebo. Ved uke 52 var gjennomsnittsendringen fra baseline i mTSS 0,27 for placebo/Taltz hver 4. uke, 0,54 for Taltz hver 4. uke/Taltz hver 4. uke, og 0,32 for adalimumab/Taltz hver 4. uke. Prosentandelen av pasienter uten progresjon av radiografiske leddskader fra randomisering til uke 52 var 90,9 % for placebo/Taltz hver 4. uke, 85,6 % for Taltz hver 4 uke/Taltz hver 4. uke, og 89,4 % for adalimumab/Taltz hver 4. uke. Pasientene hadde ingen strukturell progresjon fra baseline (definert som MTS≤0,5) i behandlingsarmene: Placebo/Taltz Q4W 81,5 % (N=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6 % (N=53/72) og adalimumab/Taltz Q4W 88,2 % (N=30/34).

Fysiske funksjoner og helserelatert livskvalitet
I både SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste pasienter behandlet med Taltz 80 mg hver 2. uke (p < 0,001) og Taltz 80 mg hver 4. uke (p < 0,001) signifikant forbedring i fysiske funksjoner, sammenlignet med pasienter som fikk placebo, vurdert etter Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) ved uke 24 og opprettholdt ved uke 52 i SPIRIT-P1-studien.

Taltz-behandlede pasienter rapporterte forbedring av helserelatert livskvalitet, målt ved Physical Component Summary av Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS)-score (p < 0,001). Det var også forbedring av fatigue, vurdert etter Fatigue severity NRS-score (p < 0,001).

Direkte sammenlignende fase IV-studie etter markedsføring
Effekt og sikkerhet for Taltz ble undersøkt i en multisenter, randomisert, åpen, bedømmer-blindet (rater-blinded), parallelgruppe studie (SPIRIT-H2H). Taltz ble sammenlignet med adalimumab (ADA) hos 566 pasienter med PsA og som var naive til biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (bDMARD). Pasientene ble stratifisert ved baseline basert på samtidig behandling med cDMARD og forekomst av moderat til alvorlig psoriasis (PASI≥12, BSA≥10 og sPGA≥3).
Taltz var superior versus ADA for primært endepunkt: samtidig oppnådd ACR 50 og PASI 100 respons ved uke 24 (Taltz 36,0 % vs. ADA 27,9 %; p=0,036; 95 % konfidensintervall [0,5 %, 15,8 %]). Taltz viste også non-inferioritet (pre-spesifisert margin på -12 %) versus ADA for ACR 50 (ITT-analyse: Taltz 50,5 % vs ADA 46,6 %; 3,9 % differanse vs. ADA; 95 % konfidensintervall [- 4,3 %; 12,1 %]; PPS-analyse Taltz: 52,3 %, ADA: 53,1 %, differanse: -0.8% [KI: -10,3 %; 8,7 %]) og superioritet for PASI 100 ved uke 24 (60,1 % med Taltz vs. 46,6 % med ADA, p=0,001), som var det sekundære hovedendepunkt i studien. Ved uke 52 oppnådde en høyere andel av pasientene behandlet med Taltz vs. ADA samtidig ACR50 og PASI 100 [39 % (111/283) vs. 26 % (74/283)], og PASI 100 [64 % (182/283) vs. 41 % (117/283)]. Taltz- og ADA-behandling resulterte i lignende respons for ACR50 [49,8 % (141/283) vs. 49,8 % (141/283)]. Respons på Taltz var konsistent ved monoterapi eller med samtidig bruk av metotreksat.

Figur 5. Primært endepunkt (samtidig ACR 50 & PASI 100) og sekundære hovedendepunkter (ACR 50; PASI 100). Responsrater uke 0 – 24 [ITT populasjon, NRI]**



*** Taltz 160 mg uke 0, så 80 mg hver 2. uke inntil uke 12 og deretter hver 4. uke for pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, eller 160 mg uke 0, så 80 mg hver 4. uke for andre pasienter. ADA 80 mg uke 0, så 40 mg hver 2. uke fra uke 1 for pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, eller*

40 mg uke 0, så 40 mg hver 2. uke for andre pasienter. Signifikansnivå er oppgitt kun for endepunkter som var predefinert og der multivariatanalyse var gjennomført.

Aksial spondylartritt

Taltz ble vurdert hos totalt 960 voksne pasienter med aksial spondylartritt i tre randomiserte placebokontrollerte studier (to ved radiografisk og en ved ikke-radiografisk aksial spondylartritt).

Radiografisk aksial spondylartritt

Taltz ble vurdert hos totalt 657 pasienter i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (COAST-V og COAST-W) hos voksne pasienter som hadde aktiv sykdom som definert ved Bath Ankyloserende spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4 og total ryggsmerter ≥4 på en numerisk vurderingsskala, til tross for behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID). Pasientene hadde ved baseline symptomer for et gjennomsnitt på 17 år (median 16 år), på tvers av begge studiene. Ved baseline var omtrent 32 % av pasientene på en samtidig behandling med cDMARD.

COAST-V evaluerte 341 biologisknaive pasienter behandlet med enten Taltz 80 mg eller 160 mg ved uke 0 etterfulgt av 80 mg hver 2. uke (Q2W) eller 4 uker (Q4W), adalimumab 40 mg hver 2. uke, eller med placebo. Pasienter som fikk placebo ble rerandomisert ved uke 16 til å få Taltz (startdose på 160 mg, etterfulgt av 80 mg Q2W eller Q4W). Pasienter som fikk adalimumab ble rerandomisert ved uke 16 til å få Taltz (80 mg Q2W eller Q4W).

COAST-W evaluerte 316 pasienter som tidligere hadde erfaring med 1 eller 2 TNF-hemmere (90 % hadde respondert utilstrekkelig og 10 % var intolerante overfor TNF-hemmere). Alle pasientene ble behandlet med Taltz 80 mg eller 160 mg ved uke 0 etterfulgt av 80 mg Q2W eller Q4W, eller med placebo. Pasienter som fikk placebo ble rerandomisert ved uke 16 for å motta Taltz (startdose på 160 mg, etterfulgt av 80 mg Q2W eller Q4W).

Det primære endepunktet i begge studiene var prosentandelen av pasientene som oppnådde en Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS 40) respons i uke 16.

Klinisk respons
I begge studier viste pasienter behandlet med Taltz 80 mg Q2W eller 80 mg Q4W større forbedringer i ASAS 40- og ASAS 20-responsene sammenlignet med placebo i uke 16 (tabell 12). Responsene var tilsvarende hos pasienter uavhengig av samtidig behandling. I COAST-W ble responsene sett uavhengig av antall tidligere TNF-hemmere.

Tabell 12. Effektresultater i studiene i COAST-V and COAST-W ved uke 16

	COAST-V, biologisk naïve				**COAST-W, tidligere behandlet med TNF-hemmer**		
	Taltz 80 mg Q4W[a] (N=81)	**Placebo (N=87)**	**Forskjell fra placebo [g]**	**Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)**	**Taltz 80 mg Q4W[c] (N=114)**	**Placebo (N=104)**	**Forskjell fra placebo [g]**
ASAS 20 respons[b], n (%), NRI	52 (64,2 %)	35 (40,2 %)	24.0 (9.3, 38,6) **	53 (58,9 %)	55 (48,2 %)	31 (29,8 %)	18,4 (5,7, 31,1) **
ASAS 40 respons[b,c], n (%), NRI	39 (48,1 %)	16 (18,4 %)	29,8 (16,2, 43,3) ***	32 (35,6 %)	29 (25,4 %)	13 (12,5 %)	12,9 (2,7, 23,2) *
ASDAS							
Endring fra baseline *Baseline*	-1,4 *3,7*	-0,5 *3,9*	-1,0 (-1,3, -0,7) ***	-1,3*** *3,7*	-1,2 *4,2*	-0,1 *4,1*	-1,1 (-1,3, -0.8) ***
BASDAI Score							
Endring fra baseline *Baseline*	-2,9 *6,8 [i]*	-1,4 *6,8 [i]*	-1,5 (-2,1, -0,9) ***	-2,5*** *6,7 [i]*	-2,2 *7,5*	-0,9 *7,3*	-1,2 (-1,8, -0,7) ***
MR ryggrad SPARCC[d]							

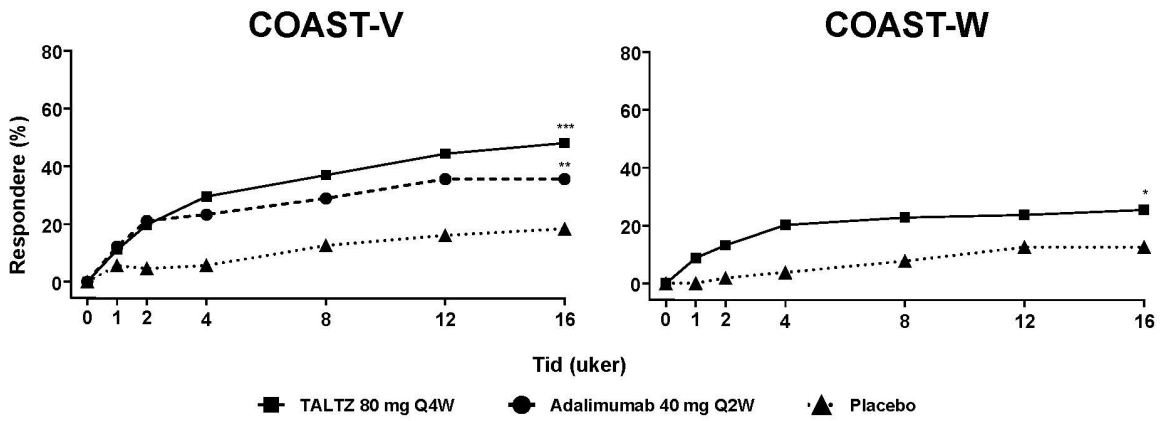
Endring fra baseline *Baseline*	-11,0 *14,5*	*-1,5* *15,8*	-9,5 (-12,6, -6,4) ***	*-11,6**** *20,0*	-3,0 *8,3*	3,3 *6,4*	-6,3 (-10,0, -*2.5)* **
BASDAI 50[e] n (%), NRI	34 (42,0 %)	15 (17,2 %)	24,7 (11,4, 38,1) ***	29 (32,2 %)*	25 (21,9 %)[i]	10 (9,6 %)[i]	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS <2,1, n (%) (lav sykdomsaktivitet), NRI	35 (43,2 %)[h]	11 (12,6 %)[h]	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8 %)*** [h]	20 (17,5 %)	5 (4,8 %)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (ikke aktiv sykdom), NRI	13 (16,0 %)	2 (2,3 %)	13,8 (5,2, 22,3) **	14 (15,6 %)**	4 (3,5 %)[i]	1(1,0 %)[i]	2,5 (-1,3, 6,4)
ASAS HI[f] Endring fra baseline *Baseline*	 -2,4 *7,5*	 -1,3 *8,1*	 -1,1 (-2,0, -0.3) *	 -2,3* *8,2*	 -1,9 *10,0*	 -0,9 *9,0*	 -1,0 (-1.9, -0,1) *
SF-36 PCS Endring fra baseline *Baseline*	 7,7 *34,0*	 3,6 *32,0*	 4,1 (1,9, 6,2) ***	 6,9** *33,5*	 6,6 *27,5*	 *1,4* 30,6	 5,2 (3,0, 7,4) ***

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen; NRI = Non-responder Imputation; pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere.
ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CFB = minste kvadraters gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 16; MR ryggrad SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring av ryggraden (23 diskovertebral enhetsskala)

[a] *Ved uke 0 fikk pasientene 80 mg eller 160 mg Taltz.*
[b] *En ASAS 20 respons er definert som en forbedring på ≥20 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥1 enhet (intervall 0 til 10) i ≥3 av 4 domener (pasientvurdering, ryggsmerter, funksjonalitet og inflammasjon), og ingen forverring ≥20 % og ≥1 enhet (intervall 0 til 10) i det gjenværende domene. En ASAS 40 respons er definert som en forbedring på ≥40 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥2 enheter i ≥3 av 4 domener uten forverring i det gjenværende domenet.*
[c] *Primært endepunkt.*
[d] *Antall ITT-pasienter med MR-data ved baseline er: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.*
[e] *BASDAI 50 respons definert som en forbedring på ≥50% i BASDAI score fra baseline.*
[f] *ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) på tvers av alle domener.*
[g] *Rapporterte verdier er differansen i % (95 % KI) for kategoriske variabler og forskjeller i LSM (95 % KI) for kontinuerlige variabler.*
[h] *post hoc analyser, ikke korrigert for multiplisitet.*
[i] *prespesifisert, men ikke kontrollert for multiplisitet*
** p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 sammenlignet med placebo.*

Det var forbedring i hovedelementene i ASAS 40 responskriterium (smerte i ryggrad, BASFI, pasientens globale vurdering, stivhet) og andre mål for sykdomsaktivitet, inkludert CRP ved uke 16.

Figur 6. Prosentandel pasienter som oppnådde ASAS 40 respons i COAST-V og COAST-W ved uke 16, NRI[a]



[a] *Pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere.*
** p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 sammenlignet med placebo.*

Tilsvarende respons ble sett i ASAS 40 hos pasienter uavhengig av baseline CRP-nivåer, baseline ASDAS score og MR ryggrad SPARCC score. ASAS 40 responsen ble vist uavhengig av alder, kjønn, rase, sykdomsvarighet, baseline kroppsvekt, baseline BASDAI score og tidligere biologisk behandling. I COAST-V og COAST-W ble effekten opprettholdt opp til uke 52 som vurdert ved endepunktene vist i tabell 12, inkludert ASAS 20, ASAS 40, ASDAS, BASDAI og ASAS HI-responsrater.

Helserelaterte utfall
Ryggsmerter viste forbedringer versus placebo så tidlig som uke 1 og ble opprettholdt til uke 16 (Taltz vs placebo: COAST-V -3,2 vs -1,7; COAST-W -2,4 vs -1,0); fatigue og bevegelighet i ryggraden viste forbedringer mot placebo ved uke 16. Forbedringer i ryggsmerter, fatigue og bevegelighet i ryggraden ble opprettholdt til uke 52.

Ikke-radiografisk aksial spondylartritt
Taltz ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind studie med en 52 ukers placebokontrollert periode (COAST-X) hos 303 voksne pasienter med aktiv aksial spondylartritt i minst 3 måneder. Pasientene må ha hatt objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller sakroiliitt ved MR og ingen definitive radiografiske bevis på strukturelle skader på sakroiliakalledd. Pasientene hadde aktiv sykdom som definert ved Bath Ankyloserende spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4, og ryggsmerter ≥4 på en 0 til 10 Numerical Rating Scale (NRS), til tross for behandling med ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID). Pasientene ble behandlet med Taltz 80 mg eller 160 mg ved uke 0, etterfulgt av 80 mg hver 2. uke (Q2W) eller 80 mg hver 4. uke (Q4W) eller med placebo. Dosejustering og/eller start av samtidig behandling med legemidler (NSAIDs, cDMARD, kortikosteroider, analgetika) ble tillatt fra uke 16.

Ved baseline hadde pasientene hatt symptomer på ikke-radiografisk AxSpA i gjennomsnitt 11 år. Omtrent 39 % av pasientene fikk samtidig cDMARD-behandling.

Det primære endepunktet var prosentandelen pasienter som oppnådde en vurdering av Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS 40) respons i uke 16.

Klinisk respons
Høyere andel av pasienter behandlet med Taltz 80 mg Q4W oppnådde ASAS 40 respons, sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 13). Responser var tilsvarende uavhengig av samtidig behandling.

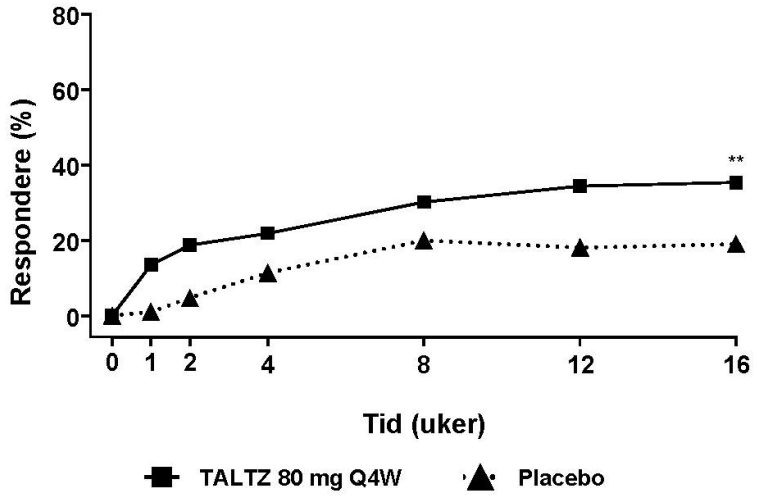
Tabell 13. Effektresultater ved uke 16 i COAST-X, NRI [a,b]

	Taltz 80 mg Q4W[c] (N=96)	**Placebo (N=105)**	**Forskjell fra placebo [h]**
ASAS 20 respons[d], n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS 40 respons[d,e], n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Endring fra baseline *Baseline*	-1,1 *3,8*	-0,6 *3,8*	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
BASDAI Score			
Endring fra baseline *Baseline*	-2,2 *7,0*	-1,5 *7,2*	-0,7 (-1,3, -0,1) *
MRI SIJ SPARCC[f]			
Endring fra baseline *Baseline*	-3,4 *5,1*	-0,3 *6,3*	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
ASDAS <2.1, n (%) (Lav sykdomsaktivitet), NRI[g]	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Endring fra baseline *Baseline*	8,1 *33,5*	5,2 *32,6*	2,9 (0,6, 5,1) *

[a] *Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen; NRI = Non-responder Imputation; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Change from baseline = minste kvadraters gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 16; MR SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring av sakroiliakalledd*
[b] *Pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere.*
[c] *Ved uke 0 fikk pasientene 80 mg eller 160 mg Taltz.*
[d] *En ASAS 20 respons er definert som en forbedring på ≥20 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥1 enhet (intervall 0 til 10) i ≥3 av 4 domener (pasientvurdering, ryggsmerter, funksjon, og inflammasjon), og ingen forverring ≥20 % og ≥1 enhet (intervall 0 til 10) i det gjenværende domenet. En ASAS 40 respons er definert som en forbedring på ≥40 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥2 enheter i ≥3 av 4 domener uten forverring i det gjenværende domenet.*
[e] *Primært endepunkt ved uke 16.*
[f] *Antall ITT-pasienter med MR-data ved baseline og uke 16 er: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.*
[g] *Pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere. Prosentandel er basert på antall pasienter i ITT-populasjonen med baseline ASDAS ≥2,1.*
[h] *Rapporterte verdier er differansen i % (95 % KI) for kategoriske variabler, og forskjeller i LSM (95 % KI) for kontinuerlige variabler.*
** p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 sammenlignet med placebo.*

Forbedring i hovedelementene i ASAS 40 responskriterium (smerte i ryggrad, BASFI, pasientens globale vurdering, stivhet) og andre mål for sykdomsaktivitet viste signifikant klinisk forbedring ved uke 16.

Figur 7. Prosentandel av pasienter som oppnådde ASAS 40 Respons ved uke 16 i COAST-X, NRI[a]



[a] *Pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere*
*** p<0.01 sammennlignet med placebo.*

Effekt ble opprettholdt til uke 52, som vurdert ifølge endepunktene vist i tabell 13.

Helserelaterte resultater
Ryggsmerter viste forbedring vs. placebo så tidlig som uke 1 og ble opprettholdt til uke 16 (Taltz vs placebo: COAST-X: -2,4 vs -1,5]. I tillegg oppnådde flere pasienter på Taltz, sammenlignet med placebo, god helsestatus (ASAS HI ≤5) ved uke 16 og uke 52.

Langtidsresultater for aksial spondyloartritt
Pasienter som fullførte en av de tre pivotale studiene COAST V/W/X (52 uker) ble tilbudt deltagelse i en langtids-, forlengelse- og randomisert seponeringsstudie (COAST Y, med henholdsvis 350 og 423 pasienter inkludert på Taltz Q4W og Q2W). Blant de som oppnådde remisjon - 157/773 (20,3 %) - (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] <1,3 minst en gang, og ingen ASDAS-score ≥2,1 i ukene 16 og 20), ble 155 pasienter som var eksponert for Taltz opptil 76 uker randomisert i uke 24 av COAST Y-studien (placebo, N=53; Taltz Q4W, N=48; Taltz Q2W, N=54); av disse fullførte 148 (95,5 %) besøket ved uke 64 (placebo, N=50; Taltz Q4W, N=47; Taltz Q2W, N=51). Det primære endepunktet var andelen av pasienter i den randomiserte seponeringsstudien som ikke opplevde oppbluss i løpet av ukene 24 - 64 (Taltz Q2W og Taltz Q4W-gruppene kombinert versus placebo). En signifikant større andel av pasienter (NRI) i den kombinerte Taltzgruppen (83,3 % (85/102), p<0.001) og Taltz Q4W (83,3 % (40/48), p=0.003) hadde ingen oppbluss i løpet av ukene 24 – 64, sammenlignet med de som seponerte Taltz og gikk over til placebo (54,7 % (29/53)). Taltz forsinket signifikant tiden til oppbluss (i både den kombinerte Taltzgruppen og Taltz Q4W-gruppen) (Log Rank Test henholdsvis p<0.001 og p<0.01,) sammenlignet med placebo.

