

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Taltz® 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 80 mg Ixekizumab in 1 ml Lösung.

Ixekizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, in CHO-Zellen produzierter monoklonaler Antikörper.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einem Fertigpen

Klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis

Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Psoriasis-Arthritis

Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Taltz ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen Erfahrung hat, für die Taltz angezeigt ist.

Dosierung

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12; die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 80 mg (eine Injektion) alle 4 Wochen.

Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg mittels subkutaner Injektion (zwei 80 mg Injektionen) in Woche 0, gefolgt von 80 mg (eine Injektion) alle vier Wochen. Für Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wird das gleiche Dosierungsschema wie für Plaque-Psoriasis empfohlen.

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen nicht auf die Behandlung angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Keine Dosisanpassung ist erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen ab 75 Jahre vor.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Taltz wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Taltz zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Taltz bei Kindern unter 6 Jahren zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Taltz zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis (eine Form von juveniler idiopathischer Arthritis) ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Taltz bei Kindern unter 2 Jahren zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Taltz wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Wenn möglich, sollten Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, als Injektionsstelle vermieden werden. Die Lösung / der Pen darf nicht geschüttelt werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Taltz selbst injizieren, wenn ein Arzt dies als angebracht empfindet. Der Arzt sollte jedoch angemessene Nachkontrollen

der Patienten sicherstellen. Umfassende Informationen zur Anwendung sind in der Packungsbeilage enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Die Behandlung mit Taltz führt zu einer erhöhten Infektionsrate, wie etwa Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen (siehe Abschnitt 4.8).

Taltz sollte bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Sollte sich eine solche Infektion entwickeln, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung mit Taltz ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder die Infektion schwerwiegend wird. Taltz sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist.

Taltz darf Patienten mit aktiver Tuberkulose (TB) nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter TB sollte vor Behandlungsbeginn mit Taltz eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einiger Fälle von Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria und, in seltenen Fällen, späte (10-14 Tage nach der Injektion) schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich ausgedehnter Urtikaria, Dyspnoe und hoher Antikörpertiter, berichtet. Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Taltz sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Entzündliche Darmerkrankung

Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet. Bei der Verschreibung von Taltz an Personen mit entzündlichen Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist Vorsicht geboten und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Impfungen

Taltz sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden. Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe vor. Zum Ansprechen auf inaktivierte Impfstoffe stehen unzureichende Daten zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 80 mg Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Taltz in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder mit einer Phototherapie wurde in Studien zur Plaque-Psoriasis nicht untersucht.

Cytochrom-P450-Substrate

Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis haben gezeigt, dass die 12-wöchige, gleichzeitige Gabe von Ixekizumab und Arzneimitteln, die über CYP3A4 (z. B. Midazolam), CYP2C9 (z. B. Warfarin), CYP2C19 (z. B. Omeprazol), CYP1A2 (z. B. Koffein) oder CYP2D6 (z. B. Dextromethorphan) verstoffwechselt werden, keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel hat.

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Taltz in Kombination mit Methotrexat (MTX) und/oder Kortikosteroiden bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis verabreicht wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 10 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Ixekizumab bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen in Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Taltz während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ixekizumab in die Muttermilch übergeht oder nach oraler Aufnahme systemisch resorbiert wird. Ixekizumab wurde jedoch in niedrigen Dosen in die Milch von Langschwanzmakaken ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung mit Taltz zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Ixekizumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Taltz hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) waren Reaktionen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten seit Markteinführung (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit angeordnet, beginnend mit den häufigsten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt. Zusätzlich basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf den folgenden Häufigkeitsdefinitionen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Insgesamt wurden 7339 Patienten in verblindeten und offenen klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen mit Taltz behandelt. Davon erhielten 4500 Patienten Taltz für mindestens ein Jahr, was umgerechnet einer Exposition von 13.645,6 Patientenjahren entspricht.

Zu Plaque-Psoriasis wurden drei placebokontrollierte Phase-III-Studien gepoolt, um die Sicherheit von Taltz im Vergleich zu Placebo bis zu 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. Insgesamt wurden die Daten von 3119 Patienten bewertet (1161 Patienten mit 80 mg alle 4 Wochen (Q4W), 1167 Patienten mit 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) und 791 Patienten mit Placebo).

Zu Psoriasis-Arthritis wurden zwei placebokontrollierte Phase-III-Studien gepoolt, um die Sicherheit von Taltz im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. Insgesamt wurden Daten von 678 Patienten ausgewertet (229 Patienten mit 80 mg alle 4 Wochen (Q4W), 225 Patienten mit 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) und 224 Patienten mit Placebo). Das Sicherheitsprofil, das für Patienten mit Psoriasis-Arthritis unter Behandlung mit Taltz beobachtet wurde, stimmt mit dem für Patienten mit Plaque-Psoriasis mit Ausnahme der Häufigkeiten für die Nebenwirkungen Influenza und Konjunktivitis überein; diese waren bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis häufig.

Tabelle 1. Liste der Nebenwirkungen aus klinischen Studien^a und Berichten seit Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^b
	Häufig	Tinea-Infektion, Herpes simplex (mukokutan) ^c
	Gelegentlich	Influenza ⁱ , Rhinitis, orale Candidose ^d , Konjunktivitis ⁱ , Phlegmone ^e
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie ^g , Thrombozytopenie ^g
Erkrankungen des Immunsystems ^g	Gelegentlich	Angioödem
	Selten	Anaphylaxie ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Urtikaria, Ausschlag, Ekzem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ^f

^a Placebokontrollierte klinische Studien (Phase III) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis behandelt mit Ixekizumab 80 mg Q2W, Ixekizumab 80 mg Q4W oder Placebo über eine Therapiedauer von bis zu 12 Wochen oder bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die mit Ixekizumab 80 mg Q4W oder Placebo über eine Therapiedauer von bis zu 24 Wochen behandelt wurden.

^b Infektionen der oberen Atemwege umfassen Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege

^c Herpes simplex (mukokutan) ist definiert als Ereignisse mit den bevorzugten Bezeichnungen oraler Herpes, Herpes simplex, Genitalherpes, Herpes dermatitis und Herpes simplex genitalis

^d Orale Candidose definiert als Ereignisse mit den bevorzugten Bezeichnungen orale Candidose und orale Pilzinfektion

^e Phlegmone umfasst Staphylokokken-Phlegmone, Phlegmone am äußeren Ohr sowie Erysipel

^f Bei Plaque-Psoriasis-Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle bei Personen mit einem Körpergewicht < 60 kg häufiger als bei der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % für die kombinierten Gruppen mit Q2W und Q4W). Bei Studien zu Psoriasis-Arthritis waren Reaktionen an der Injektionsstelle bei Personen mit einem Körpergewicht < 100 kg häufiger als bei der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % für die kombinierten Gruppen mit Q2W und Q4W). Die erhöhte Häufigkeit der Reaktionen an der Injektionsstelle in den kombinierten Gruppen mit Q2W und Q4W führte nicht zu einem häufigeren Abbruch der Studien zu Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis.

