

▼ 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 einer Fertigspritze
Taltz 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 80 mg Ixekizumab in 1 ml Lösung.
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 einer Fertigspritze (Injektion)
Injektionslösung in einem Fertigpen

Klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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 Psoriasis erfahren ist.

Dosierung

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.

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht 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 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

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 (Spritze) 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 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 nicht untersucht.

Es wurden keine In-vivo-Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es gibt keine Berichte zur Rolle von IL-17 bei der Regulierung von CYP450-Enzymen. Die Bildung einiger CYP450-Enzyme ist allerdings im Verlaufe einer chronischen Entzündung durch die erhöhten Konzentrationen von Zytokinen unterdrückt. Eine entzündungshemmende Behandlung, wie mit dem IL-17A-Inhibitor Ixekizumab, könnte daher zu einer Normalisierung der CYP450-Enzym Spiegel und dadurch begleitend zu einer geringeren Exposition mit durch CYP450 metabolisierten Begleitmedikationen führen. Deshalb kann ein klinisch relevanter Effekt auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischen Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird (z. B. Warfarin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Einleitung einer Therapie mit Ixekizumab bei Patienten, die mit solchen Arzneimitteln behandelt werden, sollte daher eine therapeutische Überwachung erwogen werden.

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 (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 4204 Patienten in klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis mit Taltz behandelt. Davon erhielten 2190 Psoriasis-Patienten Taltz für mindestens ein Jahr, was umgerechnet einer Exposition von 3531 Patientenjahren entspricht.

Drei placebokontrollierte Phase-III-Studien bei Plaque-Psoriasis wurden 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).

Tabelle 1. Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien^a

Systemorganklasse		Taltz		Placebo
		Q4W (N = 1161) n (%)	Q2W (N = 1167) n (%)	(N = 791) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^b	155 (13,4)	163 (14,0)	101 (12,8)
Häufig	Tinea-Infektion	10 (0,9)	17 (1,5)	1 (0,1)
Gelegentlich	Influenza	10 (0,9)	8 (0,7)	0
	Rhinitis	10 (0,9)	9 (0,8)	0
	Orale Candidose ^c	2 (0,2)	9 (0,8)	0
	Konjunktivitis	1 (0,1)	8 (0,7)	3 (0,4)
	Phlegmone ^d	10 (0,9)	9 (0,8)	2 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gelegentlich	Neutropenie ^f	3 (0,3)	6 (0,5)	1 (0,1)
	Thrombozytopenie ^f	2 (0,2)	2 (0,2)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Häufig	Oropharyngeale Schmerzen	20 (1,7)	16 (1,4)	4 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Häufig	Übelkeit	15 (1,3)	23 (2,0)	5 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Gelegentlich	Urtikaria	6 (0,5)	10 (0,9)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ^e	150 (12,9)	196 (16,8)	26 (3,3)

^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

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

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

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

^e Reaktionen an der Injektionsstelle waren bei Personen mit einem Körpergewicht < 60 kg häufiger als bei der Gruppe mit einem Körpergewicht \geq 60 kg (25 % vs. 14 % für die kombinierten Gruppen mit Q2W und Q4W).

^f Basierend auf berichteten unerwünschten Ereignissen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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.

Laboruntersuchung auf Neutropenie und Thrombozytopenie

9 % der mit Taltz behandelten Patienten entwickelten eine Neutropenie. In den meisten Fällen lag die Neutrophilenzahl im Blut bei \geq 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.

Immunogenität

Ungefähr 9-17 % der mit dem empfohlenen Dosisschema von Taltz behandelten Patienten 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. 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

Traisengasse 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 mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht und zwar aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten. 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 Plaques-Psoriasis vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 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 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 ≥ 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)
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

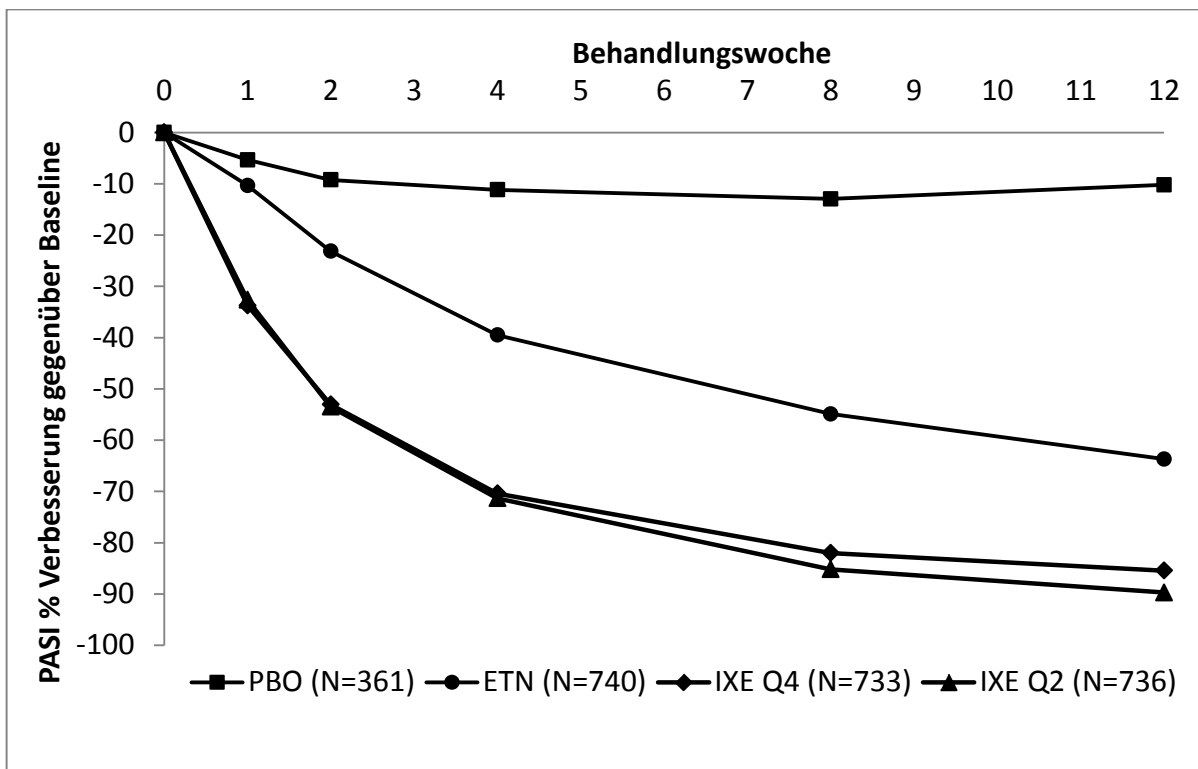
^a $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo

^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 Ansprechrates (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 ≥ 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 ≥ 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.

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

Ältere Patienten

Von den 4204 Plaque-Psoriasis-Patienten, die Taltz in klinischen Studien erhielten, waren insgesamt 301 Personen 65 Jahre oder älter und 36 Patienten 75 Jahre oder älter. Beruhend auf populations-pharmakokinetischen 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 ähnlich wie bei 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. Es gibt Packungsgrößen mit 1, 2 oder 3 Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
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/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

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

Oktober 2016

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