Hos pasienter som fikk Taltz Q4W kontinuerlig (N=157) ble respons for ASAS40, ASDAS <2,1 og BASDAI50 opprettholdt til uke 116.

Immunisering
I en studie med friske, frivillige ble det ikke sett noen sikkerhetsmessige problemer ved to inaktiverte vaksiner (*tetanus* og *pneumokokk)* gitt etter to doser med iksekizumab (160 mg fulgt av 80 mg to uker senere). Data vedrørende immunisering var imidlertid ikke tilstrekkelige for å konkludere vedrørende immunrespons på disse vaksinene etter administrering av Taltz.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Taltz i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved plakkpsoriasis og psoriasisartritt/aksial spondylartritt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en subkutan enkeltdose med iksekizumab hos pasienter med psoriasis ble gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon nådd innen 4 til 7 dager, over et doseintervall fra 5 til 160 mg. Den gjennomsnittlige (SD) maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) for iksekizumab etter en oppstartsdose på 160 mg var 19,9 (8,15) mikrog/ml.

Etter en startsdose på 160 mg ble steady state nådd ved uke 8 med et doseregime på 80 mg hver 2. uke. Gjennomsnittlig (SD) $C_{max,ss,}$ og $C_{trough,ss}$ estimater er 21,5 (9,16) mikrog/ml og 5,23 (3,19) mikrog/ml.

Etter bytte fra et doseregime på 80 mg hver 2. uke til 80 mg hver 4. uke ved uke 12, ble steady state nådd etter ca. 10 uker. Gjennomsnittlig (SD) $C_{max,ss,}$ og $C_{trough,ss}$ estimater er 14,6 (6,04) mikrog/ml og 1,87 (1,30) mikrog/ml.

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av iksekizumab etter subkutan administrering var 54 % til 90 % på tvers av analyser.

Distribusjon

I farmakokinetiske populasjonsanalyser var gjennomsnittlig totalt distrubusjonsvolum ved steady state 7,11 l.

Biotransformasjon

Iksekizumab er et monoklonalt antistoff og det forventes å brytes ned til små peptider og aminosyrer via katabolske prosesser, på samme måte som endogene immunoglobuliner.

Eliminasjon

I farmakokinetiske populasjonsanalyser var gjennomsnittlig clearance fra serum på 0,0161 l/time. Clearance er uavhengig av dose. Den gjennomsnittlige halveringstiden, estimert fra analyser på populasjonsfarmakokinetikk, er 13 dager hos pasienter med plakkpsoriasis.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksponering (AUC) økte proposjonalt over et doseområde fra 5 til 160 mg ved subkutan injeksjon.

Farmakokinetiske egenskaper på tvers av indikasjoner

De farmakokinetiske egenskapene til Taltz var tilsvarende for indikasjonene plakkpsoriasis, psoriasisartritt, radiografisk aksial spondylartritt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

Eldre

Av de 4204 pasientene med plakkpsoriasis som ble eksponert for Taltz i kliniske studier var totalt 301 i alderen 65 år og eldre, og 36 pasienter var i alderen 75 år eller eldre. Av de 1118 pasientene med

psoriasisartritt som ble eksponert for Taltz i kliniske studier var totalt 122 pasienter i alderen 65 år og eldre, og 6 pasienter var 75 år og eldre.
Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med et begrenset antall eldre pasienter (n = 94 i alderen ≥ 65 år og n = 12 i alderen ≥ 75 år) var clearance hos eldre pasienter tilsvarende den hos pasienter under 65 år.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Spesifikke kliniske farmakologiske studier for å evaluere effektene av nedsatt nyre- og leverfunksjon på farmakokinetikken til iksekizumab er ikke gjennomført. Renal eliminasjon av uforandret iksekizumab, en IgG-MAb, forventes å være lav og av mindre betydning. Tilsvarende elimineres IgG-MAb i hovedsak via intracellulær katabolisme, og nedsatt leverfunksjon er ikke forventet å påvirke clearance av iksekizumab.

Pediatrisk populasjon

Pasienter med pediatrisk psoriasisartritt (fra 6 år til under 18 år) fikk iksekizumab i 12 uker, i anbefalt dose ifølge pediatrisk doseringsregime. Pasienter med vekt >50 kg og 25 til 50 kg hadde henholdsvis gjennomsnitt, ±SD, steady-state ved konsentrasjon 3,8 ±2,2 mikrog/ml og 3,9 ±2,4 mikrog/ml ved uke 12.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering, vurdering av sikkerhetsfarmakologi og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Subkutan administrering av iksekizumab til cynomolgusaper i 39 uker med doser opptil 50 mg/kg ga ingen organtoksisitet eller uønsket effekt på immunfunksjonen (f.eks. T-celleavhengig antistoffrespons og aktivitet av NK-celler). En ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper er ca. 19 ganger høyere enn startdosen for Taltz på 160 mg, og fører til en eksponering (AUC) hos aper som er minst 61 ganger høyere enn forventet gjennomsnittlig steady state eksponering hos mennesker ved administrering av anbefalt doseregime.

Prekliniske studier er ikke utført for å vurdere karsinogenitet eller mutagent potensiale for iksekizumab.

Det ble ikke sett noen effekter på reprodusjonsorganer, menstruasjonssykluser eller sæd hos kjønnsmodne cynomolgusaper som fikk én ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg iksekizumab i 13 uker.

I studier på utviklingstoksisitet ble det vist at iksekizumab passerer placenta, og var tilstede i blodet hos avkommet i opptil 6 måneds alder. En høyere forekomst av postnatal mortalitet ble sett hos avkommet til aper som hadde fått iksekizumab sammenlignet med samtidige kontroller. Dette var primært relatert til tidlig fødsel eller maternal forsømmelse av avkom. Dette er et vanlig funn ved studier av ikke-humane primater og er ikke vurdert å være klinsk relevant.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid kan bli brukt for justering av pH

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Taltz kan oppbevares utenfor kjøleskap inntil 5 dager ved høyst 30 ºC.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml oppløsning i en sprøyte av type I klart glass.
Pakningsstørrelser på 1, 2 eller 3 ferdigfylte sprøyter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning for sprøyten, som finnes i pakningsvedlegget, må følges nøye.

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk.

Taltz skal ikke brukes dersom man kan se partikler, eller hvis oppløsningen er uklar og/eller tydelig brun.

Dersom Taltz har vært frosset skal den ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

<u>Tilberedning av 40 mg iksekizumab for barn 25-50 kg kroppsvekt</u>

Iksekizumab doser på 40 mg skal tilberedes og administreres av kvalifisert helsepersonell. Bruk kun Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte ved tilberedning av 40 mg pediatriske dosen.

1. Overfør innholdet i den ferdigfylte sprøyten til et sterilt, klart hetteglass. IKKE rist eller sving på hetteglasset.
2. Bruk en 0,5 ml eller 1 ml engangssprøyte og steril kanyle for å trekke opp den forskrevne dosen (0,5 ml for 40 mg) fra hetteglasset.
3. Bytt kanyle og bruk en steril 27 gauge kanyle for å injisere pasienten. Eventuelt ubrukt iksekizumab som er igjen i hetteglasset skal kastes

Tilberedt iksekizumab skal administreres innen 4 timer etter punktering av det sterile hetteglasset, ved romtemperatur.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. april 2016
Dato for siste fornyelse: 17. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

1. LEGEMIDLETS NAVN

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 80 mg iksekizumab i 1 ml.

Iksekizumab er fremstilt i CHO-celler ved bruk av rekombinant DNA teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis

Taltz er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Taltz er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn fra 6 år med kroppsvekt på minst 25 kg og hos ungdom, som er aktuelle for systemisk behandling.

Psoriasisartritt

Taltz, alene eller i kombinasjon med metotreksat, er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodfiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) (se pkt. 5.1).

Aksial spondylartritt

Ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondylartritt)
Taltz er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi.

Ikke-radiografisk aksial spondylartritt
Taltz er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er beregnet til bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring i diagnostisering og behandling av tilstander som det er indisert for.

Dosering

Plakkpsoriasis hos voksne
Anbefalt dose er 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12 og deretter en vedlikeholdsdose på 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke (Q4W.

Pediatrisk plakkpsoriasis (6 år og eldre)
Sikkerhet og effekt er ikke tilgjengelig hos barn under 6 år (se pkt. 5.1). Tilgjengelige data støtter ikke doser tilpasset kroppsvekt under 25 kg. Den anbefalte dosen gitt som subkutan injeksjon hos barn er basert på følgende vektkategorier:

Barnets kroppsvekt	**Anbefalt startdose (uke 0)**	**Anbefalt dose hver 4. uke (Q4W), deretter**
Over 50 kg	160 mg (to injeksjoner à 80 mg)	80 mg
25 til 50 kg	80 mg	40 mg

Iksekizumabdoser på 40 mg skal tilberedes og administreres av kvalifisert helsepersonell ved bruk av Taltz 80 mg/1 ml ferdigfylt sprøyte.
Bruk Taltz 80 mg ferdigfylt penn kun til de barn som trenger 80 mg dose og ikke har behov for dosetilberedning.
Taltz anbefales ikke til bruk hos barn med kroppsvekt under 25 kg. Pediatrisk kroppsvekt skal registreres og jevnlig sjekkes igjen før dosen gis.

Psoriasisartritt
Anbefalt dose er 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke. Hos pasienter med samtidig psoriasisartritt og moderat til alvorlig plakkpsoriasis er anbefalt doseringsregime det samme som for plakkpsoriasis.

Aksial spondylartritt (radiografisk og ikke-radiografisk)
Anbefalt dose er 160 mg som subkutan injeksjon (to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke (se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon).

For alle indikasjonene (plakkpsoriasis hos voksne og barn, psoriasisartritt, aksial spondylartritt) bør seponering av behandling vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 til 20 uker med behandling. Enkelte pasienter som har delvis respons ved oppstart av behandling kan fortsatt få bedring ved behandling utover 20 uker.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)
Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Det er begrenset med informasjon om pasienter i alderen ≥ 75 år.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon
Taltz er ikke undersøkt i disse pasientgruppene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk plakkpsoriasis (kroppsvekt under 25 kg og yngre enn 6 år)
Det er ikke relevant å bruke Taltz hos barn med kroppsvekt under 25 kg og i alderen under 6 år til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Pediatrisk psoriasisartritt
Sikkerhet og effekt av Taltz hos barn og ungdom i alderen 2 til 18 år til behandling av psoriasisartritt (en klasse innenfor juvenil idiopatisk artritt) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er ikke relevant å bruke Taltz hos barn under 2 år ved indikasjonen psoriasisartritt.

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk

Taltz gis som subkutan injeksjon. Injeksjonsstedet kan varieres. Dersom det er mulig bør hudområder som er berørt av psoriasis unngås ved valg av injeksjonssted. Oppløsningen/pennen skal ikke ristes.

Etter grundig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk og dersom helsepersonell vurderer at det er hensiktsmessig, kan pasienten injisere Taltz selv. Legen bør imidlertig sikre at pasienten får tilstrekkelig oppfølging. Omfattende instruksjoner for administrering gis i pakningsvedlegget og i bruksanvisningen.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk relevante aktive infeksjoner (f.eks. tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Behandling med Taltz er forbundet med en økt hyppighet av infeksjoner, som f.eks. øvre luftveisinfeksjon, oral candidiasis, konjunktivitt og tineainfeksjoner (se pkt. 4.8).

Taltz bør brukes med forsiktighet hos pasienter med klinisk relevante kroniske infeksjoner eller ved sykdomshistorie med tilbakevendende infeksjoner. Pasienter skal informeres om å søke medisinsk rådgivning ved tegn eller symptomer som kan tyde på infeksjon. Dersom en infeksjon utvikles, skal pasientene overvåkes nøye og Taltz skal seponeres dersom pasienten ikke responderer på standardbehandling eller infeksjonen blir alvorlig. Behandling med Taltz skal ikke gjenopptas før infeksjonen er leget.

Taltz skal ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (TB). TB-behandling skal vurderes før oppstart av Taltz hos pasienter med latent TB.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert enkelte tilfeller av anfylaksi, angioødem, urtikaria og sjeldne, sene (10-14 dager etter injeksjon), alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, som inkluderer omfattende urtikaria, dyspné og høye antistofftitre, er rapportert. Dersom en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår skal administrering av Taltz seponeres øyeblikkelig og hensiktsmessig behandling igangsettes.

Betennelsessykdommer i tarmen (inkludert Crohns sykdom og ulcerøs kolitt)

Nye eller forverrede tilfeller av betennelsessykdom i tarmen er rapportert med iksekizumab. Iksekizumab anbefales ikke til pasienter med en betennelsessykdom i tarmen. Dersom en pasient

utvikler tegn og symptomer på betennelsessykdom i tarmen eller forverring av eksisterende betennelsessykdom i tarmen bør iksekizumab seponeres og relevant medisinsk behandling startes.

Immunisering

Taltz skal ikke brukes sammen med levende vaksiner. Data på reaksjoner på levende vaksiner foreligger ikke. Data for respons på inaktiverte vaksiner er utilstrekkelige (se pkt. 5.1)

Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 80 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet av Taltz i kombinasjon med andre immunmodulerende midler eller fototerapi er ikke undersøkt i studier av plakkpsoriasis.
I farmakokinetiske populasjonsanalyser ble clearance ikke påvirket ved samtidig administrasjon av orale kortikosteroider, NSAIDs, sulfasalazin eller metotreksat.

Cytokrom P450-substrater

Resultater fra en interaksjonsstudie hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis har vist at 12 ukers administrasjon av iksekizumab i kombinasjon med substanser som metaboliseres via CYP3A4 (dvs. midazolam), CYP2C9 (dvs. warfarin), CYP2C19 (dvs. omeprazol), CYP1A2 (dvs. koffein) eller CYP2D6 (dvs. dekstrometorfan), ikke har klinisk signifikant påvirkning på farmakokinetikken av disse substansene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 10 uker etter behandling.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av iksekizumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Taltz under graviditet.

Amming

Det er ukjent om iksekizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, eller om det absorberes systemisk etter inntak. Iksekizumab skilles imidlertid ut i små mengder i melken hos cynomolgusaper. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Taltz skal avsluttes.

Fertilitet

Effekten av iksekizumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter vedrørende fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Taltz har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste rapporterte bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet (15,5 %) og øvre luftveisinfeksjoner (16,4 %) (hyppigst nasofaryngitt).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter etter markedsføring (tabell 1) er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende inndeling: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000).

Totalt 8956 pasienter ble behandlet med Taltz i blindede og åpne kliniske studier av plakkpsoriasis, psoriasisartritt, aksial spondylartritt og andre autoimmune tilstander. Av disse ble 6385 pasienter eksponert for Taltz i minst ett år. Dette tilsvarer en kumulativ eksponering på 19833 pasientår. , og 196 barn som til sammen tilsvarer eksponering over 207 pasientår.

Tabell 1. Bivirkninger i kliniske studier og rapporter etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon
	Vanlige	Tineainfeksjon, herpes simplex (mukokutan)
	Mindre vanlige	Influensa, rhinitt, oral candidiasis, konjunktivitt, cellulitt
	Sjeldne	Øsofaguscandidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Nøytropeni, Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Angioødem
	Sjeldne	Anafylaksi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Betennelsessykdom i tarmen
Hud og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Urticaria, utslett, eksem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet[a]

[a] *Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet
De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet som ble sett var erytem og smerter. Disse reaksjonene var i hovedsak milde til moderate i alvorlighet, og førte ikke til seponering av Taltz. I plakkpsoriasisstudiene hos voksne var reaksjoner på injeksjonsstedet mer vanlig hos personer med kroppsvekt < 60 kg sammenlignet med gruppen med kroppsvekt ≥ 60 kg (25 % vs 14 % for Q2W- og Q4W gruppene kombinert). I psoriasisartrittstudiene var reaksjoner på injeksjonsstedet mer vanlig hos personer med kroppsvekt < 100 kg sammenlignet med gruppen med kroppsvekt ≥ 100 kg (24 % vs 13 % for Q2W- og Q4W gruppene kombinert). I studiene på aksial spondylartritt var reaksjoner på injeksjonsstedet tilsvarende hos pasienter med en kroppsvekt på < 100 kg sammenlignet med gruppen med en kroppsvekt ≥ 100 kg (14 % vs. 9 % for Q2W- og Q4W gruppene kombinert). Den økte frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet for Q2W- og Q4W gruppene kombinert førte ikke til økt seponering i verken plakkpsoriasis-, psoriasisartritt- eller aksial spondylartrittstudiene.

Resultatene beskrevet ovenfor ble oppnådd med den opprinnelige formuleringen av Taltz. En enkeltblindet, randomisert cross-over-studie med 45 friske forsøkspersoner sammenlignet den opprinnelige formuleringen med den reviderte, sitratfrie formuleringen. Det ble oppnådd statistisk signifikant lavere VAS smertescore med den sitratfrie kontra den originale formuleringen under injeksjon (forskjell i LS gjennomsnittlig VAS-score -21,69) og 10 min etter injeksjon (forskjell i LS gjennomsnittlig VAS-score -4,47).

Infeksjoner
I den placebokontrollerte perioden av de kliniske fase III- studiene av plakkpsoriasis hos voksne ble infeksjoner rapportert hos 27,2 % av pasientene som ble behandlet med Taltz i opptil 12 uker sammenlignet med 22,9 % av pasientene som fikk placebo.

De fleste infeksjonene var ikke-alvorlige og av mild til moderat alvorlighetsgrad. I de fleste tilfellene var seponering av behandling ikke nødvendig. Alvorlige infeksjoner oppstod hos 13 (0,6 %) av pasientene behandlet med Taltz og hos 3 (0,4 %) av pasientene behandlet med placebo (se pkt. 4.4). Gjennom hele behandlingsperioden ble infeksjoner rapportert hos 52,8 % av pasientene behandlet med Taltz (46,9 per 100 pasientår). Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 1,6 % av pasientene behandlet med Taltz (1,5 per 100 pasientår).

Infeksjonsrater observert i kliniske studier av psoriasisartritt og aksial spondylartritt var tilsvarende de som ble observert i studiene av plakkpsoriasis, med unntak av bivirkningsfrekvensene for influensa og konjunktivitt, som var vanlig hos pasienter med psoriasisartritt.

Laboratorievurdering av nøytropeni og trombocytopeni
Av pasientene som fikk Taltz i studiene av plakkpsoriasis, utviklet 9 % nøytropeni. I de fleste tilfellene var antall nøytrofile i blod ≥ 1000 celler/mm^3. Slike nøytropeninivåer kan vedvare, svinge eller være forbigående. Av pasientene som fikk Taltz utviklet 0,1 % nøytrofilverdier < 1000 celler/mm^3. Generelt var det ikke nødvendig å seponere Taltz ved nøytropeni. Tre (3) % av pasientene hadde en endring fra normal baselineverdi for blodplater til < 150 000 - ≥75 000 blodplater/mm^3. Trombocytopeni kan vedvare, svinge eller være forbigående.

Frekvensen av nøytropeni og trombocytopeni i de kliniske studiene av psoriasisartritt og aksial spondylartritt var tilsvarende det som ble observert i studiene av plakkpsoriasis.

Immunogenisitet
Omtrent 9-17 % av voksne pasienter med plakkpsoriasis som ble behandlet med det anbefalte doseregimet for Taltz utviklet antistoff overfor legemidlet. De fleste av disse pasientene hadde lave titre og var ikke forbundet med redusert klinisk respons i opptil 60 uker med behandling. Cirka 1 % av pasientene behandlet med Taltz hadde imidlertid bekreftet nøytraliserende antistoff forbundet med lave legemiddelkonsentrasjoner og redusert klinisk respons.

Hos pasienter med psoriasisartritt som ble behandlet i opptil 52 uker med det anbefalte doseringsregimet for Taltz, utviklet omtrent 11 % antistoffer overfor legemidlet. De fleste av disse pasientene hadde lave titre og omtrent 8 % hadde fått bekreftet nøytraliserende antistoffer. Det ble ikke observert noen åpenbar forbindelse mellom nøytraliserende antistoffer og påvirkning av legemiddelkonsentrasjon eller effekt.

Hos pediatriske psoriasispasienter som ble behandlet i opptil 12 uker med det anbefalte doseringsregimet for Taltz, utviklet 21 pasienter (18 %) antistoffer overfor legemidlet. Omtrent halvparten hadde lave titre og 5 pasienter (4 %) hadde bekreftet nøytraliserende antistoffer forbundet med lave legemiddelkonsentrasjoner. Det var ingen sammenheng med klinisk respons eller bivirkninger.

Hos pasienter med radiografisk aksial spondylartritt som ble behandlet med anbefalt Taltz doseregime i opptil 16 uker, utviklet 5,2 % antistoffer overfor legemidlet, hvorav majoriteten hadde lave titre og 1,5 % (3 pasienter) hadde nøytraliserende antistoffer (NAb). Hos disse 3 pasientene hadde NAb-positive prøver lave ikseekizumabkonsentrasjoner, og ingen av disse pasientene oppnådde en ASAS 40-respons. Hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt som ble behandlet med anbefalt Taltz doseregime i opptil 52 uker, utviklet 8,9 % antistoff overfor legemidlet som alle hadde lave titre. Ingen pasienter hadde nøytraliserende antistoffer og det ble ikke observert noen tydelig sammenheng mellom antistoffdannelse og legemiddelkonsentrasjon, effekt eller sikkerhet.