^g Basierend auf berichteten unerwünschten Ereignissen

^h Basierend auf Berichten seit Markteinführung

ⁱ Nebenwirkungen bei Patienten in den Studien zu Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, die mit Ixekizumab behandelt wurden, waren vergleichbar; mit der Ausnahme der Häufigkeiten von Influenza (häufig) und Konjunktivitis (häufig) in klinischen Studien zu Psoriasis-Arthritis.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Basierend auf Daten zu Nebenwirkungen von 4204 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (4729,7 Patientenjahre) und 1117 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (1050,6 Patientenjahre), die mindestens eine Dosis von Ixekizumab erhalten haben.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erytheme und Schmerzen. Diese Reaktionen waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und führten nicht zum Absetzen von Taltz.

Infektionen

In den placebokontrollierten Abschnitten der Phase-III-Studien bei Plaque-Psoriasis wurden bei 27,2 % der für bis zu 12 Wochen mit Taltz behandelten Patienten Infektionen berichtet, verglichen mit 22,9 % der Patienten unter Placebo.

Die Mehrzahl dieser Infektionen waren nicht schwerwiegend, sondern von leichtem bis moderatem Schweregrad und machten meist kein Absetzen der Behandlung erforderlich. Schwerwiegende Infektionen traten bei 13 (0,6 %) der mit Taltz behandelten Patienten und bei 3 (0,4 %) der mit Placebo behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Über die gesamte Behandlungsdauer wurden Infektionen bei 52,8 % der mit Taltz behandelten Patienten (49,6 pro 100 Patientenjahre) berichtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 1,6 % der mit Taltz behandelten Patienten (1,5 pro 100 Patientenjahre) berichtet.

Die Infektionsraten, die in den klinischen Studien bei Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis beobachtet wurden, waren vergleichbar, mit Ausnahme der Nebenwirkungen Influenza und Konjunktivitis, die häufig bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis auftraten.

Laboruntersuchung auf Neutropenie und Thrombozytopenie

In den Plaque-Psoriasis-Studien entwickelten 9 % der mit Taltz behandelten Patienten eine Neutropenie. In den meisten Fällen lag die Neutrophilenzahl im Blut bei ≥ 1000 Zellen/mm³. Ein solcher Grad der Neutropenie kann weiterbestehen, fluktuieren oder vorübergehend sein. 0,1 % der Patienten mit Taltz entwickelten eine Neutrophilenzahl von < 1000 Zellen/mm³. Im Allgemeinen erforderte die Neutropenie kein Absetzen von Taltz.

3 % der mit Taltz behandelten Patienten mit einem normalen Ausgangswert der Thrombozytenzahl zeigten eine Verminderung dieser Zahl auf $< 150\,000$ Zellen/mm³ bis $\geq 75\,000$ Zellen/mm³. Die Thrombozytopenie kann weiterbestehen, fluktuieren oder vorübergehend sein.

In klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis und zur Psoriasis-Arthritis war die Häufigkeit von Neutropenie und Thrombozytopenie vergleichbar.

Immunogenität

Ungefähr 9-17 % der mit dem empfohlenen Dosisschema von Taltz behandelten Patienten mit Plaque-Psoriasis entwickelten Antikörper gegen Ixekizumab. Bei der Mehrzahl dieser Patienten waren die Titer niedrig und in der bis zu 60 Wochen dauernden Therapie nicht mit einem verminderten klinischen Ansprechen verbunden. Allerdings zeigte ungefähr 1 % der mit Taltz behandelten Patienten nachweislich neutralisierende Antikörper zusammen mit niedrigen Arzneimittelkonzentrationen und reduziertem klinischen Ansprechen.

Ungefähr 11% der Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit dem empfohlenen Dosisschema von Taltz bis zu 52 Wochen behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen Ixekizumab, von denen die meisten einen niedrigen Titer aufwiesen. Etwa 8% der mit Taltz behandelten Patienten zeigten neutralisierende Antikörper. Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern und der Wirkstoffkonzentration oder der Wirksamkeit beobachtet.

Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Immunogenität und behandlungsbedingten Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 180 mg subkutan ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. In den klinischen Studien wurde von Überdosierungen von bis zu 240 mg subkutan als Einzelgabe ohne schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC13

Wirkmechanismus

Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG 4-Antikörper, der mit hoher Affinität (< 3 pM) und Spezifität an Interleukin 17A (sowohl IL-17A als auch IL-17 A/F) bindet. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen wurden aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht. Erhöhte IL-17A-Konzentrationen stehen auch mit der Pathogenese von Psoriasis Arthritis in Verbindung. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixekizumab hemmt diese Prozesse. Ixekizumab bindet nicht an die Liganden IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E oder IL-17F.

Assays zur Bestimmung der In-vitro-Bindung bestätigten, dass Ixekizumab nicht an die humanen Fcγ-Rezeptoren I, IIa und IIIa oder an den Komplementfaktor C1q bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ixekizumab moduliert die biologischen Reaktionen, die durch IL-17A ausgelöst oder reguliert werden. Basierend auf den Psoriasis-Hautbiopsie-Daten aus einer Phase-I-Studie kam es zu einem dosisabhängigen Trend in Richtung einer verminderten Epidermisstärke, einer verminderten Anzahl an proliferierenden Keratinozyten, T-Zellen und dendritischen Zellen sowie auch einer Reduktion der lokalen Entzündungsmarker ab Studienbeginn bis zu Tag 43. Folglich reduziert die Behandlung mit Ixekizumab die in den Läsionen bei Plaque-Psoriasis vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.

Es wurde gezeigt, dass Taltz die Spiegel von C-reaktivem Protein, einem Entzündungsmarker, innerhalb der ersten Behandlungswoche senkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Taltz wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studien bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie in Frage kamen (UNCOVER-1, UNCOVER-2 und UNCOVER-3). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Taltz wurde auch im Vergleich zu Etanercept untersucht (UNCOVER-2 und UNCOVER-3). Patienten, die für Taltz randomisiert wurden und in Woche 12 ein sPGA-Ansprechen (static Physicians Global Assessment) von 0 oder 1 hatten, wurden erneut für Placebo oder Taltz für weitere 48 Wochen (UNCOVER-1 und UNCOVER-2) randomisiert. Auf Placebo, Etanercept oder Taltz randomisierte Patienten, die kein sPGA-Ansprechen von 0 oder 1 hatten, erhielten Taltz bis zu 48 Wochen.

Von den 3866 in diese placebokontrollierten Studien eingeschlossenen Patienten hatten 64 % zuvor eine systemische Therapie (biologisch, konventionell systemisch oder Psoralen plus UV-A (PUVA)), 43,5 % eine Phototherapie, 49,3 % eine konventionelle systemische Therapie und 26,4 % eine biologische Therapie zur Behandlung von Psoriasis erhalten. Von allen Patienten hatten 14,9 % mindestens eine anti-TNF-alpha-Therapie und 8,7 % eine anti-IL-12/IL-23-Therapie erhalten. 23,4 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Psoriasis-Arthritis in der Vorgeschichte.

In allen drei Studien waren die kombinierten primären Endpunkte der Anteil der Patienten, die im Vergleich zu Placebo in Woche 12 ein PASI-75-Ansprechen (Psoriasis Area and Severity Index) und einen sPGA von 0 ("erscheinungsfrei") oder 1 ("fast erscheinungsfrei") erreichten. Die Patienten in allen Behandlungsgruppen hatten einen medianen Baseline-PASI-Score zwischen 17,4 und 18,3; 48,3 % bis 51,2 % der Patienten hatten einen Baseline-sPGA-Score von „schwer“ oder „sehr schwer“, und der mittlere Baseline-Score in der Pruritus Numeric Rating Scale (Itch NRS) lag zwischen 6,3 und 7,1.

Klinisches Ansprechen nach 12 Wochen

UNCOVER-1 schloss 1296 Patienten ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 für 12 Wochen Placebo oder Taltz (80 mg alle zwei oder vier Wochen [Q2W oder Q4W] nach einer Initialdosis von 160 mg) randomisiert.

Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse aus UNCOVER-1 in Woche 12

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)			Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	Placebo (N = 431)	Taltz 80 mg Q4W (N = 432)	Taltz 80 mg Q2W (N = 433)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (erscheinungsfrei) oder "1" (fast erscheinungsfrei)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA "0" (erscheinungsfrei)	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 Verminderung $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Intent-to-treat-Population

Anmerkung: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

^a $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo

^b Patienten mit Itch NRS ≥ 4 bei Baseline: Placebo N = 374, Taltz 80 mg Q4W N = 379, Taltz 80 mg Q2W N = 391

In die UNCOVER-2 Studie wurden 1224 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2:2 für entweder 12 Wochen Placebo oder Taltz (80 mg alle zwei oder vier Wochen [Q2W oder Q4W] nach einer Initialdosis von 160 mg) oder Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich randomisiert.

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse aus UNCOVER-2 in Woche 12

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)				Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (erscheinungsfrei) oder "1" (fast erscheinungsfrei)	4 (2,4)	253 (72,9) ^a	292 (83,2) ^a	129 (36,0)	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA "0" (erscheinungsfrei)	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)

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)				Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	Placebo (N = 168)	Taltz 80 mg Q4W (N = 347)	Taltz 80mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich (N = 358)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
Itch NRS Verminderung ≥ 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)

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Intent-to-treat-Population

Anmerkung: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

^a p < 0,001 im Vergleich zu Placebo

^b p < 0,001 im Vergleich zu Etanercept

^c p < 0,01 im Vergleich zu Placebo

^d Patienten mit Itch NRS ≥ 4 zu Studienbeginn: Placebo N = 135, Taltz 80 mg Q4W N = 293, Taltz 80 mg Q2W N = 303, Etanercept N = 306

UNCOVER-3 schloss 1346 Patienten ein. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2:2:2 für entweder 12 Wochen Placebo oder Taltz (80 mg alle zwei oder vier Wochen [Q2W oder Q4W] nach einer Initialdosis von 160 mg) oder Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich randomisiert.

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse aus UNCOVER-3 in Woche 12

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)				Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	Placebo (N = 193)	Taltz 80 mg Q4W (N = 386)	Taltz 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich (N = 382)	Taltz 80 mg Q4W	Taltz 80 mg Q2W
sPGA "0" (erscheinungsfrei) oder "1" (fast erscheinungsfrei)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA "0" (erscheinungsfrei)	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 Verminderung ≥ 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)

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Intent-to-treat-Population

Anmerkung: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

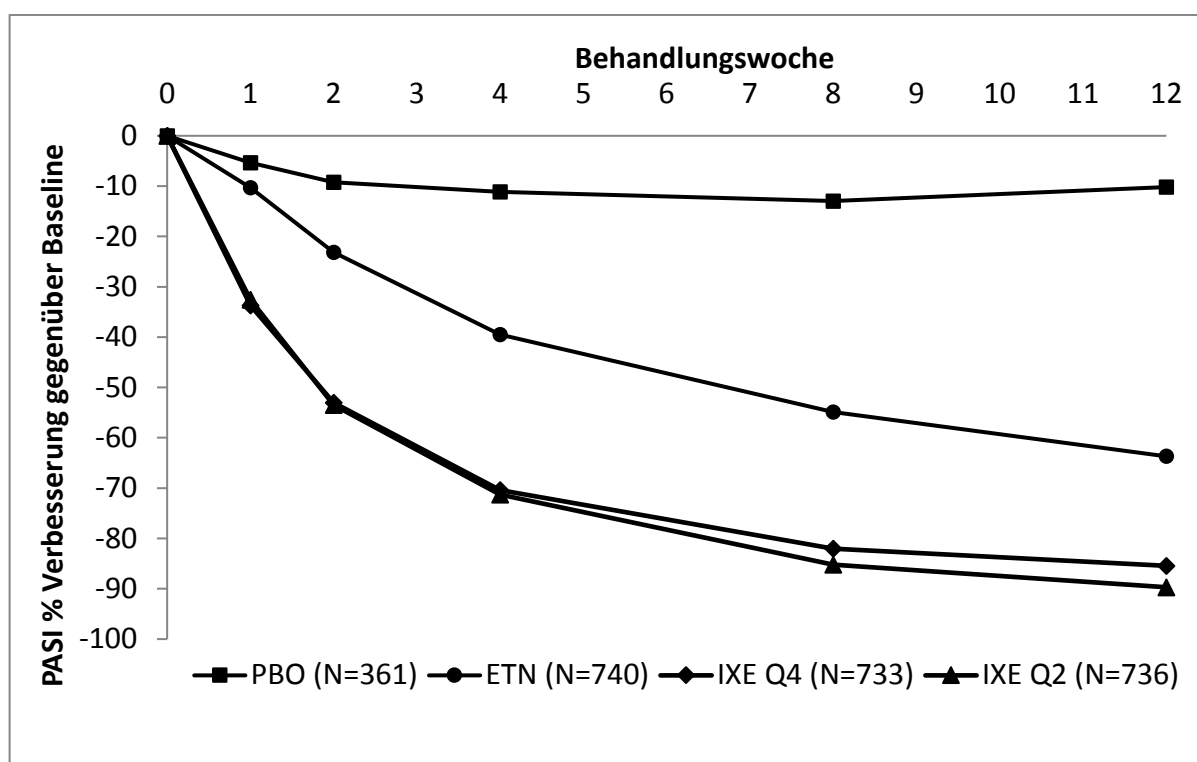
^a p < 0,001 im Vergleich zu Placebo

^b p < 0,001 im Vergleich zu Etanercept

^c Patienten mit Itch NRS ≥ 4 zu Studienbeginn: Placebo N = 158, Taltz 80 mg Q4W N = 313, Taltz 80 mg Q2W N = 320, Etanercept N = 312

Taltz zeigte ein rasches Einsetzen der Wirksamkeit mit einer mehr als 50%igen Reduktion des mittleren PASI in Woche 2 (Abbildung 1). Der Prozentsatz der Patienten, die PASI 75 erreichten, war bereits in Woche 1 unter Taltz signifikant höher als unter Placebo und unter Etanercept. Ungefähr 25 % der Patienten, die mit Taltz behandelt wurden, erreichten in Woche 2 einen PASI-Score < 5, mehr als 55 % erreichten einen PASI-Score < 5 bis zur Woche 4 mit einem Anstieg auf 85 % bis zur Woche 12 (im Vergleich zu 3 %, 14 % und 50 % unter Etanercept). Signifikante Verbesserungen beim Schweregrad des Juckreizes wurden bei mit Taltz behandelten Patienten in Woche 1 beobachtet.