En sammenheng mellom immunogenisitet og bivirkninger som følge av behandling er ikke fullstendig klarlagt på tvers av alle indikasjonene..

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen observert hos barn med plakkpsoriasis behandlet med Taltz hver 4. uke er i samsvar med sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter med plakkpsoriasis, med unntak av frekvens for konjunktivitt, influensa og urticaria som var vanlige. Betennelsessykdom i tarmen var fortsatt en mindre vanlig bivirkning, men hyppigere observert hos pediatriske pasienter enn hos voksne pasienter. I den pediatriske kliniske studien forekom Crohns sykdom hos 0,9 % av pasientene i Taltz-gruppen og 0 % av pasientene i placebogruppen i løpet av den placebokontrollerte perioden på 12 uker. Crohns sykdom forekom hos totalt 4 personer behandlet med Taltz (2,0 %) i de kombinerte placebokontrollerte og vedlikeholdsperiodene i den pediatriske kliniske studien.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Doser opptil 180 mg har blitt gitt subkutant i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Overdoser på opptil 240 mg, gitt som en enkel subkutan administrasjon i kliniske studier, er rapportert uten alvorlige bivirkninger. Ved overdose anbefales det at pasientene overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger, og at hensiktsmessig symptomatisk behandling startes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C13

Virkningsmekanisme

Iksekizumab er et IgG4 monoklonalt antistoff som bindes med høy affinitet (< 3 pM) og spesifisitet til interleukin 17A (både IL-17A og IL-A/F). Forhøyede konsentrasjoner av IL-17A har vært involvert i patogenesen av psoriasis ved å fremme proliferasjon og aktivering av keratinocytter, og i patogenesen av psoriasisartritt og aksial spondylartritt ved å drive inflammasjon som leder til erosiv beinskade og patologisk ny beindannelse. Nøytralisering av IL-17A med iksekizumab hemmer disse prosessene. Iksekizumab binder ikke til ligandene IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E eller IL-17F.

In vitro bindingsanalyser har bekreftet at iksekizumab ikke binder til humane Fc-gamma reseptorer I, IIa og IIIa, eller til komplementkomponent C1q.

Farmakodynamiske effekter

Iksekizumab modulerer biologisk respons som er indusert eller regulert av IL-17A. Basert på data fra hudbiopsi med psoriasis fra en fase I-studie, var det en doserelatert trend mot redusert tykkelse av epidermis, antallet keratinocytter i proliferasjon, T-celler og dendrittiske celler, samt reduksjon i lokale betennelsesmarkører fra baseline til dag 43. Som en direkte konsekvens reduserer behandling med iksekizumab erytem, hardhet og flassing i plakkpsoriasislesjoner.

Det er vist at Taltz reduserer (innen 1 uke fra behandlingsstart) nivåene av C-reaktivt protein, som er en inflammasjonsmarkør.

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis hos voksne

Effekt og sikkerhet av Taltz ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase- III studier hos voksne pasienter (N=3866) med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som var aktuelle for fototerapi eller systemisk behandling (UNCOVER-1, UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Effekt og sikkerhet av Taltz versus etanercept ble også evaluert (UNCOVER-2 og UNCOVER-3). Pasienter som var randomisert til å få Taltz og som også var sPGA-respondere (0, 1) ved uke 12 (static Physicians Global Assessment) ble re-randomisert til å få enten placebo eller Taltz i ytterligere 48 uker (UNCOVER-1 og UNCOVER-2). Pasienter som var randomisert til placebo, etanercept eller Taltz som var sPGA-ikke-respondere (nådde ikke sPGA 0 eller 1) fikk Taltz i opptil 48 uker. I tillegg ble langtidseffekt og sikkerhet evaluert i alle tre studiene i opptil totalt 5 år hos pasienter som deltok i hele studien.

64 % av pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling (biologisk, konvensjonell systemisk eller psoralen og ultrafiolett A (PUVA)), 43,5 % tidligere fototerapi, 49,3 % tidligere konvensjonell systemisk terapi og 26,4 % tidligere biologisk behandling. 14,9 % hadde fått minst en TNF-alfa-hemmer og 8,7 % en IL-12/IL-23-hemmer. 23,4 % av pasientene hadde psoriasisartritt i anamnesen ved baseline.

I alle tre studiene var det kombinerte primære endepunktet andel pasienter som oppnådde en PASI 75-respons (Psoriasis Area and Severity Index) og en sPGA-respons på "0" ("tilhelet") eller 1 ("nesten tilhelet") ved uke 12 versus placebo. Median PASI-score ved baseline varierte fra 17,4 til 18,3. 48,3 % til 51,2 % av pasientene hadde en sPGA-score ved baseline som var alvorlig eller svært alvorlig, og gjennomsnittet på en numerisk skala for kløe («Itch Numeric Rating Scale», Itch NRS) varierte fra 6,3 til 7,1 ved baseline.

Klinisk respons ved uke 12
UNCOVER-1 randomiserte 1296 pasienter (1:1:1) til å få enten placebo eller Taltz (80 mg hver 2. eller 4. uke etter en oppstartsdose på 160 mg) i 12 uker.

Tabell 2. Effektresultater ved uke 12 i UNCOVER-1

Endepunkter	Antall pasienter (%)			Forskjell fra placebo i responsrate (95 % KI)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 432)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 433)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke
sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	14 (3,2)	330 (76,4)[a]	354 (81,8)[a]	73,1 (68,8, 77,5)	78,5 (74,5, 82,5)
sPGA på "0" ("tilhelet")	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)
Itch NRS reduksjon ≥ 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)

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen
Merk: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere
[a] *p < 0,001 sammenlignet med placebo*
[b] *Pasienter med Itch NRS ≥= 4 ved baseline: placebo N = 374, Taltz 80 mg hver 4. uke N = 379, Taltz 80 mg hver 2. uke N = 391*

UNCOVER-2 randomiserte 1224 pasienter (1:2:2:2) til å enten få placebo, eller Taltz (80 mg hver 2. eller 4. uke, etter en oppstartsdose på 160 mg) eller etanercept 50 mg to ganger i uken i 12 uker.

Tabell 3. Effektresultater ved uke 12 i UNCOVER-2

Endepunkter	Antall pasienter (%)				Forskjell fra placebo i responsrate (95 % KI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 347)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 351)	Etanercept 50 mg to ganger i uken (N = 358)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke
sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	4 (2,4)	253 (72,9)[a,b]	292 (83,2)[a,b]	129 (36,0)[a]	70,5 (65,3, 75,7)	80,8 (76,3, 85,4)
sPGA på "0" ("tilhelet")	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)
Itch NRS reduksjon ≥ 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)

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen
Merk: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere
[a] *p < 0,001 sammenlignet med placebo*
[b] *p < 0,001 sammenlignet med etanercept*
[c] *p < 0,01 sammenlignet med placebo*
[d] *Pasienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 135, Taltz 80 mg hver 4. uke N = 293, Taltz 80 mg hver 2. uke N = 303, etanercept N = 306*

UNCOVER-3 randomiserte 1346 pasienter (1:2:2:2) til å enten få placebo, eller Taltz (80 mg hver 2. eller 4. uke, etter en oppstartsdose på 160 mg) eller etanercept 50 mg to ganger i uken i 12 uker.

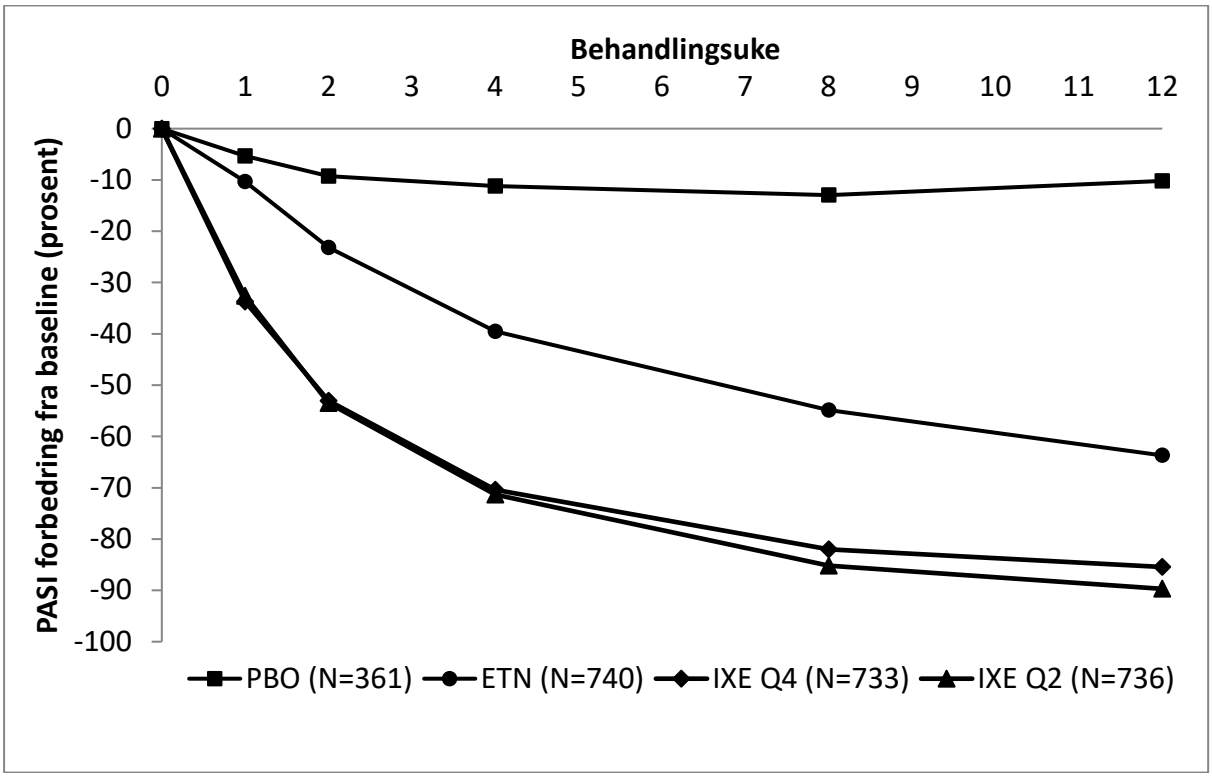
Tabell 4. Effektresultater ved uke 12 i UNCOVER-3

Endepunkter	Antall pasienter (%)				Forskjell fra placebo i responsrate (95 % KI)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 386)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 385)	Etanercept 50 mg to ganger i uken (N = 382)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke
sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	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 på "0" ("tilhelet")	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)
Itch NRS reduksjon ≥ 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)

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen
MERK: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere
[a] *p < 0,001 sammenlignet med placebo*
[b] *p < 0,001 sammenlignet med etanercept*
[c] *Pasienter med Itch NRS ≥ 4 ved baseline: placebo N = 158, Taltz 80 mg hver 4. uke N = 313, Taltz 80 mg hver 2. uke N = 320, etanercept N = 312*

Taltz var forbundet med en raskt innsettende effekt med > 50 % reduksjon i gjennomsnittlig PASI ved uke 2 (figur 1). Prosentandelen pasienter som fikk PASI 75 var signifikant høyere for Taltz sammenlignet med placebo og etanercept så tidlig som i uke 1. Cirka 25 % av pasientene behandlet med Taltz nådde en PASI-score på < 5 ved uke 2, mer enn 55 % oppnådde PASI-score < 5 ved uke 4 og dette økte til 85 % ved uke 12 (sammenlignet med 3 %, 14 % og 50 % for etanercept). Signifikant forbedring i alvorlighetsgraden av kløe ble sett ved uke 1 hos pasienter behandlet med Taltz.

Figur 1. PASI-score, prosentvis forbedring ved hvert besøk etter baseline (mBOCF) i intent-to-treat populasjonen under induksjonsdoseringsperioden - UNCOVER-2 og UNCOVER-3



Effekt og sikkerhet av Taltz ble vist uavhengig av alder, kjønn, rase, kroppsvekt, PASI alvorlighetsgrad ved baseline, hvor på kroppen plakket er, samtidig psoriasisartritt og tidligere behandling med et biologisk legemiddel. Taltz var effektivt hos pasienter som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling eller behandling med biologisk legemiddel, hos pasienter som tidligere hadde fått behandling med biologisk legemiddel/TNF-hemmer og hos pasienter der behandling med biologisk legemiddel/TNF-hemmer ikke hadde hatt effekt.

For pasienter som ble identifisert som sPGA ikke-respondere (nådde ikke 0 eller 1) på etanercept ved uke 12 i UNCOVER-2 (N = 200), og som byttet over til Taltz 80 mg hver 4. uke etter en utvaskingsperiode på 4 uker, nådde henholdsvis 73 % og 83,5 % av pasientene sPGA (0, 1) og PASI 75 etter 12 ukers behandling med Taltz.

I de 2 kliniske studiene som inkluderte en aktiv komparator (UNCOVER-2 og UNCOVER-3) var frekvensen av alvorlige bivirkninger på 1,9 % for både etanercept og Taltz, og frekvensen for seponering som følge av bivirkninger var 1,2 % for etanercept og 2,0 % for Taltz. Infeksjonsfrekvensen var 21,5 % for etanercept og 26,0 % for Taltz, der frekvensen av alvorlige infeksjoner var 0,4 % for etanercept og 0,5 % for Taltz.

Vedlikehold av respons ved uke 60 og opptil 5 år
Pasienter som først ble randomisert til Taltz og som var respondere ved uke 12 (dvs. sPGA-score på 0 eller 1) i UNCOVER-1 og UNCOVER-2 ble re-randomisert til behandling i ytterligere 48 uker med placebo eller Taltz (80 mg hver 4. eller 12. uke).

For sPGA-respondere (0, 1) ved uke 12 som ble re-randomisert til placebo var median tid til tilbakefall (sPGA ≥ 3) 164 dager i UNCOVER-1 og UNCOVER-2 samlet. Blant disse pasientene oppnådde 71,5 % en sPGA-respons (0, 1) i løpet av 12 uker etter re-oppstart av behandling med Taltz 80 mg hver 4. uke.

Tabell 5. Vedlikehold av respons og effekt ved uke 60 (studiene UNCOVER-1 og UNCOVER-2)

Endepunkter	Antall pasienter (%)				Forskjell fra placebo i responsrate (95 % KI)	
	80 mg hver 4. uke (innledende) / Placebo (vedlikehold) (N = 191)	80 mg hver 2. uke (innledende) / Placebo (vedlikehold) (N = 211)	80 mg hver 4. uke (innledende) / 80 mg hver 4. uke (vedlikehold) (N = 195)	80 mg hver 2. uke (innledende) / 80 mg hver 4. uke (vedlikehold) (N = 221)	80 mg hver 4. uke (innledende) / 80 mg hver 4. uke (vedlikehold)	80 mg hver 2. uke (innledende) / 80 mg hver 4. uke (vedlikehold)
Vedlikeholdt sPGA på "0" ("tilhelet") eller "1" ("nesten tilhelet")	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)
Vedlikeholdt eller nådd sPGA på "0" ("tilhelet")	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)
Vedlikeholdt eller nådd 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)
Vedlikeholdt eller nådd 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)
Vedlikeholdt eller nådd 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)

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen
MERK: pasienter med manglende data ble regnet som ikke-respondere
[a] *$p < 0,001$ sammenlignet med placebo*

Taltz var effektivt ved vedlikehold av respons hos pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling eller behandling med biologisk legemiddel, hos pasienter som tidligere har fått behandling med biologisk legemiddel/TNF-hemmer og hos pasienter der behandling med biologisk legemiddel/TNF-hemmer ikke har hatt effekt.

Signifikant større forbedringer fra baseline ved uke 12 sammenlignet med placebo og etanercept ble vist for psoriasis i negler (målt ved hjelp av «Nail Psoriasis Severity Index» [NAPSI]), for psoriasis i hodebunnen (målt ved hjelp av «Psoriasis Scalp Severity Index» [PSSI]) og for palmoplantar psoriasis (målt ved hjelp av «Psoriasis Palmoplantar Severity Index» [PPASI]) og var vedlikeholdt ved uke 60 hos pasienter som ble behandlet med Taltz som var sPGA-respondere (0,1) ved uke 12.

Av 591 personer som fikk Taltz Q2W under induksjonsperioden og deretter Q4W i studiene UNCOVER 1, UNCOVER 2 og UNCOVER 3, fullførte 427 pasienter 5 år med Taltzbehandling; doseøkning var nødvendig hos 101 av disse pasientene. Blant pasientene som fullførte evalueringen ved uke 264 (N=427), ble henholdsvis 295 pasienter (69 %), 289 pasienter (68 %) og 205 pasienter (48 %) observert å ha sPGA (0,1), PASI 90 og PASI 100 ved uke 264. DLQI ble samlet inn etter induksjonsperioden i UNCOVER 1 og UNCOVER 2; 113 pasienter (66 %) ble observert å ha DLQI-respons (0,1).

Livskvalitet/pasientrapporterte resultater
Ved uke 12, på tvers av studier, var Taltz forbundet med en statistisk signifikant forbedring i helserelatert livskvalitet vurdert ved gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i «Dermatology Life

Quality Index» (DLQI), (Taltz 80 mg hver 2. uke -10,2 til -11,1; Taltz 80 mg hver 4. uke fra -9,4 til -10,7; etanercept fra -7,7 til -8,0 og placebo fra -1,0 til -2,0). En signifikant større andel av pasientene behandlet med Taltz nådde en DLQI på 0 eller 1. På tvers av studiene nådde en signifikant større andel av pasientene behandlet med Taltz en reduksjon i Itch NRS ≥ 4 poeng ved uke 12 (84,6 % for Taltz hver 2. uke, 79,2 % for Taltz hver 4. uke og 16,5 % for placebo) og virkningen ble opprettholdt til uke 60 hos pasienter behandlet med Taltz, som var sPGA (0 eller 1)-respondere ved uke 12. Ingen tegn til forverring av depresjon, vurdert ved «Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report», ble vist etter opptil 60 ukers behandling med Taltz.

Direkte sammenlignende studier etter markedsføring
IXORA-S: I en dobbeltblindet studie var Taltz superior i forhold til ustekinumab på primært studieendepunkt PASI 90 respons ved uke 12 (tabell 6). Iksekizumab var også superior for tid til respons målt ved PASI 75 så tidlig som i uke 2 (p < 0,001), og PASI 90 og PASI 100 ved uke 4 (p < 0,001). Superioritet av Taltz versus ustekinumab ble også demonstrert i subgrupper stratifisert etter vekt.

Tabell 6. Resultater fra en sammenlignende studie, iksekizumab versus ustekinumab

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

** Iksekizumab 160 mg gitt som loadingdose etterfulgt av 80 mg ved uke 2,4,6,8,10 og 12, og deretter 80 mg hver 4.uke*
*** Vektbasert dosering: Pasienter behandlet med ustekinumab mottok 45 mg eller 90 mg ved uke 0 og 4, deretter hver 12 uke frem til uke 52 (dosert etter vekt som per godkjent dosering)*
[§] p < 0,001 versus ustekinumab (p-verdi kun oppgitt for primært endepunkt)

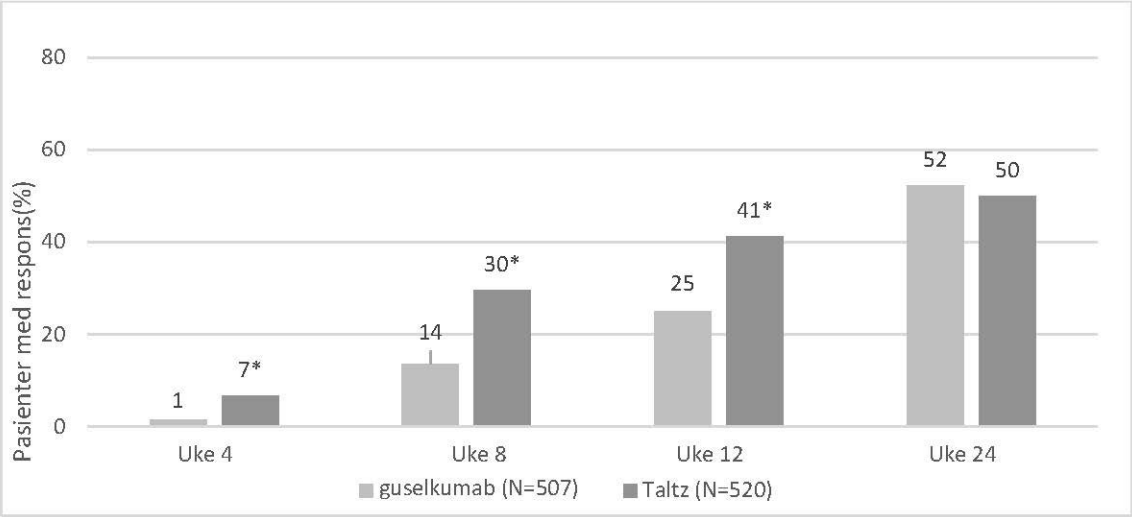
IXORA R: Effekt og sikkerhet av Taltz ble også undersøkt i en 24-ukers randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe studie som sammenlignet Taltz med guselkumab. Taltz var overlegen så tidlig som uke 4 i å oppnå fullstendig hudtilheling og på det primære studieendepunkt (PASI 100 ved uke 12), og ikke dårligere på PASI 100 i uke 24 (tabell 7).