Abbildung 1. PASI-Score, prozentuale Verbesserung bei jeder Nach-Baseline-Visite (mBOCF) in der Intent-to-treat-Population während der Induktionsphase – UNCOVER-2 und UNCOVER-3



Die Wirksamkeit und Sicherheit von Taltz wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Gewicht, PASI-Schweregrad bei Studienbeginn, Ort der Plaques, gleichzeitig bestehender Psoriasis-Arthritis und vorhergehender Behandlung mit einem Biologikum gezeigt. Taltz war wirksam bei Patienten ohne Vorbehandlung mit systemischer Therapie oder Biologika, bei Patienten mit vorhergehender Biologika-/Anti-TNF-Therapie sowie bei Patienten mit Therapieversagen unter Biologika/Anti-TNF-Therapien.

Wirksamkeit bei Etanercept-Non-Respondern: Bei Patienten, die in Woche 12 von UNCOVER-2 als sPGA (0 oder 1)-Non-Responder auf Etanercept eingestuft (N = 200) und nach einer vierwöchigen Auswaschphase auf Taltz 80 mg Q4W umgestellt wurden, erreichten 73 % einen sPGA von 0 oder 1 und 83,5 % einen PASI 75 nach jeweils 12 Wochen Behandlung mit Taltz.

In zwei klinischen Studien, die eine aktive Vergleichsmedikation umfassten (UNCOVER-2 und UNCOVER-3), betrug die Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowohl für Etanercept als auch für Taltz 1,9 % und die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war mit Etanercept 1,2 % und mit Taltz 2 %. Die Infektionsrate lag mit Etanercept bei 21,5 % und mit Taltz bei 26 %, wobei der Großteil der Ereignisse von leichtem bis moderatem Schweregrad war. Die Rate von schwerwiegenden Infektionen war 0,4 % bei Etanercept und 0,5 % bei Taltz.

Aufrechterhaltung des Ansprechens in Woche 60

Patienten mit ursprünglicher Randomisierung für Taltz, die in Woche 12 Responder waren (d. h. sPGA Wert von 0 oder 1) wurden in UNCOVER-1 und UNCOVER-2 für weitere 48 Wochen erneut für eine der folgenden Behandlungen randomisiert: Placebo oder Taltz (80 mg alle vier oder zwölf Wochen [Q4W oder Q12W]).

Tabelle 5. Aufrechterhaltung des Ansprechens und der Wirksamkeit in Woche 60 (Studien UNCOVER-1 und UNCOVER-2)

Endpunkte	Anzahl der Patienten (%)				Unterschied zu Placebo bei Ansprechrate (95 % CI)	
	80 mg Q4W (Induktion) / Placebo (Erhaltung) (N = 191)	80 mg Q2W (Induktion) / Placebo (Erhaltung) (N = 211)	80 mg Q4W (Induktion) / 80 mg Q4W (Erhaltung) (N = 195)	80 mg Q2W (Induktion) / 80 mg Q4W (Erhaltung) (N = 221)	80 mg Q4W (Induktion) / 80 mg Q4W (Erhaltung)	80 mg Q2W (Induktion) / 80 mg Q4W (Erhaltung)
Aufrechterhalten eines sPGA "0" (erscheinungsfrei) oder "1" (fast erscheinungsfrei)	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)
sPGA "0" (erscheinungsfrei) aufrechterhalten oder erreicht	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)
PASI 75 aufrechterhalten oder erreicht	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)
PASI 90 aufrechterhalten oder erreicht	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)
PASI 100 aufrechterhalten oder erreicht	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)

Abkürzungen: N = Anzahl Patienten in der Analysenpopulation

Anmerkung: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder gewertet

^a p < 0,001 im Vergleich zu Placebo

Taltz war bei der Aufrechterhaltung des Therapieansprechens bei Patienten ohne Vorbehandlung mit systemischer Therapie oder Biologika, bei Patienten mit vorhergehender Biologika-/Anti-TNF-Therapie sowie bei Patienten mit Therapieversagen unter Biologika/Anti-TNF-Therapien wirksam.

Bei Patienten mit einem sPGA 0 oder 1 Ansprechen in Woche 12, die für ein Absetzen der Behandlung re-randomisiert worden waren (d. h. Placebo), betrug die mediane Zeit bis zu einem Rückfall (sPGA \geq 3) in den kombinierten UNCOVER-1 und UNCOVER-2 Studien 164 Tage. Von diesen Patienten erreichten 71,5 % innerhalb von 12 Wochen nach erneutem Therapiebeginn mit Taltz 80 mg Q4W wieder ein Ansprechen mit zumindest sPGA von 0 oder 1.

Signifikant stärkere Verbesserungen im Vergleich zu Placebo und Etanercept konnten in Woche 12 nach Studienbeginn bei Nagel-Psoriasis (gemessen anhand des Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), bei Kopfhaut-Psoriasis (gemessen anhand des Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI]) und bei palmoplantarer Psoriasis (gemessen anhand des Psoriasis Palmoplantar Severity Index [PPASI]) gezeigt werden. Bei Patienten unter Behandlung mit Taltz, die in Woche 12 ein sPGA-Ansprechen von 0 oder 1 hatten, konnten diese Verbesserungen bei Nagel-Psoriasis, Kopfhaut-Psoriasis und palmoplantarer Psoriasis bis Woche 60 aufrecht erhalten werden.

Lebensqualität / Von Patienten beschriebene Ergebnisse

In allen Studien war Taltz in Woche 12 mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden. Bewertet wurde dies anhand der mittleren Reduktion gegenüber den Ausgangswerten im Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Taltz 80 mg Q2W von -10,2 bis -11,1, Taltz 80 mg Q4W von -9,4 bis -10,7, Etanercept von -7,7 bis -8,0 und Placebo von -1,0 bis -2,0). Ein signifikant höherer Prozentsatz der mit Taltz behandelten Patienten erreichte einen DLQI von 0 oder 1. In allen Studien war Taltz mit einer statistisch signifikanten Verbesserung des Schweregrades des Juckreizes bei Bewertung anhand des Itch NRS Scores verbunden. Ein signifikant größerer Prozentsatz der mit Taltz behandelten Patienten erreichte eine Reduktion im Itch NRS von \geq 4 Punkten in Woche 12 (84,6 % für Taltz Q2W, 79,2 % für Taltz Q4W und 16,5 % für Placebo). Dieser Nutzen wurde im Zeitverlauf bei den mit Taltz behandelten Patienten, die in Woche 12 ein sPGA-Ansprechen von 0 oder 1 hatten, bis zu Woche 60 aufrechterhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine Verschlechterung einer Depression bei einer Behandlung mit Taltz bis zu 60 Wochen bei Bewertung anhand des Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report.

Postmarketing Phase 3b, direkte Vergleichsstudie

Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab wurden auch in einer doppelblinden Studie im Vergleich zu Ustekinumab untersucht. Dabei war Ixekizumab im Hinblick auf den primären Endpunkt (PASI 90-Ansprechen in Woche 12, Tabelle 6) überlegen. Im PASI 75-Ansprechen zeigte sich die Überlegenheit bereits ab Woche 2 ($p < 0,001$) und im PASI 90- und PASI 100-Ansprechen ab Woche 4 ($p < 0,001$). Die Überlegenheit von Ixekizumab versus Ustekinumab wurde ebenfalls in den nach Gewicht stratifizierten Subgruppen gezeigt.

Tabelle 6. PASI-Ansprechraten aus der Vergleichsstudie Ixekizumab versus Ustekinumab

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

* Ixekizumab 160 mg wurde als Initialdosis verabreicht, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12, und anschließend 80 mg Q4W

** Gewichts-basierte Dosierung: Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden, erhielten 45 mg oder 90 mg in Woche 0 und 4, anschließend alle 12 Wochen bis Woche 52 (dosiert nach Gewicht gemäß zugelassener Dosierung)

§p < 0,001 versus Ustekinumab (p-Wert nur für den primären Endpunkt)

Wirksamkeit bei genitaler Psoriasis

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (IXORA-Q) wurde an 149 erwachsenen Patienten (24 % Frauen) mit einer mittelschweren bis schweren genitalen Psoriasis (sPGA des Genitalbereichs von ≥ 3) durchgeführt. Die Patienten hatten eine Hautbeteiligung von mindestens 1 % BSA ([Body Surface Area] 60,4 % hatten eine Hautbeteiligung von $\geq 10\%$ BSA) und haben auf mindestens eine vorangegangene topische Therapie zur Behandlung der genitalen Psoriasis nicht angesprochen oder diese nicht vertragen. Die Patienten hatten zumindest eine mittelschwere Plaque-Psoriasis (definiert als sPGA-score ≥ 3 und waren geeignet für eine Phototherapie und/oder systemische Therapie) über mindestens 6 Monate.

Studienteilnehmer, die auf Taltz randomisiert wurden, erhielten eine Initialdosis von 160 mg, gefolgt von 80 mg alle 2 Wochen für eine Dauer von 12 Wochen. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die einen sPGA im Genitalbereich von „0“ (erscheinungsfrei) oder „1“ (fast erscheinungsfrei) (sPGA-G 0/1) erreichten. In Woche 12 erreichten, unabhängig von der Hautbeteiligung zu Studienbeginn, signifikant mehr Studienteilnehmer unter Taltz einen sPGA-G 0/1 und einen sPGA 0/1 als Studienteilnehmer unter Placebo (Hautbeteiligung zu Studienbeginn von 1 % bis < 10 % BSA bzw. $\geq 10\%$ BSA: sPGA-G von „0“ oder „1“: Taltz 71 % bzw. 75 %; Placebo: 0 % bzw. 13 %). Auf Basis von Patientenangaben (PRO, patient reported outcome) erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patienten, die mit Taltz behandelt wurden, eine Verringerung der Schwere der Auswirkungen der Psoriasis im Genitalbereich: Schmerzen, Jucken, Auswirkungen auf die sexuelle Aktivität und im DLQI (Dermatology Quality of Life Index).

Tabelle 7. Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Erwachsenen mit genitaler Psoriasis in der Studie IXORA-Q; NRI^a

Endpunkte	Taltz	Placebo	Unterschied zu Placebo (95 % CI)
Anzahl der randomisierten Patienten (N)	N=75	N=74	
sPGA-G "0" oder "1"	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA "0" oder "1"	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N mit GPSS Itch NRS Score ≥ 3 zu Studienbeginn	N=62	N=60	
GPSS Genital Itch (≥ 3 Punkte Verbesserung)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N mit SFQ Item 2 Score ≥ 2 zu Studienbeginn	N=37	N=42	
SFQ-item 2 Score, "0" (nie eingeschränkt) oder "1" (selten eingeschränkt)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^a Abkürzungen: NRI = Non-Responder Imputation; sPGA = static Physician Global Assessment; sPGA-G = static Physician Global Assessment des Genitalbereichs; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire; DLQI = Dermatology Quality of Life Index, ^b Ein DLQI Score von 0,1 gibt an, dass der Hautzustand keine Auswirkungen auf das Leben des Patienten hat. sPGA von "0" oder "1" ist äquivalent zu "erscheinungsfrei" oder "fast erscheinungsfrei"; NRS = Numeric Rating Scale; SE = Standard Error

Psoriasis-Arthritis

Sicherheit und Wirksamkeit von Taltz wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei 780 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke) untersucht. Patienten dieser Studien hatten im Mittel seit 5,33 Jahren die Diagnose Psoriasis-Arthritis (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [CASPAR] Kriterien). Zu Studienbeginn hatten 94 % der randomisierten Patienten auch Läsionen einer Plaque-Psoriasis oder eine dokumentierte Vorgeschichte von Plaque-Psoriasis. 12,1 % der Patienten hatten eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Studienbeginn. Über 58,9 % bzw. 22,3 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wiesen zu Studienbeginn eine Enthesitis bzw. Daktylitis auf. Für beide Studien war der primäre Endpunkt das American College of Rheumatology (ACR) 20-Ansprechen bei Woche 24.

In der Studie SPIRIT-P1 zu Psoriasis-Arthritis erhielten Patienten ohne vorherige biologische Therapie mit aktiver Psoriasis-Arthritis randomisiert subkutane Injektionen von Placebo, Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen (aktiver Kontrollreferenzarm), Taltz 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Taltz 80 mg alle 4 Wochen (Q4W). Beide Taltz Behandlungen beinhalteten eine Initialdosis von 160 mg. 85,3 % der Patienten dieser Studie erhielten im Vorfeld eine Behandlung mit ≥ 1 cDMARD. 53 % der Patienten erhielten begleitend MTX in einer mittleren wöchentlichen Dosis von 15,8 mg. 67 % dieser Patienten erhielten eine Dosis von ≥ 15 mg. Patienten aller Behandlungsgruppen mit einem unzureichenden Ansprechen in Woche 16 erhielten eine Rescue Therapy (Modifikation der Begleitmedikation). Patienten unter Taltz Q2W oder Q4W erhielten weiterhin Taltz nach dem ursprünglich zugewiesenen Dosierungsschema. In Woche 16 oder 24 wurden Patienten mit Adalimumab oder Placebo in Abhängigkeit von ihrem klinischen Ansprechen erneut 1:1 auf Taltz Q2W oder Q4W randomisiert.

In der Studie SPIRIT-P2 zu Psoriasis-Arthritis wurden Patienten eingeschlossen, die im Vorfeld eine anti-TNF Therapie erhalten hatten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen worden war (anti-TNF-IR Patienten). Die Patienten erhielten randomisiert subkutane Injektionen mit Placebo, Taltz 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder Taltz 80 mg alle 4 Wochen (Q4W). Beide Taltz Behandlungen beinhalteten eine Initialdosis von 160 mg. 56 % bzw. 35 % der Patienten hatten ein unzureichendes Ansprechen auf 1 TNF- bzw. 2 TNF-Inhibitoren. SPIRIT-P2 untersuchte 363 Patienten, von denen 41 % gleichzeitig eine mittlere Dosis von 16,1 mg MTX erhielten. 73,2 % dieser Patienten erhielten

eine MTX-Dosis von ≥ 15 mg. Patienten aller Behandlungsgruppen mit einem unzureichenden Ansprechen in Woche 16 erhielten eine Rescue Therapy (Modifikation der Begleitmedikation). Patienten unter Taltz Q2W oder Q4W erhielten weiterhin Taltz nach dem ursprünglich zugewiesenen Dosierungsschema. Basierend auf ihrem Ansprechen erhielten Placebo-Patienten 1:1 randomisiert Taltz Q2W oder Q4W.