Tabell 7. Effektrespons fra en sammenlignende studie av iksekizumab versus guselkumab, Intent-to-Treat Population[a]

Endepunkter	Tidspunkt	Guselkulmab (N=507) respons, n (%)	Iksekizumab (N=520) respons, n (%)	Forskjell (IKSE - GUS), % (KI)	p-verdi
Primært endepunkt					
PASI 100	Uke 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16.5 (10,8, 22,2)	<0,001
Sekundære(større) endepunkt					
PASI 75	Uke 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7, 21,8)	<0,001
PASI 90	Uke 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9, 17,3)	<0,001
PASI 100	Uke 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0, 7,7)	<0,001
PASI 90	Uke 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6, 28,5)	<0,001
sPGA (0)	Uke 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0, 22,4)	<0,001
PASI 50	Uke 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6, 22,8)	<0,001
PASI 100	Uke 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1, 20,9)	<0,001
PASI 100	Uke 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4, 3,8)	0,414

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GUS = guselkumab; IKSE =iksekizumab; N = antall pasienter i analysepopulasjonen; n = antall pasienter i den spesifiserte kategori; PASI = psoriasisområde og alvorlighetsindeks; sPGA = static physician global assessment.
[a] Endepunkter ble analysert i denne rekkefølgen.

Figur 2: PASI 100 ved uke 4, 8, 12 og 24, NRI



*p<0.001 vs guselkumab ved uke 4, 8, og 12
NRI = Non-Responder Imputation

Effekt ved genital psoriasis
En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (IXORA-Q) ble utført hos 149 voksne pasienter (24 % kvinner) med moderat til alvorlig genital psoriasis (sPGA of Genitalia score ≥3) som involverte minst 1% av kroppsoverflatearealet (BSA) (60,4 % hadde BSA ≥ 10 %) og med tidligere svikt eller intoleranse for minst en topikal behandling for genital psoriasis. Pasientene hadde minimum plakkpsoriasis av moderat alvorlighet (definert som sPGA score ≥ 3 og var kandidater for fototerapi og/eller systemisk behandling) i minst 6 måneder.

Pasienter randomisert til Taltz fikk en startdose på 160 mg etterfulgt av 80 mg hver andre uke i 12 uker. Det primære endepunkt var andelen pasienter som oppnådde respons "0" (tilhelet) eller "1" (nesten tilhelet) på sPGA of Genitalia (sPGA of Genitalia 0/1). Ved uke 12 var det signifikant flere pasienter i Taltz-gruppen enn i placebogruppen som oppnådde sPGA of Genitalia 0/1 og sPGA 0/1 uavhengig av baseline BSA (baseline BSA 1 % - <10 % respektivt ≥10 %: sPGA of Genitalia ‘’0” eller “1”: Taltz 71 %, respektivt 75 %; placebo: 0 %, respektivt 13 %). En signifikant større andel av pasientene behandlet med Taltz oppnådde en reduksjon i alvorlige pasientrapporterte utfall (PRO) for genitale smerter, genital kløe, genital psoriasis som påvirker seksuell aktivitet og Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

Tabell 8. Effektresultater ved uke 12 blant voksne med genital psoriasis i IXORA-Q-studien; NRI [a]

Endepunkt	Taltz	Placebo	Forskjell fra placebo (95 % CI)
Antall pasienter (N) randomisert	**N=75**	**N=74**	
sPGA of Genitalia "0" eller "1"	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA "0" eller "1"	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1[b]	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N med baseline GPSS Itch NRS Score ≥3	**N=62**	**N=60**	
GPSS Genital Itch (≥3 poeng forbedring)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N med baseline SFQ Item 2 Score ≥2	**N=37**	**N=42**	
SFQ-item 2 score, "0" (aldri begrenset) eller "1" (sjelden begrenset)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

[a] *Forkortelser: NRI = Non-Responder Imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index;* [b] *Total DLQI score på 0,1 indikerer at hudens tilstand overhodet ikke har noen effekt på pasientens liv. sPGA på "0" eller "1" er ekvivalent med «tilhelet» eller «nesten tilhelet»; NRS = Numeric Rating Scale*

<u>*Pediatrisk plakkpsoriasis*</u>

En randomisert, dobbeltblind, multisenter, placebokontrollert studie (IXORA-peds) inkluderte 201 barn fra 6 år til under 18 år, med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (som definert ved sPGA-score ≥3, involverer ≥ 10% av kroppsoverflaten, og en PASI-score ≥12) som var kandidater til fototerapi eller systemisk terapi, eller var utilstrekkelig kontrollert på topikal behandling. Pasientene ble randomisert til placebo (n=56), etanercept (n=30) eller Taltz (n=115) med dosering stratifisert etter vekt:

<25 kg: 40 mg ved uke 0 etterfulgt av 20 mg Q4W (n=4)
25 - 50 kg: 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg Q4W (n=50)
>50 kg: 160 mg ved uke 0 etterfulgt av 80 mg Q4W (n=147)

Pasienter randomisert til etanercept (pasienter med alvorlig psoriasis) fikk 0,8 mg/kg, ikke over 50 mg per dose, hver uke fra uke 0 til uke 11.

Responsen på behandlingen ble vurdert etter 12 ukers behandling. Respons ble definert som andelen pasienter som oppnådde det sammensatte, primære endepunktet for en sPGA-score på 0 (tilhelet) eller 1 (nesten tilhelet) med minst 2 punkts forbedring fra baseline, samt andelen pasienter som oppnådde en reduksjon i PASI-score på minst 75 % (PASI 75) fra baseline.

Andre resultater som ble evaluert ved uke 12 omfattet andelen pasienter som oppnådde PASI 90, PASI 100, sPGA på 0 og en forbedring av alvorlighetsgrad for kløe, målt ved reduksjon på minst 4 poeng på en 11-punkts numerisk skala for kløe («Itch Numeric Rating Scale», Itch NRS).

Pasientene hadde en median baseline PASI på 17, score 12-49. Baseline sPGA-score var alvorlig eller svært alvorlig hos 49 %. 22 % av pasientene hadde fått tidligere fototerapi og 32 % hadde fått tidligere konvensjonell systemisk behandling for behandling av psoriasis. 25 % av pasientene (n=43) var under 12 år (14 % av pasientene [n=24] var 6-9 år og 11 % av pasientene [n=19] var 10-11 år); 75 % (n=128) var 12 år eller eldre.

Klinisk respons vises i tabell 9.

Tabell 9. Effektresultater hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis, NRI

Endepunkter	Taltz[a] (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Forskjell fra placebo (95 % KI)	Etanercept[b] (N=30) n (%)	Forskjell fra etanercept (95 % KI)[b]
sPGA "0" (tilhelet) eller "1" (nesten tilhelet)[c]					
uke 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3, 52,0)[f]	0(0)	36,8 (21,5, 52,2)
uke 12[c]	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3, 81,0)[f]	16 (53)	23,0 (0,6, 45,4)
sPGA "0" (tilhelet)[d]	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6, 60,2)[f]	5 (17)	46,5 (26,2, 66,8)
PASI 75					
uke 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2, 56,8)[f]	3 (10)	34,7 (15,6, 53,8)
uke 12[c]	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0, 76,4)[f]	19 (63)	20,9 (0,1, 41,7)
PASI 90[d]	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3, 82,5)[f]	12 (40)	36,3 (14,2, 58,5)
PASI 100[d]	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0, 57,6)[f]	5 (17)	43,9 (23,4, 64,3)
Itch NRS (≥4 poeng forbedring)[d, e]	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3, 66,9)[f]	Ikke vurdert	---

Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen; NRI = Non-Responder Imputation

[a] Ved uke 0 fikk pasientene 160 mg, 80 mg eller 40 mg Taltz, etterfulgt av 80 mg, 40 mg eller 20 mg hver 4 uke, avhengig av vektkategori, i 12 uker.

[b] Sammenligning med etanercept ble utført innen subpopulasjonen av pasienter utenfor USA og Canada med alvorlig Ps (N for Taltz = 38).

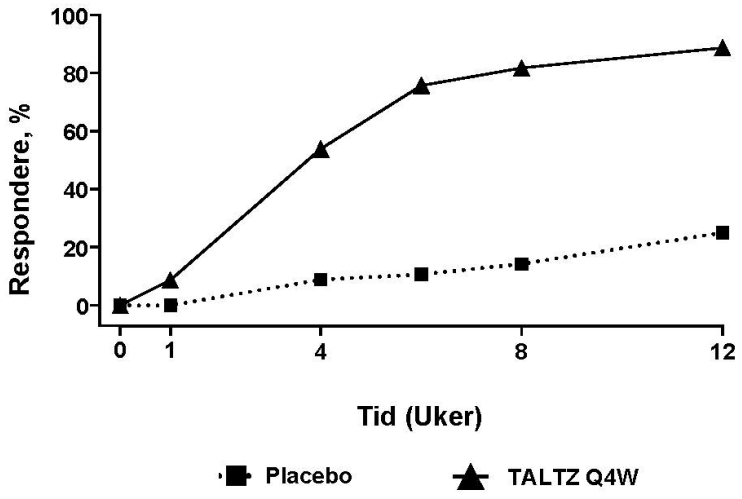
[c] Sammensatte endepunkter.

[d] Resultater ved uke 12.

[e] Itch NRS (≥4 forbedring) hos pasienter med baseline Itch NRS ≥4. Antall ITT-pasienter med baseline Itch NRS Score ≥4 er følgende: Taltz, n = 83; PBO, n = 40.

[f] p<0.001

Figur 3. Prosentandel av pasienter som oppnådde PASI 75 for pediatrisk psoriasis ved uke 12



Pasienter i iksekizumab behandlingsgruppen hadde høyere CDLQI/DLQI (0,1) klinisk betydningsfull respons ved uke 12 (NRI) sammenlignet med placebo. Forskjellen mellom behandlingsgruppene ble vist så tidlig som uke 4.

Ved uke 12 var det større forbedringer fra baseline sammenlignet med placebo i neglepsoriasis (målt ved «Nail Psoriasis Severity Index» [NAPSI=0: Taltz 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)]), i hodebunnspsoriasis (målt ved «Psoriasis Scalp Severity Index» [PSSI=0: Taltz 69 % (70/102), placebo

16 % (8/50)]) og i palmoplantar psoriasis (målt ved «Psoriasis Palmoplantar Severity Index» [PPASI 75: Taltz 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)]).

Psoriasisartritt

Taltz ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier hos 780 pasienter med aktiv psoriasisartritt (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd). Pasientene hadde hatt diagnosen psoriasisartritt (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR]-kriterier) i median 5,33 år og hadde plakkpsoriasis-hudlesjoner (94,0 %) eller tidligere dokumentert plakkpsoriasis, hvor 12,1 % av pasientene hadde moderat til alvorlig plakkpsoriasis ved baseline. Over 58,9 % og 22,3 % av pasientene med psoriasisartritt hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved baseline. Primærendepunktet i begge studiene var ACR (American Colleage of Rheumatology)-respons på 20 ved uke 24, etterfulgt av en langtids-, forlengelsesperiode fra uke 24 til uke 156 (3 år).

I studien Psoriatic Arthritis Study 1 (SPIRIT-P1) ble pasienter med aktiv psoriasisartritt, naive for biologisk behandling, randomisert til placebo, adalimumab 40 mg én gang hver 2. uke (aktiv kontroll, referansearm), Taltz 80 mg én gang hver 2. uke eller 80 mg én gang hver 4. uke. Begge Taltz-regimene inkluderte en startdose på 160 mg. 85,3 % av pasientene i denne studien hadde tidligere fått behandling med ≥1 cDMARD. 53 % av pasientene brukte MTX samtidig med gjennomsnittlig ukentlig dose på 15,8 mg. 67 % av pasientene som brukte MTX samtidig brukte en dose på 15 mg eller mer. Pasientene med utilstrekkelig respons ved uke 16 tilleggsbehandling (modifisert grunnbehandling). Pasientene som fikk Taltz hver 2. eller hver 4. uke fortsatte på dosen av Taltz som opprinnelig ble tildelt. Pasientene som fikk adalimumab eller placebo ble randomisert på nytt, i forholdet 1:1 til Taltz hver 2. uke eller hver 4. uke ved uke 16 eller 24, basert på responsstatus. 243 pasienter fullførte Taltz 3 år forlengelsesperioden.

Studien Psoriatic Arthritis Study 2 (SPIRIT-P2) inkluderte pasienter som tidligere hadde fått behandling med et anti-TNF-preparat, og som seponerte behandlingen med anti-TNF-preparatet på grunn av enten manglende effekt eller intoleranse (anti-TNF-IR-pasienter). Pasientene ble randomisert til placebo, Taltz 80 mg én gang hver 2. uke eller 80 mg én gang hver 4. uke. Begge Taltz-regimene inkluderte en startdose på 160 mg. 56 % og 35 % av pasientene hadde utilstrekkelig respons på henholdsvis 1 anti-TNF eller ≥ 2 anti-TNF. SPIRIT-P2 vurderte 363 pasienter hvor 41 % brukte MTX samtidig med gjennomsnittlig ukentlig dose på 16,1 mg. 73,2 % av pasientene som brukte MTX samtidig brukte en dose på 15 mg eller over. Pasientene som hadde utilstrekkelig respons ved uke 16 fikk tilleggsbehandling (modifisert grunnbehandling). Pasientene som fikk Taltz hver 2. eller hver 4. uke fortsatte på opprinnelig tildelt Taltzdose. Pasientene som fikk placebo ble randomisert på nytt, i forholdet 1:1 til Taltz hver 2. uke eller hver 4. uke ved uke 16 eller 24 basert på responsstatus. 168 pasienter fullførte Taltz 3 år forlengelsesperioden.

Tegn og symptomer
Behandling med Taltz resulterte i signifikant forbedring av målinger på sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 24 (se tabell 10).

Tabell 10. Effektresultater i studiene SPIRIT-PI og SPIRIT-P2 ved uke 24

	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Ende-punkter					Forskjell i responsrate fra placebo (95 % KI)					Forskjell i responsrate fra placebo (95 % KI)	
	PBO (N = 106)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 107)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke	PBO (N = 118)	Taltz 80 mg hver 4. uke (N = 122)	Taltz 80 mg hver 2. uke (N = 123)	Taltz 80 mg hver 4. uke	Taltz 80 mg hver 2. uke
ACR 20 respons, n (%)											
Uke 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6)[c]	31,9 (19,1, 44,8)[c]	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2)[c]	28,5 (17,1, 39,8)[c]
ACR 50 respons, n (%)											
Uke 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6)[c]	31,5 (19,7, 43,3)[c]	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5)[c]	28,3 (19,0, 37,5)[c]
ACR 70 respons, n (%)											
Uke 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8)[c]	28,3 (18,2, 38,5)[c]	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5)[c]	12,2 (6,4, 18,0)[c]
Minste sykdomsaktivitet (MDA), n (%)											
Uke 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8)[a]	25,7 (14,0, 37,4)[c]	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1)[c]	20,2 (12,0, 28,4)[c]
ACR 50 og PASI 100 hos pasienter med psoriasis med BSA ≥ 3 % involvering av kroppsoverflate ved baseline, n (%)[d]											
Uke 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1)[c]	30,7 (18,4, 43,0)[b]	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7)[c]	14,7 (6,3, 23,1)[c]

Forkortelser: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20 %/50 %/70 % responsrate, ADA = adalimumab, BSA = kroppsoverflate (Body Surface Area), KI = konfidensintervall. N = antall pasienter i analysepopulasjonen, n = antall pasienter i den spesifiserte kategorien, NRI = ikke-respondere (non-responder imputation), PASI 100 = Psoriasis Area and Severity Index 100 % forbedring, PBO = placebo. Merk: pasienter som fikk tilleggsbehandling ved uke 16 eller som avbrøt behandlingen eller hadde manglende data ble kategorisert som ikke-respondere i analysene ved uke 24.
Samtidig cDMARD inkluderte MTX, leflunomid og sulfasalazin.
[a] p <0,05, [b] p <0,01, [c] p <0,001 sammenlignet med placebo.

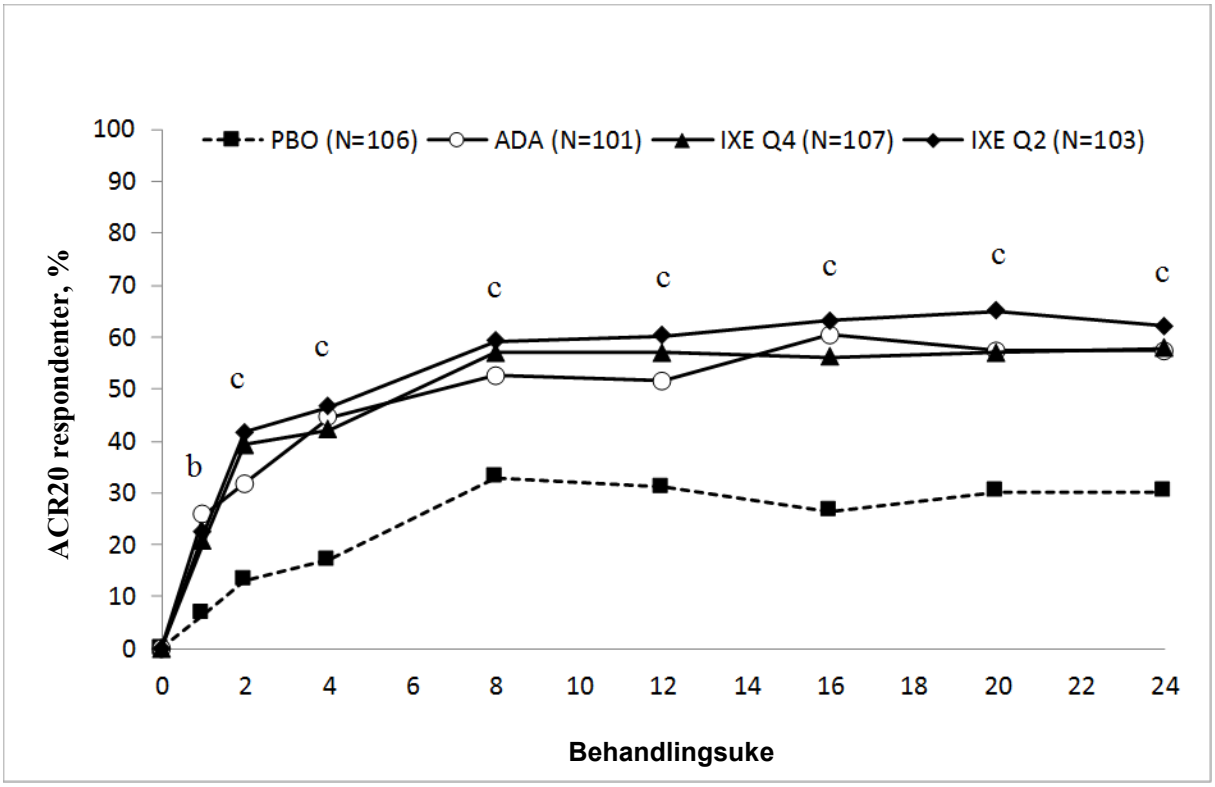
Hos pasienter med pre-eksisterende daktylitt eller entesitt, resulterte behandling med Taltz hver 4. uke i en forbedring i daktylitt og entesitt ved uke 24, sammenlignet med placebo (henholdsvis en tilbakegang på 78 % vs. 24 %; p < 0,001, og 39 % vs 21%; p < 0,01).

Hos pasienter med ≥3 % BSA, var forbedringen i tilheling av huden ved uke 12 (målt ved 75 % forbedring i Psoriasis Area Severity Index (PASI 75)) 67 % (94/141) for pasientene behandlet med doseringsregime hver 4. uke og 9 % (12/134) for pasientene behandlet med placebo (p < 0,001). Andelen av pasientene som nådde PASI 75, PASI 90 og PASI 100-respons ved uke 24, var større med Taltz hver 4. uke sammenlignet med placebo (p < 0,001). Hos pasienter med samtidig moderat til

alvorlig psoriasis og psoriasisartritt, viste doseregimet med Taltz 80 mg hver 2. uke signifikant høyere responsrate for PASI 75, PASI 90 og PASI 100 sammenlignet med placebo (p < 0,001) og demonstrerte en klinisk betydningsfull fordel i forhold til doseregimet med Taltz 80 mg hver 4. uke.

Behandlingsresponsen var signifikant høyere for pasienter som fikk Taltz, så tidlig som uke 1 for ACR 20, uke 4 for ACR 50 og uke 8 for ACR 70, sammenlignet med placebo. Responsen varte til og med uke 24, og effektene ble opprettholdt i 3 år for pasientene som fullførte studien.

Figur 4. ACR 20-respons i SPIRIT-P1-studien over tid opptil uke 24.



For både Taltz 80 mg hver 2. uke og 80 mg hver 4. uke: [b] p < 0,01 og [c] p < 0,001 sammenlignet med placebo.

I studiene SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 ble tilsvarende respons for ACR 20/50/70 observert hos pasienter med psoriasisatritt uavhengig om de fikk cDMARD samtidig, inkludert med eller uten MTX-behandling.