Zeichen und Symptome

Die Behandlung mit Taltz führte zu einer signifikanten Verminderung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo in Woche 24 (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. Wirksamkeitsergebnisse aus SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 in Woche 24

Endpunkte	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Unterschied zu Placebo (95% CI)		PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Unterschied zu Placebo (95% CI)	
ACR 20-Ansprechen, n (%)											
Woche 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-Ansprechen, n (%)											
Woche 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-Ansprechen, n (%)											
Woche 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
Minimale Krankheitsaktivität (Minimal Disease Activity - MDA), n (%)											
Woche 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 und PASI 100 bei Patienten mit einer Hautbeteiligung $\geq 3\%$ BSA bei Studienbeginn, n (%)											
Woche 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

Abkürzungen: ACR 20/50/70 = American College of Rheumatology 20%/50%/70% Ansprechrates; ADA = Adalimumab; BSA = body surface area (Körperoberfläche); CI = confidence interval (Konfidenzintervall); Q4W = Taltz 80 mg alle 4 Wochen; Q2W = Taltz 80 mg alle 2 Wochen; N = Anzahl der Patienten in der Analysenpopulation; n = Anzahl der Patienten in der entsprechenden Kategorie; NRI = non-responder imputation; PASI 100 = psoriasis area and severity index 100 % Verbesserung; PBO = Placebo; Hinweis: Patienten, die in Woche 16 eine Rescue Therapy erhielten oder fehlende Daten aufwiesen, wurden für Analysen in Woche 24 als Non-Responder gewertet.

Begleittherapie mit cDMARDs beinhalteten MTX, Leflunomid und Sulfasalazin.

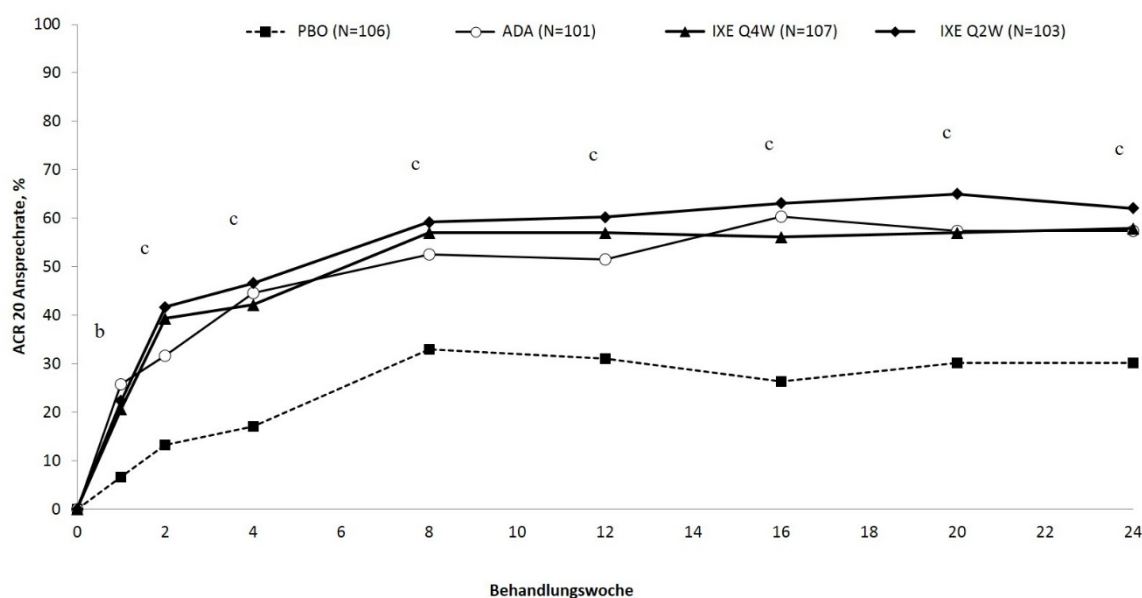
^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo

Bei Patienten mit bereits vorhandener Daktylitis oder Enthesitis führte die Behandlung mit Taltz Q4W zu einer Verbesserung in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (Remission der Daktylitis bzw. Enthesitis: 78 % vs. 24 %; $p < 0,001$ bzw. 39 % vs. 21 %; $p < 0,01$).

In Woche 12 betrug bei Patienten mit einer Hautbeteiligung von $\geq 3\%$ BSA das PASI 75-Ansprechen 67 % (94/141) für diejenigen mit dem Q4W Dosierungsschema und 9 % (12/134) für die Placebo-Patienten ($p < 0,001$). Der Anteil an Patienten, die ein PASI 75-, PASI 90- oder PASI 100-Ansprechen in Woche 24 erreichten, war größer für Taltz Q4W im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zeigte das Taltz Q2W Dosierungsschema eine signifikant höhere Ansprechraten für PASI 75, PASI 90 und PASI 100 im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$) und einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber dem Q4W Dosierungsschema.

Die Ansprechraten auf Taltz waren bereits in Woche 1 für ACR 20, in Woche 4 für ACR 50 und in Woche 8 für ACR 70 signifikant höher im Vergleich zu Placebo, und das hielt bis zur Woche 24 an.

Abbildung 2. ACR 20-Ansprechen in SPIRIT-P1 im zeitlichen Verlauf bis Woche 24



Sowohl für Taltz Q2W als auch für Taltz Q4W: ^b $p < 0,01$ und ^c $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo.

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 konnten vergleichbare Ansprechraten für ACR 20/50/70 bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beobachtet werden, unabhängig davon, ob eine gleichzeitige Behandlung mit cDMARDs, einschließlich MTX, stattfand oder nicht.

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 konnten Verbesserungen aller ACR Kriterien gezeigt werden, inklusive der Schmerzbewertung der Patienten. In Woche 24 war die Patientenzahl mit einem modifizierten Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-Ansprechen unter Taltz signifikant größer als unter Placebo.

In SPIRIT-P1 konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit bis Woche 52 erhalten blieb, gemessen anhand ACR 20/50/70-Ansprechraten, MDA, Remission der Enthesitis und Daktylitis und PASI 75/90/100-Ansprechraten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Taltz konnte unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsdauer, Gewicht, Hautbeteiligung, CRP und DAS28-CRP zu Studienbeginn, Begleittherapie mit Kortikosteroiden und vorangegangener Biologika-Therapie gezeigt werden. Taltz war

wirksam bei Patienten, die Biologika-naiv waren, bereits mit Biologika behandelt worden waren und bei denen, die kein Ansprechen auf Biologika gezeigt hatten.