I studiene SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 ble det observert forbedringer i alle deler av ACR-scoren, inkludert pasientens vurdering av smerte. Ved uke 24 var andelen pasienter som oppnådde PsARC-respons høyere i Taltz-behandlede pasienter.

I SPIRIT-P1-studien vedvarte effekten opptil uke 52, vurdert etter ACR 20/50/70, MDA, tilbakegangav entesitt, tilbakegang av daktylitt og PASI 75/90/100-responsrater.

Effekt og sikkerhet av Taltz ble demonstrert uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, sykdomsvarighet, kroppsvekt ved baseline, utbredelse av psoriasis ved baseline, CRP ved baseline, DAS28-CRP ved baseline, samtidig bruk av kortikosteroider og tidligere behandling med et biologisk legemiddel. Taltz hadde effekt hos pasienter som både var naive og tidligere eksponert for biologiske legemidler, samt hos pasienter som hadde hatt mislykket behandling med biologiske legemidler.

I SPIRIT-P1 fullførte 63 pasienter 3 år med Q4W iksekizumab behandling. Blant de 107 pasientene som ble randomisert til iksekizumab Q4W (NRI analyse i ITT populasjon) ble henholsvis 54 pasienter (50 %), 41 pasienter (38 %), 29 pasienter (27 %) og 36 pasienter (34 %) observert å ha ACR20, ACR50, ACR70 og MDA-respons ved uke 156.

I SPIRIT-P2 fullførte 70 pasienter 3 år med Q4W iksekizumab behandling. Blant de 122 pasientene som ble randomisert til iksekizumab Q4W (NRI analyse i ITT populasjon) ble henholdsvis 56 pasienter (46 %), 39 pasienter (32 %), 24 pasienter (20 %) og 33 (27 %) observert å ha ACR20, ACR50, ACR70 og MDA respons i uke 156.

Radiografisk respons
I SPIRIT-P1-studien ble hemming av progresjon av strukturskader vurdert ved radiografi og uttrykt som endring i modifisert total Sharp-score (mTSS) og dens komponenter, erosjonsscore (Erosion Score (ES)) og avsmalning av leddspalten (Joint Space Narrowing (JSN)-score) ved uke 24 og 52, sammenlignet med baseline. Data ved uke 24 er listet opp i tabell 11.

Tabell 11. Endring i modifisert total Sharp Score i SPIRIT-P1

					Endring fra placebo (95% KI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Baseline score, gjennomsnitt (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Endring fra baseline ved uke 24, LSM (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57,-0,09)[b]	-0,42 (-0,66,-0,19)[c]

Forkortelser: ADA = adalimumab, KI = konfidensintervall, Q4W = Taltz 80 mg hver 4. uke, Q2W = Taltz 80 mg hver 2. uke. LSM = minste kvadraters gjennomsnitt (least squares mean), N = antall pasienter i analysepopulasjonen, PBO = placebo, SE = standardfeil; SD = standardavvik
[b] *p < 0.01; c p < 0.001 sammenlignet med placebo.*

Progresjon av radiografiske leddskader ble hemmet av Taltz (tabell 11) ved uke 24 og prosentandelen av pasientene uten progresjon av radiografiske leddskader (definert som endring fra baseline i mTSS ≤ 0,5) fra randomisering til uke 24 var 94,8 % for Taltz 80 mg hver 2. uke (p < 0,001), 89 % for Taltz 80 mg hver 4. uke (p = 0,026), 95,8 % for adalimumab (p < 0,001), alle sammenlignet med 77,4 % for placebo. Ved uke 52 var gjennomsnittsendringen fra baseline i mTSS 0,27 for placebo/Taltz hver 4. uke, 0,54 for Taltz hver 4. uke/Taltz hver 4. uke, og 0,32 for adalimumab/Taltz hver 4. uke. Prosentandelen av pasienter uten progresjon av radiografiske leddskader fra randomisering til uke 52 var 90,9 % for placebo/Taltz hver 4. uke, 85,6 % for Taltz hver 4 uke/Taltz hver 4. uke, og 89,4 % for adalimumab/Taltz hver 4. uke. Pasientene hadde ingen strukturell progresjon fra baseline (definert som MTS≤0,5) i behandlingsarmene: Placebo/Taltz Q4W 81,5 % (N=22/27), Taltz Q4W/Taltz Q4W 73,6 % (N=53/72) og adalimumab/Taltz Q4W 88,2 % (N=30/34).

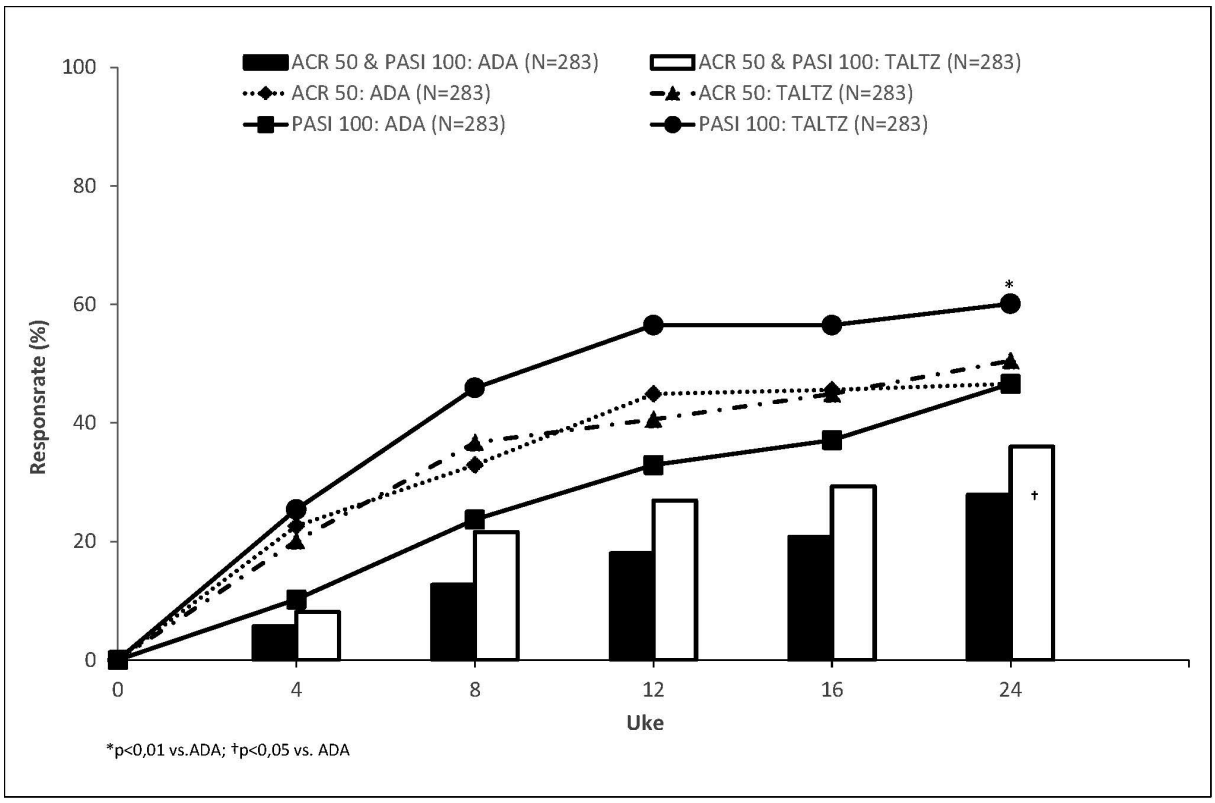
Fysiske funksjoner og helserelatert livskvalitet
I både SPIRIT-P1 og SPIRIT-P2 viste pasienter behandlet med Taltz 80 mg hver 2. uke (p < 0,001) og Taltz 80 mg hver 4. uke (p < 0,001) signifikant forbedring i fysiske funksjoner, sammenlignet med pasienter som fikk placebo, vurdert etter Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) ved uke 24 og opprettholdt ved uke 52 i SPIRIT-P1-studien.

Taltz-behandlede pasienter rapporterte forbedring av helserelatert livskvalitet, målt ved Physical Component Summary av Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS)-score (p < 0,001). Det var også forbedring av fatigue, vurdert etter Fatigue severity NRS-score (p < 0,001).

Direkte sammenlignende fase IV-studie etter markedsføring
Effekt og sikkerhet for Taltz ble undersøkt i et multisenter, randomisert, åpen, bedømmer-blindet (rater-blinded), parallelgruppe studie (SPIRIT-H2H). Taltz ble sammenlignet med adalimumab (ADA) hos 566 pasienter med PsA og som var naive til biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (bDMARD). Pasientene ble stratifisert ved baseline basert på samtidig behandling med cDMARD og forekomst av moderat til alvorlig psoriasis (PASI≥12, BSA≥10 og sPGA≥3).
Taltz var superior versus ADA for primært endepunkt: samtidig oppnådd ACR 50 og PASI 100 respons ved uke 24 (Taltz 36,0 % vs. ADA 27,9 %; p=0,036; 95 % konfidensintervall [0,5 %, 15,8 %]). Taltz viste også non-inferioritet (pre-spesifisert margin på -12 %) versus ADA for ACR 50

(ITT-analyse: Taltz 50,5 % vs ADA 46,6 %; 3,9 % differanse vs. ADA; 95 % konfidensintervall [- 4,3 %; 12,1 %]; PPS-analyse Taltz: 52,3 %, ADA: 53,1 %, differanse: -0.8% [KI: -10,3 %; 8,7 %]) og superioritet for PASI 100 ved uke 24 (60,1 % med Taltz vs. 46,6 % med ADA, p=0,001), som var det sekundære hovedendepunkt i studien. Ved uke 52 oppnådde en høyere andel av pasientene behandlet med Taltz vs. ADA samtidig ACR50 og PASI 100 [39 % (111/283) vs. 26 % (74/283)], og PASI 100 [64 % (182/283) vs. 41 % (117/283)]. Taltz- og ADA-behandling resulterte i lignende respons for ACR50 [49,8 % (141/283) vs. 49,8 % (141/283)]. Respons på Taltz var konsistent ved monoterapi eller med samtidig bruk av metotreksat.

Figur 5. Primært endepunkt (samtidig ACR 50 & PASI 100) og sekundære hovedendepunkter (ACR 50; PASI 100). Responsrater uke 0 – 24 [ITT populasjon, NRI]**



*** Taltz 160 mg uke 0, så 80 mg hver 2. uke inntil uke 12 og deretter hver 4. uke for pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, eller 160 mg uke 0, så 80 mg hver 4. uke for andre pasienter. ADA 80 mg uke 0, så 40 mg hver 2. uke fra uke 1 for pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, eller 40 mg uke 0, så 40 mg hver 2. uke for andre pasienter. Signifikansnivå er oppgitt kun for endepunkter som var predefinert og der multivariatanalyse var gjennomført.*

Aksial spondylartritt

Taltz ble vurdert hos totalt 960 voksne pasienter med aksial spondylartritt i tre randomiserte placebokontrollerte studier (to ved radiografisk og en ved ikke-radiografisk aksial spondylartritt).

Radiografisk aksial spondylartritt

Taltz ble vurdert hos totalt 657 pasienter i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (COAST-V og COAST-W) hos voksne pasienter som hadde aktiv sykdom som definert ved Bath Ankyloserende spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4 og total ryggsmerter ≥4 på en numerisk vurderingsskala, til tross for behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID). Pasientene hadde ved baseline symptomer for et gjennomsnitt på 17 år (median 16 år), på

tvers av begge studiene. Ved baseline var omtrent 32 % av pasientene på en samtidig behandling med cDMARD.

COAST-V evaluerte 341 biologisknaive pasienter behandlet med enten Taltz 80 mg eller 160 mg ved uke 0 etterfulgt av 80 mg hver 2. uke (Q2W) eller 4 uker (Q4W), adalimumab 40 mg hver 2. uke, eller med placebo. Pasienter som fikk placebo ble rerandomisert ved uke 16 til å få Taltz (startdose på 160 mg, etterfulgt av 80 mg Q2W eller Q4W). Pasienter som fikk adalimumab ble rerandomisert ved uke 16 til å få Taltz (80 mg Q2W eller Q4W).

COAST-W evaluerte 316 pasienter som tidligere hadde erfaring med 1 eller 2 TNF-hemmere (90 % hadde respondert utilstrekkelig og 10 % var intolerante overfor TNF-hemmere). Alle pasientene ble behandlet med Taltz 80 mg eller 160 mg ved uke 0 etterfulgt av 80 mg Q2W eller Q4W, eller med placebo. Pasienter som fikk placebo ble rerandomisert ved uke 16 for å motta Taltz (startdose på 160 mg, etterfulgt av 80 mg Q2W eller Q4W).

Det primære endepunktet i begge studiene var prosentandelen av pasientene som oppnådde en Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS 40) respons i uke 16.

Klinisk respons
I begge studier viste pasienter behandlet med Taltz 80 mg Q2W eller 80 mg Q4W større forbedringer i ASAS 40- og ASAS 20-responsene sammenlignet med placebo i uke 16 (tabell 12). Responsene var tilsvarende hos pasienter uavhengig av samtidig behandling. I COAST-W ble responsene sett uavhengig av antall tidligere TNF-hemmere.

Tabell 12. Effektresultater i studiene i COAST-V and COAST-W ved uke 16

	COAST-V, biologisk naïve				**COAST-W, tidligere behandlet med TNF-hemmer**		
	Taltz 80 mg Q4W[a] (N=81)	**Placebo (N=87)**	**Forskjell fra placebo [g]**	**Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)**	**Taltz 80 mg Q4W[c] (N=114)**	**Placebo (N=104)**	**Forskjell fra placebo [g]**
ASAS 20 respons[b], n (%), NRI	52 (64,2 %)	35 (40,2 %)	24.0 (9.3, 38,6) **	53 (58,9 %)	55 (48,2 %)	31 (29,8 %)	18,4 (5,7, 31,1) **
ASAS 40 respons[b,c], n (%), NRI	39 (48,1 %)	16 (18,4 %)	29,8 (16,2, 43,3) ***	32 (35,6 %)	29 (25,4 %)	13 (12,5 %)	12,9 (2,7, 23,2) *
ASDAS							
Endring fra baseline *Baseline*	-1,4 *3,7*	-0,5 *3,9*	-1,0 (-1,3, -0,7) ***	-1,3*** *3,7*	-1,2 *4,2*	-0,1 *4,1*	-1,1 (-1,3, -0.8) ***
BASDAI Score							
Endring fra baseline *Baseline*	-2,9 *6,8 [i]*	-1,4 *6,8 [i]*	-1,5 (-2,1, -0,9) ***	-2,5*** *6,7 [i]*	-2,2 *7,5*	-0,9 *7,3*	-1,2 (-1,8, -0,7) ***
MR ryggrad SPARCC[d]							
Endring fra baseline *Baseline*	-11,0 *14,5*	*-1,5* *15,8*	-9,5 (-12,6, -6,4) ***	*-11,6**** *20,0*	-3,0 *8,3*	3,3 *6,4*	-6,3 (-10,0, -*2.5)* **
BASDAI 50[e] n (%), NRI	34 (42,0 %)	15 (17,2 %)	24,7 (11,4, 38,1) ***	29 (32,2 %)*	25 (21,9 %)[i]	10 (9,6 %)[i]	12,3 (2,8, 21,8)*
ASDAS <2,1, n (%) (lav sykdomsaktivitet), NRI	35 (43,2 %)[h]	11 (12,6 %)[h]	30,6 (17,7, 43,4) ***	34 (37,8 %)*** [h]	20 (17,5 %)	5 (4,8 %)	12,7 (4,6, 20,8) **
ASDAS <1,3, n (%) (ikke aktiv sykdom), NRI	13 (16,0 %)	2 (2,3 %)	13,8 (5,2, 22,3) **	14 (15,6 %)**	4 (3,5 %)[i]	1(1,0 %)[i]	2,5 (-1,3, 6,4)
ASAS HI[f] Endring fra baseline *Baseline*	-2,4 *7,5*	-1,3 *8,1*	-1,1 (-2,0, -0.3) *	-2,3* *8,2*	-1,9 *10,0*	-0,9 *9,0*	-1,0 (-1.9, -0,1) *
SF-36 PCS Endring fra baseline *Baseline*	7,7 *34,0*	3,6 *32,0*	4,1 (1,9, 6,2) ***	6,9** *33,5*	6,6 *27,5*	*1,4* 30,6	5,2 (3,0, 7,4) ***

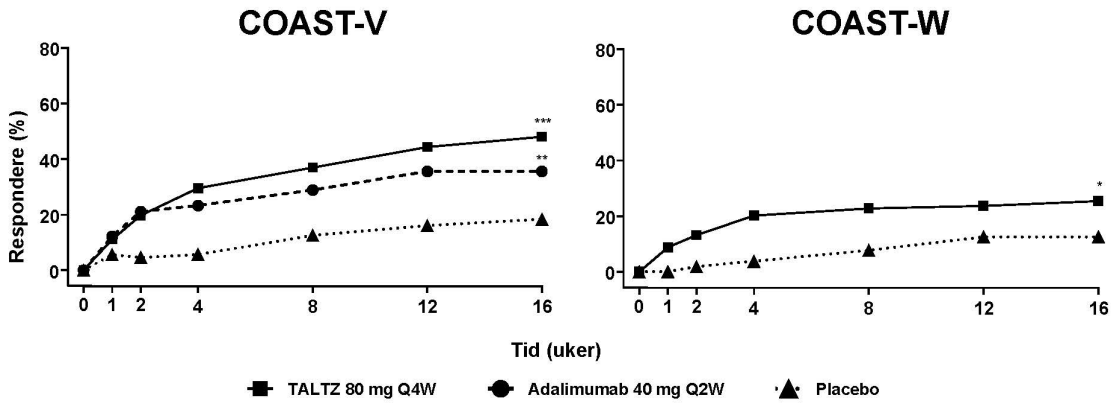
Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen; NRI = Non-responder Imputation; pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere.
ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;

CFB = minste kvadraters gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 16; MR ryggrad SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring av ryggraden (23 diskovertebral enhetsskala)

[a] *Ved uke 0 fikk pasientene 80 mg eller 160 mg Taltz.*
[b] *En ASAS 20 respons er definert som en forbedring på ≥20 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥1 enhet (intervall 0 til 10) i ≥3 av 4 domener (pasientvurdering, ryggsmerter, funksjonalitet og inflammasjon), og ingen forverring ≥20 % og ≥1 enhet (intervall 0 til 10) i det gjenværende domene. En ASAS 40 respons er definert som en forbedring på ≥40 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥2 enheter i ≥3 av 4 domener uten forverring i det gjenværende domenet.*
[c] *Primært endepunkt.*
[d] *Antall ITT-pasienter med MR-data ved baseline er: COAST-V: Taltz, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Taltz, n = 58; PBO, n = 51.*
[e] *BASDAI 50 respons definert som en forbedring på ≥50% i BASDAI score fra baseline.*
[f] *ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index (ASAS HI) på tvers av alle domener.*
[g] *Rapporterte verdier er differansen i % (95 % KI) for kategoriske variabler og forskjeller i LSM (95 % KI) for kontinuerlige variabler.*
[h] *post hoc analyser, ikke korrigert for multiplisitet.*
[i] *prespesifisert, men ikke kontrollert for multiplisitet*
** p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 sammenlignet med placebo.*

Det var forbedring i hovedelementene i ASAS 40 responskriterium (smerte i ryggrad, BASFI, pasientens globale vurdering, stivhet) og andre mål for sykdomsaktivitet, inkludert CRP ved uke 16.

Figur 6. Prosentandel av pasienter som oppnådde ASAS 40 respons i COAST-V og COAST-W ved uke 16, NRI[a]



[a] *Pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere.*
** p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 sammenlignet med placebo.*

Tilsvarende respons ble sett i ASAS 40 hos pasienter uavhengig av baseline CRP-nivåer, baseline ASDAS score og MR ryggrad SPARCC score. ASAS 40 responsen ble vist uavhengig av alder, kjønn, rase, sykdomsvarighet, baseline kroppsvekt, baseline BASDAI score og tidligere biologisk behandling. I COAST-V og COAST-W ble effekten opprettholdt opp til uke 52 som vurdert ved endepunktene vist i tabell 12, inkludert ASAS 20, ASAS 40, ASDAS, BASDAI og ASAS HI-responsrater.

Helserelaterte utfall
Ryggsmerter viste forbedringer versus placebo så tidlig som uke 1 og ble opprettholdt til uke 16 (Taltz vs placebo: COAST-V -3,2 vs -1,7; COAST-W -2,4 vs -1,0); fatigue og bevegelighet i ryggraden viste

forbedringer mot placebo ved uke 16. Forbedringer i ryggsmerter, fatigue og bevegelighet i ryggraden ble opprettholdt til uke 52.

Ikke-radiografisk aksial spondylartritt

Taltz ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind studie med en 52 ukers placebokontrollert periode (COAST-X) hos 303 voksne pasienter med aktiv aksial spondylartritt i minst 3 måneder. Pasientene må ha hatt objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller sakroiliitt ved MR og ingen definitive radiografiske bevis på strukturelle skader på sakroiliakalledd. Pasientene hadde aktiv sykdom som definert ved Bath Ankyloserende spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4, og ryggsmerter ≥4 på en 0 til 10 Numerical Rating Scale (NRS), til tross for behandling med ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID). Pasientene ble behandlet med Taltz 80 mg eller 160 mg ved uke 0, etterfulgt av 80 mg hver 2. uke (Q2W) eller 80 mg hver 4. uke (Q4W) eller med placebo. Dosejustering og/eller start av samtidig behandling med legemidler (NSAIDs, cDMARD, kortikosteroider, analgetika) ble tillatt fra uke 16.