Radiologisches Ansprechen

In SPIRIT-P1 wurde die Hemmung der radiologischen Progression struktureller Schäden anhand der Veränderung des modifizierten total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten, dem Erosion Score (ES) und dem Joint Space Narrowing Score (JSN) in Woche 24 und 52 beurteilt und im Vergleich zum Ausgangswert angegeben. Die Daten für Woche 24 sind in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9. Veränderung im modifizierten Total Sharp Score in SPIRIT-P1

					Unterschied zu Placebo (95% CI)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Ausgangswert zu Studienbeginn, Mittelwert (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Veränderung zum Ausgangswert in Woche 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

Abkürzungen: ADA = Adalimumab; CI = confidence interval (Konfidenzintervall); Q4W = Taltz 80 mg alle 4 Wochen; Q2W = Taltz 80 mg alle 2 Wochen; LSM = least squares mean; N = Anzahl der Patienten in der Analysenpopulation; PBO = Placebo; SE = standard error (Standardfehler); SD = standard deviation (Standardabweichung)..

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo.

Eine Hemmung der radiologischen Progression struktureller Gelenkschäden durch Taltz wurde in Woche 24 nachgewiesen (Tabelle 9). Der Anteil an Patienten ohne radiologische Progression (definiert als Veränderung des mTSS-Ausgangswertes von $\leq 0,5$) bis Woche 24 betrug 94,8 % für Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0 % für Taltz Q4W ($p < 0,026$), 95,8 % für Adalimumab ($p < 0,001$) verglichen mit 77,4 % für Placebo. In Woche 52 betrug die mittlere Änderung des mTSS von Baseline 0,27 für Placebo/Taltz Q4W, 0,54 für Taltz Q4W/Taltz Q4W und 0,32 für Adalimumab/Taltz Q4W. Der Anteil an Patienten ohne radiologische Progression bis Woche 52 betrug 90,9 % für Placebo/Taltz Q4W, 85,6 % für Taltz Q4W/Taltz Q4W und 89,4 % für Adalimumab/Taltz Q4W.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In SPIRIT-P1 und SPIRIT-P2 führte die Behandlung sowohl mit Taltz Q2W ($p < 0,001$) als auch mit Taltz Q4W ($p < 0,001$) in Woche 24 zu einer signifikant verbesserten körperlichen Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), und wurde in SPIRIT-P1 bis Woche 52 aufrechterhalten.

Patienten, die mit Taltz behandelt wurden, berichteten Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mithilfe des Physical Component Summary des Short Form-36 Health Survey (SF-36 PCS) Score gemessen wurde ($p < 0,001$). Auch eine Verbesserung der Müdigkeit konnte im Fatigue Severity NRS Score ($p < 0,001$) gezeigt werden.

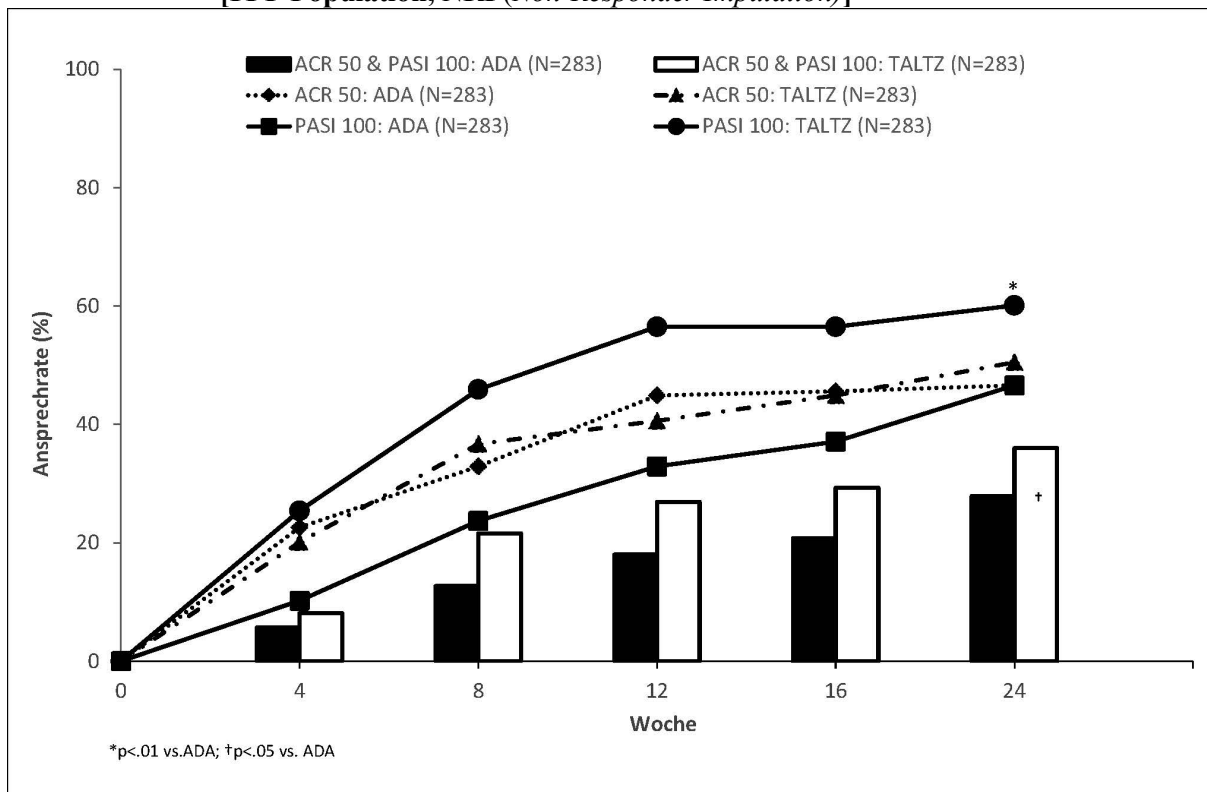
Postmarketing Phase 4, direkte Vergleichsstudie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Taltz wurde in der SPIRIT-H2H Studie, einer multizentrischen, randomisierten, offenen, Assessor verblindeten Parallelgruppenstudie mit Taltz vs. Adalimumab untersucht. In dieser Studie wurden 566 Patienten mit aktiver PsA behandelt, die bisher keine biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) erhalten hatten. Die Patienten wurden zu

Studienbeginn, basierend auf einer Begleittherapie mit cDMARD und dem Vorliegen von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 und sPGA ≥ 3), stratifiziert.

Taltz war Adalimumab im Hinblick auf das primäre Studienziel überlegen: gleichzeitiges Erreichen des ACR 50 und PASI 100 in Woche 24 (Taltz 36,0 % vs. Adalimumab 27,9 %; $p = 0,036$; 95 % Konfidenzintervall [0,5 %, 15,8 %]). Taltz zeigte außerdem Nichtunterlegenheit (vorab definierte Spanne von -12 %) gegenüber Adalimumab für ACR 50 (ITT[*Intent-to-treat*]-Analyse: Taltz 50,5 % vs. Adalimumab 46,6 %; 3,9 % Unterschied vs. Adalimumab; 95 % Konfidenzintervall [-4,3 %; 12,1 %]; PPS(*Per-Protocol-Set*)-Analyse Taltz: 52,3 %, Adalimumab: 53,1 %, Unterschied: -0,8 % [CI:-10,3 %; 8,7 %]) und Überlegenheit im Hinblick auf PASI 100 in Woche 24 (60,1 % mit Taltz vs. 46,6 % mit Adalimumab; $p = 0,001$). Dies waren die wichtigsten sekundären Endpunkte in der Studie.