Ved baseline hadde pasientene hatt symptomer på ikke-radiografisk AxSpA i gjennomsnitt 11 år. Omtrent 39 % av pasientene fikk samtidig cDMARD-behandling.

Det primære endepunktet var prosentandelen pasienter som oppnådde en vurdering av Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS 40) respons i uke 16.

Klinisk respons
Høyere andel av pasienter behandlet med Taltz 80 mg Q4W oppnådde ASAS 40 respons, sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 13). Responser var tilsvarende uavhengig av samtidig behandling.

Tabell 13. Effektresultater ved uke 16 i COAST-X, NRI [a,b]

	Taltz 80 mg Q4W[c] (N=96)	**Placebo (N=105)**	**Forskjell fra placebo [h]**
ASAS 20 respons[d], n (%), NRI	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5, 28,8)*
ASAS 40 respons[d,e], n (%), NRI	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Endring fra baseline *Baseline*	-1,1 *3,8*	-0,6 *3,8*	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
BASDAI Score			
Endring fra baseline *Baseline*	-2,2 *7,0*	-1,5 *7,2*	-0,7 (-1,3, -0,1) *
MRI SIJ SPARCC[f]			
Endring fra baseline *Baseline*	-3,4 *5,1*	-0,3 *6,3*	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
ASDAS <2,1, n (%) (Lav sykdomsaktivitet), NRI[g]	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Endring fra baseline *Baseline*	8,1 *33,5*	5,2 *32,6*	2,9 (0,6, 5,1) *

[a] *Forkortelser: N = antall pasienter i intent-to-treat populasjonen; NRI = Non-responder Imputation; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Change from baseline = minste kvadraters gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 16; MR SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring av sakroiliakalledd*
[b] *Pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere.*
[c] *Ved uke 0 fikk pasientene 80 mg eller 160 mg Taltz.*
[d] *En ASAS 20 respons er definert som en forbedring på ≥20 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥1 enhet (intervall 0 til 10) i ≥3 av 4 domener (pasientvurdering, ryggsmerter, funksjon, og*

inflammasjon), og ingen forverring ≥20 % og ≥1 enhet (intervall 0 til 10) i det gjenværende domene. En ASAS 40 respons er definert som en forbedring på ≥40 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥2 enheter i ≥3 av 4 domener uten forverring i det gjenværende domenet.

[e] *Primært endepunkt ved uke 16.*

[f] *Antall ITT-pasienter med MR-data ved baseline og uke 16 er: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.*

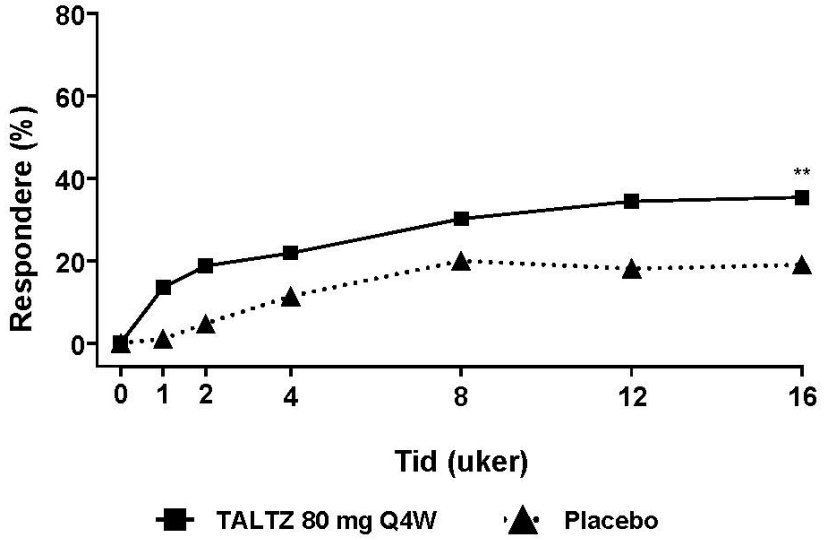
[g] *Pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere. Prosentandel er basert på antall pasienter i ITT-populasjonen med baseline ASDAS ≥2,1.*

[h] *Rapporterte verdier er differansen i % (95 % KI) for kategoriske variabler, og forskjeller i LSM (95 % KI) for kontinuerlige variabler.*

** p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001 sammenlignet med placebo.*

Forbedring i hovedelementene i ASAS 40 responskriterium (smerte i ryggrad, BASFI, pasientens globale vurdering, stivhet) og andre mål for sykdomsaktivitet viste signifikant klinisk forbedring ved uke 16.

Figur 7. Prosentandel pasienter som oppnådde ASAS 40 Respons ved uke 16 i COAST-X, NRI[a]



[a] *Pasienter med manglende data ble registrert som ikke-respondere*

*** p<0.01 sammennlignet med placebo.*

Effekt opprettholdt til uke 52, som vurdert ifølge endepunktene vist i tabell 13.

Helserelaterte resultater

Ryggsmerter viste forbedring vs. placebo så tidlig som uke 1 og ble opprettholdt til uke 16 (Taltz vs placebo: COAST-X: -2,4 vs -1,5]. I tillegg oppnådde flere pasienter på Taltz, sammenlignet med placebo, god helsestatus (ASAS HI ≤5) ved uke 16 og uke 52.

Langtidsresultater for aksial spondyloartritt

Pasienter som fullførte en av de tre pivotale studiene COAST V/W/X (52 uker) ble tilbudt deltagelse i en langtids-, forlengelse- og randomisert seponeringsstudie (COAST Y, med henholdsvis 350 og 423 pasienter inkludert på Taltz Q4W og Q2W). Blant de som oppnådde remisjon - 157/773 (20,3 %) - (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] <1,3 minst en gang, og ingen ASDAS-score ≥2,1 i ukene 16 og 20), ble 155 pasienter som var eksponert for Taltz opptil 76 uker randomisert i uke 24 av COAST Y-studien (placebo, N=53; Taltz Q4W, N=48; Taltz Q2W, N=54); av disse fullførte 148 (95,5 %) besøket ved uke 64 (placebo, N=50; Taltz Q4W, N=47; Taltz Q2W, N=51). Det primære endepunktet var andelen av pasienter i den randomiserte seponeringsstudien som ikke opplevde oppbluss i løpet av ukene 24 - 64 (Taltz Q2W og Taltz Q4W-gruppene kombinert versus placebo). En signifikant større andel av pasienter (NRI) i den kombinerte Taltzgruppen (83,3 % (85/102), p<0.001) og Taltz Q4W (83,3 % (40/48), p=0.003) hadde ingen oppbluss i løpet av ukene 24

– 64, sammenlignet med de som seponerte Taltz og gikk over til placebo (54,7 % (29/53)). Taltz forsinket signifikant tiden til oppbluss (i både den kombinerte Taltzgruppen og Taltz Q4W-gruppen) (Log Rank Test henholdsvis p<0.001 og p<0.01,) sammenlignet med placebo.

Hos pasienter som fikk Taltz Q4W kontinuerlig (N=157) ble respons for ASAS40, ASDAS <2,1 og BASDAI50 opprettholdt til uke 116.

Immunisering
I en studie med friske, frivillige ble det ikke sett noen sikkerhetsmessige problemer ved to inaktiverte vaksiner (*tetanus* og *pneumokokk)* gitt etter to doser med iksekizumab (160 mg fulgt av 80 mg to uker senere). Data vedrørende immunisering var imidlertid ikke tilstrekkelige for å konkludere vedrørende immunrespons på disse vaksinene etter administrering av Taltz.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Taltz i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved plakkpsoriasis og psoriasisartritt/aksial spondylartritt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en subkutan enkeltdose med iksekizumab hos pasienter med psoriasis ble gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon nådd innen 4 til 7 dager, over et doseintervall fra 5 til 160 mg. Den gjennomsnittlige (SD) maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) for iksekizumab etter en oppstartsdose på 160 mg var 19,9 (8,15) mikrog/ml.

Etter en startsdose på 160 mg ble steady state nådd ved uke 8 med et doseregime på 80 mg hver 2. uke. Gjennomsnittlig (SD) $C_{max,ss,}$ og $C_{trough,ss}$ estimater er 21,5 (9,16) mikrog/ml og 5,23 (3,19) mikrog/ml.

Etter bytte fra et doseregime på 80 mg hver 2. uke til 80 mg hver 4. uke ved uke 12, ble steady state nådd etter ca. 10 uker. Gjennomsnittlig (SD) $C_{max,ss,}$ og $C_{trough,ss}$ estimater er 14,6 (6,04) mikrog/ml og 1,87 (1,30) mikrog/ml.

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av iksekizumab etter subkutan administrering var 54 % til 90 % på tvers av analyser.

Distribusjon

I farmakokinetiske populasjonsanalyser var gjennomsnittlig totalt distrubusjonsvolum ved steady state 7,11 l.

Biotransformasjon

Iksekizumab er et monoklonalt antistoff og det forventes å brytes ned til små peptider og aminosyrer via katabolske prosesser, på samme måte som endogene immunoglobuliner.

Eliminasjon

I farmakokinetiske populasjonsanalyser var gjennomsnittlig clearance fra serum på 0,0161 l/time. Clearance er uavhengig av dose. Den gjennomsnittlige halveringstiden, estimert fra analyser på populasjonsfarmakokinetikk, er 13 dager hos pasienter med plakkpsoriasis.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksponering (AUC) økte proposjonalt over et doseområde fra 5 til 160 mg ved subkutan injeksjon.

Farmakokinetiske egenskaper på tvers av indikasjoner

De farmakokinetiske egenskapene til Taltz var tilsvarende for indikasjonene plakkpsoriasis, psoriasisartritt, radiografisk aksial spondylartritt og ikke-radiografisk aksial spondylartritt.

Eldre

Av de 4204 pasientene med plakkpsoriasis som ble eksponert for Taltz i kliniske studier var totalt 301 i alderen 65 år og eldre, og 36 pasienter var i alderen 75 år eller eldre. Av de 1118 pasientene med psoriasisartritt som ble eksponert for Taltz i kliniske studier var totalt 122 pasienter i alderen 65 år og eldre, og 6 pasienter var 75 år og eldre.
Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser med et begrenset antall eldre pasienter (n = 94 i alderen ≥ 65 år og n = 12 i alderen ≥ 75 år) var clearance hos eldre pasienter tilsvarende den hos pasienter under 65 år.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Spesifikke kliniske farmakologiske studier for å evaluere effektene av nedsatt nyre- og leverfunksjon på farmakokinetikken til iksekizumab er ikke gjennomført. Renal eliminasjon av uforandret iksekizumab, en IgG-MAb, forventes å være lav og av mindre betydning. Tilsvarende elimineres IgG-MAb i hovedsak via intracellulær katabolisme, og nedsatt leverfunksjon er ikke forventet å påvirke clearance av iksekizumab.

Pediatrisk populasjon

Pasienter med pediatrisk psoriasisartritt (fra 6 år til under 18 år) fikk iksekizumab i 12 uker, i anbefalt dose ifølge pediatrisk doseringsregime. Pasienter med vekt >50 kg og 25 til 50 kg hadde henholdsvis gjennomsnitt, ±SD, steady-state ved konsentrasjon 3,8 ±2,2 mikrog/ml og 3,9 ±2,4 mikrog/ml ved uke 12.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering, vurdering av sikkerhetsfarmakologi og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Subkutan administrering av iksekizumab til cynomolgusaper i 39 uker med doser opptil 50 mg/kg ga ingen organtoksisitet eller uønsket effekt på immunfunksjonen (f.eks. T-celleavhengig antistoffrespons og aktivitet av NK-celler). En ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper er ca. 19 ganger høyere enn startdosen for Taltz på 160 mg, og fører til en eksponering (AUC) hos aper som er minst 61 ganger høyere enn forventet gjennomsnittlig steady state eksponering hos mennesker ved administrering av anbefalt doseregime.

Prekliniske studier er ikke utført for å vurdere karsinogenitet eller mutagent potensiale for iksekizumab.

Det ble ikke sett noen effekter på reprodusjonsorganer, menstruasjonssykluser eller sæd hos kjønnsmodne cynomolgusaper som fikk én ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg iksekizumab i 13 uker.

I studier på utviklingstoksisitet ble det vist at iksekizumab passerer placenta, og var tilstede i blodet hos avkommet i opptil 6 måneds alder. En høyere forekomst av postnatal mortalitet ble sett hos avkommet til aper som hadde fått iksekizumab sammenlignet med samtidige kontroller. Dette var

primært relatert til tidlig fødsel eller maternal forsømmelse av avkom. Dette er et vanlig funn ved studier av ikke-humane primater og er ikke vurdert å være klinsk relevant.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid kan bli brukt for justering av pH

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Taltz kan oppbevares utenfor kjøleskap inntil 5 dager ved høyst 30 ºC.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml oppløsning i en sprøyte av type I klart glass.
Sprøyten er montert i en enkeltdose penn til engangsbruk.
Pakningsstørrelser på 1, 2 eller 3 ferdigfylte penner.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning for pennen, som finnes i pakningsvedlegget, må følges nøye.

Den ferdigfylte pennen er kun til engangsbruk.

Taltz skal ikke brukes dersom man kan se partikler, eller hvis oppløsningen er uklar og/eller tydelig brun.

Dersom Taltz har vært frosset skal den ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. april 2016
Dato for siste fornyelse: 17. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff:

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release:

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG – FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
iksekizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 80 mg iksekizumab i 1 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Natriumhydroksid kan ha blitt tilsatt for å justere pH. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte á 1 ml oppløsning
2 ferdigfylte sprøyter á 1 ml oppløsning
3 ferdigfylte sprøyter á 1 ml oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke brukes dersom forseglingen er brutt før første gangs bruk.
Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1085/004 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/15/1085/005 2 ferdigfylte sprøyter
EU/1/15/1085/006 3 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Taltz

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Taltz 80 mg injeksjon
iksekizumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG – FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
iksekizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 80 mg iksekizumab i 1 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Natriumhydroksid kan ha blitt tilsatt for å justere pH. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt penn á 1 ml oppløsning
2 ferdigfylte penner á 1 ml oppløsning
3 ferdigfylte penner á 1 ml oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke brukes dersom forseglingen er brutt før første gangs bruk.
Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1085/001 1 ferdigfylt penn
EU/1/15/1085/002 2 ferdigfylte penner
EU/1/15/1085/003 3 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Taltz

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning
iksekizumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
iksekizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Taltz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Taltz
3. Hvordan du bruker Taltz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Taltz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Taltz er og hva det brukes mot

Taltz inneholder virkestoffet iksekizumab.

Taltz brukes til behandling av betennelsessykdommene som er beskrevet nedenfor:
- Plakkpsoriasis hos voksne
- Plakkpsoriasis hos barn fra 6 år med kroppsvekt på minst 25 kg og hos ungdom
- Psoriasisartritt hos voksne
- Radiografisk aksial spondylartritt hos voksne
- Ikke-radiografisk aksial spondylartritt hos voksne

Iksekizumab tilhører en gruppe legemidler som kalles interleukin (IL)-hemmere. Disse legemidlene virker ved å blokkere aktiviteten til et protein, som kalles IL-17A, som fremmer betennelsessykdom i ledd og ryggraden.

Plakkpsoriasis
Taltz brukes til å behandle en tilstand i huden som kalles «plakkpsoriasis» hos voksne og barn fra 6 år med kroppsvekt på minst 25 kg og hos ungdom med moderat til alvorlig sykdom. Taltz reduserer tegnene og symptomene på sykdommen.

Bruk av Taltz vil være nyttig for deg for å forbedre tilhelingen av huden, og redusere symptomene dine som flassing, kløe og smerter.

Psoriasisartritt
Taltz brukes til å behandle en tilstand hos voksne som kalles psoriasisartritt, en betennelsessykdom i leddene, som ofte ledsages av psoriasis. Hvis du har psoriasisartritt vil du først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke responderer godt nok, eller ikke tåler disse legemidlene , vil du bli gitt Taltz for å redusere tegn og symptomer på sykdommen. Taltz kan brukes alene eller sammen med et annet legemiddel som heter metotreksat.

Bruk av Taltz vil hjelpe deg med å redusere tegn og symptomer på sykdom, forbedre fysiske funksjoner (evnen til å utføre normale dagligdagse aktiviteter) og forsinke leddskader.

Aksial spondylartritt
Taltz brukes til å behandle voksne med en betennelsessykdom, kalt aksial spondylartritt, som hovedsaklig påvirker ryggraden med betennelse i leddene i ryggraden. Hvis den kan påvises ved bruk av røntgen, betegnes den som «radiografisk aksial spondylartritt»; hvis sykdommen forekommer og ikke kan påvises ved røntgen, betegnes den som «ikke-radiografisk aksial spondylartritt». Hvis du har aksial spondylartritt vil du først få andre legemidler enn Taltz. Hvis disse legemidlene ikke passer for deg, vil du bli gitt Taltz for å redusere tegn og symptomer på sykdommen, redusere betennelse og forbedre din fysiske funksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Taltz

Bruk ikke Taltz:
- dersom du er allergisk overfor iksekizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, snakk med legen din før du bruker Taltz.
- dersom du har en infeksjon som legen din mener er av betydning (f.eks. aktiv tuberkulose).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege før du bruker Taltz:

- dersom du har en pågående infeksjon eller dersom du har hatt infeksjoner i lengre tid eller gjentatte infeksjoner.
- dersom du har Crohns sykdom – en betennelsessykdom som påvirker tarmene.
- dersom du har ulcerøs kolitt - en betennelsessykdom som påvirker tykktarmen.
- dersom du får annen behandling mot psoriasis (slik som immundempende midler eller fototerapi med ultrafiolett lys) eller mot psoriasisartritt.

Betennelsessykdom i tarmen (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt)
Stopp bruk av Taltz og snakk med legen din eller kontakt medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får kramper og smerter i buken, diaré, vekttap eller blod i avføringen (ethvert tegn på tarmproblemer).

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Taltz, dersom du er usikker på om noe av det som er nevnt over gjelder deg.

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner
Taltz kan potensielt forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert infeksjoner og allergiske reaksjoner. Du må følge med på om du får tegn på disse tilstandene mens du bruker Taltz.

Slutt å bruke Taltz og kontakt legen din eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker tegn på en alvorlig infeksjon eller en allergisk reaksjon. Disse tegnene er listet opp i avsnitt 4. "Alvorlige bivirkninger".

Barn og ungdom
Ikke bruk dette legemidlet til behandling av plakkpsoriasis hos barn under 6 år, siden det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Ikke bruk dette legemidlet til behandling av psoriasisartritt hos barn og ungdom under 18 år, siden det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Taltz
Snakk med lege, apotek eller sykepleier
- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller skal vaksineres. Det er visse typer vaksiner du ikke skal få mens du bruker Taltz.

Graviditet og amming
Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør unngå bruk av Taltz ved graviditet. Effekten av dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke kjent. Det er anbefalt at du ikke blir gravid dersom du er en fertil kvinne, og at du bruker sikker prevensjon mens du får Taltz og i minst 10 uker etter den siste dosen med Taltz.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din bør avgjøre om du kan amme eller bruke Taltz. Du bør ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sannsynlig at Taltz vil påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Taltz inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 80 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Taltz

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Taltz gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Du og legen din eller sykepleier bør avgjøre om du selv skal injisere Taltz.

Ved bruk hos barn med kroppsvekt 25-50 kg skal iksekizumabdoser på 40 mg tilberedes og administreres av kvalifisert helsepersonell.

Det er viktig at du ikke prøver å injisere selv før du har fått opplæring av lege eller sykepleier. En omsorgsperson kan også sette injeksjonen med Taltz for deg etter opplæring.

Bruk en husketeknikk til å hjelpe deg til å huske den neste dosen, som f.eks. å notere i en kalender eller en dagbok, slik at du ikke glemmer eller gjentar en dose.

Taltz er til bruk over lang tid. Legen eller sykepleieren din vil følge opp tilstanden din regelmessig for å sjekke at behandlingen har ønsket effekt.

Hver sprøyte inneholder én dose med Taltz (80 mg). Hver sprøyte gir kun én dose. Sprøyten skal ikke ristes.

Les "Bruksanvisning" for sprøyten nøye før bruk av Taltz.

Hvor mye Taltz som gis og for hvor lenge
Legen din vil forklare hvor mye Taltz du trenger, og hvor lenge behandlingen din skal vare.

Plakkpsoriasis hos voksne
- Den første dosen er 160 mg (2 sprøyter med 80 mg hver) som en subkutan injeksjon. Denne dosen kan gis til deg av lege eller sykepleier.
- Etter den første dosen vil du bruke en dose på 80 mg (1 sprøyte) ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uke 12 vil du bruke en dose på 80 mg (1 sprøyte) hver 4. uke.