Abbildung 3. Primärer Endpunkt (Gleichzeitiges Erreichen von ACR 50 & PASI 100) und wichtigste sekundäre Endpunkte (ACR 50; PASI 100) Ansprechraten Woche 0 – 24 [ITT-Population, NRI (Non-Responder Imputation)]**



**Taltz: Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: 160 mg in Woche 0, anschließend 80 mg alle 2 Wochen bis Woche 12 und danach alle 4 Wochen. Alle anderen Patienten: 160 mg in Woche 0, anschließend 80 mg alle 4 Wochen.

Adalimumab (ADA): Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: 80 mg in Woche 0, anschließend 40 mg alle 2 Wochen ab Woche 1. Alle anderen Patienten: 40 mg in Woche 0, dann 40 mg alle 2 Wochen.

Das Signifikanzniveau ist nur für vordefinierte und auf Multiplizität getestete Endpunkte angegeben.

Impfungen

In einer Studie an gesunden Probanden wurden für zwei inaktivierte Impfstoffe (Tetanus und Pneumokokken), die nach zwei Gaben von Ixekizumab (160 mg gefolgt von einer zweiten Dosis von 80 mg zwei Wochen später) verabreicht wurden, keine Sicherheitsbedenken festgestellt. Allerdings waren die Daten

betreffend Impfungen nicht ausreichend, um auf eine adäquate Immunantwort auf diese Impfstoffe nach der Verabreichung von Taltz schließen zu können.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Taltz eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer subkutanen Einzeldosis von Ixekizumab über einen Dosisbereich von 5 bis 160 mg wurden bei Patienten mit Psoriasis innerhalb von 4 bis 7 Tagen mittlere maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Die mittlere (SD, Standardabweichung) maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Ixekizumab nach einer Initialdosis von 160 mg war 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Nach der Initialdosis von 160 mg wurde mit dem 80 mg Q2W-Dosierungsschema in Woche 8 ein Steady-State erreicht. Die geschätzten mittleren (Standardabweichung) $C_{max,ss}$ und $C_{trough,ss}$ betragen 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ und 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Nach dem Wechsel vom 80 mg Q2W-Dosierungsschema auf das 80 mg Q4W-Dosierungsschema in Woche 12 würde das Steady-State nach ungefähr 10 Wochen erreicht werden. Die mittleren (Standardabweichung) geschätzten $C_{max,ss}$ und $C_{trough,ss}$ betragen 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ und 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Ixekizumab nach subkutaner Verabreichung betrug in den Analysen 54 % bis 90 %.

Verteilung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen betrug das mittlere Gesamtverteilungsvolumen im Steady-State 7,11 Liter.

Biotransformation

Ixekizumab ist ein monoklonaler Antikörper und es ist zu erwarten, dass es auf gleiche Art und Weise wie endogene Immunglobuline über die katabolen Stoffwechselwege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

In der populationspharmakokinetischen Analyse betrug die mittlere Serumclearance 0,0161 Liter pro Stunde. Die Clearance ist unabhängig von der Dosis. Nach Schätzungen in der populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Plaque-Psoriasis 13 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei subkutaner Verbreichung über einen Dosisbereich von 5 bis 160 mg stieg die Exposition (AUC) proportional.

Psoriasis-Arthritis

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Taltz, die bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen, die bei Patienten mit Plaque-Psoriasis beobachtet werden konnten. Die Bioverfügbarkeit von Taltz bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis lag im Bereich von 61-84 % auf der Basis des populationspharmakokinetischen Modells.

Ältere Patienten

Von den 4204 Plaque-Psoriasis-Patienten, die in klinischen Studien Taltz erhalten hatten, waren insgesamt 301 Personen 65 Jahre oder älter und 36 Patienten 75 Jahre oder älter. Von den 1118 Psoriasis-Arthritis-Patienten, die in klinischen Studien Taltz erhalten hatten, waren insgesamt 122 Patienten 65 Jahre oder älter und 6 Patienten 75 Jahre oder älter.

Beruhend auf populationspharmakokinetischen Analysen mit einer beschränkten Anzahl von älteren Patienten (n = 94 mit Alter \geq 65 Jahre und n = 12 mit Alter \geq 75 Jahre) war die Clearance bei älteren Patienten vergleichbar mit jenen unter 65 Jahren.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen klinisch-pharmakologischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Nieren- und Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Ixekizumab durchgeführt. Es wird erwartet, dass die renale Elimination von intaktem Ixekizumab, einem monoklonalen IgG-Antikörper, gering und von geringer Bedeutung ist; in ähnlicher Weise werden monoklonale IgG-Antikörper hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus abgebaut, und es ist zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Ixekizumab nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie und Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten für Langschwanzmakaken keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die subkutane Verabreichung von Ixekizumab an Langschwanzmakaken über einen Zeitraum von 39 Wochen in Dosen bis zu 50 mg/kg wöchentlich bedingte keine Organtoxizität oder unerwünschte Effekte auf die Immunfunktion (z. B. T-Zell-abhängige Antikörper-Reaktion und NK-Zellaktivität). Die wöchentliche subkutane Dosis von 50 mg/kg bei Affen entspricht ungefähr dem 19-fachen der 160 mg Initialdosis von Taltz und führt bei den Affen zu einer mindestens 61-fach höheren Exposition (AUC) als die angenommene mittlere Steady-State-Exposition beim Menschen bei empfohlener Dosierung.

Es wurden keine nicht-klinischen Studien zur Untersuchung des karzinogenen oder mutagenen Potenzials von Ixekizumab durchgeführt.

Bei geschlechtsreifen Langschwanzmakaken, die über einen Zeitraum von 13 Wochen eine wöchentliche subkutane Dosis von 50 mg/kg Ixekizumab erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane, Menstruationszyklen oder Spermien beobachtet.

In Studien zur Entwicklungstoxizität konnte gezeigt werden, dass Ixekizumab plazentagängig ist und im Blut der Jungtiere bis zu einem Alter von 6 Monaten vorliegt. Bei Affen, die Ixekizumab verabreicht bekamen, zeigte sich bei deren Jungtieren im Vergleich zu den zeitgleich beobachteten Kontrollen eine höhere Inzidenz von postnataler Mortalität. Dies stand in erster Linie in Zusammenhang mit einer Frühgeburt oder mit einer Vernachlässigung der Jungtiere durch die Muttertiere. Dies sind häufige Beobachtungen in Studien mit nichtmenschlichen Primaten, und sie werden als klinisch nicht relevant erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Zitronensäure (wasserfrei)
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Taltz kann ungekühlt bis zu 5 Tage bei einer Temperatur bis zu maximal 30°C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einer Klarglasspritze vom Typ I. Die Spritze ist in einem Einweg-Fertigpen eingeschlossen. Es gibt Packungsgrößen mit 1, 2 oder 3 Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung

Die Bedienungsanleitung des Fertigpens, die der Packung beigelegt ist, muss sorgfältig befolgt werden.

Der Fertigpen ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Taltz darf nicht verwendet werden, wenn Partikel sichtbar sind oder wenn die Lösung trübe und/oder deutlich braun ist.

Nach einem Einfrieren darf Taltz nicht mehr verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.