Plakkpsoriasis hos barn (fra 6 år og eldre med kroppsvekt på minst 25 kg) og hos ungdom.
Anbefalt dose gis som subkutan injeksjon hos barn er basert på følgende vektkategorier:

Barnets kroppsvekt	**Anbefalt startdose (uke 0)**	**Etterfølgende anbefalt dose hver 4. ukes (Q4W)**
Over 50 kg	160 mg (2 sprøyter)	80 mg (1 sprøyte)

25 til 50 kg	80 mg (1 sprøyter)	40 mg (tilberedning av dosen er påkrevet)

Tilberedning av 40 mg iksekizumab hos barn
Iksekizumabdoser på 40 mg skal tilberedes og administreres av kvalifisert helsepersonell.
Taltz anbefales ikke til bruk hos barn med kroppsvekt under 25 kg.

Psoriasisartritt
Til pasienter med psoriasisartritt som også har moderat til alvorlig plakkpsoriasis:
- Den første dosen er 160 mg (2 sprøyter med 80 mg hver) som subkutan injeksjon. Denne dosen kan gis til deg av lege eller sykepleier.
- Etter den første dosen vil du bruke én dose på 80 mg (1 sprøyte) ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uke 12 vil du bruke en dose på 80 mg (1 sprøyte) hver 4. uke.

Til andre pasienter med psoriasisartritt
- Den første dosen er 160 mg (2 sprøyter med 80 mg hver) som subkutan injeksjon. Denne dosen kan gis til deg av lege eller sykepleier.
- Etter den første dosen vil du bruke en dose på 80 mg (1 sprøyte) hver 4. uke.

Aksial spondylartritt
Anbefalt dose er 160 mg (2 sprøyter med 80 mg hver) som subkutan injeksjon ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (1 sprøyte) hver 4. uke.

Dersom du tar for mye av Taltz
Informer legen din dersom du har fått mer Taltz enn du burde, eller hvis dosen er gitt tidligere enn forskrevet.

Dersom du har glemt å ta Taltz
Snakk med legen din dersom du har glemt å injisere en dose med Taltz.

Dersom du avbryter behandling med Taltz
Du bør ikke avbryte behandling med Taltz uten å snakke med legen din først. Dersom du avbryter behandlingen, kan symptomene på psoriasis eller psoriasisartritt komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger
Slutt å bruke Taltz og kontakt legen din eller oppsøk annen medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av de følgende bivirkningene. Legen din vil avgjøre om og når du kan starte opp igjen med behandlingen:

Mulig alvorlig infeksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) – tegn på dette kan være:
- feber, influensalignende symptomer, svetting om natten
- tretthet eller kortpustethet, hoste som ikke går over
- varm, rød og smertefull hud eller smertefullt hudutslett med blemmer

Alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer) – tegn på dette kan være:
- problemer med å puste eller svelge
- lavt blodtrykk, som kan gi svimmelhet eller ørhet
- hevelser i ansiktet, leppene, tungen eller halsen
- alvorlig kløe i huden med et rødt utslett eller vabler/blemmer

Andre bivirkninger som er rapportert

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- infeksjoner i øvre luftveier med symptomer som sår hals og tett nese
- reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. rød hud, smerter)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- kvalme
- (sopp-)infeksjoner som f.eks. fotsopp
- smerter bak i halsen
- forkjølelsessår på munnen, huden og slimhinner (herpes simplex, mukokutan)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- munntrøske (candidainfeksjon i munnen)
- influensa
- rennende nese
- bakteriell hudinfeksjon
- elveblest
- rennende øyne med kløe, rødhet og hevelse (konjunktivitt)
- tegn på lavt antall hvite blodceller, som f.eks. feber, sår hals eller sår i munnen pga. infeksjoner (nøytropeni)
- lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- eksem
- utslett
- raskt innsettende hevelser av vevet i halsen, ansiktet, munnen eller svelget
- kramper og smerter i buken, diaré, vekttap eller blod i avføringen (tegn på tarmproblemer)

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer)
- soppinfeksjon i spiserøret (candidainfeksjon i spiserøret)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Taltz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på sprøyten og ytterkartongen etter EXP/Utl.dato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Skal ikke ligge mot bakveggen i kjøleskapet.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Taltz kan oppbevares utenfor kjøleskap inntil 5 dager ved høyst 30 ºC.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at sprøyten er skadet, eller dersom legemidlet er uklart, tydelig brunt eller har partikler i seg.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør lege, sykepleier eller på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Taltz
- Virkestoff er iksekizumab.
  Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 80 mg iksekizumab i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Natriumhydroksid kan ha blitt tilsatt for å justere pH.

Hvordan Taltz ser ut og innholdet i pakningen
Taltz er en oppløsning i en sprøyte av klart glass. Fargen kan variere fra fargeløs til svakt gul.

Pakningsstørrelser på 1, 2, 3 ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irland.

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Følgende informasjon er kun ment for helsepersonell:

Tilberedning av 40 mg iksekizumab for barn 25-50 kg kroppsvekt

Iksekizumab doser på 40 mg skal tilberedes og administreres av kvalifisert helsepersonell. Bruk kun Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte ved tilberedning av 40 mg pediatriske dosen.

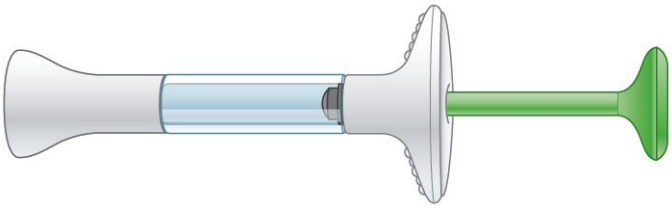
4. Overfør innholdet i den ferdigfylte sprøyten til et sterilt, klart hetteglass. IKKE rist eller sving på hetteglasset.
5. Bruk en 0,5 ml eller 1 ml engangssprøyte og steril kanyle for å trekke opp den forskrevne dosen (0,5 ml for 40 mg) fra hetteglasset.
6. Bytt kanyle og bruk en steril 27 gauge kanyle for å injisere pasienten. Eventuelt ubrukt iksekizumab som er igjen i hetteglasset skal kastes

Tilberedte iksekizumab skal administreres innen 4 timer etter punktering av det sterile hetteglasset, ved romtemperatur.

Bruksanvisning

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

iksekizumab



Før du bruker den ferdigfylte sprøyten:

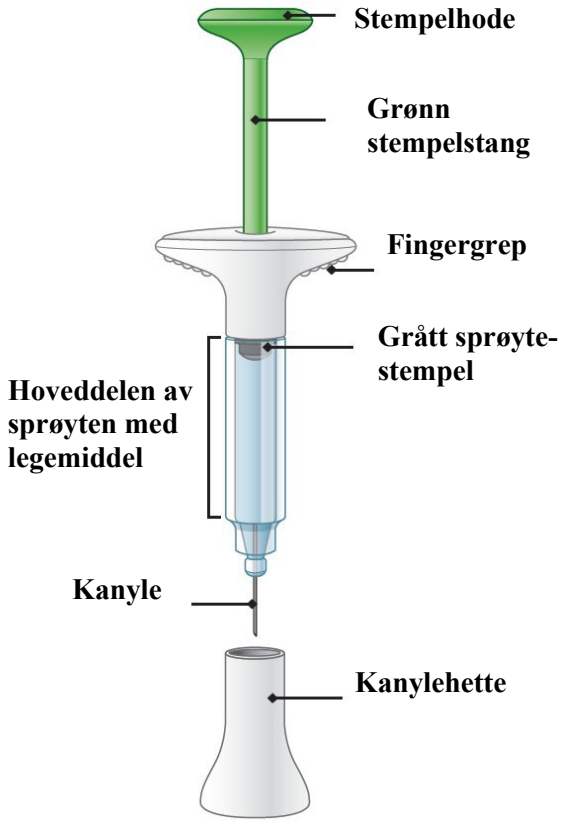
Viktig informasjon

- Før du begynner å bruke den ferdigfylte sprøyten med Taltz må du lese og følge hele den trinnvise bruksanvisningen nøye. Ta vare på bruksanvisningen og gå tilbake til den ved behov.
- Den ferdigfylte sprøyten inneholder 1 dose med Taltz. Sprøyten er KUN TIL ENGANGSBRUK.
- Sprøyten skal ikke ristes.
- Lege, apotek eller sykepleier kan hjelpe deg med å bestemme hvor på kroppen dosen skal injiseres.
- Les pakningsvedlegget for Taltz som ligger i esken for å lære mer om legemidlet.

BRUKSANVISNING

Før du begynner å bruke den ferdigfylte sprøyten med Taltz, må du lese og følge hele den trinnvise bruksanvisningen nøye.

Oversikt over delene



1 KLARGJØRING

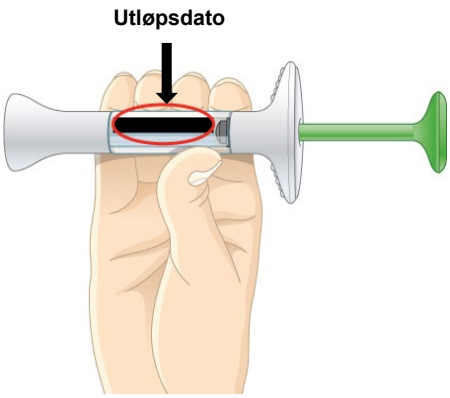
1a **Ta sprøyten ut av kjøleskapet.** La kanylehetten være på sprøyten til du er klar for å injisere. **Vent 30 minutter** slik at sprøyten når romtemperatur før du bruker den.

IKKE bruk noen form for varmekilde for å varme opp legemidlet, f.eks. en mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.

1b **Finn frem det du trenger til injeksjonen:**

- 1 spritserviett
- 1 bomullsdott eller tupfer
- 1 kanylebøtte som du kan kaste sprøyten i

1c



Sjekk at den ferdigfylte sprøyten ikke har noen utvendige skader. La kanylehetten være på sprøyten til du er klar for å injisere. Sjekk etiketten. Forsikre deg om at navnet "Taltz" står på etiketten.

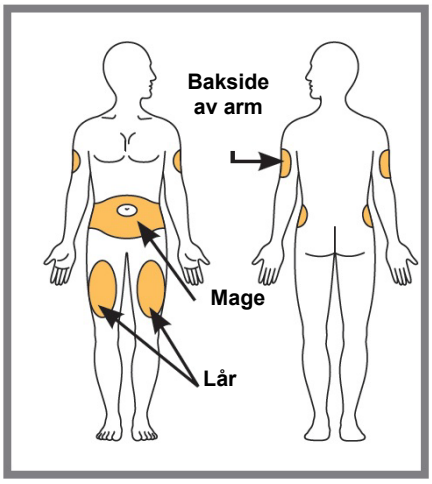
Legemidlet inne i sprøyten skal være en klar løsning. Fargen kan variere fra fargeløs til svakt gul.

Dersom du ser noe av det følgende **SKAL DU IKKE BRUKE** sprøyten, men kaste den som anvist:

- Den har gått ut på dato.
- Det ser ut som om den er skadet.
- Legemidlet er uklart, det er tydelig brunt eller inneholder små partikler.

1d **Vask hendene dine før du injiserer legemidlet.**

1e



Velg injeksjonssted

Du kan sette injeksjonen i magen (mageområdet), i låret eller på baksiden av armen. Du vil trenge hjelp til å injisere i armen.

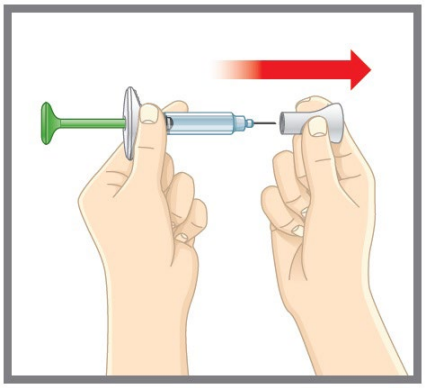
IKKE injiser i områder der huden er tynn, har blåmerker, er rød eller hard, eller der du har arr eller strekkmerker. **IKKE** injiser nærmere enn 2,5 cm fra navlen.

Bytt injeksjonssted. IKKE injiser på nøyaktig samme sted hver gang. Hvis for eksempel den siste injeksjonen var i det venstre låret ditt, bør den neste injeksjonen være i det høyre låret, i magen eller på baksiden av en av armene.

1f Klargjør huden. Rens huden med en spritserviett. La injeksjonsstedet tørke naturlig før du injiserer legemidlet.

2 INJEKSJONEN

2a

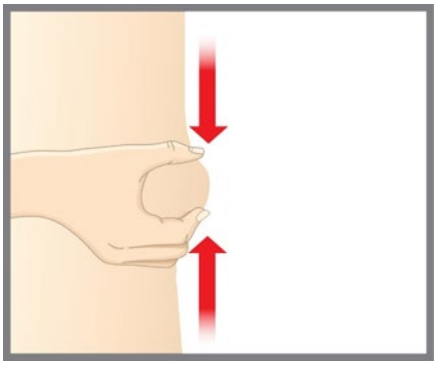


Ta av kanylehetten og kast den.

IKKE sett kanylehetten tilbake på sprøyten – du kan skade kanylen eller deg selv ved et uhell.

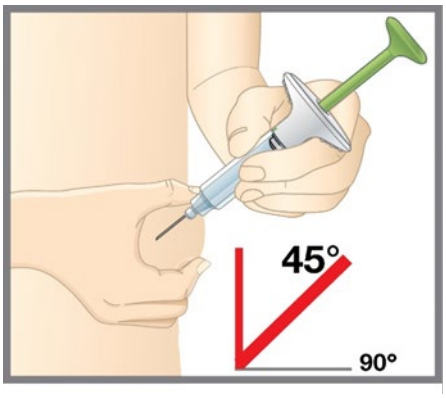
IKKE rør kanylen.

2b



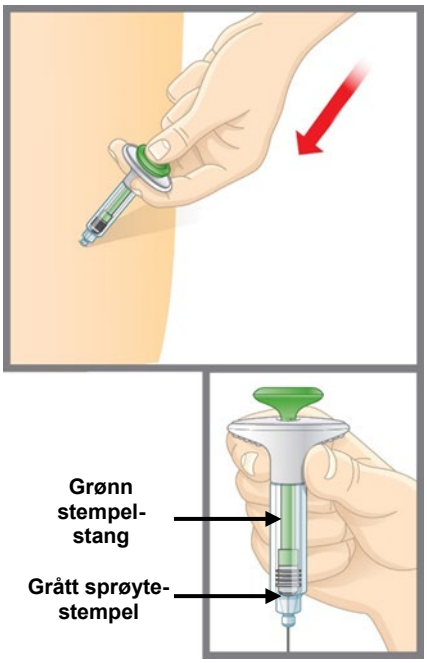
Klem forsiktig og hold tak i en hudfold der du vil injisere.

2c



Stikk kanylen inn med 45 graders vinkel. Slipp forsiktig taket i huden. Sørg for å holde kanylen på plass.

2d



Press stempelet inn.

Press stempelet sakte inn, helt til alt legemidlet er injisert. Det grå sprøytestempelet skal presses helt ned til bunnen av sprøyten. Trekk kanylen forsiktig ut av huden.

Trykk en bomullsdott eller tupfer på injeksjonsstedet. **IKKE** gni på injeksjonsstedet siden dette kan føre til blåmerker. Det kan hende at du blør litt. Dette er helt normalt.

Når injeksjonen er ferdig skal du kunne se den grønne stempelstangen fra topp til bunn i hoveddelen av sprøyten.

3 ETTER INJEKSJONEN

3a

Kast den ferdigfylte sprøyten.

IKKE sett kanylehetten på igjen. Kast sprøyten i en kanylebøtte eller som anvist av lege, apotek eller sykepleier.

Når du kaster sprøyter og kanylebøtten:

- Kast sprøyten i en kanylebøtte eller som anvist av lege, apotek eller sykepleier.
- Den fylte kanylebøtten skal ikke resirkuleres.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker.

Sikkerhetstips

- Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål eller trenger hjelp med den ferdigfylte sprøyten.
- Dersom du har problemer med synet, skal du IKKE bruke den ferdigfylte sprøyten uten hjelp fra en person som har fått opplæring i å bruke den.
- IKKE del eller bruk om igjen den ferdigfylte sprøyten med Taltz. Du kan smitte noen, eller noen kan smitte deg, med en infeksjon.
- Sprøyten skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Dersom du ikke har en kanylebøtte, hør med legen, apoteket eller sykepleieren om hvor du kan få tak i en.

Ofte stilte spørsmål

Spørsmål **Hvis jeg ser luftbobler i sprøyten min?**

Svar Luftbobler en eller annen gang i en sprøyte er normalt. Taltz injiseres under huden (subkutan injeksjon), og luftbobler er ikke et problem ved en slik type injeksjon. De vil ikke skade deg eller påvirke dosen din.

Spørsmål **Hvis det er en dråpe med væske på kanylespissen når jeg fjerner kanylehetten?**

Svar Det er helt greit at det er en dråpe med væske på kanylespissen. Dette vil ikke skade deg eller påvirke dosen din.

Spørsmål **Hvis jeg ikke kan skyve inn stempelet?**

Svar **Dersom stempelet sitter fast eller er skadet:**

- **IKKE** fortsett å bruke sprøyten.
- Trekk kanylen ut av huden.

Spørsmål **Hvordan vet jeg at injeksjonen er ferdig?**

Svar **Når injeksjonen din er ferdig:**

- Skal den grønne stempelstangen være synlig fra topp til bunn i hoveddelen av sprøyten.
- Det grå sprøytestempelet skal presses helt ned til bunnen av sprøyten.

Spørsmål **Hva om sprøyten er i romtemperatur i mer enn 30 minutter?**

Svar Dersom nødvendig kan sprøyten være utenfor kjøleskapet hvis temperaturen ikke overstiger 30 °C i opptil 5 dager og beskyttes mot direkte sollys. Taltz skal kastes hvis den ikke brukes innen 5 dager ved romtemperatur.

Les hele bruksanvisningen og pakningsvedlegget som ligger i denne esken for å lære mer om legemidlet ditt.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
iksekizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Taltz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Taltz
3. Hvordan du bruker Taltz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Taltz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Taltz er og hva det brukes mot

Taltz inneholder virkestoffet iksekizumab.

Taltz brukes til behandling av betennelsessykdommene som er beskrevet nedenfor:
- Plakkpsoriasis hos voksne
- Plakkpsoriasis hos barn fra 6 år med kroppsvekt på minst 25 kg og hos ungdom
- Psoriasisartritt hos voksne
- Radiografisk aksial spondylartritt hos voksne
- Ikke-radiografisk aksial spondylartritt hos voksne

Iksekizumab tilhører en gruppe legemidler som kalles interleukin (IL)-hemmere. Disse legemidlene virker ved å blokkere aktiviteten til et protein, som kalles IL-17A, som fremmer betennelsessykdom i ledd og ryggraden.

Plakkpsoriasis
Taltz brukes til å behandle en tilstand i huden som kalles «plakkpsoriasis» hos voksne og barn fra 6 år med kroppsvekt på minst 25 kg og hos ungdom med moderat til alvorlig sykdom. Taltz reduserer tegnene og symptomene på sykdommen.

Bruk av Taltz vil være nyttig for deg for å forbedre tilhelingen av huden, og redusere symptomene dine som flassing, kløe og smerter.

Psoriasisartritt
Taltz brukes til å behandle en tilstand hos voksne som kalles psoriasisartritt, en betennelsessykdom i leddene, som ofte ledsages av psoriasis. Hvis du har psoriasisartritt vil du først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke responderer godt nok, eller ikke tåler disse legemidlene , vil du bli gitt Taltz for å redusere tegn og symptomer på sykdommen. Taltz kan brukes alene eller sammen med et annet legemiddel som heter metotreksat.

Bruk av Taltz vil hjelpe deg med å redusere tegn og symptomer på sykdom, forbedre fysiske funksjoner (evnen til å utføre normale dagligdagse aktiviteter) og forsinke leddskader.

Aksial spondylartritt
Taltz brukes til å behandle voksne med en betennelsessykdom, kalt aksial spondylartritt, som hovedsaklig påvirker ryggraden med betennelse i leddene i ryggraden. Hvis den kan påvises ved bruk av røntgen, betegnes den som «radiografisk aksial spondylartritt»; hvis sykdommen forekommer og ikke kan påvises ved røntgen, betegnes den som «ikke-radiografisk aksial spondylartritt». Hvis du har aksial spondylartritt vil du først få andre legemidler enn Taltz. Hvis disse legemidlene ikke passer for deg, vil du bli gitt Taltz for å redusere tegn og symptomer på sykdommen, redusere betennelse og forbedre din fysiske funksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Taltz

Bruk ikke Taltz:
- dersom du er allergisk overfor iksekizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, snakk med legen din før du bruker Taltz.
- dersom du har en infeksjon som legen din mener er av betydning (f.eks. aktiv tuberkulose).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege før du bruker Taltz:

- dersom du har en pågående infeksjon eller dersom du har hatt infeksjoner i lengre tid eller gjentatte infeksjoner.
- dersom du har Crohns sykdom– en betennelsessykdom i mage-tarmkanalen.
- dersom du har ulcerøs kolitt - en betennelsessykdom som påvirker tykktarmen.
- dersom du får annen behandling mot psoriasis (slik som immundempende midler eller fototerapi med ultrafiolett lys) eller mot psoriasisartritt.

Betennelsessykdom i tarmen (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt)
Stopp bruk av Taltz og snakk med legen din eller kontakt medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får kramper og smerter i buken, diaré, vekttap eller blod i avføringen (ethvert tegn på tarmproblemer).

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Taltz, dersom du er usikker på om noe av det som er nevnt over gjelder deg.

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner
Taltz kan potensielt forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert infeksjoner og allergiske reaksjoner. Du må følge med på om du får tegn på disse tilstandene mens du bruker Taltz.

Slutt å bruke Taltz og kontakt legen din eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker tegn på en alvorlig infeksjon eller en allergisk reaksjon. Disse tegnene er listet opp i avsnitt 4. "Alvorlige bivirkninger".

Barn og ungdom
Ikke bruk dette legemidlet til behandling av plakkpsoriasis hos barn under 6 år, siden det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen

Ikke bruk dette legemidlet til behandling av psoriasisartritt hos barn og ungdom under 18 år, siden det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Taltz
Snakk med lege, apotek eller sykepleier
- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller skal vaksineres. Det er visse typer vaksiner du ikke skal få mens du bruker Taltz.

Graviditet og amming
Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør unngå bruk av Taltz ved graviditet. Effekten av dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke kjent. Det er anbefalt at du ikke blir gravid dersom du er en fertil kvinne, og at du bruker sikker prevensjon mens du får Taltz og i minst 10 uker etter den siste dosen med Taltz.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din bør avgjøre om du kan amme eller bruke Taltz. Du bør ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er ikke sannsynlig at Taltz vil påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Taltz inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 80 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Taltz

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Taltz gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Du og legen din eller sykepleier bør avgjøre om du selv skal injisere Taltz.

Ved bruk hos barn med kroppsvekt 25-50 kg skal iksekizumabdoser på 40 mg tilberedes og administreres av kvalifisert helsepersonell.

Bruk Taltz 80 mg ferdigfylt penn kun til de barn som trenger 80 mg dose og ikke har behov for dosetilberedning.

Det er viktig at du ikke prøver å injisere selv før du har fått opplæring av lege eller sykepleier. En omsorgsperson kan også sette injeksjonen med Taltz for deg etter opplæring.

Bruk en husketeknikk til å hjelpe deg til å huske den neste dosen, som f.eks. å notere i en kalender eller en dagbok, slik at du ikke glemmer eller gjentar en dose.

Taltz er til bruk over lang tid. Legen eller sykepleieren din vil følge opp tilstanden din regelmessig for å sjekke at behandlingen har ønsket effekt.

Hver penn inneholder én dose med Taltz (80 mg). Hver penn gir kun én dose. Pennen skal ikke ristes.

Les «Bruksanvisning» for pennen nøye før bruk av Taltz.

Hvor mye Taltz som gis og for hvor lenge
Legen din vil forklare hvor mye Taltz du trenger, og hvor lenge behandlingen din skal vare.

<u>Plakkpsoriasis hos voksne</u>
- Den første dosen er 160 mg (2 penner med 80 mg hver) som en subkutan injeksjon. Denne dosen kan gis deg av lege eller sykepleier.
- Etter den første dosen vil du bruke en dose på 80 mg (1 penn) ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uke 12 vil du bruke en dose på 80 mg (1 penn) hver 4. uke.

<u>Plakkpsoriasis hos barn</u> (fra 6 år og eldre med kroppsvekt på minst 25 kg) og hos ungdom.
Anbefalt dose gis som subkutan injeksjon hos barn er basert på følgende vektkategorier:

Barnets kroppsvekt	Anbefalt startdose (uke 0)	Etterfølgende anbefalt dose hver 4. ukes (Q4W)
Over 50 kg	160 mg (2 penner)	80 mg (1 penn)
25 til 50 kg	80 mg (1 penn)	40 mg (tilberedning av dosen er påkrevet)

Iksekizumabdoser på 40 mg skal tilberedes og administreres av kvalifisert helsepersonell ved bruk av Taltz 80 mg/1 ml ferdigfylt sprøyte.
Bruk Taltz 80 mg ferdigfylt penn kun til de barn som trenger 80 mg dose. Taltz 80 mg ferdigfylt penn skal ikke brukes for å tilberede 40 mg dose.
Taltz anbefales ikke til bruk hos barn med kroppsvekt under 25 kg.

Psoriasisartritt
Til pasienter med psoriasisartritt som også har moderat til alvorlig plakkpsoriasis:
- Den første dosen er 160 mg (2 penner med 80 mg hver) som subkutan injeksjon. Denne dosen kan gis til deg av lege eller sykepleier.
- Etter den første dosen vil du bruke én dose på 80 mg (1 penn) ved uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Fra uke 12 vil du bruke en dose på 80 mg (1 penn) hver 4. uke.

Til andre pasienter med psoriasisartritt
- Den første dosen er 160 mg (2 penner med 80 mg hver) som subkutan injeksjon. Denne dosen kan gis til deg av lege eller sykepleier.
- Etter den første dosen vil du bruke en dose på 80 mg (1 penn) hver 4. uke.

Aksial spondylartritt
Anbefalt dose er 160 mg (2 penner med 80 mg hver) som subkutan injeksjon ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (1 penn) hver 4. uke.

Dersom du tar for mye av Taltz
Informer legen din dersom du har fått mer Taltz enn du burde, eller hvis dosen er gitt tidligere enn forskrevet.

Dersom du har glemt å ta Taltz
Snakk med legen din dersom du har glemt å injisere en dose med Taltz.

Dersom du avbryter behandling med Taltz
Du bør ikke avbryte behandling med Taltz uten å snakke med legen din først. Dersom du avbryter behandlingen kan symptomene på psoriasis eller psoriasisartritt komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger
Slutt å bruke Taltz og kontakt legen din eller oppsøk annen medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av de følgende bivirkningene. Legen din vil avgjøre om og når du kan starte opp igjen med behandlingen:

Mulig alvorlig infeksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) – tegn på dette kan være:
- feber, influensalignende symptomer, svetting om natten
- tretthet eller kortpustethet, hoste som ikke går over
- varm, rød og smertefull hud eller smertefullt hudutslett med blemmer

Alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer) – tegn på dette kan være:
- problemer med å puste eller svelge
- lavt blodtrykk, som kan gi svimmelhet eller ørhet
- hevelser i ansiktet, leppene, tungen eller halsen
- alvorlig kløe i huden med et rødt utslett eller vabler/blemmer

Andre bivirkninger som er rapportert

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
- infeksjoner i øvre luftveier med symptomer som sår hals og tett nese
- reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. rød hud, smerter)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
- kvalme
- (sopp-)infeksjoner som f.eks. fotsopp
- smerter bak i halsen
- forkjølelsessår på munnen, huden og slimhinner (herpes simplex, mukokutan)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- munntrøske (candidainfeksjon i munnen)
- influensa
- rennende nese
- bakteriell hudinfeksjon
- elveblest
- rennende øyne med kløe, rødhet og hevelse (konjunktivitt)
- tegn på lavt antall hvite blodceller, som f.eks. feber, sår hals eller sår i munnen pga. infeksjoner (nøytropeni)
- lavt antall blodplater (trombocytopeni).
- eksem
- utslett
- raskt innsettende hevelser av vevet i halsen, ansiktet, munnen eller svelget
- kramper og smerter i buken, diaré, vekttap eller blod i avføringen (tegn på tarmproblemer)

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer)
- soppinfeksjon i spiserøret (candidainfeksjon i spiserøret)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Taltz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på pennen og ytterkartongen etter EXP/Utl.dato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Skal ikke ligge mot bakveggen i kjøleskapet.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Taltz kan oppbevares utenfor kjøleskap inntil 5 dager ved høyst 30 ºC.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pennen er skadet, eller dersom legemidlet er uklart, tydelig brunt eller har partikler i seg.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør lege, sykepleier eller på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Taltz
- Virkestoff er iksekizumab.
  Hver ferdigfylte penn inneholder 80 mg iksekizumab i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Natriumhydroksid kan ha blitt tilsatt for å justere pH.

Hvordan Taltz ser ut og innholdet i pakningen
Taltz er en oppløsning i en sprøyte av klart glass. Fargen kan variere fra fargeløs til svakt gul.

Sprøyten er innebygd i en engangspenn med én enkelt dose.

Pakningsstørrelser på 1, 2, 3 ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irland.

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

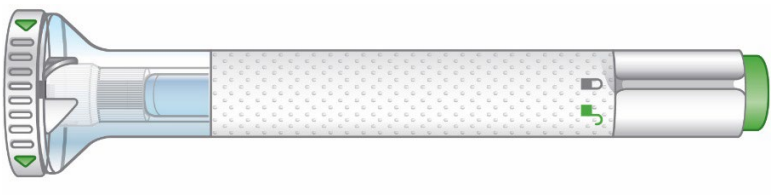
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning

Taltz 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

iksekizumab



Før du bruker den ferdigfylte pennen:

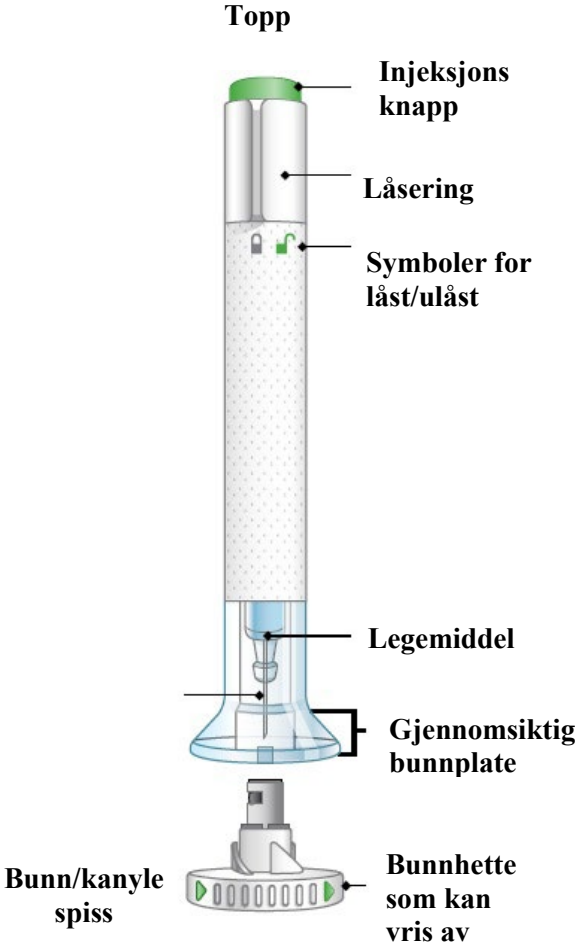
Viktig informasjon

- Før du begynner å bruke den ferdigfylte pennen med Taltz må du lese og følge hele den trinnvise bruksanvisningen nøye. Ta vare på bruksanvisningen og gå tilbake til den ved behov.
- Den ferdigfylte pennen inneholder 1 dose med Taltz. Den ferdigfylte pennen er KUN TIL ENGANGSBRUK.
- Den ferdigfylte pennen skal ikke ristes.
- Den ferdigfylte pennen inneholder glassdeler. Vær forsiktig når du håndterer den. Dersom du mister den ned på en hard overflate skal du ikke bruke den. Bruk en ny ferdigfylt penn til injeksjonen.
- Lege, apotek eller sykepleier kan hjelpe deg med å bestemme hvor på kroppen dosen skal injiseres.
- Les pakningsvedlegget for Taltz som ligger i esken for å lære mer om legemidlet.

BRUKSANVISNING

Før du begynner å bruke den ferdigfylte pennen med Taltz, må du lese og følge hele den trinnvise bruksanvisningen nøye.

Oversikt over delene



1 KLARGJØRING

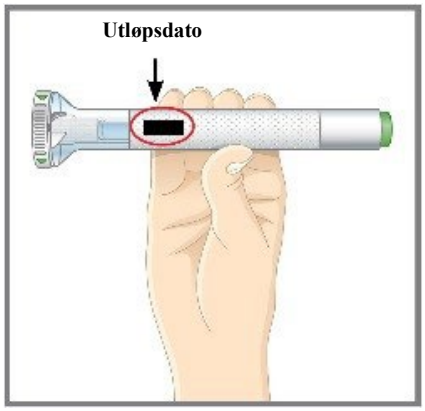
1a **Ta den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet.** La bunnhetten være på til du er klar for å injisere. **Vent 30 minutter** slik at den ferdigfylte pennen når romtemperatur før du bruker den.

IKKE bruk noen form for varmekilde for å varme opp legemidlet, f.eks. en mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.

1b **Finn frem det du trenger til injeksjonen:**

- 1 spritserviett
- 1 bomullsdott eller tupfer
- 1 kanylebøtte som du kan kaste den ferdigfylte pennen i

1c



Undersøk den ferdigfylte pennen. Sjekk etiketten. Forsikre deg om at navnet "Taltz" står på etiketten.

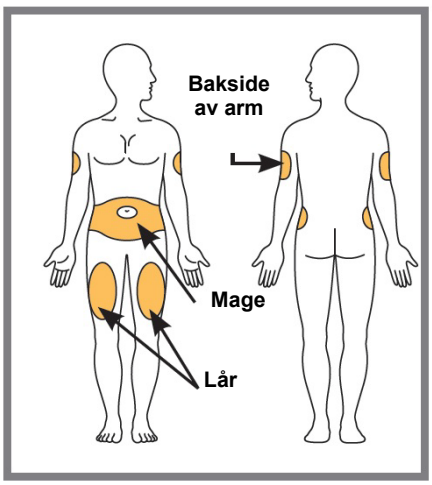
Legemidlet på innsiden skal være en klar løsning. Fargen kan variere fra fargeløs til svakt gul.

Dersom du ser noe av det følgende **SKAL DU IKKE BRUKE** den ferdigfylte pennen, men kaste den som anvist:

- Den har gått ut på dato.
- Det ser ut som om den er skadet.
- Legemidlet er uklart, det er tydelig brunt eller inneholder små partikler.

1d Vask hendene dine før du injiserer legemidlet.

1e



Velg injeksjonssted

Du kan sette injeksjonen i magen (mageområdet), i låret eller på baksiden av armen. Du vil trenge hjelp til å injisere i armen.

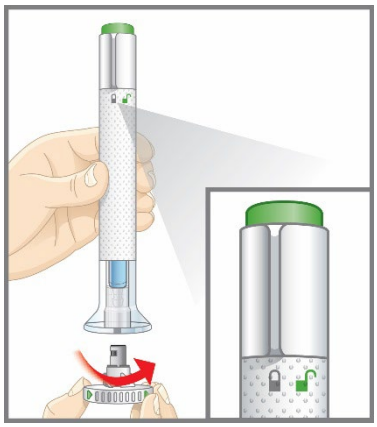
IKKE injiser i områder der huden er tynn, har blåmerker, er rød eller hard, eller der du har arr eller strekkmerker. **IKKE** injiser nærmere enn 2,5 cm fra navlen.

Bytt injeksjonssted. IKKE injiser på nøyaktig samme sted hver gang. Hvis for eksempel den siste injeksjonen var i det venstre låret ditt, bør den neste injeksjonen være i det høyre låret, i magen eller på baksiden av en av armene.

1f Klargjør huden. Rens huden med en spritserviett. La injeksjonsstedet tørke naturlig før du injiserer legemidlet.

2 INJEKSJONEN

2a



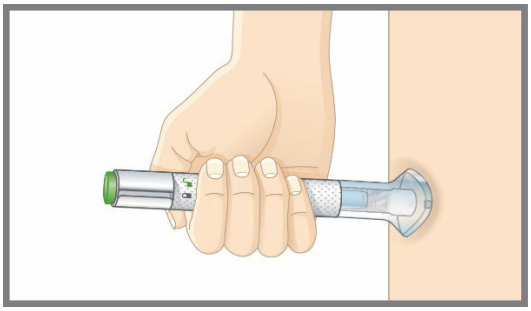
Forsikre deg om at låseringen er i låst posisjon.

La bunnhetten være på til du er klar for å injisere. **IKKE** rør kanylen.

Vri av bunnhetten.

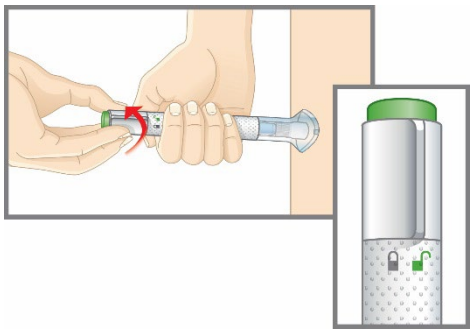
Kast bunnhetten i søppelet. Bunnhetten skal ikke settes på igjen – dersom du gjør det kan du skade kanylen eller deg selv ved et uhell.

2b



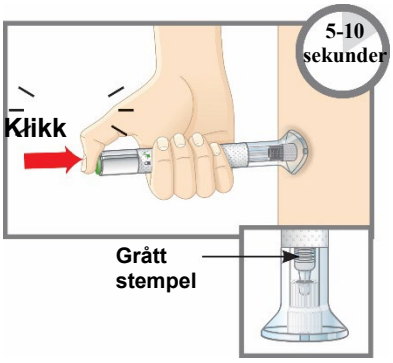
Plassér den gjennomsiktige bunnplaten flatt og fast mot huden din.

2c



Fortsett å holde bunnplaten mot huden din, og vri låseringen over i ulåst posisjon. Du er nå klar til å injisere.

2d



Trykk på den grønne injeksjonsknappen. Du vil høre et tydelig klikk.

Fortsett å holde den gjennomsiktige bunnplaten fast mot huden din. Du vil høre et nytt tydelig klikk ca. 5 - 10 sekunder etter det første. **Det andre klikket gir deg beskjed om at injeksjonen er ferdig.**

Du vil også se det grå stempelet i den øvre delen av den gjennomsiktige bunnplaten.

Fjern den ferdigfylte pennen fra huden din.

Trykk en bomullsdott eller tupfer på injeksjonsstedet. **IKKE** gni på injeksjonsstedet siden dette kan føre til blåmerker. Det kan hende at du blør litt. Dette er helt normalt.

3 ETTER INJEKSJONEN

3a

Kast den ferdigfylte pennen.

IKKE sett bunnhetten på igjen. Kast den ferdigfylte pennen i en kanylebøtte eller som anvist av lege, apotek eller sykepleier.

Når du kaster ferdigfylte penner og kanylebøtten:

- Kast pennen i en kanylebøtte eller som anvist av lege, apotek eller sykepleier.
- Den fylte kanylebøtten skal ikke resirkuleres.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker.

Sikkerhetstips

- Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål eller trenger hjelp med den ferdigfylte pennen.
- Dersom du har problemer med synet, skal du IKKE bruke den ferdigfylte pennen uten hjelp fra en person som har fått opplæring i å bruke den.

- Den ferdigfylte pennen skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Dersom du ikke har en kanylebøtte, hør med legen, apoteket eller sykepleier om hvor du kan få tak i en.

Ofte stilte spørsmål

Spørsmål	**Hvis jeg ser luftbobler i den ferdigfylte pennen?**
Svar	Luftbobler i den ferdigfylte pennen er normalt. Taltz injiseres under huden (subkutan injeksjon), og luftbobler er ikke et problem ved en slik type injeksjon. De vil ikke skade deg eller påvirke dosen din.
Spørsmål	**Hvis det er en dråpe med væske på kanylespissen når jeg fjerner bunnhetten?**
Svar	Det er helt greit at det er en dråpe med væske på kanylespissen. Dette vil ikke skade deg eller påvirke dosen din.
Spørsmål	**Hvis jeg låser opp den ferdigfylte pennen og trykker inn den grønne injeksjonsknappen før jeg tar av bunnhetten?**
Svar	Ikke fjern bunnhetten. Kontakt lege, apotek eller sykepleier.
Spørsmål	**Må jeg holde injeksjonsknappen nede til injeksjonen er ferdig?**
Svar	Det er ikke nødvendig, men det kan hjelpe deg med å holde den ferdigfylte pennen stødig og fast mot huden din.
Spørsmål	**Hva om kanylen ikke trekker seg tilbake etter injeksjonen?**
Svar	Ikke rør kanylen og ikke sett bunnhetten tilbake. Kast den ferdigfylte pennen i en kanylebøtte som kan lukkes og som er perforeringssikker. Kontakt lege, apotek eller sykepleier.
Spørsmål	**Hva om jeg hørte mer enn 2 klikk under injeksjonen - 2 tydelige klikk og ett svakt. Fikk jeg hele injeksjonen?**
Svar	Noen pasienter kan høre et svakt klikk rett før det andre tydelige klikket. Dette er normalt. Ikke fjern den ferdigfylte pennen fra huden din før du hører det andre tydelige klikket.
Spørsmål	**Hvordan vet jeg at injeksjonen er ferdig?**
Svar	Etter at du har trykt ned den grønne injeksjonsknappen vil du høre 2 tydelige klikk. Det andre klikket gir deg beskjed om at injeksjonen er ferdig. Du vil også se det grå stempelet i den øver delen av den gjennomsiktige bunnplaten.
Spørsmål	**Hva om den ferdigfylte pennen er i romtemperatur i mer enn 30 minutter?**
Svar	Hvis det er nødvendig kan den ferdigfylte pennen være utenfor kjøleskapet hvis temperaturen ikke er over 30 °C i opptil 5 dager og beskyttes mot direkte sollys. Taltz skal kastes hvis den ikke brukes innen 5 dager ved romtemperatur.

Les hele bruksanvisningen og pakningsvedlegget som ligger i denne esken for å lære mer om legemidlet ditt.